



**XXXI**

**Jornada  
Científica  
do Internato  
Médico**

**UNIFESO**

**ANAIS**

**ISBN: 978-85-93361-14-2**



   
@feso.unifeso  
unifeso.edu.br

**ANAIS**

**XXXI JORNADA CIENTÍFICA DO  
INTERNATO MÉDICO**

Teresópolis – RJ

2018

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – FESO**

**CONSELHO DIRETOR**

Antônio Luiz da Silva Laginestra  
**Presidente**

Jorge de Oliveira Spinelli  
**Vice-Presidente**

Luiz Fernando da Silva  
**Secretário**

Jorge Farah  
Kival Simão Arbex  
Paulo Cezar Wiertz Cordeiro  
Wilson José Fernando Vianna Pedrosa  
**Vogais**

Luis Eduardo Possidente Tostes  
**Diretor Geral**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO**

Antônio Luiz da Silva Laginestra  
**Chanceler**

Verônica Santos Albuquerque  
**Reitora**

José Feres Abido de Miranda  
**Pró-Reitor Acadêmico**

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

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

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

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

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

Michele Mendes Hiath Silva  
**Diretoria de Planejamento**

Solange Soares Diaz Horta  
**Diretoria Administrativa**

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

Carla Regina Machado Neto  
**Diretoria do Centro Educacional Serra dos Órgãos**

## **COORDENAÇÃO EDITORIAL**

João Cardoso de Castro  
Jessica Motta da Graça

## **DIAGRAMAÇÃO**

Jessica Motta da Graça

## **CAPA**

Thiago Pereira Dantas

## **COMITÊ CIENTÍFICO**

Andrea de Paiva Doczy, Andreia de Santana Silva Moreira, Carlos Pereira Nunes, Carlos Romualdo Barbosa Gama, Getúlio Menegat, Jacqueline Dias da Silva, Lorilea Chaves de Almeida, Luis Filipe da Silva Figueiredo, Manoel Antonio Gonçalves Pombo, Marcus Vinícius Raposo da Câmara, Mariana Beatriz Arcuri, Paulo Cesar de Oliviera, Simone Rodrigues e Walney Ramos de Sousa.

## **COMITÊ ORGANIZADOR**

Andrea de Paiva Doczy, Carlos Pereira Nunes, Claudia Aparecida de Oliveira, Vicente Getúlio Menegat, Jacqueline Dias da Silva, Luis Filipe Da Silva Figueiredo, Manoel Antonio Gonçalves Pombo, Marcus Vinícius Raposo da Câmara, Mariana Beatriz Arcuri, Paula Ennes e Simone Rodrigues

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

XXXI Jornada Científica do Internato Médico. Anais./ Fundação Educacional Serra dos Órgãos. --- Teresópolis: UNIFESO , 2018. 929f.

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

CDD 378.8153

# SUMÁRIO

<b>ACIDENTE OFÍDICO COM CORAL VERDADEIRA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO: UM RELATO DE CASO</b> _____	<b>11</b>
Mirela M. D. Melquíades; Carlos P. Nunes	
<b>EPIDEMIOLOGIA DAS FRATURAS EXPOSTAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS CONSTANTINO OTTAVIANO (HCTCO)- RJ</b> _____	<b>23</b>
Celso Prata Filho; Marco Antônio N. Mibielli; Sandro S. Silos	
<b>RELATO DE CASO DE TROMBOSE DE VÁLVULA MECÂNICA EM POSIÇÃO MITRAL</b>	<b>35</b>
Marina I. H. Manzolaro; Luis Felipe S. Figueiredo; Carlos Eduardo Ornelas	
<b>O USO DOS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA INJÚRIA RENAL AGUDA</b> _____	<b>47</b>
Lorena R. Teixeira; Mario C. A. Perez	
<b>TRATAMENTO ENDOVASCULAR DE ANEURISMA DE AORTA ROTO</b> _____	<b>69</b>
Fernanda M. Rios; Carlos P. Nunes	
<b>COMA MIXEDEMATOSO: RELATO DE CASO</b> _____	<b>82</b>
Bruno Grillo Monteiro; Walney Ramos de Sousa	
<b>UTILIZAÇÃO DA METFORMINA NO DIABETES GESTACIONAL</b> _____	<b>99</b>
Laila F. B. Santos; Marcus Jose do A. Vasconcellos	
<b>ESPONDILITE ANQUILOSANTE: RELATO DE CASO</b> _____	<b>114</b>
Ulisses C. Santana Souza; Walney Ramos de Sousa	
<b>RASTREAMENTO UNIVERSAL DO HIPOTIREOIDISMO DURANTE O PRÉ-NATAL</b> _	<b>127</b>
Juliana Barbosa Guimarães; Walney Ramos de Sousa	
<b>COMPLEXO DE CARNEY: UM RELATO DE CASO</b> _____	<b>139</b>
Flávia F. Marçal; Carla S. C. Figueiredo	
<b>PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE TERESÓPOLIS-RJ DE 2011 A 2016.</b> _____	<b>150</b>
Carolinne C. Alves, Margarete D. Ribeiro	
<b>CÉLULAS-TRONCO E TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA</b> _____	<b>164</b>
Lis Moura R. de Sá, Silvia L. M. Cal; Carlos P. Nunes	
<b>O USO DE TELAS NA INFÂNCIA</b> _____	<b>176</b>

Catarina Feistauer Gomes; Andréia de Santana S. Moreira

**DOSE ÚNICA DE SULFATO DE MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLÂMPRIA/ECLÂMPRIA** \_\_\_\_ 190

Taciane A. de Arruda; Marcus Jose do A. Vasconcellos

**COMPLICAÇÕES DE UM DIAGNÓSTICO TARDIO DE APENDICITE** \_\_\_\_\_ 204

Raíssa P. Francino; Luís Filipe S. Figueiredo

**SÍNDROME DE WELLENS: RELATO DE CASO** \_\_\_\_\_ 222

Ralf G. Duarte; Luciana S. N. Barros

**A IMPORTÂNCIA DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA NO DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DO GLAUCOMA CRÔNICO DE ÂNGULO ABERTO** \_\_\_\_\_ 232

Giuliano Santos Malhano; João Maria Ferreira

**FATORES PROGNÓSTICOS DE MORTALIDADE NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DE ST** \_\_\_\_\_ 242

Mariana A. L. Chaves, Carlos P. Nunes

**SÍNDROME DE PENÉLOPE: RELATO DE CASO CLÍNICO PARA O ENTENDIMENTO ACADÊMICO DA ENCEFALOPATIA COM ESTADO EPILÉPTICO DURANTE O SONO** 261

Flávia Araújo Azevedo; Andreia de Santana Silva Moreira

**MÉTODOS NÃO FARMACOLÓGICOS PARA ALÍVIO DA DOR NO TRABALHO DE PARTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA INTEGRATIVA** \_\_\_\_\_ 275

Marcela Dias Alfradique; Ana Paula V. S. Esteves.

**CUIDADOS PALIATIVOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO** \_\_\_\_\_ 285

Rony de Paula de Freitas; Mario Castro Alvarez Perez

**MANEJO ANESTÉSICO NA CURA CIRÚRGICA DE FEOCROMOCITOMA POR VIDEOLAPAROSCOPIA. RELATO DE CASO.** \_\_\_\_\_ 307

Gabrielly Soares Almeida; Andreia de Santana Silva Moreira; Guilherme Abreu de Brito

Comte de Alencar

**ACNE E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: REVISÃO DE LITERATURA** \_\_\_\_ 320

Shahira B. Frutuoso; Denise L. M. Monteiro

**IDENTIFICAÇÃO E CÁLCULO DO RISCO CARDIOVASCULAR DE FRAMINGHAM EM 30 ANOS NOS ESTUDANTES DE MEDICINA DO UNIFESO** \_\_\_\_\_ 334

Diogo Passos de Souza Santana, Flávio Eduardo Frony Morgado

**MOTIVOS DE NÃO REALIZAÇÃO DO EXAME HIV EM GESTANTES DE TERESÓPOLIS** \_\_\_\_\_ 350

Beatriz Curty Serrão; Marcus Jose do Amaral Vasconcellos

<b>PERFIS DOS TRABALHOS DE CONCLUSÃO APRESENTADOS AO CURSO DE MEDICINA DOS ANOS DE 2011 A 2017</b> _____	<b>364</b>
Vanessa C Moreira; Carlos P Nunes	
<b>TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR NA SÍNDROME DE KLIPPEL-FEIL</b> _____	<b>379</b>
Murillo Cunegatto Maçullo Braga; Ari Boulanger Scussel Junior	
<b>COMO SÃO DADAS AS INSTRUÇÕES PARA O PARTO NO PRÉ-NATAL EM TERESÓPOLIS</b> _____	<b>390</b>
Maitê Maia dos Santos Nunes; Marcus José do Amaral Vasconcellos	
<b>APRENDIZADO EM ELETROCARDIOGRAFIA ENTRE ALUNOS DA UNIFESO</b> _____	<b>402</b>
Ana Carolina Moraes; Carlos P. Nunes	
<b>CIRURGIA ABERTA VERSUS REPARO ENDOVASCULAR NOS ANEURISMAS DE AORTA ABDOMINAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> _____	<b>418</b>
João Pedro Nascimento Carvalho; Luis Claudio de Souza Motta	
<b>TRATAMENTO DE SÍFILIS COM CEFTRIAXONA E SUA EFICÁCIA NA PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA.</b> _____	<b>428</b>
Luciana Figueiredo Coelho; Cláudia Miguel Coelho	
<b>A SÍNDROME DA SOBREPOSIÇÃO ASMA-DPOC ENTIDADE NOSOLÓGICA OU MODISMO SEMÂNTICO?</b> _____	<b>441</b>
Cleber Flores Farias ; Paulo Cesar de Oliveira	
<b>TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO NA INFÂNCIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> _____	<b>452</b>
Ana Clara C. Campanati; Andréia de Santana S. Moreira	
<b>ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES NA SÍNDROME DE MARFAN</b> _____	<b>463</b>
Matheus Guideroli Dela Marta; Luís Cláudio de Souza Motta	
<b>PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE ACIDENTE COM EXPOSIÇÃO À MATERIAL BIOLÓGICO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS CONSTANTINO OTAVIANO (HCTCO) DE 2012-2016</b> _____	<b>474</b>
Cidinê Jr. G. Caldeira; Margarete D. Ribeiro; Sebastião A. Filho; Patrícia D. Ribeiro	
<b>PARACOCCIDIOIDOMICOSE: RELATO DE CASO</b> _____	<b>491</b>
Renata Cochinski, Gilson R. V. Filho	
<b>SÍNDROME DE LYNCH: ATUALIDADES NA EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO, E NO TRATAMENTO</b> _____	<b>503</b>
Giovanna M. Smolka, Luciana Vanderstein	
<b>TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE: COMPLICAÇÕES A LONGO PRAZO</b> _____	<b>524</b>

Rafaela A. Barretto; Carlos P. Nunes	
<b>ACALASIA: UM RELATO DE CASO</b> _____	<b>536</b>
Paula B Vasconcellos; Luciana Vandesteem	
<b>EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DE KINESIO TAPE SOBRE LESÕES MUSCULOESQUELÉTICAS E PERFORMANCE FUNCIONAL EM ATLETAS</b> _____	<b>548</b>
Thaís M. L. Fonseca; Luis Claudio de Souza Motta <sup>2</sup>	
<b>O PERFIL DO PACIENTE INTERNADO COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS</b> _____	<b>559</b>
Rafaela C. Rocha; Luis Filipe Figueiredo	
<b>TOXICIDADE DOS ANESTÉSICOS LOCAIS: AVANÇOS NA TERAPÊUTICA</b> _____	<b>572</b>
Luíza P. Cordeiro; Vera A. Petterse.	
<b>O USO DE PSICOESTIMULANTES POR ESTUDANTES DE MEDICINA DE UMA UNIVERSIDADE DA REGIÃO SERRANA DO RIO DE JANEIRO</b> _____	<b>587</b>
Isabele D. F. Carvalho; Andreia S. S. Moreira	
<b>AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DO TRATAMENTO DE QUELOIDES NO AMBULATÓRIO UNIFESO</b> _____	<b>597</b>
Mariana C Campos; Luciana S Pombo	
<b>BENZODIAZEPÍNICOS: SEU USO PELOS MÉDICOS RESIDENTES DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS</b> _____	<b>609</b>
Mayara de L. Bueno; Daniel P. Hernandez; Fernanda Centurião	
<b>A HISTÓRIA DA UROLOGIA A PARTIR DO JURAMENTO DE HIPÓCRATES</b> _____	<b>625</b>
Pedro H. M. Oliveira; Daniel P. Hernandez	
<b>SEPSE URINÁRIA NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA.</b> _____	<b>643</b>
Filipe Borges da Silva Leão, Flavio Eduardo Frony Morgado	
<b>EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO LCZ696 NO TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: REVISÃO SISTEMÁTICA</b> _____	<b>656</b>
Bruno Rodrigues Rosa; Luís Henrique Martins Gonçalves	
<b>EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO IPILIMUMABE NO TRATAMENTO DO MELANOMA METASTÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA</b> _____	<b>676</b>
Bruno Rodrigues Rosa; Júlia Almuiña Holmer Silva	
<b>APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO E SUAS REPERCUSSÕES CARVIOVASCULARES.</b> _____	<b>693</b>
Lucas B. Laranjeira; Carlos P. Nunes	
<b>TEMPESTADE TIREOIDIANA</b> _____	<b>708</b>

Antonio Ayrton Justino Caetano; Luciana Nogueira de Barros

**MACROANEURISMA ARTERIAL RETINIANO: MANEJO E TERAPIAS DISPONÍVEIS** 722

Phillip Cerqueira, João Maria

**PARTO DOMICILIAR: RISCOS x SEGURANÇA** \_\_\_\_\_ 733

Agnnes Lins Balieiro; Marcus Jose do A. Vasconcellos

**PREVALÊNCIA DA SÍFILIS EM GESTANTES E TRANSMISSÃO VERTICAL NA CIDADE DE TERESÓPOLIS E NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO** \_\_\_\_\_ 743

Iago Peres Teixeira; Denise L. Monteiro

**MENINGITES E ENCEFALITES DE ETIOLOGIA VIRAL** \_\_\_\_\_ 755

Almir M. R. de C. Filho; Andreia S. S. Moreira.

**TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA** \_\_\_\_\_ 767

Mariana Lima Barboza; Simone Rodrigues

**INFECÇÃO CONGÊNITA PELO CITOMEGALOVÍRUS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.** \_\_\_\_\_ 782

Simon Araújo Soares; Simone Rodrigues

**DOENÇA DE FABRY: A PROPÓSITO DE UM CASO** \_\_\_\_\_ 797

Pedro H. Q. S. Soares, Andreia de Santana Silva Moreira

**SÍNDROMES NEURO CUTÂNEAS: A PROPÓSITO DE UMA SÉRIE DE CASOS** \_\_\_\_\_ 809

Hannaiza A. S. Dias; Andreia S. S. Moreira

**ANTIVIRAL NO TRATAMENTO DA VARICELA** \_\_\_\_\_ 823

Lahis Cardoso de Castro; Simone Rodrigues

**PANCREATITE AGUDA COMO CONSEQUÊNCIA DA COLANGIOPANCREATOGRÁFIA RETROGRADA ENDOSCÓPICA** \_\_\_\_\_ 832

Luciana Silvino Marques Porto, Flávio Eduardo Frony Morgado

**O PSA NO RASTREAMENTO DO CANCER DE PROSTATA: PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES** \_\_\_\_\_ 848

Edson R. S. R. G. Brotas, Flavio Morgado

**A RADIOTERAPIA E SEU CRESCENTE PAPEL NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE ESÔFAGO** \_\_\_\_\_ 859

Júlia Tinoco dos Santos Almeida, Flavio Eduardo Frony Morgado

**ASPECTOS RELEVANTES DO ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO NO PRIMEIRO SEMESTRE DE VIDA: UMA REVISÃO NA LITERATURA** \_\_\_\_\_ 869

Delana Thisa Leão Silva; Simone Rodrigues	
<b>ANÁLISE QUALITATIVA DOS EXAMES DE NECRÓPSIA REALIZADOS NO INSTITUTO MÉDICO LEGAL TERESÓPOLIS NO ANO DE 2015.</b>	<b>880</b>
André Brandão Valois Leite; Jorge Kede.	
<b>MANEJO DO PACIENTE DIABÉTICO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA</b>	<b>889</b>
Rafael Augusto Oliveira Domingues ; Flávio Eduardo Frony Morgado	
<b>A EFICÁCIA DA CIRURGIA BARIÁTRICA PARA REMISSÃO DA DIABETES TIPO 2 EM PACIENTES OBESOS</b>	<b>904</b>
Tallys V. S. H. Moraes, Flávio Morgado	
<b>O USO DO CANABIDIOL NA TERAPIA ANTICONVULSIVANTE</b>	<b>916</b>
Juliana Marques Nunes; Andreia de Santana Silva Moreira	
<b>A CIRURGIA DE LA TORRE E ORTEGA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG</b>	<b>931</b>
Ivie L. Vieira; Daniel P. Hernandez	
<b>ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E COMPLICAÇÕES DO CERATOCONE: UMA REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>942</b>
Túlio Siano Rossini; Agnes Bueno	
<b>DOENÇA DE KAWASAKI: REVISAO BIBLIOGRAFICA</b>	<b>952</b>
Augusto J L Costa; Andréia de Santana Silva Moreira	
<b>O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO PACIENTE COM PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>	<b>963</b>
Ramon S. Costa; Luis Cláudio de S. Motta; Denise Marangoni; Raquel C. Oliveira	
<b>NOVAS DEFINIÇÕES DE SEPSE E SUA APLICABILIDADE</b>	<b>984</b>
Yasmin P. C. Serra; Simone Rodrigues	
<b>ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DA DPOC: UMA REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>993</b>
Jaxwell Portes; Paulo Cesar de Oliveira	
<b>COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA EM GESTANTES: SUA IMPORTÂNCIA NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO</b>	<b>1008</b>
Thaís Figueiredo de Souza; Denise L. M. Monteiro	

# ACIDENTE OFÍDICO COM CORAL VERDADEIRA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO: UM RELATO DE CASO

*ACCIDENT WITH TRUE CORAL SNAKE IN STATE OF RIO DE  
JANEIRO: A Case Report*

---

*Mirela M. D. Melquiades<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>*

---

Descritores: Picada de coral; cobra coral; *Elapidae*; envenenamento por cobra coral; *Micrurus spp*; *Micrurus corallinus*.

Keywords: Coral snakebites; coral snake; *Elapidae*; coral snake envenomation; *Micrurus spp*; *Micrurus corallinus*.

## RESUMO

**Introdução:** Cerca de 5 milhões de acidentes ofídicos ocorrem por ano no mundo, sendo que desse total, 125 mil mortes são relatadas. No Brasil, de 2000 a 2016 houve um total de 443.912 acidentes ofídicos, com uma incidência de 12,7 a cada 100.000 habitantes. Os acidentes ofídicos com cobra coral são responsáveis por cerca de 1-2% do total de picadas de cobra no Brasil

**Objetivos:** Relatar um caso de envenenamento por *Micrurus corallinus* no serviço do HCTCO e revisar sobre o assunto. **Métodos:** O relato de caso foi adquirido por meio de entrevista com o paciente e para a discussão foi feita pesquisa em banco de dados MedLine, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e SciELO. **Descrição do caso:** Paciente masculino, 29 anos, picado em mão esquerda por cobra da espécie *Micrurus corallinus* deu entrada no serviço com ptose palpebral à esquerda, diplopia e confusão mental e dor no membro acometido. Foi realizado o tratamento com soro elapídico. Paciente evoluiu com melhora e recebeu alta curado. **Discussão:** O veneno elapídico é principalmente neurotóxico, mas também causa efeitos hemorrágicos, hemolíticos, nefrotóxicos e miotóxicos. O veneno da *Micrurus corallinus* é um dos mais letais e venenosos das espécies de *Micrurus spp*. no Brasil. Os sintomas podem ser graves ou leves e podem se apresentar imediatamente após o acidente ofídico ou surgirem após horas do ocorrido. O tratamento é realizado com soro antielapídico e o

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. <sup>2</sup> Professor do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

prognóstico é bom se o quadro for abordado rapidamente. **Conclusão:** O acidente com cobra coral verdadeira é raro e potencialmente grave, devendo ser abordado rapidamente de forma correta. A prevenção com equipamentos de proteção individual é imprescindível

## **ABSTRACT**

**Background:** About 5 million snakebites occur annually in the world, of which 125,000 are reported. In Brazil, from 2000 to 2016 there were a total of 443 912 ophidian accidents, with an incidence of 12.7 per 100,000 inhabitants. **Aims:** To report a case of poisoning by *Micrurus corallinus* in the HCTCO service and to make a review about elapidic accidents. **Methods:** The case report was acquired through an interview with the patient and for the discussion was done research in database MedLine, PubMed, LILACS, Google Scholar and SciELO. **Case report:** A 29-year-old male patient, was bitten in the left hand by a snake of the species *Micrurus corallinus*, came into Emergency Room with palpebral ptosis on the left eye, diplopia and mental confusion and pain in the affected limb. Treatment with elapid serum was performed. Patient evolved with improvement and was discharged without sequels. **Discussion:** Elapidic venom is mainly neurotoxic, but also causes haemorrhagic, hemolytic, nephrotoxic and myotoxic effects. The venom of *Micrurus corallinus* is one of the most lethal and poisonous of the species of *Micrurus spp.* in Brazil. Symptoms can be severe or mild and may occur immediately after the snake accident or appear after hours. The treatment is performed with antielapid serum and the prognosis is good if the condition is approached quickly. **Conclusion:** We conclude that the true coral snake accident is rare and potentially serious and should be treated quickly. Prevention with personal protective equipment is essential.

## **INTRODUÇÃO**

Cerca de 5 milhões de acidentes ofídicos ocorrem por ano no mundo, sendo que desse total, 125 mil mortes são relatadas<sup>1</sup>. Existem vários tipos de serpentes, sendo que as cobras corais tem como habitat a América do Norte (menos de 100 picadas por ano), a América Central (menos que 1-2% do total das picadas de cobra) e a América do Sul (2 picadas por ano na Argentina)<sup>2</sup>. No Brasil, de 2000 a 2016, houve um total de 443.912 acidentes ofídicos, com uma incidência de 12,7 a cada 100.000 habitantes. O número de óbitos desse total

foi de 1.815<sup>3</sup>.

Os acidentes ofídicos com cobra coral são responsáveis por cerca de 1-2% do total de picadas de cobra no Brasil<sup>2</sup>. A espécie *Micrurus corallinus* é popularmente conhecida como cobra coral verdadeira, gênero *Micrurus spp.*, família *Elapidae*, é uma das mais comuns do gênero no Brasil. Existem no total 18 espécies do gênero *Micrurus spp* distribuídas por todo território nacional. A cobra coral geralmente habita locais subterrâneos, tem hábitos noturnos, porte médio ou pequeno, com anéis coloridos de preto, branco e vermelho por toda sua extensão, dentição proteróglifa (dentes de comprimento curto localizados na região anterior do maxilar), abertura de boca limitada e descritas como não agressivas<sup>4-6</sup>. Existem cobras descritas como falsas corais, que mimetizam a coloração da *Micrurus corallinus*, mas não são venenosas. São dos gêneros *Simophis*, *Liophis*, *Pliocercus*, *Oxyrhopus*, dentre outros<sup>7</sup>.

Foram descritos 36 casos de acidentes com coral verdadeira de 1865 a 2014 no Brasil, demonstrando que esses acidentes ofídicos são os menos comuns. Em primeiro estão os acidente botrópicos e em segundo os crotálicos. Porém, os acidentes elapídicos são considerados os mais graves, pelo potencial de causar insuficiência respiratória e levarem o paciente a óbito. É importante ressaltar que a epidemiologia desses acidentes é incerta pelo fato de existirem as espécies escritas como falsas corais e nem sempre os pacientes trazerem consigo o espécime que causou o acidente<sup>7,8</sup>.

## **OBJETIVOS**

O objetivo primário deste trabalho é relatar o caso de um envenenamento por *Micrurus corallinus* no estado do Rio de Janeiro que foi abordado de forma eficaz e resultou na cura do paciente. O objetivo secundário é revisar os principais aspectos dos acidentes elapídicos, suas manifestações clínicas, protocolos de tratamento e prevenção.

## **MÉTODOS**

Este trabalho usou como fonte o relato do paciente, revisão do prontuário e revisão da literatura. Os bancos de dados pesquisados foram PubMed, Lilacs, MedLine, Scielo e Google Acadêmico. Um livro texto<sup>1</sup> sobre doenças infectocontagiosas também foi utilizado, assim como um Manual sobre diagnóstico<sup>9</sup> e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. A revisão da

literatura foi realizada por meio de sistemas de busca na área médica nacional e internacional como MedLine, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e SciELO. Foram separados 35 artigos e 26 foram selecionados. Foram excluídos nove artigos que não a mesma espécie de cobra. Foram adotados os seguintes descritores: Picada de coral; cobra coral; *Elapidae*; envenenamento por cobra coral; *Micrurus spp*; *Micrurus coralinus*.

## RELATO DE CASO

BMS, sexo masculino, 29 anos, branco, mecânico, proveniente de Santo Aleixo, RJ. Foi picado por uma cobra da espécie *Micrurus corallinus* na mão esquerda, entre o segundo e terceiro quirodáctilos. A lesão continha a marca das glifas.

Após 6 horas de ter sido picado, foi encaminhado para internação no serviço do Hospital das Clínicas Constantino Ottaviano (HCTCO) por volta de meia noite do dia 17 ao hospital, com o animal que o picou em mãos (vide figura 1 e 2)



Figuras 1 e 2: Espécime de *Micrurus corallinus* levado ao serviço do HCTCO pelo paciente

Inicialmente, paciente queixou-se de dor em mão esquerda que irradiou para todo membro superior esquerdo, dispnéia e disfagia. Apresentou ptose palpebral à esquerda, diplopia e confusão mental.

Ao exame físico, verificou-se pressão sistólica de 110 mmHg e diastólica de 70 mmHg, com frequência cardíaca de 85 bpm; dor em palpação profunda de hipogástrio; edema em panturrilhas; lesão localizada em mão esquerda entre segundo e terceiro quirodáctilos que apresentava-se edemaciada

Como tratamento, até a chegada do soro elapídico na unidade, foi

realizada hidratação vigorosa com 3000 mL de volume, prometazina intramuscular, hidrocortisona intravenosa, dipirona intravenosa e metoclopramida intravenosa. Foi solicitado soro elapídico no total de 10 ampolas. Foi colhido laboratório da admissão (tab. 01).

Leucócitos	16000	Linfócitos	20	CHCM	33.3
Basófilos	0	Monócitos	3	RDW	13.2
Eosinófilos	0	Hemácias	5.13	Plaquetas	221000
Mielócitos	0	Hemoglobina	15.1	Sódio	139
Metamielócitos	0	Hematócrito	45.3	Potássio	4.4
Bastões	4	VCM	88.4	TAP-INR	15/100 - 1.00
Segmentados	73	HCM	29.4	PTT	36"

Tabela 1: Laboratório da admissão do dia 16 de setembro.

Após 12 horas, paciente se encontrava assintomático, sem queixas álgicas, tendo recebido alta após três dias com total regressão dos sintomas.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo paciente e submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Unifeso.

## DISCUSSÃO

### Epidemiologia

Os acidentes elapídicos são os mais raros dos acidentes ofídicos no Brasil<sup>7</sup>. A diversidade de espécies desse gênero no Brasil é alta e pode aumentar com o decorrer dos anos pela urbanização do país, com seres humanos ocupando espaços que antes eram florestas<sup>8</sup>. O Ministério da Saúde preconiza que, se o paciente veio a apresentar sintomas, ele é considerado potencialmente grave<sup>9</sup>.

A picada da coral nem sempre é venenosa. Pelas limitações do ângulo de abertura de boca e curto comprimento dos dentes, ela pode não conseguir inocular o veneno e dar uma “mordida seca”. Em alguns casos, a vítima descreve um movimento mastigatório ou a cobra precisa ser retirada (pois ela ficou presa à vítima) e o animal tem tempo para conseguir inocular o veneno de forma eficaz. Alguns relatos descrevem que a sensação de retirar o animal do paciente é a mesma de abrir um fecho de velcro. As marcas das glifas da cobra geralmente

não apresentam sangramento exuberante e a ausência destas marca não exclui a possibilidade de envenenamento <sup>6,10</sup>. No caso do paciente BMS, a cobra apenas o picou sem relato de movimento mastigatório, mas foi suficiente para que o veneno fosse inoculado.

### **Patogenia**

O veneno elapídico é principalmente neurotóxico, mas também causa efeitos hemorrágicos, hemolíticos, nefrotóxicos e miotóxicos <sup>6,7,11</sup>. O veneno da *Micrurus corallinus* é um dos mais letais e venenosos das espécies de *Micrurus spp.* no Brasil e quanto maior a cobra, maior a quantidade de veneno que ela pode inocular <sup>8,12</sup>. Os sintomas podem ser graves ou leves e podem se apresentar imediatamente após o acidente ofídico ou surgirem após horas do ocorrido <sup>10</sup>.

Os efeitos neurotóxicos são os mais graves e os mais importantes <sup>7</sup>. O mecanismo de ação do veneno da *Micrurus corallinus* se divide em pré sináptico e pós-sináptico <sup>1,7,12-15</sup>. O veneno é composto por várias substâncias, sendo que as principais são fosfolipase A<sub>2</sub> e 3FTx. A fosfolipase A<sub>2</sub> é responsável pelo bloqueio pré-sináptico, se acopla à membrana plasmática dos neurônios e participa das reações de catalisação que culminam em bloquear a liberação de acetilcolina <sup>1,17-19</sup>. Já o mecanismo pós-sináptico é exercido pelas 3FTx (toxinas de três dedos) que agem na placa motora e bloqueia a ligação da acetilcolina com seu receptor, atuando como curares <sup>1,17,19</sup>.

Existem outras substâncias isoladas em laboratório no veneno da *Micrurus corallinus* que não tem efeitos totalmente comprovados in vivo, mas que podem fazer parte do seu mecanismo de ação. Os peptídeos natriuréticos por exemplo participam da regulação da homeostase do organismo e são produzidos no coração e no cérebro. Já foram isolados no veneno da *Micrurus corallinus* e podem atuar como toxinas, aumentando o volume e o sódio urinário em ratos, efeitos ainda não descritos em seres humanos. Esses peptídeos podem ainda auxiliar na difusão do veneno pelo organismo <sup>18,20</sup>.

As lecitinas tipo C são outras substâncias que podem influenciar na formação do trombo e agregação das plaquetas. As L-aminoácido oxidases também parecem atuar nas plaquetas, mas de forma a bloquear sua agregação. As moléculas descritas como inibidores Kunitz tem um componente neurotóxico e agem aumentando os níveis de acetilcolina e outros neurotransmissores.

Veficolinas são descritas e podem atuar estimulando a função inata do sistema imunológico. Metaloproteinasas, serina proteases, família de fatores neurotróficos e outras proteínas com atividades enzimáticas também foram descritas, mas a suas funções ainda não são completamente compreendidas<sup>12,18,21</sup>.

### **Quadro Clínico**

Sob a ação dessas toxinas, o paciente apresenta sintomas neurológicos como ptose palpebral, diplopia, flacidez dos músculos da face, oftalmoplegia, disfagia, confusão mental, dispneia. Esse conjunto de sinais é denominado fácies miastênica<sup>1,7,9,17</sup>. Os sinais podem ser precoces ou serem tardios. Existem relatos na literatura de casos que apresentaram sintomas neurotóxicos apenas com 14h<sup>7,10</sup>. O paciente apresentou ptose palpebral, diplopia e dispnéia de maneira precoce.

Outros sintomas que o paciente do quadro não apresentou, mas que podem surgir são fraqueza muscular generalizada com dificuldade em se colocar na posição supina para deambulação que pode evoluir para paralisia generalizada, salivação, disfagia, parestesias, fasciculações, disfonia, estridor, sudorese, inabilidade de se manter em posição supina, todos explicados pelo efeito neurotóxico do veneno<sup>7,19</sup>.

A dispnéia pode apenas se apresentar como uma simples taquipnéia ou pode ser ameaçadora à vida, com o paciente necessitando de intubação orotraqueal e ventilação mecânica pela paralisação dos músculos respiratórios<sup>1,4,7,10,17</sup>. Felizmente, o paciente em questão relatou apenas dispnéia leve que não evoluiu para um quadro mais grave.

O local da picada geralmente apresenta as marcas da glifa da cobra, mas pode haver envenenamento sem marca e a região não costuma apresentar sangramento profuso nem evolui para ulceração. A dor costuma ser importante e pode haver também parestesia e perda de sensibilidade na região acometida. Epidemiologicamente, as regiões mais acometidas são membros superiores e inferiores e os pacientes mais acometidos são do sexo masculino<sup>1,7,10</sup>. O caso relatado também está em consonância com a literatura.

A dor abdominal à palpação pode ser explicada pela miotoxicidade, acarretando mialgia generalizada, embora este componente não seja tão notável no veneno da *Micrurus corallinus*, em comparação com outras espécies de

*Micrurus spp*, mas os níveis de creatino kinase podem aumentar <sup>4,6,7,11,23-25</sup>.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico do envenenamento por *Micrurus corallinus* é feito a partir da história clínica e dos dados epidemiológicos. O paciente também é orientado a trazer a espécie que o picou, se for possível fazê-lo sem que haja mais dano. Existem kits de detecção por ELISA dos venenos de cobra, no caso de acidentes no qual a espécie não foi identificada, o que resolveria esse dilema. Infelizmente essa forma de diagnóstico ainda não é uma medida prática adotada. O diagnóstico diferencial desse quadro é com botulismo e Síndrome de Miller-Fisher <sup>6,7,19</sup>.

## **Tratamento**

O tratamento não específico é feito com medidas gerais, como hidratação, suporte ventilatório (se necessário) e há relatos de casos que fizeram uso de neostigmina. Esse fármaco é um anticolinesterásico com a função de inibir a degradação de acetilcolina pela colinesterase, deixando a acetilcolina na fenda sináptica para gerar impulso nervoso. Na maioria dos relatos de caso em que essa droga foi usada, houve benefício para o paciente e melhora da força muscular. A atropina deve ser prescrita antes de iniciar a neostigmina para que não haja bradicardia e hipersecreção. Outra medida não específica é o uso do torniquete, que é controverso e deve ser evitado, pois não foram comprovados benefícios. Os exames complementares devem ser solicitados de acordo com o quadro clínico e a nesse <sup>1,4-9,28</sup>.

O tratamento específico é feito com o soro antielapídico. O protocolo de administração do soro foi revisado em 2014 pelo Ministério da Saúde, visando o uso racional do mesmo. Ele é produzido por algumas instituições do país, a partir da purificação do plasma de cavalos imunizados com o veneno de *Micrurus corallinus* e *Micrurus frontalis* e possui algumas limitações, como não imunizar todas as espécies existentes no Brasil e a dificuldade em manter as cobras corais em cativeiro, o que diminui a quantidade de veneno usada para fazer o soro. Há estudos demonstrando maneiras de produzir o soro antielapídico a partir de proteínas recombinantes da cobra coral que poderiam ser uma solução para esse problema. Como pudemos perceber, o paciente BMS ficou internado até a chegada do soro na unidade, o que demonstra a dificuldade de distribuição do

soro 1,7,9,19,29-31

Para o tratamento, os pacientes podem ser classificados de acordo com o espectro de gravidade da doença. Aqueles considerados com envenenamento leve cursam apenas com algumas manifestações neurológicas e locais, como dor e parestesia. Estes devem receber apenas analgésicos e devem ser internados para observação clínica por pelo menos 24 horas, já que eles podem evoluir e se tornarem graves <sup>7,19</sup>.

Os pacientes classificados como envenenamento moderado apresentam sinais neurológicos como fácies miastênica e queda da força muscular. Como tratamento, esses pacientes devem receber cinco ampolas de soro antielapídico e a analgesia de acordo com a necessidade do paciente. O soro é administrado na via intravenosa e não deve ser administrado de forma rápida, a infusão deve durar de 20 a 40 minutos, pode ser diluído em soro fisiológico ou glicosado <sup>7,19</sup>.

Os pacientes considerados graves, como o paciente do caso relatado, apresentam sinais neurológicos mais importantes de fraqueza muscular, disfagia, dispneia, podendo evoluir para paralisia total se não for abordado rapidamente. Esses pacientes precisam do tratamento de suporte, atropina, neostigmina e o soro antielapídico deve ser oferecido na dose de 10 ampolas, administrado da mesma maneira que para o paciente classificado como moderado <sup>7,19</sup>.

O soro antielapídico se associa a muitas reações adversas como coceira, urticária e até mesmo anafilaxia. Pode ser feita a administração de prometazina ou hidrocortisona para prevenir desfechos graves. Casos descritos na Flórida fizeram o teste com inoculação do soro equino na pele antes de administrarem o soro antielapídico, embora um teste negativo não exclua a possibilidade de anafilaxia <sup>1,6,10</sup>.

O prognóstico é bom, mesmo para casos graves. Como pudemos observar, o paciente BMS recebeu alta para casa sem sequelas. Pacientes que usam torniquetes ou demoram a procurar atendimento médico apresentam desfechos desfavoráveis. É importante ressaltar que todo acidente ofídico deve ser notificado. A prevenção dos acidentes ofídicos é com a orientação de não manipular cobras, evitar locais que sejam habitat característicos desses animais e usar equipamentos de proteção individual quando for necessário fazer alguma atividade arriscada <sup>4,10,19,31</sup>.

## CONCLUSÃO

Os autores concluem que o acidente ofídico com coral verdadeira é raro e potencialmente grave. Ressalta-se que o veneno da coral verdadeira possui efeitos miotóxicos, neurotóxicos, nefrotóxicos, respiratórios, dentre outras complicações e pode ser fatal se não abordado rapidamente. Destaca-se também a importância do paciente trazer consigo o animal que o picou para solicitar o soro anti-elapídico, pois o tratamento é altamente eficaz. A prevenção do acidente ofídico é feita com orientações gerais e com equipamentos de proteção individual.

## REFERÊNCIAS

1. Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 2015.
2. Up to Date [homepage na internet]. Evaluation and management of coral snakebites [acesso em 21 de outubro de 2017]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-coral-snakebites?source=search\\_result&search=snakebite+micrurus+corallinus&selectedTitle=1~39](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-coral-snakebites?source=search_result&search=snakebite+micrurus+corallinus&selectedTitle=1~39)
3. Portal da Saúde [homepage na internet]. Situação epidemiológica - Dados [acesso em 21 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/1025-secretaria-s/vigilancia-de-a-a-z/animais-peconhentos-serpentes/l2-animais-peconhentos-serpentes/13712-situacao-epidemiologica-dados>
4. Pinho FMO, Pereira ID. Ofidismo. Rev Ass Med Brasil. 2001;47(1): 24-9
5. Pardal PPO, Pardal JSO, Gadelha MAC, Rodrigues LS, Feitosa DT, Prudente ALC et al. Envenomation by *Micrurus* coral snakes in the brazilian amazon region: report of two cases. Rev Inst Med Trop. 2010; 52(6): 333-7.
6. Bucarechi F, Hyslop S, Vieira RJ, Toledo AS, Madureira PR, Capitani EM. Bites by coral snakes (*Micrurus spp.*) in Campinas, State of São Paulo, Southeastern Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2006 Maio - Jun; 48(3): 141-5
7. Bucarechi F, Capitani EM, Vieira RJ, Rodrigues CK, Zannin M, Silva NJ Jr et al. Coral snake bites (*Micrurus spp.*) in Brazil: a review of literature reports. Clinical Toxicology [periódicos na internet] 2016 Fev [acesso em 29 set 2017]. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2015.1135337>
8. Carvalho AV, David CF, Pessoa AM, Silva NJ Jr. Um estudo do rendimento do veneno de cobras corais brasileiras e seu uso na avaliação do soro antielapídico. Sci Med. 2014; 24(2): 142-9
9. Ministério da Saúde (BR), Fundação Nacional de Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 22ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

10. Kitchens CS, Van Mierop LHS. Envenomation by the Eastern Coral Snake (*Micrurus fulvius fulvius*). A Study of 39 victims. JAMA. 1987 Set;258(12): 1615-8.
11. Gutiérrez JM, Rojas G, Silva NJ Jr, Núñez J. Experimental myonecrosis induced by the venoms of South America *Micrurus* (Coral snakes). 1992;30(10): 1299-1302.
12. Tanaka, GD, Furtado MFD, Portaro FCV, Sant'Anna OA, Tambourgi DV. Diversity of *Micrurus* snake species related to their venom toxic effects and the prospective of antivenom neutralization. PLoS Negl Trop Dis. 2010 Mar;4(3): 1-12
13. Moreira KG, Prates MV, Andrade FAC, Silva LP, Beirão PSL, Kushmerick et al. Frontoxins, three-finger toxins from *Micrurus frontalis* venom, decrease miniature endplate potential amplitude at frog neuromuscular junction. Toxicon 2010;56: 55-63
14. Belo CAD, Leite GB, Toyama MH, Marangoni S, Corrado AP, Fontana MD. Pharmacological and structural characteriation of anovel phospholipase A<sub>2</sub> from *Micrurus dumerilii carinicauda* venom. Toxicon 2005;46: 736-50
15. Coelho LK, Silva E, Esposito C, Zanin M. Clinical features and treatment of Elapidae bites: report of three cases. Hum Exp Toxicol 1992;11: 135-7.
16. Brazil OV. Coral snake venoms: mode of action and pathophysiology of experimental envenomation. Rev Inst Med Trop 1987 Maio-Jun;29(3): 119-26
17. Oliveira UC, Assui A, Silva ARBP, Oliveira JS, Ho PL. Cloning and characterization of a basic phospholipase A<sub>2</sub> homologue from *Micrurus corallinus* (coral snake) venom gland. Toxicon 2003;42: 249-55.
18. Leão LI, Ho PL, Junqueira-de-Azevedo ILM. Transcriptomic basis for an antiserum against *Micrurus corallinus* (coral snake) venom. BMC Genomics 2009;10: 112-26.
19. Ministério da Saúde (BR) [homepage na internet]. Protocolo clínico da utilização do soro antielapídico [acesso em 27 out 2017]. Disponível em:<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/13/Protocolo-clinico---Acidente-por-serpente-da-fam--lia-Elapidae.pdf>
20. Ho PL, Soares MB, Maack T, Gimenez I, Puerto G, Furtado MFD et al. Cloning of an unusual natriuretic peptide from the South American coral snake *Micrurus corallinus*. Eur J Biochem. 1997;250: 144-9.
21. Cecchini AL, Marcussi S, Silveira LB, Borja-Oliveira CR, Rodrigues Simioni L, Amara S. et al. Biological and enzymatic activities of *Micrurus spp* (Coral snake venoms). Comp Biochem Physiol Part A. 2005;140: 125-34.
22. Castro KL, Duarte CG, Ramos HR, Avila RAM, Schneider FS, Oliveira D. et al. Identification and characterization of B-cell epitopes of 3FTx and PLA<sub>2</sub> toxins from *Micrurus corallinus* snake venom. Toxicon 2015;93: 51-60.
23. Roodt AR, Lago NR, Stock RP. Myotoxicity and nephrotoxicity by *Micrurus* venoms in experimental envenomation. Toxicon 2015;59: 356-64.
24. Nishioka SA, Silveira PVP, Menzes LB. Coral snake bite and severe local pain. Ann Trop Med Parasitol. 1993;87(4): 429-31.
25. Corrêa-Netto C, Junqueira-de-Azevedo ILM, Silva DA, Ho PL, Leitão-

deAraújo, Alves MLA et al. Snake venomomics and venom gland transcriptomic analysis of Brazilian coral snakes, *Micrurus altirostis* and *M. corallinus*. J Proteomics. 2011 Ago;74(9): 1795-809.

26. Brazil OV, Vieira RJ. Neostigmine in the treatment of snake accidents caused by *Micrurus frontalis*: report of two cases. Rev Inst Med Trop 1995 Jan-Fev;38(1): 61-7.

27. Ramos HR, Junqueira-de-Azevedo ILM, Novo JB, Castro K, Duarte CG, Machado-de-Ávila RA et al. A Heterologous multiepitope DNA Prime/Recombinant Protein Boost immunisation strategy for the development of an antiserum against *Micrurus corallinus* (coral snake) venom. PLoS Negl Trop Dis. 2016 Mar;10(3): 1-19.

28. Silva ARBP, Yamagushi IK, Morais JF, Higashi HG, Raw I, Ho PL et al. Cross reactivity of different specific *Micrurus* antivenom sera with homologous and heterologous snake venoms. Toxicon 2001;39: 949-53.

29. Vidal BPC, Nascimento ES, Pessoa AM, Silva NJ Jr. Reconhecimento de frações do veneno de cobras corais brasileiras pelo soro antielapídico. Sci Med. 2015;25(3): 1-6.

30. Pinho FMO, Oliveira ES, Faleiros F. Acidente ofídico no estado de Goiás. Rev Assoc Med Bras. 2004;50(1): 93-6.

31. Sasaki J, Khalil PA, Chegondi M, Raszynski A, Meyer KG, Totapally BR. Coral snake bites and envenomation in children. Pediatr Emerg Care. 2014;30(4): 262-5

# EPIDEMIOLOGIA DAS FRATURAS EXPOSTAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS CONSTANTINO OTTAVIANO (HCTCO) - RJ

*EPIDEMIOLOGY OF EXPOSED FRACTURES IN THE CLINIC  
HOSPITAL OF TERESÓPOLIS –RJ*

---

*Celso Prata Filho<sup>1</sup>; Marco Antônio N. Mibielli<sup>2</sup>; Sandro S. Silos<sup>3</sup>*

---

Descritores: Fratura Exposta; Epidemiologia; Ortopedia; Acidente automobilístico;  
Keywords: Exposed fractures; Epidemiology; Orthopedics; Auto accident;

## RESUMO

**Introdução:** A maior causa de fraturas expostas são os acidentes de trânsito, sendo os jovens mais acometidos, com maior incidência nos membros inferiores. É um grave problema de saúde pública no Brasil, levando a incapacidade de jovens economicamente ativos devido a suas sequelas. Os gastos públicos com internações por traumas, dentre estas as fraturas expostas, superam todos os outros motivos de internações em nosso país. **Objetivos:** Avaliar a incidência das fraturas expostas no serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO) no período de 2012-2016, correlacionando com os tipos de trauma, idade, sexo, profissão e seguimento acometido. **Metodologia:** Levantamento dos prontuários hospitalares do período de internação no serviço de Ortopedia e Traumatologia do HCTCO, dos pacientes acometidos com fraturas expostas. **Resultados:** Foram analisados 574 prontuários, sendo que destes, apenas 354 continham as informações necessárias para realização do trabalho. **Conclusão:** As lesões coincidem com o âmbito nacional, o que nos leva a crer que as medidas preventivas são realmente indispensáveis.

---

<sup>11</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. 2. Professor(a) Titular do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. 3. Professor(a) Adjunto do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

## ABSTRACT

**Introduction:** The most cause of open fractures are car accidents, being young people more affected, with higher incidence in the lower limbs. It's a serious public health problem in Brazil, leading to inability to economically active young people due to their sequels. The public expenditure with admissions for trauma, among these the open fractures, outnumber all other reasons for hospitalizations in our country. **Objectives:** Evaluate the incidence of open fractures in orthopedics and Traumatology service of HCTCO in the 2012-2016 period, correlating with the types of trauma, age, sex, profession and affected follow-up. **Methodology:** Analysis of hospital records from the period of hospitalization at the orthopedics and Traumatology clinic of the Hospital das Clínicas Constantino Ottaviano of Teresópolis, of patients with open fractures. **Results:** We analyzed 574 records, and of these, only 354 contained the information necessary to perform the work. **Conclusion:** The lesions coincide with the nationwide, which leads us to believe that preventive measures are really indispensable.

## INTRODUÇÃO

A maior causa de fraturas expostas são os acidentes de trânsito, sendo os jovens mais acometidos, com maior incidência nos membros inferiores<sup>1</sup>. A tíbia, devido sua localização subcutânea, é o osso mais acometido em fraturas expostas<sup>2</sup>. Nos grandes centros urbanos, onde há maior número de veículos, a incidência também se eleva e, além disso, fatores como sexo masculino, indivíduos solteiros, determinam maiores índices<sup>3</sup>.

O trauma é o principal agravo que atinge a população com idade entre 0 a 39 anos, sendo um grave problema de saúde pública, levando a incapacidade de jovens economicamente ativos devido a suas sequelas. Nos Estados Unidos estima-se que são gastos em tratamentos de fraturas expostas cerca de U\$230.600 milhões anualmente<sup>4</sup>. Já no Brasil, os gastos públicos com internações por traumas, dentre estas as fraturas expostas, superam todos os outros motivos de internações<sup>5,6</sup>.

Define-se por Fratura Exposta (FE) pela ruptura da pele e tecidos moles subjacentes que se comunicam diretamente com o foco de fratura e o seu hematoma<sup>7-9</sup>. O diagnóstico de uma fratura exposta é complicado pois a comunicação com o meio externo pode se apresentar distante do foco da fratura. Sempre quando for evidenciada uma ferida no mesmo segmento da fratura deve-

se questionar uma fratura exposta<sup>7</sup>. Inicialmente é realizado pela observação da ferida no foco fraturado, porém existem situações mais complexas onde deve-se atentar a presença de gotículas de sangue ou gordura na pele em região da lesão. Já na radiografia do segmento, podemos observar a presença de enfisema subcutâneo<sup>10</sup>.

As principais consequências de uma fratura exposta são: contaminação da área lesada por bactérias extrínsecas; suscetibilidade de infecção óssea por desvascularização das partes moles e tecido ósseo; perda da função do membro por lesões irreversíveis de músculo, nervos e tendões. O prognóstico é estabelecido de acordo com a quantidade de tecido desvitalizado e o grau de contaminação bacteriana.

O sucesso do tratamento se concretiza quando é restaurado a função do membro e do paciente mais precocemente, evitando principalmente infecção que leva a consolidação viciosa, osteomielite crônica e/ou perda da função do membro.

As fraturas expostas são classificadas de modo a facilitar ao cirurgião estabelecer um prognóstico e o tratamento a ser utilizado. O sistema de classificação mais utilizado foi criado por Gustillo e Anderson e atualizado posteriormente por Gustillo, Gruninger e Davis, onde são considerados: energia cinética do trauma; tempo de exposição da fratura exposta; local onde ocorreu a fratura; e são avaliados: lesões de partes moles; configuração da fratura; grau de contaminação. (Tab. I)

## Classificação de Gustilo Anderson

<b>Tipo</b>	<b>Ferida</b>	<b>Nível de contaminação</b>	<b>Lesão de partes moles</b>	<b>Lesão óssea</b>
<b>I</b>	<b>&lt; 1 cm</b>	<b>Limpa</b>	<b>Minima</b>	<b>Simples, mínima cominuição</b>
<b>II</b>	<b>&gt; 1 cm</b>	<b>Moderada</b>	<b>Moderada, alguma lesão muscular</b>	<b>Moderada cominuição</b>
<b>III A</b>	<b>Usualmente &gt; 10 cm</b>	<b>Alta</b>	<b>Grave com esmagamento</b>	<b>Normalmente cominuta, possível cobertura do osso com partes moles</b>
<b>III B</b>	<b>Usualmente &gt; 10 cm</b>	<b>Alta</b>	<b>Perda muito grave da cobertura</b>	<b>Pobre cobertura óssea, normalmente requer cirurgia reconstrutiva de partes moles</b>
<b>III C</b>	<b>Usualmente &gt; 10 cm</b>	<b>Alta</b>	<b>Perda muito grave da cobertura e lesão vascular que exige reparação</b>	<b>Pobre cobertura óssea, normalmente requer cirurgia reconstrutiva de partes moles</b>

Tab.01: ref 02

O Grau I é gerado por trauma de baixa energia, onde a ferida possui menos de 1 cm, causada pelo osso, sendo assim uma lesão ocasionada de dentro para fora; é necessário estabelecer o local do acidente, pois em áreas com grande contaminação como fazendas, a classificação desta mesma fratura passaria a ser grau III. No Grau II as feridas são maiores que 1 cm e menores que 10 cm, geradas por traumas de energia mais alta, acompanhado de lesões em partes mole e geralmente ocasionada de fora pra dentro. O Grau III é consequente a uma lesão de alta energia, com feridas maiores que 10 cm, grande desvitalização de partes moles, com grandes desvios do eixo fisiológico do segmento e contaminação intensa. Além disso, feridas por armas de fogo fazem parte dessa classificação. O Grau III ainda é subdividido em: IIIA, onde a bainha formada pelos tecidos moles está razoavelmente preservada, possibilitando cobertura óssea; IIIB onde houve acometimento extenso de partes moles exigindo auxílio de procedimentos plásticos, como uso de retalhos, para que seja possível realizar a cobertura óssea; e IIIC, quando há grande acometimento vasculonervoso, necessitando de reparações específicas para salvar o membro<sup>7</sup>.

Na emergência, apesar de uma fratura exposta atrair a atenção do examinador, não podemos deixar de priorizar o atendimento inicial dando

enfoque a identificação de condições que coloquem em risco a vida do paciente, como vias aéreas, circulação e outros passos regimentados pelo ATLS. Curativos e imobilização do membro devem ser realizados para estabilizar o paciente, visando facilitar os primeiros socorros.

Durante a avaliação específica da fratura exposta devemos estar preparados para realizar um exame cuidadoso, não deixando de avaliar outras possíveis lesões além da exposição óssea. Faz parte do exame avaliar a função vascular, motora e sensitiva do membro acometido sem que corrija o desvio, caso presente, certificando assim que alguma alteração encontrada não seja causada pela redução da fratura. Também é aconselhado que o examinador sempre compare o membro lesado com o membro sadio.

Na condução da fratura deve-se avaliar o tempo que levará para solucionar o caso. Em situações onde o desbridamento e lavagem mecânica cirúrgica ocorram em até uma hora, pode-se simplesmente aplicar curativo estéril compressivo. Porém, se a resolução demorar mais que uma hora é aconselhável que faça irrigação da lesão com soro fisiológico estéril (1 a 2 litros) com posterior colocação do curativo estéril compressivo, afim de reduzir a contaminação da ferida. O tempo do momento da fratura até o ato cirúrgico é determinante para o prognóstico, pois até 6 horas a fratura é considerada contaminada e após esse período devemos tratá-la como infectada, neste intervalo ocorrem multiplicações bacterianas no local<sup>11,12</sup>.

O uso de antibióticos intravenosos com cobertura para germes gram positivo, gram negativo e anaeróbios, deve ser iniciado o mais precoce possível<sup>13,14</sup>. O tratamento das fraturas expostas, como da tíbia, pode ser feito com uso de hastes intramedulares, fixadores externos ou placas. Embora as hastes bloqueadas sejam mais indicadas, no Brasil ainda se utiliza como principal método a fixação externa, devido ao custo das hastes<sup>15</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Principal:**

Avaliar a incidência das fraturas expostas no serviço de ortopedia e traumatologia do HCTCO no período de 2012-2016, correlacionando com os tipos de trauma, idade, sexo, profissão, seguimento acometido e classificação.

### **Objetivo Secundário:**

Demonstrar que a incidência de fraturas expostas em nosso município,

estão diretamente relacionados com acidentes moto ciclísticos.

## **MÉTODOS**

Foi realizado estudo retrospectivo e analítico, a partir de levantamento dos prontuários hospitalares do período de internação no serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano, dos pacientes acometidos com fraturas expostas entre os anos de 2012 e 2016.

Os procedimentos acima foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do UNIFESO em 24/08/2017, sendo o estudo iniciado no mês deferido.

O trabalho foi desenvolvido através de análise do livro de cirurgia do HCTCO, onde eram identificados os procedimentos cirúrgicos relacionados as fraturas expostas. A partir do número do prontuário, nome do paciente e data da cirurgia, as informações foram passadas ao setor de arquivamento de prontuários onde foram liberados o acesso para análise.

Nos prontuários supracitados foram colhidas as seguintes informações: idade, sexo, profissão, causa do acidente, seguimento acometido e Classificação de Gustillo e Anderson. Estes dados foram tabelas em planilhas Excel®, separando-os para análise.

## **RESULTADOS**

Foram analisados 574 prontuários, sendo que destes, apenas 354 continham as informações necessárias para realização do trabalho.

A faixa etária mais acometida com fraturas expostas foi em menores de 20 anos de idade, onde foram relatados 81 casos. Os pacientes entre 21 e 30 anos totalizaram 76 casos, assim como os maiores de 50 anos. Os indivíduos entre 31 e 50 anos demonstraram o menor acometimento por fraturas expostas. (Gráfico I)

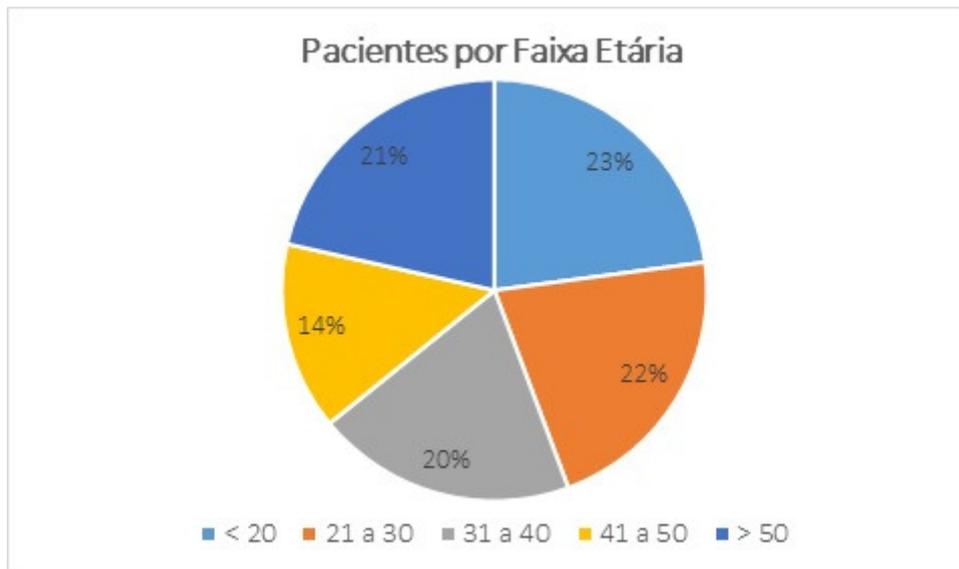


Gráfico 01

Observamos que o sexo masculino obteve maior número de fraturas expostas, com 287 casos. Em contrapartida, houveram somente 67 pacientes do sexo feminino acometidas.

Encontramos 13 (treze) tipos diferentes de causas, sendo as mais prevalentes: acidente de trabalho, moto, atropelamento e queda. Dentre estes, os acidentes com moto são os mais prevalentes (ao todo 159 casos). Seguido de queda, com 44 casos; acidente de trabalho, totalizando 36 casos; e atropelamento que somou 35 casos. Além dos motivos causais, foi elaborada uma subdivisão com os 10 (dez) segmentos acometidos por fratura, sendo a perna (independente da estrutura) o segmento mais afetado por esta lesão. (Gráfico II)

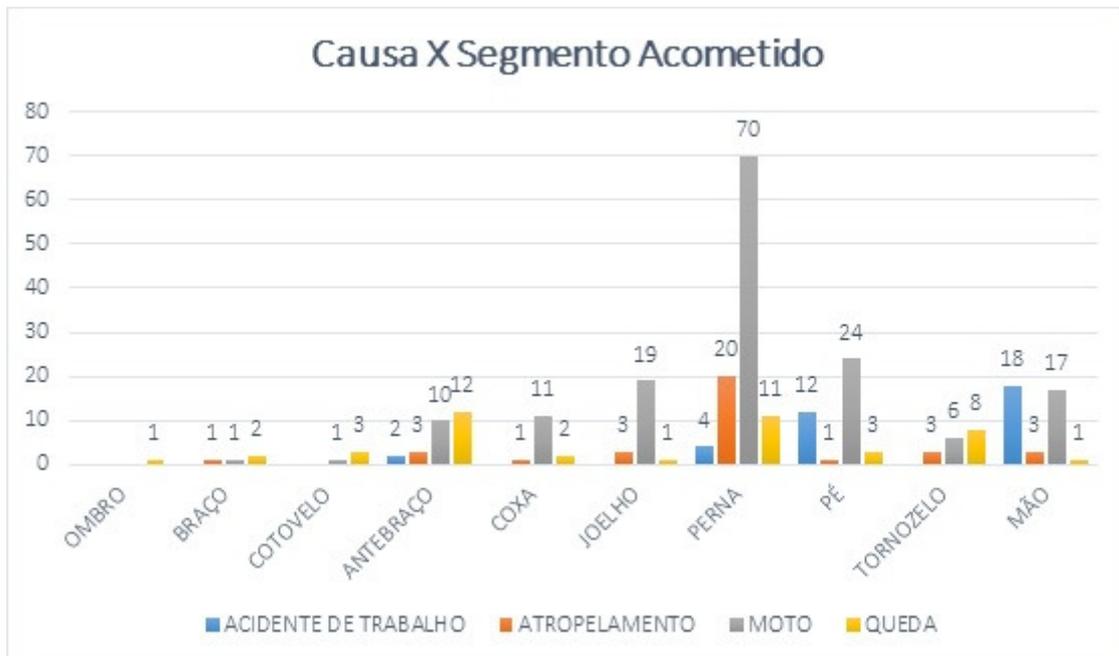


Gráfico 02

Uma parcela dos pacientes estavam classificados em métodos diferentes do utilizado no presente trabalho (Gustillo e Anderson) que, juntamente com os pacientes que não obtiveram qualquer tipo de classificação, foram agrupados como “Não Classificados”, totalizando 155 casos. Contudo, pela classificação de Gustillo e Anderson, o Grau II foi o mais encontrado (77 pacientes), em especial nos casos de acidente moto ciclísticos, já o Grau III C (mais grave) foi visto em apenas 1 paciente. Dentre os segmentos acometidos, a “Mão” apresentou-se como o mais negligenciado, onde dos 81 pacientes, 56 ficaram sem classificação, ou seja, 70% dos casos. (Gráfico III e IV)

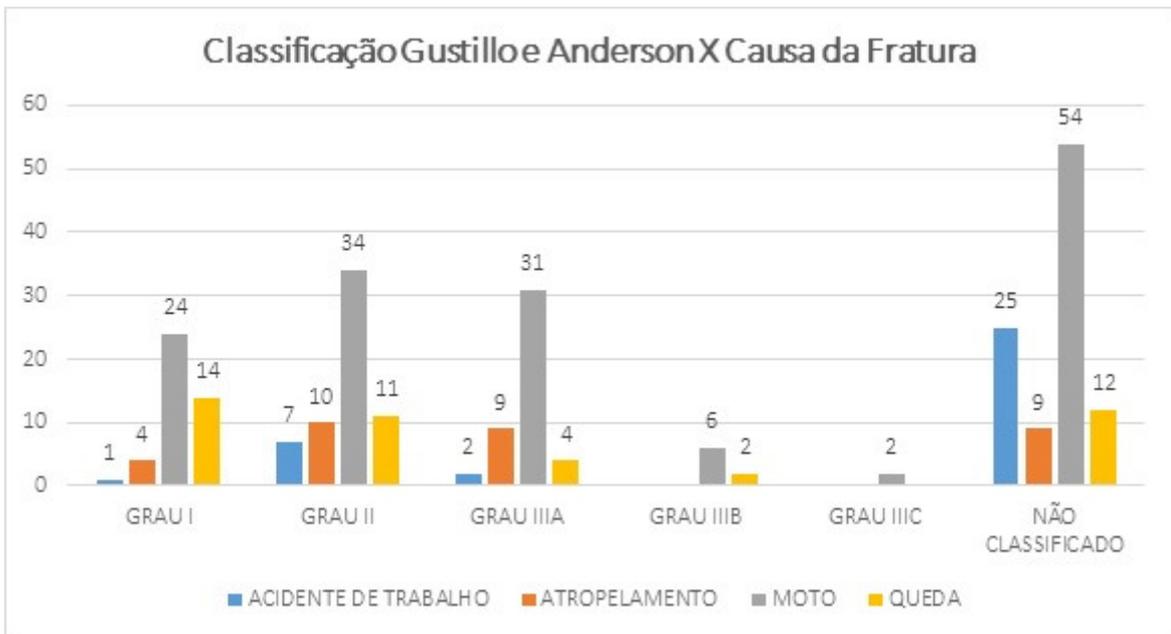


Gráfico 03.

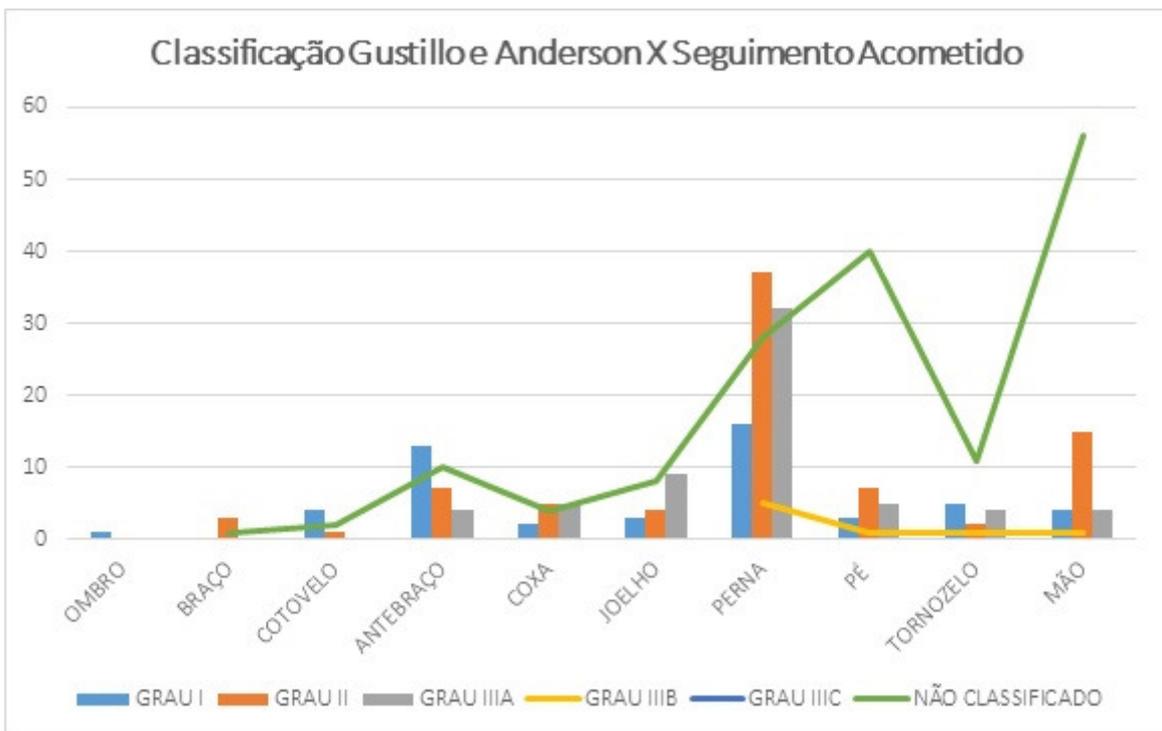


Gráfico 04.

## DISCUSSÃO

Apesar do número considerável da amostra, acreditamos que o valor real de incidência de fraturas expostas nesse período em Teresópolis seja maior, porém, muitos procedimentos podem não ter sido catalogados corretamente no livro de cirurgia.

No tópico sobre Classificação da Fratura Exposta, percebe-se que uma

grande parcela dos pacientes não foram classificados através de Gustillo e Anderson, pois alguns profissionais utilizaram o método de Classificação AO e alguns sequer classificaram os pacientes. Notadamente, pacientes com fraturas expostas em extremidades, como pé e mão, foram os mais descuidados na classificação.

Devido à grande variedade de causas, apenas 4 (quatro) tipos fizeram parte dos gráficos por serem os mais incidentes, porém todas as causas foram tabuladas em planilha Excel®. Foi confirmado, como previsto nos objetivos, que os acidentes moto ciclísticos são os mais prevalentes, independente da idade do paciente. Notou-se que os acidentes de trabalho acometem principalmente as extremidades e os profissionais que atuam com trabalhos manuais, como pedreiros e lavradores.

Ao contrário do que imaginávamos, a incidência das fraturas expostas em relação a faixa etária foi equilibrada, tendo números semelhantes em pacientes adultos jovens e maiores de 50 anos. Foi observado que o paciente de risco para fratura exposta são os adultos jovens entre 21 a 30 anos, do sexo masculino, motociclistas. Apesar do grande número de fraturas expostas em pacientes maiores de 50 anos, estes não estão relacionados com traumas automobilísticos na maioria dos casos, mas sim a queda de própria altura, sendo o sexo feminino mais comum nesses casos, onde hipóteses como osteoporose seriam uma justificativa plausível. Outra observação importante foi o número de fraturas expostas em crianças (28 casos), sendo as principais causas a queda de própria altura em crianças abaixo de 10 anos e queda de bicicleta em maiores de 10 anos.

Os dados mostrados em nosso município revelam um equilíbrio com o cenário nacional, especialmente levando em consideração o maior grupo de risco. Isso reforça a necessidade de investimentos em infraestrutura, educação, leis mais rígidas e fiscalização no trânsito. O plano de intervenção deve ser intensivo, a fim de reduzir os acidentes automobilísticos que caracterizam um grande problema de saúde pública, onde além de tirar vidas ou deixar sequelas permanentes nas vítimas, sobrecarrega o sistema de saúde, já saturado, com altos custos e assim afetando toda a população.

## **CONCLUSÃO**

De acordo com a finalidade primária deste estudo em avaliar a incidência

das Fraturas Expostas no Serviço de Ortopedia e Traumatologia, pode-se concluir que no município de Teresópolis/RJ os parâmetros de risco para estas lesões coincidem com o âmbito nacional, sendo mais acometidos os adultos jovens, do sexo masculino, em acidentes com motocicletas, lesionando principalmente as pernas, o que nos leva a crer que as medidas preventivas são realmente indispensáveis para diminuir tanto a prevalência das fraturas quanto os gastos públicos acarretados pelas internações e acompanhamento na recuperação e reabilitação destes pacientes.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Hospital das Clínicas Constantino Ottaviano – HCTCO, diretoria e demais funcionários, que foram solícitos na construção e desenvolvimento deste projeto.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Marco Antônio N. Mibielli e Prof. Sandro Santos de Silos, pelo incentivo, esforço e tempo dedicados a conclusão deste trabalho. E a todos envolvidos nesse projeto, meus agradecimentos.

## **REFERÊNCIAS**

1. Lopez CCG, Gamba MA, Matheus MCC: Significado de conviver com fixação externa por fratura exposta grau III em membros inferiores: o olhar do paciente. Rev Gaúcha Enferm. 2013;34(2):148-153;
2. SangDo P., Ahn J., Gee AO, Kuntz AF, Esterhai JL: Compartment Syndrome in Tibial Fractures. J Orthop Trauma 2009;23:514–518;
3. Paccola CAJ: Fraturas expostas. Rev Bras Ortop \_ Vol. 36, Nº 8 – Agosto, 2001;
4. Arruda LRP, Silva MAC, Malerba FG, Turíbio FM, Fernandes MC, Matsumoto MH: “Fraturas expostas: estudo epidemiológico e prospectivo”. Acta Ortop Bras. 2009; 17(6):326-30;
5. Castro RRM, Ribeiro NF, Andrade AM, Jaques BD: Perfil dos pacientes da enfermaria de ortopedia de um hospital público de Salvador-Bahia. Acta Ortop Bras. 2013;21(4):191-4;
6. Hungria JOS, Mercadante MT: Fratura exposta da diáfise da tíbia – tratamento com osteossíntese intramedular após estabilização provisória com fixador externo não transfixante. Rev bras ortop. 2013;48(6):482–490;
7. Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW: Fraturas em Adultos. Editora Manole, 3ªed. 221-261;
8. Drumond JMN, Braga GF, Cunha FM: Tratamento Primário das Fraturas Expostas. 30/09/2007. Disponível em:  
[http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1332010744019\\_Tratamento\\_Primary\\_das\\_Fraturas\\_Expostas.pdf](http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1332010744019_Tratamento_Primary_das_Fraturas_Expostas.pdf)

9. Hanciau F.: FRATURAS EXPOSTAS. 2011. Disponível em: <http://hanciau.net/arquivos/FEXPOSTA%20CLASS%20%202011.pdf>
10. Giglio PN, Cristante AF, Pécora JR, Helito CP, Lima ALLM, Silva JS: Advances in treating exposed fractures. Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition), Volume 50, Issue 2, March–April 2015, Pages 125-130;
11. Muller SS, Sardemberg T., Pereira GJC, Sadatsune T., Kimura EE, Novelli JLVB: Estudo epidemiológico, clínico e microbiológico prospectivo de pacientes portadores de fraturas expostas atendidos em hospital universitário. ACTA ORTOP BRAS 11(3) - JUL/AGO, 2003;
12. Fernandes MC, Peres LR, Queiroz Neto AC, Lima Neto JQ, Turibio FM, Matsumoto MH: Open fractures and the incidence of infection in the surgical debridement 6 hours after trauma. Acta Ortop Bras. 2015;23(1):38-42;
13. Halawi MJ, Morwood MP: Acute Management of Open Fractures: An Evidence-Based Review. November 2015. Disponível em: <https://www.healio.com/orthopedics/journals/ortho/2015-11-38-11/%7B45022439-2bf0-4753-b7d6-cbf74fb1a73d%7D/acute-management-of-open-fractures-an-evidence-based-review.pdf>
14. AM Buteera, J Byimana: Principles of Management of Open Fractures. Disponível em: <http://www.bioline.org.br/pdf?js09026>
15. Balbachevsky D, Belloti JC, Martins CVE, Fernandes HJA, Faloppa F, Reis FB: Como são tratadas as fraturas expostas da tíbia no Brasil? Estudo transversal. Acta Ortopédica Brasileira 2005, 13 (5);

# RELATO DE CASO DE TROMBOSE DE VÁLVULA MECÂNICA EM POSIÇÃO MITRAL

## CASE REPORT OF MECHANICAL VALVE THROMBOSIS IN MITRAL POSITION

---

**Marina I. H. Manzolaro<sup>1</sup>; Luis Felipe S. Figueiredo<sup>2</sup>; Carlos Eduardo Ornelas<sup>3</sup>**

---

Descritores: Próteses Valvulares Cardíacas, Trombose, Cirurgia Cardíaca, Terapia trombolítica, Anticoagulantes.

Keywords: Cardiac Valve Prosthesis, Thrombosis, Cardiac Surgery, Thrombolytic Therapy, Anticoagulants

### RESUMO

**Introdução:** A trombose de prótese valvar é uma complicação rara e com alta letalidade, e a maioria das equipes de emergência cardiológica tem pouca experiência no manejo da patologia. A clínica varia de dispnéia leve a edema agudo de pulmão. O diagnóstico e terapia rápidos estão indicados pelo risco de deterioração rápida do paciente. **Objetivos:** Relatar um caso de trombose de prótese de valva mitral que foi submetido à terapêutica conservadora e revisar sobre o assunto. **Métodos:** As informações foram obtidas por meio de entrevista com a paciente e revisão do prontuário, para a discussão foi feita pesquisa em banco de dados MedLine, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e SciELO. **Descrição do caso:** O relato de caso apresenta uma paciente de 52 anos, internada com tosse oligoprodutiva, dispneia rapidamente progressiva, taquipneia e ortopneia. Foi feito um ecocardiograma tranesofágico (ECOTE) que confirmou a trombose de prótese metálica mitral. A paciente foi submetida à terapêutica com anticoagulante associado a antiplaquetário. **Discussão:** O trabalho busca evidenciar a eficácia da terapia com anticoagulantes em casos específicos de trombose protética mitral, comparando com as outras formas de terapêutica, como trombolíticos e a cirurgia de troca valvar. **Conclusão:** Quando bem indicada, a terapia conservadora mostrou excelente resultado no relato de caso. Além disso, o trabalho evidenciou a importância da anticoagulação profilática correta para evitar este tipo de complicação.

### ABSTRACT

**Introducion:** Valve prosthesis thrombosis is a rare and highly lethal complication, and most cardiology emergency teams have little experience in the management

of the disease. The clinic ranges from mild dyspnea to acute pulmonary edema. Rapid diagnosis and therapy are indicated by the risk of rapid deterioration of the patient. **Aims:** To report a case of mitral valve prosthesis thrombosis that was submitted to conservative therapy and to review on the subject. **Methods:** The information was obtained through the interview with the patient and review of the medical record, for the discussion was done in the database MedLine, PubMed, LILACS, Google Scholar and SciELO. **Case report:** The case report presents a 52-year-old female hospitalized with oligoproductive cough, rapidly progressive dyspnoea, tachypnea and orthopnea. A transesophageal echocardiogram (ECOTE) was performed to confirm thrombosis of mitral metal prosthesis. The patient was submitted to antiplatelet-associated anticoagulant therapy. **Discussion:** The aim of this study is to demonstrate the efficacy of anticoagulant therapy in specific cases of mitral prosthetic thrombosis, compared to other forms of therapeutics, such as thrombolytics and valve replacement surgery. **Conclusions:** When well indicated, conservative therapy showed excellent outcome in the case report. In addition, the work evidenced the importance of correct prophylactic anticoagulation to avoid this type of complication.

## INTRODUÇÃO

O rápido avanço da medicina atualmente possibilita uma maior longevidade aos pacientes. Especialmente, em relação às valvopatias, o aumento da expectativa de vida da população permite procedimentos cirúrgicos repetidos, com indicações crescentes do implante de próteses valvares <sup>1,2</sup>. Os avanços no desenho e estrutura das próteses levaram a um refinamento expressivo relacionado à durabilidade e hemodinâmica <sup>3</sup>.

A trombose representa uma das complicações mais temidas nas substituições valvares, totalizando incidência de 0,2% a 6% em câmaras cardíacas esquerdas e de até 20% em próteses tricúspides. A condição predisponente mais relevante para esta patologia é a anticoagulação inadequada, encontrada em 82% dos pacientes <sup>1,3</sup>. Outros fatores de risco para o tromboembolismo valvar são episódios embólicos prévios, fibrilação atrial (FA), estado de hipercoagulabilidade, baixo débito cardíaco e posição mitral da prótese valvar, independente se é metálica ou biológica <sup>4</sup>.

A cirurgia de troca valvar é a forma de tratamento mais tradicional, entretanto, o índice de mortalidade pode ultrapassar 30% em pacientes com

insuficiência cardíaca classe funcional III e IV da *New York Heart Association* (NYHA). A trombólise hoje é uma alternativa de tratamento eficiente, principalmente quando há acometimento das câmaras cardíacas direitas. A opção mais conservadora de tratamento é a anticoagulação, terapêutica que foi utilizada na paciente do relato de caso a seguir <sup>3</sup>.

O relato de caso mostra como é complexa a escolha da terapêutica ideal para a trombose valvar, e que essa decisão deve levar em conta a localização da trombose, características do trombo e as condições clínicas do paciente.

## **OBJETIVOS**

Relatar um caso de trombose de prótese de valva mitral que foi submetido à terapêutica conservadora com anticoagulante associado a antiplaquetário, comparando-a com o tratamento cirúrgico e trombolítico.

## **MÉTODOS**

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, aos quais o paciente foi submetido, e revisão da literatura por meio de sistemas de busca na área médica nacional e internacional como MedLine, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e SciELO. Para isso foram utilizados os seguintes descritores: Próteses Valvulares Cardíacas, Trombose, Cirurgia Cardíaca, Terapia trombolítica, Anticoagulantes.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pela paciente, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Unifeso.

## **RELATO DE CASO**

M.C.S.E., 52 anos, sexo feminino, foi internada com tosse oligoprodutiva há sete dias, acompanhada de dispneia rapidamente progressiva, taquipneia e ortopneia.

Sua história médica incluía cardiopatia de etiologia valvar, com passado de três trocas valvares em posição mitral, as quais foram realizadas há 46, 22 e 12 anos. Relata cirurgia complicada na segunda troca valvar, com tempo cirúrgico aumentado e indicação de marcapasso definitivo. Apresenta atualmente prótese mecânica mitral. Possui insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe funcional II-III (NYHA). Acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEh) há 8 anos, com afasia motora e hemiparesia direita discreta residuais.

Fazia uso regular de Dabigatrana (Pradaxa), Metoprolol (Selozok), Digoxina, Losartana (Torlos), Cilostazol e Amiodarona (Ancoron).

Ao ser internada o exame físico revelou bom estado geral, murmúrio vesicular universalmente audível com crepitações em 2/3 inferiores bibasais, frequência respiratória de 24 incursões por minuto (ipm) e saturação de oxigênio (Sat O<sub>2</sub>) 96%. Sistema cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, presença de click metálico, sopro sistólico panfocal, mais intenso em foco mitral IV/VI holossistólico, ictus desviado para baixo e para esquerda, pressão venosa jugular aumentada, frequência cardíaca de 108 batimentos por minuto (bpm). Pressão arterial (PA): 110x70 mmHg.

Fez um ECOTE que evidenciou prótese metálica mitral com estenose grave e imagem sugestiva de trombose associada, hipertensão arterial pulmonar grave, átrio esquerdo severamente dilatado, ventrículo direito dilatado e hipocontrátil, ventrículo esquerdo com função sistólica levemente deprimida e insuficiência tricúspide de grau moderado.

Esse novo achado, trombose de prótese metálica, gerou grande dúvida sobre qual conduta seria a ideal para a paciente, a trombólise ou anticoagulação.

As equipes de cardiologia e neurologia decidiram em conjunto pela conduta mais conservadora de anticoagular a paciente utilizando enoxaparina (Clexane) em dose terapêutica associada ao Ácido acetilsalicílico (AAS). A possibilidade de trombólise foi descartada devido à melhora hemodinâmica e ecocardiográfica, e também pela TC de crânio ter demonstrado extensa área de encefalomalácea em território de ACME.

Após dezoito dias de anticoagulação foi feito um ecocardiograma transtorácico (ECOTT) que mostrou prótese metálica mitral normofuncionante, átrio esquerdo severamente dilatado, ventrículo direito levemente dilatado e hipocontrátil, ventrículo esquerdo dilatado e com função sistólica global deprimida, e insuficiência tricúspide de grau moderado.

A paciente recebeu alta hospitalar em uso de Varfarina (Marevan) 2,5mg duas vezes ao dia, com controle de INR (INR de alta foi de 2,6). Foi orientada a não utilizar os novos anticoagulantes orais, manter o uso contínuo de AAS dose infantil e Marevan, sendo que o alvo terapêutico de INR deve ser entre 2,5 e 3,5.

## **DISCUSSÃO**

A trombose de prótese valvar é definida como o desenvolvimento de

trombo na superfície ou próximo à prótese da válvula. A trombose obstrui parte do fluxo sanguíneo ou prejudica no funcionamento da válvula <sup>5</sup>. Essa rara patologia é uma das maiores complicações nas trocas valvares. Os fatores que influenciam no risco de formação de trombo são o desenho protético (prótese metálica de “gaiola” é a mais trombogênica), os materiais utilizados na prótese (risco maior em próteses metálicas) e na interação com o hospedeiro. A localização da prótese exerce importante papel na trombogenicidade <sup>3,6,7</sup>. Prótese em posição mitral apresenta risco dobrado para trombose quando equiparado à posição aórtica. A prótese metálica em posição tricúspide exibe maior trombogenicidade. A presença de fibrilação atrial e história de anticoagulação inadequada para o tipo de prótese são importantes fatores de risco para a trombose <sup>1,5,7</sup>.

A trombose de prótese valvar pode ser decorrente do desenvolvimento de trombo organizado, pannus e vegetação com participação de fatores de risco. Distinguir esses tipos de eventos são essenciais para traçar o tratamento correto. Por exemplo, o trombolítico não segmenta a formação do pannus, nesse tipo a terapêutica ideal é a cirurgia com troca valvar <sup>8,9</sup>. Durante o primeiro ano após a cirurgia de troca valvar é mais frequente a obstrução da prótese <sup>7</sup>.

As manifestações clínicas da doença são variáveis, podem ir desde apresentação assintomática até pacientes com dispneia em diversas classes funcionais, com eventos embólicos, arritmia e choque cardiogênico. A trombose valvar obstrutiva deve ser suspeitada em qualquer paciente que possui válvula protética que apresenta dispneia recente, evento embólico ou anticoagulação inadequada <sup>5,10,11</sup>.

Existem dois tipos de trombose de prótese valvar, a trombose com obstrução parcial e a trombose com obstrução grave, e cada uma delas tem características particulares. A obstrução parcial manifesta-se com dispneia, embolia sistêmica e ocasionalmente febre. Se presença de febre, hemoculturas diagnósticas devem ser realizadas para excluir endocardite. Os marcadores inflamatórios normalmente estão normais, em geral possuem um perfil de anticoagulação subterapêutico, e as concentrações de D-dímero podem estar aumentadas. Muitas vezes essa trombose é um achado acidental (fato que não é comum no tipo obstrutivo). Um exemplo desse tipo é a obstrução de um folheto. Já a obstrução grave está associada tipicamente com manifestações de

insuficiência cardíaca, podendo apresentar até choque cardiogênico nos quadros mais extremos <sup>6,7</sup>.

O exame físico pode evidenciar abafamento ou desaparecimento de sons protéticos, aparecimento de um novo sopro obstrutivo de regurgitação e alteração do padrão de um sopro antigo <sup>5,6,7,10</sup>.

O diagnóstico da trombose de prótese valvar é feito pelo Ecocardiograma (ECO), sendo que a via transesofágica (ECOTE) é mais específica e sensível que a transtorácica (ECOTT), assim o ECOTE associado a doppler será sempre realizado para completar a investigação. Em poucos casos são necessários estudos hemodinâmicos invasivos <sup>5,6</sup>.

No ECOTT deve ser feito um exame completo padrão, dando prioridade na avaliação para o fluxo transvalvular, gradiente e vistoria da prótese empregando o doppler colorido. É possível a identificação de regurgitação central ou fluxo transprotético anormal, apontando um fechamento da válvula anormal. Área protética efetiva diminuída, presença de trombo, gradiente transprotético aumentado, perda da mobilidade da válvula, fluxo transprotético alterado e regurgitação protética central são sinais ecocardiográficos característicos de trombose de prótese valvar obstrutiva <sup>6,9</sup>.

No ECOTE os sinais diretos de trombose valvar protética incluem presença de trombo em ambos os lados da prótese, com ou sem obstrução, e imobilidade ou redução da mobilidade do folheto. No caso de trombose maciça com instabilidade hemodinâmica o ECOTE não será necessário, pois esta situação constitui uma emergência cirúrgica. Este é o melhor exame para estabelecer a existência de massas valvares trombóticas ou variação no dispositivo oclusivo valvar, especialmente na posição mitral <sup>1,6</sup>. O ECOTE diferencia o trombo de “pannus” (crescimento de tecido fibrótico afetando o funcionamento da prótese), vegetação, “mismatch” (desproporção da dimensão protética em relação ao paciente), e de outros diagnósticos diferenciais. Não é sempre que consegue-se diferenciar essas patologias pelo ECOTE, sendo fundamental comparar o exame de imagem com a clínica, fatores de risco para trombose e associação com doenças. ECOTE auxilia bastante na escolha da estratégia terapêutica, ele caracteriza o tamanho, localização e o tipo de trombo. Nas obstruções valvares protéticas, 70% a oclusão é por trombo puro, 10% por “pannus” puro e 12% pela combinação dos dois anteriores <sup>5,6</sup>.

Existem dois tipos de trombose: obstrutiva e não-obstrutiva. Na trombose obstrutiva o trombo prejudica consideravelmente o fluxo sanguíneo, alterando o funcionamento da prótese e aumentando do gradiente transprotético. Já na trombose não-obstrutiva o fluxo sanguíneo preserva-se, não alterando a prótese acometida <sup>5</sup>.

Diversos tipos de tratamentos podem ser apontados nos casos de trombose valvar: cirurgia, fibrinólise, terapia com heparina ou otimização da terapia anticoagulante e antiplaquetária. Não há uma conduta terapêutica ideal comprovada, tratando-se de um assunto controverso, assim, caberá ao médico à decisão sobre a conduta <sup>5,6,7</sup>.

A cirurgia para substituição valvar exhibe alta mortalidade, principalmente por ser feita com frequência em condição de emergência e tratar-se de reoperação. Na trombose valvar do lado esquerdo do coração, quando o trombo for grande e estiver causando sintomas referentes às classes funcionais III e IV da New York Heart Association (NYHA), a cirurgia cardíaca é o tratamento de escolha, a não ser que o risco cirúrgico seja elevado <sup>5,10</sup>. Há maior risco cirúrgico quando o paciente apresenta condições clínicas desfavoráveis (como instabilidade hemodinâmica) e o risco de mortalidade cirúrgica modifica-se com a classe funcional do doente (é capaz de ultrapassar 30% em pacientes com classe funcional IV) <sup>5,7</sup>.

Hoje a terapia trombolítica é considerada uma estratégia alternativa eficaz no tratamento da trombose de valva, sendo a primeira escolha quando o evento ocorre nas câmaras direitas – quando a trombose abranger valva tricúspide e, bem mais raramente, valva pulmonar a conduta é a trombólise. Porém em casos de trombose aórtica e mitral a fibrinólise é discutível, devido ao risco de eventos embólicos e hemorrágicos. A trombólise para trombose valvar em câmaras esquerdas é considerável nos pacientes criticamente doentes e que possuem alto risco ou alguma contraindicação à cirurgia <sup>1,3,7</sup>. Três tipos de trombolíticos já foram experimentados para o tratamento dessa enfermidade, são eles Estreptoquinase, Uroquinase e Alteplase. A primeira opção é a Estreptoquinase, na dose de 250 000 U em bolus em 30 minutos, seguido pela administração de 100 000 U/h do trombolítico. O ECO com doppler deverá ser utilizado para avaliar a eficácia da terapêutica e também monitorar o tempo de infusão do trombolítico. A terapia fibrinolítica é seguida pelo uso intravenoso de heparina e administração

de aspirina até atingir o valor ideal do INR <sup>5,7,10</sup>.

Trombolítico	Regime
Estreptoquinase	-250.000 UI em bolus e 100.00 UI/h por até 72 horas. -500.000 UI em 20 minutos e 1.500.000 UI em 10 horas. -1.500.000 UI em 90 minutos.
Uroquinase	-4.400 UI/kg em 30 minutos e 4.400 UI/kg/h por 10 a 15 horas.
Alteplase	-15mg em bolus e 85mg em 90 minutos. -10mg em bolus, 50mg na 1ª hora, 20mg na 2ª hora, 20mg na 3ª hora. -50mg em 6 horas, sem bolus. Repetir por até 3 vezes. -25mg em 6 horas, sem bolus. Repetir por até 6 vezes.

Quadro 1 – Posologias Trombolíticos

Antecedente de acidente vascular encefálico (AVE) e as dimensões do trombo mensuradas pelo ECO são preditores independentes de complicação relacionada à trombólise. Trombos com área menor que 0,8 cm<sup>2</sup> na maioria das vezes tem sucesso na fibrinólise sem efeitos adversos significativos. Cada acréscimo de 1cm<sup>2</sup> na área do trombo equivale a um aumento das complicações de 2,4 vezes <sup>1</sup>. As contraindicações absolutas do uso do trombolítico são: trombo atrial esquerdo, AVE com menos de 3 semanas, hemorragia intracraniana, hemorragia interna ativa, dissecação aórtica, tumor intracraniano, menos de quatro dias de pós-operatório, RNI maior que 3 ou distúrbio congênito/adquirido da coagulação <sup>5</sup>.

A anticoagulação plena associada ao ácido acetilsalicílico (AAS) pode ser feita em alguns casos selecionados, como na trombose protética valvar não-obstrutiva, principalmente nos casos de trombo pequeno (menor que 5mm) <sup>5,6,8</sup>. Normalmente a anticoagulação é feita com heparina, um exemplo é a enoxaparina (Clexane) que é feito na dose 1mg/kg de 12 em horas. O AAS é feito na dose de 100 mg/dia. O aumento dos níveis de anticoagulação (uso de heparina com AAS) não é uma escolha terapêutica para trombose de prótese

obstrutiva, pois, independente de existir poucos casos com sucesso no tratamento, a taxa de falha nesse grupo é elevada. Já na trombose não-obstrutiva o aumento da anticoagulação é uma boa opção terapêutica <sup>5</sup>. O tratamento é acompanhado com o ECOTE para avaliar a eficácia da terapêutica e analisar se é necessário ajuste da dose das medicações <sup>6</sup>.

Direcionamento da conduta terapêutica na trombose de prótese valvar no lado esquerdo (mitral e tricúspide) de acordo com tipo do trombo:

- Trombose valvar protética no lado esquerdo não-obstrutiva: para os trombos grande (maior que 5mm) a cirurgia pode ser aconselhada em casos de falha no tratamento medicamentoso (heparina associado ao AAS), particularmente na existência de trombos pendunculados, grandes e móveis. Para os trombos pequenos (menores que 5mm) a anticoagulação plena combinada com o AAS é a conduta preferível, com bom resultados. Trombólise teve sucesso para pequenos trombos não-obstrutivos, mas possui risco importante de embolia sistêmica. Os pacientes com antecedente de AVE ou que apresentam fibrilação atrial devem evitar o tratamento com fibrinolíticos, devido a ameaça considerável de complicações <sup>6,7,11</sup>.
- Trombose valvar protética do lado esquerdo obstrutiva: é indicada a cirurgia, e a trombólise reservada para situações especiais, como contraindicação a cirurgia ou se a unidade de saúde não dispõe de cirurgia cardíaca <sup>6,7,11</sup>.

A terapia anticoagulante feita para prevenção de trombose nos pacientes portadores de prótese valvar varia com o tipo e a posição da mesma. Geralmente é feito com Varfarina ou outro cumarínico, a dose inicial da Varfarina nos pacientes com mais de 65 anos é 2,5mg/dia e para os demais pacientes é de 5mg/dia, depois a vai sendo orientada de acordo com os valores do INR (controle laboratorial do INR deve ser feito após 5 dias). Os novos anticoagulantes orais são contraindicados nos pacientes com prótese valvar <sup>4,12,13</sup>.

O acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) é uma das graves complicações nos portadores de prótese valvar metálica e daí surge a importância do controle absoluto da anticoagulação sanguínea. O anticoagulante de escolha para prevenção de trombose de válvula nos portadores de prótese

metálica é a Varfarina <sup>14</sup>. Esta droga é um cumarínico, tem ação como competidor inibitório da vitamina K, impedindo a gama-carboxilação pós-tradução das proteínas plasmáticas e fatores K dependentes (proteínas C e S e fatores II, VII, IX e X da coagulação) <sup>14,15</sup>. Quando a prótese mecânica está implantada em posição aórtica e o ritmo cardíaco é sinusal, sem outros fatores de risco para trombose, o RNI deve ficar entre 2,0 e 3,0. Entretanto, se o paciente tiver fibrilação atrial o RNI deve ficar entre 2,5 e 3,5, ou se o paciente for idoso os valores de INR alvo mudam para 2,0 e 2,5. Nos pacientes com prótese mecânica em região mitral indica-se RNI médio de 3,0 (2,5 a 3,5). Porém, nos pacientes que possuem algum fator de risco para trombose, como hipercoagulabilidade e função ventricular comprometida, adiciona-se à anticoagulação oral o AAS na dose de 50 a 100mg/dia (com exceção dos pacientes maiores de 80 anos ou os com tendência ao sangramento gastrointestinal) <sup>12</sup>. A posição mitral da prótese valvar metálica é a com maior risco de tromboembolismo, seguido da posição aórtica e tricúspide. É obrigatória a anticoagulação dos portadores de próteses valvares metálicas, e sua monitorização com a dosagem do INR deve ser rigorosa. Nos pacientes recebendo dieta estável e com situações normais de saúde a avaliação da anticoagulação pode ser feita em intervalos de 3 a 4 semanas. Qualquer mudança na alimentação ou uso de certas medicações pode exigir uma mudança da dose de warfarina <sup>14</sup>.

Nos pacientes portadores de prótese biológica em posição mitral e aórtica é recomendado a utilização de anticoagulante oral, Varfarina, nos três primeiros meses após cirurgia. Se houver quadro clínico de hipercoagulabilidade ou fibrilação atrial, o tempo do anticoagulante deve ser prolongado, o RNI alvo deve estar em torno de 2,5 <sup>12,14</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Concluimos que apesar da trombose de prótese valvar ser uma complicação rara, ela sempre deve ser lembrada pela equipe médica nas emergências, pois necessita de imediato diagnóstico e tratamento. No trabalho percebemos que não há um único tipo de terapia ideal para todos os pacientes, o tratamento é individualizado levando em conta uma série de pontos específicos. Assim é muito importante que o médico conheça as indicações de cirurgia, fibrinólise e anticoagulação, para que possa fazer a melhor escolha para o

paciente.

Outra conclusão é que o tratamento com anticoagulação, quando bem indicado, apresenta excelentes resultados. Esse tipo de terapêutica deve ser sempre priorizado para os pacientes que tem condições de recebê-la, pois é não invasiva e apresenta menos complicações.

A terapêutica anticoagulante para prevenção dessa complicação também foi abordada do relato de caso. Nota-se que a paciente antes do evento trombótico estava usando uma medicação da classe dos novos anticoagulantes orais, que são contraindicados nos portadores de prótese valvar. Com isso, é ressaltada a extrema importância da anticoagulação correta nos pacientes com prótese metálica e o controle rigoroso do INR. Como afirmado na discussão, a anticoagulação incorreta é o principal fator de risco para a trombose valvar.

## REFERÊNCIAS

1. Pereira Filho WC, Hallack Neto A, Pimentel LC, Bonato GR, Possani FS, Caminatti M. Trombose aguda de prótese mecânica mitral tratada efetivamente com trombólise. *Arq bras cardiol.* 2007; 88(5): e115-e117.
2. Katz M, Tarasoutchi F, Grinberg M. Terapêutica Trombolítica em Trombose de Prótese Valvar: Thrombolytic Therapy in Prosthetic Valve Thrombosis [internet]. São Paulo; 2005. [Acesso em: 26 jun. 2017]. Disponível em: <http://www.arquivosonline.com.br/2005/8501/8501016.pdf>
3. Roscitano A, Capuano F, Tonelli E, Sinatra R. Disfunção aguda devido a uma trombose da prótese da válvula mitral mecânica. *Rev bras cir cardiovasc.* 2005; 20(1): 88-90.
4. Guimarães J, Zago AJ. Anticoagulação ambulatorial. *Rev HCPA & Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul.* 2007; 27(1): 30-38.
5. Castilho, FM. Tratamento de trombose de prótese valvar: revisão sistemática e metanálise. [dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto) ]. Belo Horizonte: Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.
6. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart.* 2007; 93: 137-142.
7. Katz M, Tarasoutchi F, Grinberg M. Terapêutica trombolítica em trombose de prótese valvar. *Arq bras cardiol.* 2005; 85(1): 76-78.
8. Flato UAP, Guimarães HP, Lopes RD, Flato ES, Moraes Júnior R. Emergências em doenças das valvas cardíacas. *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2009; 7(1): 15-20.
9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2017; 135(25): e1159-e1195.
10. BONOW, R. O.; et al. Braunwald: tratado de doenças cardiovasculares. 9. ed. vol.1. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
11. ESC European Society of Cardiology [homepage na Internet]. Mechanical

- Valve Thrombosis: ESC European Society of Cardiology; 2017, [Acesso em: 05 jan 2016]. Disponível em: <https://www.escardio.org/Education/E-Learning/Clinical-cases/Valvular-heart-disease/Mechanical-Valve-Thrombosis#>
12. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum Junior A, Marques AC et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. Arq bras cardiol. 2013; 101(3, supl. 3): 1-93.
  13. BJCardio. Anticoagulation highlights from the ESC. Br j cardiol. 2016; 23(4): [1-7].
  14. Grupo Editorial Moreira Jr [homepage na Internet]. Fenômeno embólico em portador de prótese metálica de valva cardíaca: Grupo Editorial Moreira Jr; 2013, [Acesso em: 05 jan 2016]. Disponível em: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id\\_materia=2147&fase=imprime](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2147&fase=imprime)
  15. CONITEC [homepage na Internet]. Apixabana, rivoraxabana e dabigratana em pacientes com fibrilação atrial não valvar: CONITEC; 2016, [Acesso em: 05 jan 2016]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio\\_Anticoagulantes\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio_Anticoagulantes_final.pdf)

# O USO DOS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA INJÚRIA RENAL AGUDA

## *THE USE OF BIOMARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE RENAL INJURY*

---

*Lorena R. Teixeira<sup>1</sup>; Mario C. A. Perez<sup>2</sup>*

---

Descritores: Biomarcadores, Injúria Renal Aguda.  
Keywords: biomarkers, acute kidney injury.

### **RESUMO**

A Injúria Renal Aguda (IRA) tem incidência de 2 a 5% nos pacientes hospitalizados. É caracterizada por redução aguda da função renal, podendo ser causada por choque séptico, hipovolemia, insuficiência cardíaca grave, uso de fármacos (como aminoglicosídeos) e administração de contrastes radiológicos, entre outras etiologias. Em detrimento de sua importância na prática clínica, o prognóstico da IRA continua grave, com mortalidade em torno de 50%. Apesar de ser um marcador pouco sensível de função renal, a dosagem sérica de creatinina continua sendo o parâmetro laboratorial mais comumente utilizado para o diagnóstico da condição, o que leva a um atraso no seu reconhecimento, devido ao tempo de latência entre a ocorrência da lesão renal e a detecção de aumento da creatinina sérica. A identificação de novos biomarcadores que possam estratificar correta e mais rapidamente o grau de lesão renal, permitindo um diagnóstico mais precoce da IRA, pode melhorar a eficácia das estratégias terapêuticas disponíveis, uma vez que possibilita a instituição mais precoce e precisa do tratamento, permitindo ainda que se evite a progressão do quadro. O presente trabalho revisa as principais características desses biomarcadores que marcaram o processo de busca da chamada “troponina da nefrologia”.

---

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)

## **ABSTRACT**

In hospitalized patients, acute kidney injury (AKI) has an incidence between 2 and 5%. It is due to acute reductions in renal function possibly related to septic shock, hypovolemia, severe heart failure, drugs (e.g., aminoglycosides), and use of X-ray contrasts, among other etiologies. Despite its importance in clinical practice, the prognosis of AKI remains adverse, with mortality rates around 50%. Although it is a poorly sensitive marker of renal function, serum creatinine dosage remains the laboratory standard for diagnosis. Such dependence leads to a delay in the diagnosis of the condition, due to the relatively long time elapsed between the occurrence of the kidney injury and the recognition of an increase in serum creatinine. The identification of new biomarkers that can correctly stratify the degree of renal damage and allow an early diagnosis of AKI can improve the efficacy of the available therapeutic strategies, allowing early institution of treatment and preventing the progression of the disease. This paper reviews the main characteristics of such biomarkers in the search for 'troponin nephrology'.

## **INTRODUÇÃO**

A injúria renal aguda (IRA) é definida como uma redução da função renal relacionada à queda da filtração glomerular de forma abrupta e sustentada. É um problema frequente no âmbito hospitalar, sendo responsável por 1% de todas as internações hospitalares. Ainda, a condição complica 7% das internações, incidência que pode chegar a até 60% nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva.<sup>1,2</sup> É um problema associado a elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

A IRA é dividida em três fases: instalação, manutenção e recuperação. Quanto mais precocemente forem tomadas medidas corretivas, melhor o prognóstico do paciente, devendo as mesmas serem implantadas ainda na primeira fase (instalação). Entretanto, nessa fase, os marcadores tradicionais de IRA não se alteram, impossibilitando a atuação na janela terapêutica. Em verdade, a baixa especificidade e sensibilidade dos marcadores usuais comprometem ou impossibilitam o diagnóstico precoce da IRA; conseqüentemente, a oportunidade de intervenção terapêutica efetiva é perdida.

A creatinina ainda é o biomarcador mais utilizado para a avaliação da função renal, sendo nela que nos baseamos para dar o diagnóstico de IRA. Porém, ela não reflete fielmente a taxa de filtração glomerular, sendo sua

concentração influenciada por inúmeros fatores que alteram sua secreção, como fármacos, idade, gênero, massa muscular, peso corporal, estado de hidratação e ingestão precoce, bem como patologias hepáticas, musculares e trauma. Na IRA, ocorre um desequilíbrio entre a produção, distribuição e eliminação renal da creatinina, atrasando o aumento de sua concentração sérica em vários dias, mascarando a queda da função glomerular. Em verdade, de um modo geral, o aumento da creatinina sérica somente ocorre após perda de 50% da função renal.<sup>3,4</sup>

A ureia é outra molécula azotada que tem origem no metabolismo proteico. Ela tem baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de IRA, uma vez que sua concentração sérica é influenciada por fatores renais e extrarrenais, como a ocorrência de hemorragia gastrointestinal, trauma e aumento do catabolismo proteico.

O tratamento precoce da IRA pode possibilitar um melhor prognóstico dos pacientes afetados. Nesse sentido, a identificação de biomarcadores que permitam um diagnóstico precoce da condição pode resultar numa melhor eficácia das estratégias terapêuticas disponíveis e, conseqüentemente, na redução da evolução para doença renal crônica.<sup>5</sup>

## **OBJETIVOS**

### **Primário:**

Avaliar o uso de biomarcadores para o diagnóstico precoce da IRA.

### **Secundários:**

- Discutir a importância do uso de novos biomarcadores para o reconhecimento da IRA;
- Apresentar e discutir os novos biomarcadores disponíveis para o diagnóstico da condição;
- Comparar os perfis de sensibilidade e especificidade dos novos biomarcadores com o padrão laboratorial corriqueiro para o diagnóstico da IRA;
- Avaliar a viabilidade do uso desses biomarcadores no âmbito emergencial.

## **MÉTODOS**

Revisão da literatura médica nas bases de dados PubMed e SciELO, usando as palavras-chave “biomarkers”, “acute kidney injury” e “biological markers”, incluindo artigos publicados, nos últimos 5 anos, nos idiomas inglês e português

## **DESENVOLVIMENTO**

### **I. Modelos de definição da IRA**

Considerando as dificuldades implícitas ao reconhecimento da injúria renal aguda, algumas sociedades dedicadas ao estudo da condição elaboraram diferentes modelos para a sua definição. Os principais modelos existentes são discutidos a seguir.

#### *1. Definição KDIGO*

O sistema KDIGO (do inglês, Kidney Disease Improving Global Outcomes) é um dos modelos para reconhecimento da presença da IRA mais utilizados na atualidade. É definida pelo reconhecimento da presença de 1 dos 3 seguintes critérios, relativos à concentração sérica de creatinina ou ao débito urinário:

- Aumento da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dl em 24 horas;
- Aumento da creatinina sérica maior ou igual a 1,5 vezes o valor de base nos últimos sete dias;
- Débito urinário menor que 0,5 ml/kg/hora por mais de seis horas.

#### *2. Critérios RIFLE*

Desenvolvidos em 2004 pelo grupo internacional Acute Dialysis Quality Initiative (AQDI), os critérios RIFLE (do inglês, Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) se sustentam na definição de três estágios de IRA (risk, de risco; injury, de injúria; e failure, de falência) com base em alterações da concentração sérica da creatinina e dos valores do débito urinário, que representariam 3 estágios evolutivos do processo de disfunção renal aguda (tabela 1). Além disso, o sistema RIFLE contempla o reconhecimento que alguns pacientes com IRA evoluem com perda persistente (> 4 semanas de duração) da função renal (L do acrônimo), evoluindo alguns para a instalação de doença renal terminal (End-stage kidney disease).

Estágio	Critério creatinina sérica	Critério fluxo urinário
Risco (risk)	Aumento da creatinina sérica para $\geq 150\%$ a $200\%$ ( $1,5x$ a $2x$ ) do valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h em $> 6h$
Lesão (injury)	Aumento da creatinina sérica para $> 200\%$ a $300\%$ ( $>2x$ a $3x$ ) do valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h em $> 12h$
Falência (failure)	Aumento da creatinina sérica para $> 300\%$ ( $>3x$ ) do valor basal, ou creatinina sérica $\geq 354$ $\mu\text{mol/L}$ ( $4,0$ mg/dL) com um aumento agudo de pelo menos $44$ $\mu\text{mol/L}$ ( $0,5$ mg/dL)	$< 0,3$ mL/kg/h em 24h ou anúria por 12h
Perda (loss)	Insuficiência renal aguda persistente = perda completa de função renal ( $> 4$ semanas)	
DRET (ESKD)	Doença renal em estágio terminal ( $> 3$ meses)	

Legenda: DRET = doença renal em estágio terminal / ESKD = end-stage kidney disease  
**Fonte:** Adaptado de Bellomo et al. Critical Care 2004 8:R204-12.

Tabela 1. Critérios RIFLE para o reconhecimento da IRA.

### 3. Critérios AKIN

Em 2005, os critérios AKIN (do inglês, Acute Kidney Injury Network) surgiram com o intuito de tornar o sistema RIFLE mais sensível e com maior reprodutibilidade. Os critérios KDIGO dividem a IRA em 3 estágios, conforme ilustrado na tabela 2.

Estágio	Critério creatinina sérica	Critério fluxo urinário
1	Aumento da creatinina sérica de $\geq 26,4$ $\mu\text{mol/L}$ ( $0,3$ mg/dL) ou aumento para $\geq 150\%$ a $200\%$ ( $1,5x$ a $2x$ ) do valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h em $> 6h$
2	Aumento da creatinina sérica para $> 200\%$ a $300\%$ ( $>2x$ a $3x$ ) do valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h em $> 12h$
3	Aumento da creatinina sérica para $> 300\%$ ( $>3x$ ) do valor basal, ou creatinina sérica $\geq 354$ $\mu\text{mol/L}$ ( $4,0$ mg/dL) com um aumento agudo de pelo menos $44$ $\mu\text{mol/L}$ ( $0,5$ mg/dL)	$< 0,3$ mL/kg/h em 24h ou anúria por 12h

**Fonte:** Adaptado de Molitoris et al. Nat Clin Pract Nephrol 2007 3:439-42.

Tabela 2. Critérios AKIN para o reconhecimento da IRA.

Pelos critérios AKIN, os pacientes que receberam suporte de reposição renal são automaticamente classificados no estágio 3 da IRA.

## II. Classificação clínica

Em termos etiológicos, a IRA pode ser classificada em 3 tipos (grupos de causas): pré-renal, renal (intrínseca) e pós renal.

### 1. IRA Pré-Renal

É o tipo mais comum de injúria renal aguda (60 a 70% dos casos), tendo como mecanismo fisiopatológico básico a redução do fluxo sanguíneo renal.

Suas principais causas são hipovolemia, choque, insuficiência cardíaca grave e cirrose hepática com ascite – todas essas condições resultam na queda do volume circulante efetivo, com redução crítica da perfusão renal.

## *2. IRA Pós-Renal*

Trata-se de disfunção renal causada por obstrução aguda do sistema uroexcretor, mecanismo fisiopatológico responsável por 5 a 10% dos casos de IRA. A principal causa é, no sexo masculino, a hiperplasia prostática benigna, enquanto no gênero feminino é o câncer de colo uterino localmente invasivo (infiltração dos paramétrios). Outras causas possíveis são cálculos (obstrução intra ou extrarrenal bilateral ou, caso rim único, unilateral), traumas, coágulos, tumores e fibrose retroperitoneal.

## *3. IRA Intrínseca*

É a disfunção renal aguda causada por lesão no próprio parênquima renal, condição responsável por 25 a 40% dos casos. Frequente em pacientes graves, as lesões envolvidas na IRA intrínseca mais comumente representam um grave comprometimento tubular.<sup>6</sup>

### **III. Novos biomarcadores (fig 01)**

#### *Cistatina C*

A cistatina C é uma proteína catiônica não glicosilada, de baixo peso molecular, que faz parte da superfamília das cistatinas. Ela é produzida constantemente por todas as células nucleadas e, devido ao seu baixo peso molecular e carga elétrica positiva, é livremente filtrada pelos glomérulos, não sendo sua filtração renal afetada por fatores externos como idade, peso, massa muscular e sexo, o que a torna particularmente útil como biomarcador para a avaliação da taxa de filtração glomerular.<sup>8,9</sup> Diante dessas características, incluindo o fato de suas concentrações séricas e urinárias não serem influenciadas por condições extra-renais, a divulgação da cistatina C como biomarcador relacionado ao reconhecimento da IRA causou significativo impacto na comunidade acadêmica.

Em termos funcionais, a cistatina C é inibidora da protease, estando envolvida na síntese de pró-hormônios e no catabolismo do colágeno. Sua função de inibição da protease tecidual é amplamente estudada em patologias como a aterosclerose e a doença de Kawasaki, condições em que existe deficiência de cistatina C.

Diversos estudos apontaram a cistatina C como um bom parâmetro avaliador da TFG.<sup>10,9</sup> Outros estudos, contudo, não evidenciaram benefícios significativos do uso desse biomarcador quando comparado à dosagem sérica de creatinina.<sup>11,12</sup> É importante destacar que, similarmente ao que ocorre com esse último marcador, a cistatina C também sofre consequências da ação tubular – ela é metabolizada no túbulo proximal.

A dosagem da cistatina C para reconhecimento da IRA já está em uso na prática clínica, mas ainda restam algumas dúvidas quanto às suas indicações e limitações. Em nosso meio, sua dosagem ainda é de alto custo.

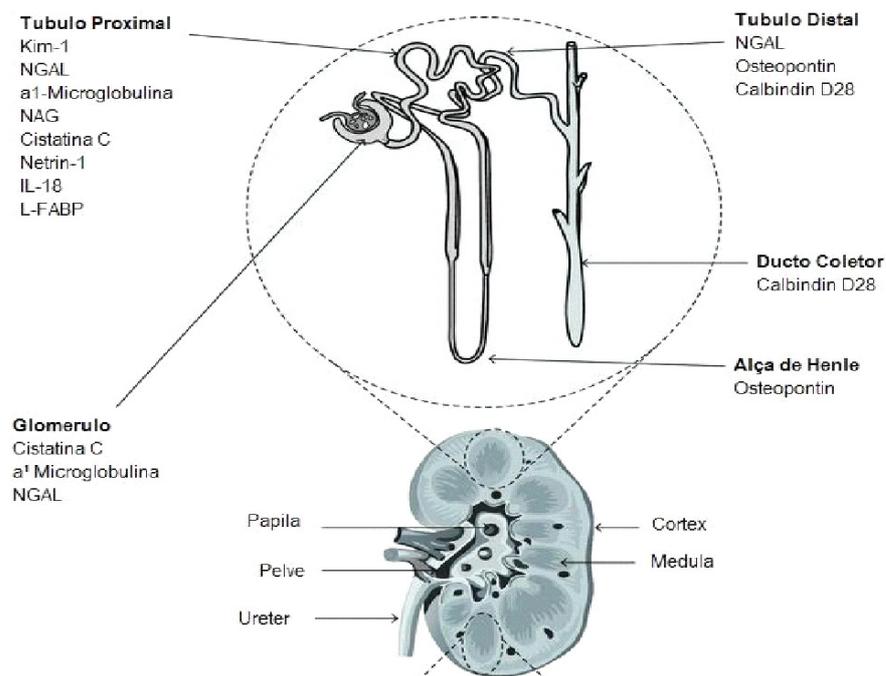


Figura 1. Novos biomarcadores de IRA e locais de sua síntese ao longo do néfron. Imagem adaptada de Biomarkes and acute kidney injury. Pacific Biomarkers.

### *Alfa 1 microglobulina*

Alfa 1 microglobulina é uma glicoproteína de origem hepática que possui provável função imunomoduladora.<sup>13</sup> Ela circula no plasma ligada à imunoglobulina A e, em menor quantidade, ligada à albumina e protrombina.<sup>14</sup>

Esse biomarcador é filtrado livremente pelos glomérulos e reabsorvido pelo receptor megalina, tendo seus níveis elevados em diferentes etiologias da IRA.<sup>15</sup>

### *Lipocaína associada à gelatinase de neutrófilos*

A lipocaína associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) é uma molécula protéica de aproximadamente 25 kDa que se constitui num marcador da reação

inflamatória ligada à injúria renal aguda (IRA). Trata-se de uma glicoproteína secretada por células imunes, por alguns órgãos (como traqueia, estômago e cólon)<sup>16,17</sup> e, principalmente, por células epiteliais renais lesionadas. Sua presença pode ser detectada pela técnica de ELISA, sendo analisadas amostras de urina, plasma ou soro através do uso de anticorpos monoclonais.<sup>18</sup>

A NGAL encontrada na circulação sanguínea é em grande parte oriunda das células epiteliais tubulares. Na presença de agressão a essas células, neutrófilos são ativados; em consequência, a NGAL é liberada, funcionando como um marcador da fase aguda da lesão renal. Esse processo ocorre rapidamente, antes mesmo dos pacientes apresentarem evidências clínicas de IRA, desenvolvendo-se nas primeiras horas após a instalação da isquemia. Em verdade, em vigência desse processo, a NGAL é descrita como a proteína mais precocemente encontrada e em maior quantidade.<sup>19</sup>

Em termos funcionais, a NGAL fornece ferro para os túbulos renais proximais; esse ferro estimula a síntese de oxigenase, que protege as células dos túbulos renais. A concentração de NGAL urinária é um marcador precoce, sensível e não invasivo de dano renal agudo, correspondendo o seu aumento à intensidade e ao tempo de isquemia renal.<sup>20</sup>

Estudo feito com 1219 adultos submetidos a cirurgia cardíaca demonstrou um pico de NGAL urinário seis horas após a cirurgia. Os níveis mais altos estavam relacionados com um risco cerca de cinco vezes maior de desenvolvimento de IRA e maior tempo de internação.<sup>21</sup> De forma análoga, a NGAL foi apontada em outro estudo como bom marcador de progressão da IRA.<sup>22</sup> Também já foi descrita sua utilidade na estratificação e classificação de pacientes com IRA.<sup>23</sup>

No âmbito pediátrico, é observada uma elevação precoce e persistente de NGAL urinária nos pacientes com IRA. Já nos pacientes adultos, os tempos relacionados à sua elevação já foram sugeridos em um estudo, ocorrendo o pico de concentração com 3 horas de evolução e persistência de concentrações urinárias elevadas por 18 horas.<sup>24</sup>

Em razão da sua ação protetora citada anteriormente, a NGAL é apontada, também, como método terapêutico promissor. Em um modelo animal, essa enzima foi administrada uma hora antes, durante e uma hora após a instalação de isquemia; em comparação aos animais que não receberam a

mesma intervenção, houve melhora no dano histopatológico e diminuição dos níveis séricos da creatinina.<sup>25</sup>

#### *Molécula de lesão renal-1 (KIM-1)*

A molécula de lesão renal-1 (*Kidney Injury Molecule*) é uma glicoproteína (90 kDa) transmembrana do tipo I, de adesão epitelial, pertencente à família das imunoglobulinas. A transcrição do gene KIM é expressa predominantemente no rim humano, mas a KIM-1 pode ser expressa como KIM-1<sup>a</sup>, principalmente no fígado, e KIM-1b, no rim.

Na porção extracelular da KIM-1, existe um domínio de imunoglobulina de seis cisteínas, característico das proteínas do tipo mucina. Essa molécula de adesão celular liga-se à L-selectina.<sup>28</sup>

A prevalência citoplasmática da KIM-1 é curta, funcionando como uma molécula de sinalização.<sup>29</sup> Em verdade, a KIM-1 aumenta sua expressão na vigência de lesões tubulares, sendo assim entendido que essa molécula atua como participante no processo de regeneração tubular.

Em um estudo experimental, um dia após serem expostos a doses de cisplatina, ratos apresentaram um aumento de três a cinco vezes na concentração urinária de KIM-1, enquanto outros biomarcadores como creatinina, ureia e NAG não demonstraram quaisquer aumentos.<sup>30</sup> Em um outro estudo conduzido com ratos expostos a substâncias nefrotóxicas, a dosagem de KIM-1 demonstrou aumentos dose-dependentes, mesmo na ausência de alterações morfológicas<sup>28</sup>, em diferentes níveis de lesão tubular. Ainda, num outro modelo de injúria renal aguda, a dosagem de KIM-1 demonstrou um aumento crescente relacionado ao tempo de isquemia renal; em 10 minutos de isquemia bilateral, houve aumento de 10 vezes do nível basal de KIM-1, enquanto que as dosagens de creatinina e ureia não se modificaram, de forma análoga ao que ocorreu com a glicosúria e a proteinúria.<sup>31</sup>

Em um estudo caso-controle, a elevação urinária de KIM-1 ocorreu em duas horas após a instalação do insulto renal, com pico em seis horas e estabilização às quarenta e oito horas. A elevação urinária desse biomarcador precedeu a elevação de creatinina, que somente ocorreu vinte e quatro horas após o insulto inicial.<sup>32</sup>

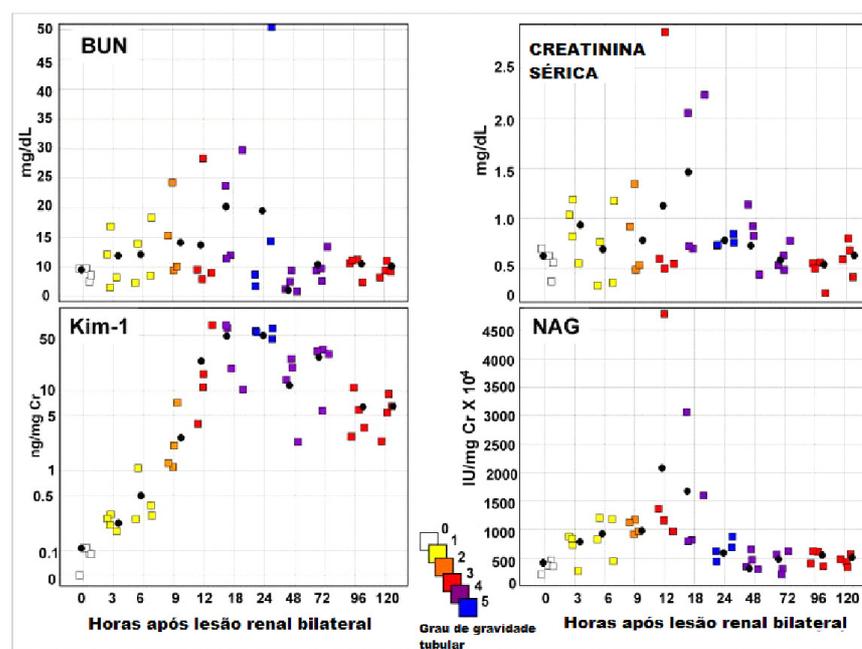


Figura 2. Desempenho comparativo da KIM-1 em relação a outros biomarcadores no reconhecimento precoce da IRA após lesão renal bilateral. Os níveis de KIM-1 urinário, nitrogênio ureico no sangue, creatinina sérica e N-acetil-β-D-glucosaminidase (NAG) urinária foram correlacionados com a histopatologia da lesão. As diferentes cores dos quadrados apresentados indicam a gravidade da agressão tubular existente delimitadas (amarelo = 1; laranja = 2; vermelho = 3; roxo = 4; e azul = 5). (Retirado de Vaydia e Oser 33)

Foi possível realizar as dosagens de KIM-1 e NGAL na mesma amostra de urina. Isso é benéfico porque a avaliação por meio de um único biomarcador raramente é adequada, de forma que um método capaz de dosar múltiplos biomarcadores na mesma amostra seria útil na prática clínica<sup>34,35</sup>.

Enfim, Kim-1 mostra especificidade para danos renais sendo apontado como biomarcador promissor no diagnóstico de IRA.

#### *N-acetil-glucosamidase*

A N-acetil-glucosamidase (NAG) é uma enzima lisossomal de 150.000 Da, encontrada predominantemente no túbulo renal proximal. A atividade da NAG é desempenhada por duas isoenzimas, NAG A e B. A primeira (NAG A ou ácida) é associada à proteína tubular e à atividade lisossomal, sendo encontrada na urina normal, enquanto a NAG B (ou básica) é mais indicativa da ocorrência de dano tubular. Pequenas quantidades de ambas as enzimas são excretadas fisiologicamente na urina; porém, quando há lesão tubular, esses níveis aumentam significativamente.

A lesão aguda das células tubulares induz o extravasamento da NAG

previamente existente no seu interior para a luz tubular; dessa forma, a quantidade excretada dessa enzima é normalmente proporcional à intensidade da lesão tubular. Contudo, por tratar-se de uma enzima lisossomal, o aumento de sua excreção urinária também pode refletir um aumento da atividade lisossomal local, mesmo na ausência de danos celulares.<sup>36</sup>

Quanto à utilidade da dosagem de NAG para avaliar a função renal, ela é usada para avaliação da função tubular, tendo se revelado elevada em transtornos renais secundários a doenças sistêmicas, como a nefropatia diabética, doenças reumáticas e hipertireoidismo<sup>5</sup>, limitando seu uso no diagnóstico específico da IRA. Por outro lado, NAG foi útil na avaliação a longo prazo da função de rins transplantados, refletindo adequadamente a disfunção do aloenxerto<sup>37</sup>; nesse contexto, lesões isquêmicas levam a danos no rim transplantado, afetando principalmente os túbulos proximais.

O aumento da atividade urinária da NAG foi observado de forma precoce em pacientes expostos ao chumbo inorgânico<sup>38</sup>, tendo sua dosagem se revelado igualmente útil como marcador precoce de doença nefrótica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.<sup>39</sup> O aumento da excreção da NAG tem sido estudado também, especificamente, em pesquisas relacionadas à injúria renal aguda causada por toxicidade pelo metotrexato e contrastes radiológicos.

Em um estudo avaliando 365 pacientes admitidos na unidade de emergência, a dosagem de NAG não foi capaz de prever a probabilidade de morte, admissão em terapia intensiva e necessidade de terapia de substituição renal.<sup>40</sup>

A atividade da NAG é determinada por métodos enzimáticos colorimétricos com leitura em espectrofotometria.

#### *Netrina-1*

Netrina-1 é uma molécula semelhante à laminina, com peso molecular de 72Kda, componente da família de proteínas extracelulares que regulam a migração de neurônios e cones de crescimento axonal. Essa molécula é expressa em múltiplos órgãos, incluindo o rim, embora seja pouco notada em células epiteliais tubulares de rins saudáveis, não sendo, dessa forma, detectada na urina de indivíduos saudáveis – provavelmente por não estar presente na circulação sistêmica.

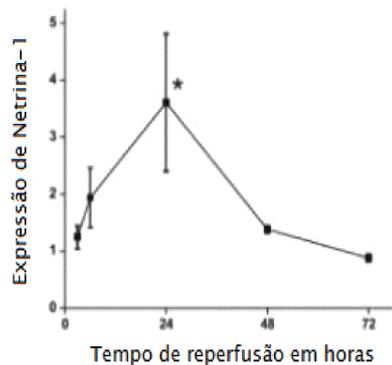
Apesar de não ser expressa nas células epiteliais tubulares, a netrina-1 é

encontrada com facilidade no endotélio vascular renal. Na vigência do fenômeno isquemia-reperfusão renal, ocorre inversão dessa distribuição, passando a concentração de netrina-1 a ser aumentada no epitélio tubular e diminuída no interstício; essa mudança de perfil é deflagrada nas primeiras 3 horas, aumentando até 24 horas após o evento índice. <sup>41</sup>

Um dado observacional interessante é a melhora significativa da função renal após a administração de netrina-1, um dado que sugere que a queda da netrina-1 no endotélio renal pode facilitar ou até mesmo promover a ativação endotelial e a infiltração de leucócitos, ajudando na instalação da lesão tubular. Esses dados sugerem que esse biomarcador seria um fator de proteção renal.

42

Em um ensaio feito com animais transplantados, este marcador estava presente nas células epiteliais dos túbulos renais de rins transplantados 30 minutos após a reperfusão, sendo a sua detecção mais precoce quando comparada às elevações de creatinina e NGAL, que somente foram detectadas após 24 horas. <sup>43</sup>



**Figura 3.** Regulação da expressão de netrina-1 após fenômenos de isquemia-reperfusão renal. (Retirado de Wang et al.<sup>41</sup>)

Trabalhos feitos em humanos confirmaram os resultados anteriormente assinalados, avaliando o comportamento desse biomarcador nas lesões renais agudas associadas a diferentes etiologias, como após cirurgia de revascularização miocárdica <sup>44</sup>, em neonatos com asfixia <sup>45</sup>, após transplante hepático. <sup>46</sup>

Por fim, além do aumento precoce da netrina-1 poder ser útil para o diagnóstico da IRA, seu emprego vem sendo estudado como fator prognóstico <sup>47</sup>; nesse sentido, quando elevada persistentemente, indica um desfecho ruim para

o paciente.

### *Interleucina 18*

A interleucina 18 (IL-18) é uma citocina pró-inflamatória de aproximadamente 24Kda, pertencente à mesma família de citocinas da interleucina 1, sendo portanto envolvida na regulação da imunidade inata e adaptativa.<sup>48</sup> O efeito inflamatório dessa molécula ocorre por meio da transmissão de sinal através do heterodímero da proteína acessória do receptor de IL-18.<sup>49</sup>

A IL-18 é sintetizada, como um precursor inativo, por células componentes de múltiplos tecidos, incluindo monócitos, macrófagos, células epiteliais tubulares proximais e células intercaladas dos dutos coletores.<sup>50</sup> As células que a secretam possuem três componentes principais (necessários para a sua liberação): pró-IL-18, o P2X7 e a cisteína protease intracelular caspase-1.<sup>51</sup>

Entre os receptores P2X, o subtipo P2X7 foi o primeiro a ser descrito. Presente em células dendríticas, ele é um receptor purinérgico, cuja ação envolve a abertura de canais catiônicos e a dilatação de poros de membrana, na presença de altas concentrações de agonista ou exposição prolongada.<sup>52</sup> Dentre os receptores P2X, o subtipo P2X7 possui a extremidade terminal mais longa, o que lhe confere a habilidade de abertura do poro na membrana plasmática, sendo descrito como mediador de processos inflamatórios pela liberação de IL-18 e de morte celular, com ativação de caspases – as caspases são proteases intracelulares que medeiam a apoptose das células, sendo que a caspase-1 ativa as citocinas pró-inflamatórias IL-1β e IL-18.

A pró-IL-18 está presente intracelularmente, até ser convertida em sua forma ativa pela caspase 1. Como resultado dessa etapa, a pró-forma da IL-18 é convertida em IL-18, que em vigência de IRA, sai da célula tubular para o lúmen do néfron, aumentando seus níveis urinários.<sup>51</sup> Níveis urinários de IL-18 aumentam aproximadamente 6 horas após o início da lesão renal isquêmica, isto é, entre 24 e 48 horas antes do diagnóstico da IRA, retornando aos seus valores normais cerca de 60 horas após o evento inicial. A presença da IL-18 pode ser comprovada através das técnicas Western blot e imuno-histoquímica.<sup>50</sup>

Em pacientes com doenças renais de diferentes etiologias, os níveis de IL-18 urinários são significativamente maiores.<sup>51</sup> Ensaios clínicos mostraram resultados razoáveis em pacientes pediátricos com IRA após cirurgia cardíaca.

<sup>53</sup> Por outro lado, em pacientes internados em UTI ou atendidos no Departamento de Emergência, não foi encontrada significativa capacidade preditiva da dosagem de IL-18 para o reconhecimento da presença de IRA. <sup>54</sup>

As limitações anteriormente assinaladas derivam, em grande parte, do fato de a especificidade desse biomarcador ser claramente restrita, uma vez que a IL-18 é uma citocina pró-inflamatória. Por essa razão, muitas patologias podem influenciar no aumento de sua dosagem, podendo limitar seu uso na prática clínica. Nesse sentido, num estudo clínico, a dosagem de IL-18 também estava aumentada em pacientes com insuficiência respiratória aguda que desenvolveram IRA, antes mesmo do aumento da concentração sérica de creatinina. <sup>51</sup>

#### *Proteína de Ligação de Ácidos Gordurosos tipo L (L-FABP)*

A proteína de ligação de ácidos graxos do tipo L (L de liver, fígado em inglês), biomarcador também conhecido pela sigla (L-FABP), é uma proteína de 14 kDa pertencente à superfamília de proteínas de ligação a lipídeos. Essa família de proteínas contribui para a regulação da absorção de ácidos graxos e do transporte intracelular <sup>55</sup>, estando a L-FABP envolvida na via de transdução de sinal intracelular para o metabolismo lipídico. <sup>56</sup>

Em verdade, a L-FABP vincula ácidos graxos de cadeia longa, desempenha papel no metabolismo dos ácidos graxos e promove a excreção de produtos de peroxidação lipídica. A L-FABP gera energia via beta-oxidação, ligando e transportando ácidos graxos para as mitocôndrias <sup>57</sup>, além de exercer função de proteção celular. <sup>58</sup>

A L-FABP é expressa nos rins, fígado, pulmão e intestino. <sup>59</sup> Nos rins, ela localiza-se no citoplasma das células tubulares proximais, sendo excretada pelo lúmen tubular.<sup>60</sup> Níveis elevados de L-FABP urinária foram observados em pacientes com injúria renal aguda com pior prognóstico. <sup>61</sup> Em outro estudo, pacientes com níveis elevados de L-FABP, medidos no momento da admissão na UTI, apresentaram maior risco de desenvolvimento de IRA na primeira semana de internação na unidade. <sup>62</sup>

Uma revisão sistemática, ao avaliar o desempenho da L-FABP urinária para o diagnóstico de IRA, estimou sua sensibilidade em 75% e a especificidade, em 78%. <sup>63</sup> Mesmo em crianças, essa molécula tem sido considerada um biomarcador precoce de IRA após cirurgia. <sup>56</sup>

Em termos de estabelecimento da ideia de prognóstico, um estudo avaliou o uso de NGAL e L-FABP como uma combinação adequada para o diagnóstico de IRA, mas observou uma capacidade limitada desse marcador como avaliador da recuperação renal após a resolução da IRA.<sup>64</sup>

Assim, em síntese, pode-se afirmar que diversos estudos já demonstraram a superioridade, em termos de sensibilidade e especificidade, do L-FABP em relação a outros biomarcadores, sugerindo que a L-FABP é um biomarcador promissor para o diagnóstico de doenças renais.

#### *Osteopontina*

A osteopontina ou fosfoproteína óssea é sintetizada nos tecidos ósseo e epitelial, atuando como inibidor da formação de oxalato de cálcio; conseqüentemente, a osteopontina previne a formação de cálculos, atuando também na regulação dos osteoclastos.<sup>65</sup> Esse biomarcador é expresso nas células tubulares da alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor.<sup>66</sup> Num estudo feito com roedores, a expressão de osteopontina aumentou em resposta à instalação de lesão renal.<sup>67</sup>

#### *Calbindina D28*

Calbindina D28 é uma proteína citosólica, dependente da vitamina D. No intestino, ela pode funcionar como tampão ou promovendo a absorção de cálcio estimulada pela ação da vitamina D – cabe lembrar que as ações da vitamina D ao nível renal são consideradas similares às suas ações no intestino, promovendo a reabsorção tubular de cálcio e fosfato.<sup>68</sup>

O potencial da calbindina como marcador de IRA foi analisado em um estudo conduzido com macacos submetidos a exposição à cisplatina, um agente quimioterápico sabidamente tóxico para os túbulos renais. O aumento urinário foi observado no 4º dia de evolução, evidenciando a ocorrência de lesão tubular cortical aguda.<sup>69</sup>

#### *Calprotectina*

A calprotectina é uma proteína citosólica ligante do cálcio encontrada principalmente em neutrófilos e em menor quantidade em monócitos e macrófagos reativos.

Essa proteína tem como função se associar ao citoesqueleto, tendo sua forma solúvel efeito bacteriostático no ambiente. Sua expressão na IRA é mediada pelas proteínas S100A8 (calgranulina A) e S100A9 (calgranulina B),

proteínas ligantes de cálcio e ativadoras endógenas do receptor toll-like tipo 4 que, no contexto da IRA, são produzidas por células epiteliais do ducto coletor renal em resposta à uma obstrução renal, por exemplo.<sup>70,71</sup>

A calprotectina é, em verdade, uma proteína mediadora do sistema imune inato, sendo liberada por monócitos e neutrófilos. Dessa forma, ela está presente em condições inflamatórias agudas ou crônicas, mas também em neoplasias. Encontra-se abundantemente expressa em diversos fluidos corporais na mesma proporção que o grau de inflamação local.<sup>72</sup>

Num estudo, as concentrações urinárias de calprotectina apresentavam-se 50 vezes maiores na IRA intrínseca do que na IRA pré-renal, o que permitiu um melhor desempenho desse biomarcador em comparação ao NGAL para a diferenciação entre IRA pré-renal e IRA intrínseca.<sup>74</sup> Nesse estudo, após processo de isquemia-reperfusão, os níveis urinários de calprotectina elevaram-se ao final da cirurgia e atingiram concentração de pico em 48 horas.<sup>73</sup>

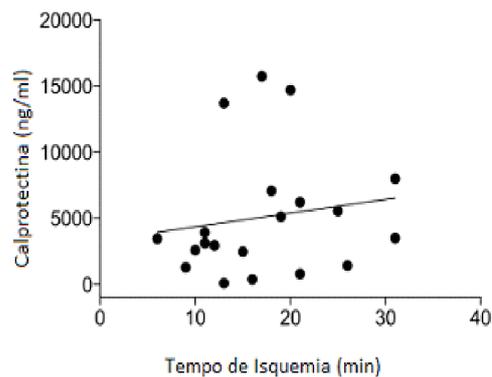


Figura 4. Concentrações urinárias de calprotectina segundo o tempo de isquemia renal. (Extraído de “Dynamics of Urinary Calprotectin after Renal Ischaemia.”<sup>75</sup>

Um ponto limitador do uso de calprotectina para avaliação da IRA relaciona-se à sua origem em neutrófilos e monócitos, posto que seu acúmulo nas vias urinárias pode ser influenciado pela presença de piúria, o que pode limitar seu uso para tal fim;<sup>74</sup> todavia, excluída piúria, o uso da calprotectina não é impedido no processo de avaliação da IRA.<sup>76</sup>

Por outro lado, um fator positivo da calprotectina é o seu papel no reparo renal após a ocorrência de lesão renal; nesse sentido, as proteínas S100A8 e S100A9, já mencionadas anteriormente, inibem a polarização de macrófagos M2, impedindo a indução de danos e de fibrose renal após a instalação da IRA.<sup>77</sup>

### *Dimetilarginina assimétrica (ADMA)*

Dimetilarginina assimétrica (ADMA) é um análogo de L-arginina que inibe o óxido nítrico; por essa razão, essa molécula pode ser considerada um marcador de função endotelial.

Tem sido estudada principalmente em pacientes com doença renal crônica agudizada, sendo seu aumento considerado preditor de mortalidade cardiovascular. É encontrada aumentada no plasma de pacientes com aterosclerose, hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva.<sup>78</sup>

## **CONCLUSÃO**

O presente trabalho buscou revisar os novos biomarcadores de IRA, trazendo suas especificidades e, com isso, buscando elucidar suas vantagens e desvantagens quando empregados para o diagnóstico da condição. Um aspecto impressionante observado desde o início da produção deste trabalho é que, a despeito do progresso obtido e da quantidade de autores na área, o uso de biomarcadores continua sendo uma área em desenvolvimento.

Os novos biomarcadores de IRA podem ser arbitrariamente agrupados conforme algumas de suas características. Nesse sentido, os marcadores induzíveis evidenciaram os melhores resultados, tendo uma quantidade menor de desvantagens. Em modelos humanos, NGAL, Netrina-1 e KIM-1 demonstraram utilidade no diagnóstico e prognóstico, sendo sua boa especificidade relacionada aos respectivos locais de produção. Pelo fato do reconhecimento da IRA ser possível em amostra única, as dosagens de KIM-1 e NGAL parecem ser particularmente úteis na prática clínica. De forma análoga, a L-FABP possui altos níveis estimados de sensibilidade e especificidade, sendo considerado um promissor biomarcador do prognóstico da IRA.

Outros biomarcadores de função renal possuem limitações particulares. Proteínas de baixo peso molecular como a cistatina C têm seu papel como marcadores de IRA ainda questionado, em razão de terem um período de latência superior ao do marcador tradicional. A alfa<sub>1</sub>-microglobulina não demonstra especificidade suficiente para lesão glomerular, além de seus níveis alterados poderem ser devidos a condições clínicas prévias. Apesar de poder permitir localizar a origem da lesão, a enzima tubular NAG tem seu uso limitado por poder aumentar mesmo na ausência de clínica. A IL-18 tem sua utilidade

diagnóstica controversa, por ser um marcador inespecífico de inflamação. Embora tenha seu emprego aceitável na diferenciação entre os tipos pré-renal e intrínseco de IRA, a dosagem de calprotectina também pode estar aumentada em condições inflamatórias e neoplásicas, limitando sua utilidade clínica. De outra forma, osteopontina e calbindina D28 ainda necessitam de mais estudos para avaliação de seu emprego no diagnóstico da condição.

Por fim, como diversos autores observaram grande variação dos níveis dos biomarcadores em contextos clínicos similares, oriundos de injúrias renais de diferentes etiologias, o desenvolvimento de um painel de biomarcadores poderia gerar uma ferramenta que se constituísse num melhor caminho para o diagnóstico precoce da IRA.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Dennen P, et al. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care. Med* 2010;38:261-75.
2. Kelly KJ. Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol* 2006;26:105-13.
3. Urbschat A, et al. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2011;16:S22-30.
4. Bagshaw S, et al.. Conventional markers of kidney function. *Critical care medicine*. 2008;36:S152-8.
5. Barrera-Chimal J, et al.. Are recently reported biomarkers helpful for early and accurate diagnosis of acute kidney injury? *Biomarkers* 2012;17:385-93.
6. DIRETRIZES DA AMB SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA 2007
7. Deinum J, Derk FHM. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? *Lancet* 2000; 6:1624-5.
8. Dharnidharka VR, et al. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:221-6.
9. Martínez IKH, Simón DJ. Utilidad clínica de la cistatina C como marcador de función renal. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2003; 48:216-22.
10. Burkhardt H, et al. Diagnostic efficiency of cystatin C and creatinine as markers of reduced glomerular filtration rate in the elderly. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:1135-8.
11. Filler G, et al.. Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38:1-8.
12. Willems HL, et al.. Is serum cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? *Ann Clin Biochem* 2003; 40(Pt 1):60-4.
13. Koyner J, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney international*. 2008;74:1059-69.
14. Uzun H, et al. Serum cystatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. *Clinical biochemistry*. 2005;38:792-8.
15. Li P.K.T. et al. Acute kidney injury: global health alert. *J Bras Nefrol*, 2013;

35:1-5

16. Cowland J, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45:17-23.
17. Nielsen B, et al.. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. 1996;38:414-20.
18. Pickering JW, Endre ZH. The clinical utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury. *Blood Purif*. 2013;35(4):295-302.
19. Mishra J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2534-43.
20. Mori K, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115:610-21.
21. Parikh CR, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1748-57.
22. Koyner JL, et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(5):905-14.
23. Mishra J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231-8.
24. Mishra J, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15:3073-82.
25. Singer E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int*. 2011.
26. Mishra J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231-8.
27. Mishra J, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15:3073-82.
28. Chiusolo A1, et al. Kidney Injury Molecule-1 Expression in Rat Proximal Tubule after Treatment with Segment-Specific Nephrotoxicants. *Toxicol Pathol*. 2010 Apr;38(3):338-45.
29. Bailly V1, et al.. Shedding of Kidney Injury Molecule-1, a Putative Adhesion Protein Involved in Renal Regeneration. *J Biol Chem*. 2002 Oct 18;277(42):39739-48.
30. Tonomura Y1, et al.. Evaluation of the usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2010 Jun 29;273(1-3):53-9.
31. Vaidya VS1, et al.. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Feb;290(2):F517-29.
32. Sung Jin Moon, et al.. Urinary Biomarkers for Early Detection of Recovery in Patients with Acute Kidney Injury. *J Korean Med Sci*. 2013 Aug; 28(8): 1181–1186.
33. Vaidya VS1, et al.. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol*. 2010 May;28(5):478-85.
34. Fliser D, et al. Advances in urinary proteome analysis and biomarker discovery. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1057–1071.
35. Rifai N, et al. Protein biomarker discovery and validation: the long and

- uncertain path to clinical utility. *Nat Biotechnol.* 2006; 24: 971–983.
36. McIlroy DR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin Am Soc Nephrol* 2010;5:211-9.
  37. Ewa Kwiatkowska, et al.. N-acetyl-beta-glucosaminidase urine activity as a marker of early proximal tubule damage and a predictor of the long-term function of the transplanted kidneys. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(2):275-80.
  38. Leandro Nishikawa Gonçalves, et al. N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase as an early biomarker of renal dysfunction due to occupational exposure to inorganic lead. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* vol.44 no.4 Rio de Janeiro Aug. 2008.
  39. Beatriz R. Bouvet, et al.. Evaluation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a marker of early renal damage in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.58 no.8 São Paulo Nov. 2014.
  40. Nickolas TL, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008;148(11):810-9
  41. Wang W, et al. Netrin-1 and kidney injury. I. Netrin-1 protects against ischemia-reperfusion injury of the kidney. *American journal of physiology. Renal physiology.* 2008;294:F739-47.
  42. Ly N, et al. Netrin-1 inhibits leukocyte migration in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2005;102:14729-34.
  43. Reeves W, et al.. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *American journal of physiology. Renal physiology.* 2008;294:F731-8.
  44. Ramesh G, et al.. Urinary Netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010.
  45. Cao XY1, et al.. Diagnostic values of urinary netrin-1 and kidney injury molecule-1 for acute kidney injury induced by neonatal asphyxia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2016 Jan;18(1):24-8.
  46. Lewandowska L, et al. Netrin-1 and Semaphorin 3A Predict the Development of Acute Kidney Injury in Liver Transplant Patients. *PLoS One.* 2014 Oct 7;9(10):e107898.
  47. Tu Y1, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Ren Fail.* 2014 Nov;36(10):1559-63.
  48. Gracie JA, et al. Interleukin-18. *J Leukoc Biol* 2003;73:213–24
  49. Cheung H, et al. Accessory protein-like is essential for IL-18-mediated signaling. *J Immunol* 2005;174:5351–7
  50. Gauer S, et al. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney Int* 2007;72:1081–7
  51. Luis Alberto Batista Peres, et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. *J Bras Nefrol* 2013;35(3):229-236.
  52. Duan S1, Neary JT. P2X(7) receptors: properties and relevance to CNS function. *Glia.* 2006 Nov 15;54(7):738-46.
  53. Krawczeski CD, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2301–9.
  54. Nickolas TL, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:246–55.
  55. Tan NS, Shaw NS, et al. Selective cooperation between fatty acid binding

- proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. *Mol Cell Biol* 2002;22:5114–27.
56. Xu Y, et al. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015 May 20;445:85-90.
57. Sweetser DA, Heuckeroth RO, Gordon JI. The metabolic significance of mammalian fatty-acid-binding proteins: abundant proteins in search of a function. *Annu Rev Nutr* 1987;7:337–59.
58. Wang G, et al. Antioxidative function of L-FABP in L-FABP stably transfected Chang liver cells. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2005;42:871–9.
59. Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics* 2011;5:170–91.
60. Maatman RG, et al. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *Biochem J* 1991;273 (Pt 3):759–66.
61. Portilla D, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008;73:465–72.
62. Doi K, et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2011;39:2464–9.
63. Susantitaphong et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep;8(9):1482-93.
64. Zeng XF, et al. Performance of urinary NGAL and L-FABP in predicting acute kidney injury and subsequent renal recovery: a cohort study based on major surgeries. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:671–8.
65. Vishal S. Vaidya, et al. Annu Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Rev Pharmacol Toxicol*. 2008; 48: 463–493.
66. Hudkins KL, et al. Osteopontin expression in fetal and mature human kidney. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1999;10:444–57.
67. Xie Y, et al. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney. *Kidney Int*. 2001;60:1645–57.
68. Linda Constanzo, *Livro Fisiologia*, 2014.
69. Yafei Chen et al. Toxicology and Applied Pharmacology Perspectives on using a multiplex human kidney safety biomarker panel to detect cisplatin-induced tubular toxicity in male and female *Cynomolgus* monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology Volume 336*, 1 December 2017, Pages 66-74
70. Fujii K, et al.. Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *J Clin Invest*. 2011 Sep;121(9):3425-41.
71. Feng Wei, et al.. Soluble Toll-like receptor 4 is a potential serum biomarker in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016 Jun 28;7(26):40106-40114.
72. Johne B, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997;50:113-123
73. Ebbing J, et al. Urinary calprotectin: a new diagnostic marker in urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol*. 2014 Dec;32(6):1485-92.
74. Schrezenmeier EV, et al. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Mar;219(3):554-572.
75. Jan Ebbing et al. Dynamics of Urinary Calprotectin after Renal Ischaemia. *PLoS One*. 2016; 11(1):
76. Seibert FS, et al. Calprotectin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the differentiation of pre-renal and intrinsic acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 Apr;207(4):700-8.
77. Stríz I, et al. Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res*. 2004;53(3):245-53.

78. Gearoid M. McMahon, et al. Biomarkers in Nephrology. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jul; 62(1): 165–178

# TRATAMENTO ENDOVASCULAR DE ANEURISMA DE AORTA ROTO

## ENDOASCULAR TREATMENT OF RUPTURED AORTIC ANEURYSM

---

*Fernanda M. Rios<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>*

---

Descritores: ruptura aórtica; procedimento endovascular; aneurisma aórtico.  
Keywords: aortic ruptured; endovascular procedures; aortic aneurysm.

### RESUMO

**Introdução:** É considerado um aneurisma quando ocorre uma dilatação arterial focal superior a 50% do diâmetro habitual ou um diâmetro maior que 3cm. O aneurisma é mais frequente em homens maiores que 50 anos e normalmente são assintomáticos, a sua primeira manifestação pode ser de ruptura que é caracterizado pela tríade: dor abdominal, massa pulsátil e hipotensão. A ruptura é considerada uma emergência cirurgia e apresenta elevada mortalidade. Para o seu tratamento temos como escolha o reparo cirúrgico aberto (OSR) ou o reparo endovascular (EVAR). O tratamento endovascular surgiu em 1991 e desde então vem ganhando espaço no tratamento da ruptura com inovações em suas técnicas e nos moldes dos stents. **Objetivo:** O objetivo desse estudo é analisar o aneurisma, suas manifestações clínicas e os possíveis tratamentos, visando o reparo endovascular e suas possíveis vantagens sobre o reparo cirúrgico aberto. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando 15 fontes, enfocando a definição, fatores de risco, complicações e os tratamentos e suas técnicas, e vantagens de cada tipo de tratamento. **Conclusão:** Em um período de curto prazo nota-se que o reparo endovascular apresenta um menor índice de mortalidade e complicações a curto prazo já que não é um procedimento tão invasivo quanto o reparo cirúrgico aberto, porém a médio e longo prazo, os resultados mostram uma taxa de mortalidade similar.

---

<sup>1</sup> Aluna do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. fernada-rios@live.com;

<sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

## **ABSTRACT**

**Background:** It is considered an aneurysm when occurs an arterial focal dilation more than 50% of the habitual diameter or one diameter greater than 3 cm. The aneurysm is more frequently in mens older than 50 years and usually they are asymptomatic, its first manifestation may be the rupture that is characterized by the triad: abdominal pain, pulsatile mass and hypotension. The rupture is considered an surgery emergency and presents high mortality. For the treatment they have the option for the open surgery repair (OSR) or endovascular repair (EVAR). Endovascular treatment came in 1991 and since than has been gaining space in the treatment of rupture with innovation in the techniques and stents molds. **Aims:** The purpose of this study is to analyze the aneurysm, its clinical manifestations and possibles treatments, aiming the endovascular repair and its possibles advantage over the open surgery repair. **Methods:** A bibliographic review was performed using 16 sources, focusing on the definition, risk factor, complication, treatment and their techniques, and advantage of each type of treatment. **Conclusion:** In a short period, it is noted that endovascular repair presents a lower mortality rate and short-term complications since it is not a invasive procedure like open surgical repair, but in medium and long term the results show a rate mortality rate.

## **INTRODUÇÃO**

Aneurisma de aorta uma dilatação arterial focal com um aumento superior a 50% em relação ao diâmetro habitual do vaso ou um diâmetro superior a 3 cm, além disso, deve obrigatoriamente conter as três camadas na parede arterial (íntima, média e adventícia). Eles podem ser classificados também de acordo com sua forma, localização ou fatores etiopatogênicos. Sua patogênese é devido a um processo de degeneração que evolui para o enfraquecimento da parede arterial (1).

Essa patologia é mais frequente em homens com mais de 50 anos e está entre a 10<sup>a</sup> causa de mortalidade nos doentes do sexo masculino com mais de 55 anos (2). A maioria dos aneurismas tem origem aterosclerótica e aproximadamente 15% são resultado de outras patologias de base como síndrome de Marfan, doenças do tecido conjuntivo, dissecação, sífilis, trauma, aortite primária, e tuberculose, 30-40% dos pacientes tem hipertensão arterial sistêmica associada, 80% são tabagistas e a relação com diabetes melitos é

pouco frequente (3). Sua prevalência vem aumentando devido a um aumento da expectativa de vida, maior suspeita clínica e melhores métodos diagnósticos (4). Normalmente os aneurismas são assintomáticos e não perceptíveis ao exame físico, o diagnóstico é feito durante exames de imagem que são solicitados para outra investigação (5).

O tratamento eletivo dos aneurismas de aorta assintomático depende do diâmetro do aneurisma e da relação risco de ruptura e mortalidade do processo de reparo (6). Um aneurisma com diâmetro superior ou igual a 6cm é considerado fator de risco independente para ruptura, além disso sexo feminino, tabagismo e hipertensão são considerados fatores preditores para ruptura (6).

A ruptura de um aneurisma é considerada uma emergência cirúrgica e tem uma mortalidade de aproximadamente 65-85% (2). Ela ocorre quando um determinado ponto da parede tem sua resistência menor do que a tensão exercida (7). A manifestação clínica da ruptura de um aneurisma é dor abdominal súbita, intensa e irradia para o dorso e/ou para região inguinal, os pacientes podem apresentar a tríade clássica da ruptura com dor abdominal, massa pulsátil e hipotensão (1).

Para o tratamento da ruptura existem duas modalidades terapêuticas, o reparo cirúrgico aberto e o reparo endovascular. Antes de decidir qual a modalidade terapêutica que irá ser feito deve-se fazer uma avaliação dos pacientes que dão entrada no hospital com o quadro suspeito/confirmado de ruptura de aneurisma avaliando o seu estado hemodinâmico (8).

## **OBJETIVOS**

**Primários:** Realizar uma revisão sobre o tratamento de aneurisma de aorta roto

**Secundários:** Rever

- \*as principais regiões de localização dos aneurismas de aorta;
- \*principais exames para diagnóstico e rastreamento;
- \*as principais manifestações clínicas de um aneurisma roto;
- \*como proceder após o diagnóstico de um aneurisma roto de acordo com o estado hemodinâmico do paciente;
- \*as principais complicações do tratamento endovascular e como tratar;
- \*comparar mortalidade e complicações entre o tratamento endovascular e o reparo cirúrgico aberto.

## MÉTODOS

Foi feita uma revisão bibliográfica nas bases de dados do PUBMED, Lilacs, Medline, google acadêmico, usando os descritores Ruptura Aórtica, Aneurisma aórtico e Tratamento endovascular foram encontrados 195.759 artigos e ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão que foram ser artigo de revisão bibliográfica, estar entre os períodos de 2000 a 2017, serem escritos na língua inglesa e portuguesa, realizados em seres humanos e cujo texto acessível era completo sobrou um total de 18.204 artigos. Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, foram avaliados 14 artigos, além de um projeto diretriz da SBACV e um capítulo de um livro sobre o tema.

## DISCUSSÃO

Aneurisma de aorta uma dilatação arterial focal com um aumento superior a 50% em relação ao diâmetro habitual do vaso ou um diâmetro superior a 3 cm, além disso, deve obrigatoriamente conter as três camadas na parede arterial (íntima, média e adventícia). Eles podem ser classificados também de acordo com sua forma, localização ou fatores etiopatogênicos. Sua patogênese é devido a um processo de degeneração que evolui para o enfraquecimento da parede arterial (1).

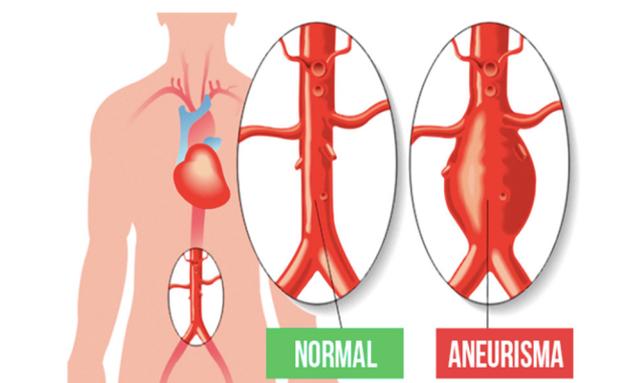


fig. 01: Exemplos entre aorta normal e aneurismática. Disponível em:<https://goo.gl/images/MpCvAh>

Acesso em 27/11/2017

Essa patologia é mais frequente em homens com mais de 50 anos e está entre a 10<sup>a</sup> causa de mortalidade nos doentes do sexo masculino com mais de 55 anos (2). A maioria dos aneurismas tem origem aterosclerótica e aproximadamente 15% são resultado de outras patologias de base como síndrome de Marfan, doenças do tecido conjuntivo, dissecação, sífilis, trauma, aortite primária, e tuberculose, 30-40% dos pacientes tem hipertensão arterial

sistêmica associada, 80% são tabagistas e a relação com diabetes melitos é pouco frequente (3). Sua prevalência vem aumentando devido a um aumento da expectativa de vida, maior suspeita clínica e melhores métodos diagnósticos (4). Normalmente os aneurismas são assintomáticos e não perceptíveis ao exame físico, o diagnóstico é feito durante exames de imagem que são solicitados para outra investigação (5). O tratamento eletivo dos aneurismas de aorta assintomático depende do diâmetro do aneurisma e da relação risco de ruptura e mortalidade do processo de reparo. O diâmetro máximo foi reduzido para 5cm principalmente em mulheres. Além disso, um crescimento rápido de mais de 1cm/ano e o aparecimento de sintomas são indicativos de intervenção cirúrgica. Nos pacientes sintomáticos não existe consenso sobre o momento de intervir, mas existe indicação de ser o mais breve possível devido ao risco de ruptura (6).

Um aneurisma com diâmetro superior ou igual a 6cm é considerado fator de risco independente para ruptura, além disso sexo feminino, tabagismo e hipertensão são considerados fatores preditores para ruptura (6). É importante que homens com idade superior a 65 anos, principalmente quando associado a insuficiência coronariana, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), Doença arterial oclusiva periférica (DAOP) e história familiar de doença aneurismática sejam encaminhados para rastreo de aneurisma de aorta com exames de imagem que é feito com ultrassom com doppler colorido (4). O USG é o método de escolha para rastreo por não ser invasivo, ter baixo custo, ser de fácil manipulação e não expor o paciente a radiação. Outros exames podem ser solicitados como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RNM). Existe algumas contraindicações para a RNM como presença de marca passo transitório ou definitivo, presença de cliques intracerebrais e prótese metálica no quadril. (6).

<b>Tamanho dos aneurismas</b>	<b>Frequência da USG</b>
2,6-2,9 cm	Ecografia a cada 5 anos
3,0-3,4 cm	Ecografia a cada 3 anos
3,5-4,4 cm	Ecografia a cada 12 meses
4,5-5,5 cm	Ecografia a cada 6 meses

A ruptura de uma aneurisma é considerada uma emergência cirúrgica e tem uma mortalidade de aproximadamente 65-85% (2). Ela ocorre quando um determinado ponto da parede tem sua resistência menor do que a tensão exercida (7). A manifestação clínica da ruptura de um aneurisma é dor abdominal súbita, intensa e irradia para o dorso e/ou para região inguinal, os pacientes podem apresentar a tríade clássica da ruptura com dor abdominal, massa pulsátil e hipotensão. O local mais comum de ruptura é a região pósterolateral esquerda, os aneurismas de aorta que rompem na parede anterior levam a uma extensa perda sanguínea para a cavidade peritoneal e conseqüentemente a morte, ao romperem na região pósterolateral no retroperitônio ocorre resistência dos tecidos que contêm pequenas quantidades do sangramento minimizando o choque hipovolêmico. Com menos frequência pode romper para o esôfago levando a hematêmese, para o pulmão levando a hemoptise, víscera oca como o intestino levando a hemorragia intestinal ou para veias adjacentes formando fístulas arterio-venosas de alto débito (1).

Para o tratamento da ruptura existem duas modalidades terapêuticas, o reparo cirúrgico aberto e o reparo endovascular. Antes de decidir qual a modalidade terapêutica que irá ser feito deve-se fazer uma avaliação dos pacientes que dão entrada no hospital com o quadro suspeito/confirmado de ruptura de aneurisma avaliando o seu estado hemodinâmico. Caso o paciente esteja instável hemodinamicamente ou com uma pressão arterial sistólica inferior a 80mmHg deve ser levado para o centro cirúrgico, fazer o controle da hemorragia da aorta e só depois disso avaliar o tipo de cirurgia que vai ser feita. Se o paciente estiver estável hemodinamicamente, ou com pressão arterial sistólica superior a 80 mmHg está indicado fazer uma angio-TC (angiotomografia computadorizada) para avaliar se existe uma anatomia favorável para o procedimento endovascular (8).

A presença dos seguintes critérios anatômicos sugere a escolha do OSR como pescoço aórtico infra-renal inferior a 10mm e/ou um diâmetro de 32 mm ou mais, além disso, é considerado critério de exclusão do EVAR uma angulação do pescoço infra-renal de mais de 85°, oclusão da artéria ilíaca bilateral ou um diâmetro inferior a 6mm não compatível com angioplastia com balão (9). Existem alguns fatores que corroboram para a não intervenção cirúrgica do aneurisma de

aorta roto como parada cardíaca, presença de doença neurológica severa, perda da consciência, hipotensão prolongada, idade maior que 85 anos, doença renal, cardíaca e pulmonar caso a doença seja isolada influencia pouco, porem a combinação de duas ou mais influenciou em 74% em não operar. Além disso, a presença de 3 ou mais dos seguintes critérios predizem a mortalidade dos pacientes como idade maior que 76 anos, creatinina maior que 190 mmol/l, hemoglobina menor que 9g/dl e perda da consciência após eletrocardiograma mostrando isquemia miocárdica (10).

O reparo cirúrgico aberto (OSR - open surgery repair) antigamente era a única forma de tratamento do aneurisma de aorta roto, para o sucesso desse tipo de cirurgia é necessário uma equipe multidisciplinar muito bem organizada composta de um cirurgião vascular, anestesista e instrumentador. Para ter acesso a aorta abdominal existe duas possibilidades de técnica: a abordagem transperitoneal feita por uma laparotomia mediana; e retroperitoneal. A transperitoneal normalmente é a mais utilizada pois permite acesso aos órgãos intra-abdominais e um clampeamento supracelíaco rápido. Por outro lado a abordagem retroperitoneal está associada a uma menor hipotensão intra-operatória e e menor mortalidade do que a abordagem transperitoneal, porem a técnica de escolha deve ser a que o cirurgião e sua equipe tenha maior familiaridade (8). É feito dissecação e controle da aorta e das ilíacas, com clampeamento distal e proximal e é feito heparina sistêmica. A anastomose distal é procedida com bifurcação aórtica, nas situações em que o aneurisma esta ilhado na aorta, e distalmente as ilíacas comuns com um stent bifurcado. A anastomose proximal é feita a abaixo das artérias renais. No final do procedimento o aneurisma é aberto é suturado sobre o stent, não sendo feito sua ressecção para diminuir o contato com as vísceras e a possibilidade de fístulas aortoentéricas tardias. (1)

A etapa mais importante do OSR nos pacientes com aneurisma de aorta roto (rAAA) é o controle precoce, seguro e eficiente da aorta proximal contendo a perda sanguínea. Após o clampeamento da aorta, o sangue perdido deve ser repostado de forma agressiva pelos anestesistas. Existem várias modalidades para controlar a aorta, o controle supracelíaco que tem como vantagem um controle rápido e seguro da aorta, devido ao choque hemorrágico pode desencadear lesões isquêmicas contribuindo assim para o desenvolvimento de falência

múltipla de órgãos e também pode aumentar a pós-carga cardíaca levando a isquemia miocárdica. Outra forma de controle da aorta é a oclusão por balão que pode ser feito colocando um balão na aorta proximal sem exposição supra-celiaca ou ser inserido diretamente na aorta com orientação fluoroscópica pela artéria braquial ou femoral. O uso da heparina está recomendado assim que ocorrer o clampeamento da aorta (8).

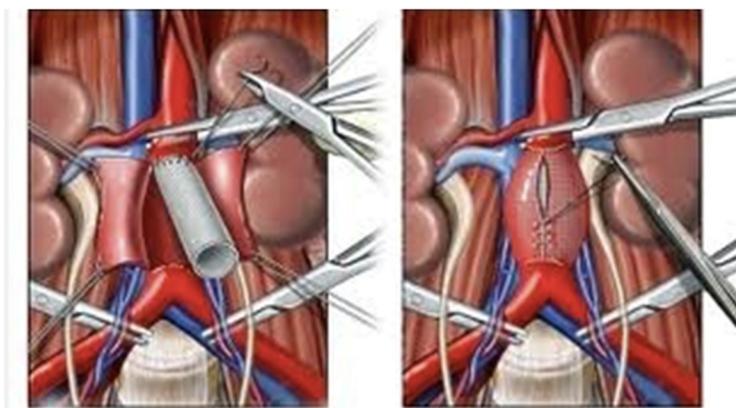


Fig. 02: Reparo cirúrgico aberto de um aneurisma. Disponível em: [http://vascularcenter.net.br/doencas\\_sub?id=5](http://vascularcenter.net.br/doencas_sub?id=5) Acesso 28/11/2017.

Como alternativa para minimizar os danos causados pelo reparo cirúrgico aberto foi desenvolvido uma técnica minimamente invasiva denominado reparo endovascular de aneurismas (EVAR) e vem mostrando redução significativas na mortalidade e complicações precoce (11). Essa técnica cirúrgica foi introduzida no ocidente em 1991 por Parodi que descreveu a colocação de um material caseiro revestido de metal, denominado stent, no local do aneurisma para formar um novo canal de fluxo sanguíneo excluindo ele da circulação. O stent é posicionado na aorta por um vaso acessível, como por exemplo a artéria femoral na virilha (12) sendo feito sob anestesia local para evitar o colapso circulatório associado a anestesia geral nos pacientes com grande perda sanguínea retroperitoneal, associado ao relaxamento vasomotor e a perda do tônus abdominal aumenta o risco de uma aneurisma roto contido ser convertido em um sangramento intra-abdominal (9). A conversão de uma anestesia local para anestesia geral somente ocorre quando existe a necessidade de acesso da artéria ilíaca, portanto, de uma cirurgia mais extensa (13). Em 1994 foi descrito a primeira correção endovascular com sucesso de um aneurisma roto (14).

Desde o surgimento dessa nova forma terapêutica vem ocorrendo uma melhora significativa na qualidade dos stents, tanto na técnica de

implantação (12, 15) quanto no design, sendo que os mais modernos possuem variedades de tamanhos e para se adaptar a uma difícil variação anatômica foram adicionados fenestras e juntas laterais (12). Durante o EVAR a imagem intraoperatória é feita com angiografia, fluoroscopia (15).

Ao realizar EVAR o cirurgião deve estar atento a possível síndrome compartimental abdominal (SCA) e uso de balão de oclusão aórtica. O balão oclusivo de aorta é utilizado quando tem a presença de instabilidade hemodinâmica (8,13). Há duas maneiras de abordagem da aorta proximal nesses casos como abordagem braquial e a de escolha que é a abordagem femoral. Essa tem vantagem de um acesso percutâneo mais rápido nos casos de hipotensão comparado ao acesso braquial, (8) evita necessidade de maior punção arterial, (13) e além disso como os balões de oclusão disponíveis no mercado dispõem de um fio rígido e ocorre passagem de cateteres através do arco aórtico sem imagens prévias podendo levar a outra lesão arterial ou embolização causando acidente vascular encefálico (8).

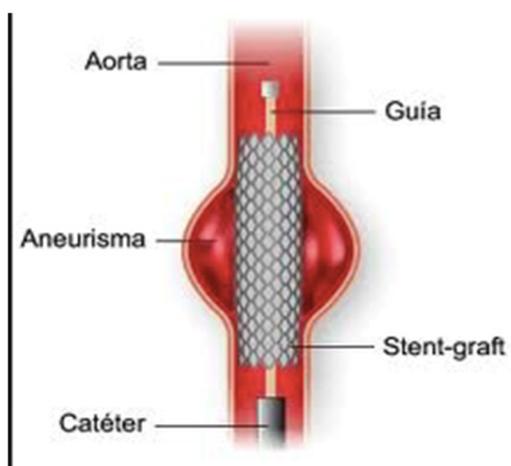


fig. 03: colocação de um stent no EVAR. Disponível em: [http://vascularcenter.net.br/doencas\\_sub?id=5](http://vascularcenter.net.br/doencas_sub?id=5)  
Acesso 28/11/2017

A SCA é a maior causa de morbidade e mortalidade após o tratamento de rAAA com EVAR e existem vários fatores que contribuem para que essa síndrome se desenvolva como presença de hematomas retroperitoniais que ao ocupar um espaço relativamente grande no abdome contribui para a hipertensão intra-abdominal; sangramento exuberante das artérias mesentéricas lombares e inferiores dentro do saco do aneurisma roto em situações de severa coagulopatia; e além disso, a ruptura de um aneurisma de aorta esta relacionado a um estado de choque provocando uma alteração na permeabilidade microvascular tendo como consequência edema visceral e de tecidos moles.

Após o procedimento pode ser feito o monitoramento da pressão intravesical para diagnóstico prematuro. O tratamento deve ser feito com laparotomia deixando o abdômen aberto para reduzir a hipotensão, complicação pulmonar alta e oligúria que aparecem nos casos graves (8). Uma outra complicação pode ser a o desenvolvimento da endofuga (endoleak) que é a incapacidade de manter uma vedação segura entre o stent intra-aneurismático e a parede aórtica (13), e é classificada em 5 categorias que se baseiam na comunicação entre a circulação sistêmica e o saco aneurismático. O tipo I tem seu fluxo sanguíneo originado no local de ligação do stent com a parede aórtica com comunicação entre o saco aneurismático e a circulação sistêmica, se for proximal é tipo Ia e se for distal é tipo Ib e se ocorrer devido a uma selagem ineficiente é o tipo Ic. O tipo II é o mais encontrado e representa um fluxo sanguíneo retrógrado dos vasos de ramos aórtico, como artéria mesentérica e lombares inferiores, no saco do aneurisma. O tipo III resulta de um defeito do stent, como separação, furos e isso ocorre devido ao estresse repetitivo que eles são colocados. Atualmente esse tipo é incomum, porém com o acompanhamento dos dados dos estudos se tornarão mais prevalentes. O tipo IV ocorre devido a uma porosidade do stent que pode ser visualizado na angiografia feita após a implantação nos pacientes totalmente anticoagulados, sendo visualizado um 'blush' na imagem. O tipo V é considerado uma expansão do aneurisma sem endofuga ou endotensão. O tratamento é feito com a colocação de uma nova prótese. Como o tipo IV é auto-limitado não é necessário tratamento podendo ser resolvido espontaneamente quando o estado de coagulação do paciente se normaliza e o tipo V normalmente deve ser feita a correção por cirurgia aberta (16).

Em uma análise que compara mortalidade, resultados peri-operatórios e complicações a longo prazo, esse estudo obteve uma maior amostragem em que foram selecionados 10.998 pacientes com diagnóstico de aneurisma de aorta roto de janeiro de 2001 a dezembro de 2008, desses 9.872 foram submetidos ao OSR e 1.126 ao EVAR. Com exceção de arritmias cardíacas e doença vascular periférica não ocorreu diferença significativa entre os dois grupos. Com relação aos parâmetros a mortalidade peri-operatórios dos pacientes com EVAR era de 33.8% e dos submetidos ao OSR de 47.7%. Em relação a complicações pós-operatórias a técnica EVAR teve uma queda dessas complicações quando comparada a OSR como pneumonia (28.5% vs 35.9%), falência renal aguda

(33.4% vs 45.4%), falência respiratória sendo necessário traqueostomia (4.6% vs 9.9%) e complicações gastrointestinais como ressecção do cólon (4.4% vs 8.5%) e isquemia mesentérica (7.6% vs 14.7%). Entretanto, o hematoma foi considerado mais frequente na técnica EVAR (8.0% vs 4.5%) e a conversão para a modalidade OSR ocorreu em 4.9% dentro de 30 dias ou durante a hospitalização. Dos pacientes que sobreviveram, o tempo médio de hospitalização foi de 7 dias para a técnica EVAR e de 14 dias para OSR. Re-intervenções cirurgias foram mais comuns nos pacientes submetidos ao EVAR, sendo que 1.9% em 12 meses, 3.9% em 36 meses vs 0.5% e 0.9% dos pacientes submetidos a OSR (14).

Os pacientes com a presença dos seguintes critérios anatômicos sugerem a escolha do OSR como pescoço aórtico infrarenal inferior a 10mm e/ou um diâmetro de 32mm ou mais, além disso, são considerados critério de exclusão do EVAR uma angulação do pescoço infrarenal de mais de 85°, oclusão da artéria ilíaca bilateral ou um diâmetro inferior a 6mm não compatível com angioplastia com balão (9).

Existem alguns fatores que corroboram para a não intervenção cirúrgica do aneurisma de aorta roto como parada cardíaca, presença de doença neurológica severa, perda da consciência, hipotensão prolongada, idade maior que 85 anos, doença renal, cardíaca e pulmonar caso a doença seja isolada influencia pouco, porem a combinação de duas ou mais influenciou em 74% em não operar. Além disso, a presença de 3 ou mais dos seguintes critérios predizem a mortalidade dos pacientes como idade maior que 76 anos, creatinina maior que 190 mmol/l, hemoglobina menor que 9g/dl e perda da consciência após eletrocardiograma mostrando isquemia miocárdica (10).

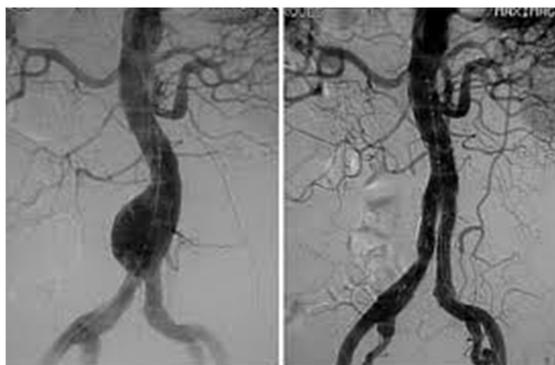


fig 04: angio tc após reparo de um aneurisma. Disponível em [http://vascularcenter.net.br/doencas\\_sub?id=5](http://vascularcenter.net.br/doencas_sub?id=5) Acesso 28/11/2017

## CONCLUSÃO

A partir da análise dos 16 artigos selecionados nas diferentes bases de dados, percebe-se resultados conflitantes em relação a técnica EVAR quando comparada a OSR. Nesses estudos foram feitas análises de internação e seleção não randomizado dos pacientes. Essa seleção trás um viés da análise já que nem todos pacientes podem ser submetidos a técnica endovascular por variações anatômicas comprometendo os estudos. Além disso, como a técnica endovascular é uma modalidade recente existe um número pequeno de amostragem dos estudos comprometendo a comparação adequada. Os textos concordam sobre a técnica endovascular ser menos invasiva, ter um menor tempo de hospitalização e uma taxa de mortalidade inferior ou igual a técnica cirurgia aberta em curto prazo. A longo prazo a técnica endosvascular mostrou desvantagem devido as complicações e as taxas de re-internações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira AH, Pereira AA. Aneurismas da aorta. In: Fochesatto Filho L, Barros E. Medicina interna na prática clínica. 1 Edição. Porto Alegre. Artmed. 2013. 19-86. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=j-tRDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA81&dq=aneurisma+de+aorta&ots=OFuMWSv\\_Ss&sig=nVSBVrYQN88WNJ3mtzwZTlyGVvY#v=onepage&q=aneurisma%20de%20aorta&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=j-tRDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA81&dq=aneurisma+de+aorta&ots=OFuMWSv_Ss&sig=nVSBVrYQN88WNJ3mtzwZTlyGVvY#v=onepage&q=aneurisma%20de%20aorta&f=false)
2. Coelho A, Lobo M, Gouveis R, Sousa P, Campos J, et al. Aneurisma da aorta abdominal – estudo epidemiológico de doentes tratados num centro por um período de 8 anos com o objetivo de promover o rastreio populacional. *Angiol cir vasc.* 2016; 12(3): 187-193.
3. Saporito WF, Mitsunaga LM, Maturana E, Nomura MT, Campos AW, et al. Utilização de prótese endovascular em aneurisma roto de aorta torácica. *Arq méd ABC.* 2001; 24(1): 6-8.
4. Carvalho ATY, Santos AJ, Gomes CAP, Martins ML, Santos VP, et al. Aneurisma da aorta abdominal infrarrenal: importância do rastreamento em hospitais do Sistema Único de Saúde na região metropolitana de Salvador – Bahia. *J Vasc Bras.* 2012; 11(4): 289-300.
5. Castro-Ferreira R, Neiva-Sousa M, Sampaio S, Dias PG, Costa-Pereira A, et al. Dez anos de tratamento de aneurismas da aorta abdominal - exclusão endovascular vs. cirurgia aberta nas diferentes regiões portuguesas. *Angiol Cir Vasc.* 2015; 11(2): 51-60
6. Presti C, Miranda Jr F, Ristow Av, Estensoro AE. Projeto Diretrizes SBACV. Aneurismas da aorta abdominal. Diagnóstico e tratamento. SBACV. s.d; 1-28.
7. Silva ES. neurisma da aorta abdominal: enquanto a cura não vem, a seleção do paciente para intervenção e qual intervenção é a questão! *J Vasc Bras.* 2014; 13(2): 79-82.

8. Lee CW, Bae M, Chung SW. General Considerations of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm: Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 48(1): 1–6.
9. Peppelenbosch N, Geelkerken RH, Soong C, Cao P, Steinmetz OK, et al. Endograft treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms using the Talent aortouniiliac system: an international multicenter study. *J Vasc Surg.* 2006; 43(6): 1111-1123.
10. Hewin DF, Campbell WB. Ruptured aortic aneurysm: the decision not to operate. *Ann R Coll Surg Engl.* 1998; 80(3): 221-5.
11. Harkin DW, Dillon M, Blair PH, Ellis PK, Kee F. Endovascular ruptured abdominal aortic aneurysm repair (EVRAR): a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 34(6): 673-81.
12. Badger S, Bedenis R, Blair PH, Ellis P, Kee F, et al. Endovascular treatment for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (7): 1-28.
13. Hinchliffe RJ, Braithwaite BD, Hopkinson BR. The endovascular management of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur j vasc endovasc surg.* 2003; 25(3): 191-201.
14. Edwards ST, Schermerhorn ML, O'Malley AJ, Bensley RP, Hurks R, et al. Comparative effectiveness of endovascular versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysm in the Medicare population. *J Vasc Surg.* 2014; 59(3): 575-82.
15. Zarins CK, White RA, Schwarten D, Kinney E, Diethrich EB, et al. AneuRx stent graft versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysms: multicenter prospective clinical trial. *J Vasc Surg.* 1999; 29(2): 292-305.
16. Stavropoulos SW, Charagundla SR. Imaging techniques for detection and management of endoleaks after endovascular aortic aneurysm repair. *Radiology.* 2007; 243(3): 641-55.

# COMA MIXEDEMATOSO: RELATO DE CASO

## MYXEDEMA COMA: A CASE REPORT

---

*Bruno Grillo Monteiro<sup>1</sup>; Walney Ramos de Sousa<sup>2</sup>*

---

Descritores: Mixedema; Emergência, Doença de Hashimoto.

Keywords: Myxedema; emergency, Hashimoto Disease.

### RESUMO

**Introdução:** O coma mixedematoso é uma complicação grave e rara do hipotireoidismo, no qual, o paciente perde a capacidade da homeostasia. A suspeição diagnóstica atende principalmente a três critérios: (1) intolerância ao frio; (2) alteração da consciência; e (3) um fator precipitante, sendo geralmente um quadro de infecção do trato respiratório. O diagnóstico é confirmado, com exame laboratorial evidenciando aumento de Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH) e diminuição de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). **Objetivos:** Relatar um caso de coma mixedematoso acompanhado no serviço de clínica médica do HCTCO e proceder a uma revisão bibliográfica sobre o assunto. **Métodos:** O relato do caso foi colhido através de entrevista com a paciente e a discussão foi realizada por meio de pesquisa em banco de dados eletrônicos como PubMd, BVS, Google Acadêmico e UpToDate. **Descrição do caso:** Paciente admitida num hospital geral com síndrome edemigênica a esclarecer. A investigação clínica e laboratorial concluiu por hipotireoidismo primário por Tireoidite de Hashimoto não diagnosticado que evoluiu para coma mixedematoso. A paciente foi tratada com medidas de suporte e levotiroxina oral, tendo evolução satisfatória. **Conclusões:** o coma mixedematoso é uma emergência endocrinológica rara, sendo o diagnóstico e tratamento precoce definitivo para um prognóstico favorável. O caso apresentado e sua evolução apresentaram-se como o descrito na revisão bibliográfica realizada.

### ABSTRACT

**Introduction:** Myxedema coma is a serious and rare complication of hypothyroidism, in which the patient loses the capacity for homeostasis. A diagnostic suspicion meets mainly three criteria: (1) cold intolerance; (2)

---

1. Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

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

alteration of consciousness; and (3) a precipitating factor, usually a respiratory tract infection. In addition, the patient may present other symptoms consistent with thyroid hormone deficiency. The diagnosis is confirmed with laboratory tests evidencing an increase in Thyroid Stimulating Hormone (TSH) and a decrease in thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). **Objectives:** to present a case of myxedema coma in the internal medicine service of HCTCO and to review the subject. **Methods:** The case report was collected through an interview with the patient and a discussion of the work was done through electronic database searches such as PubMed, BVS, Google Scholar and UpToDate. **Case description:** Patient admitted to a general hospital with an edemigenic syndrome. A clinical and laboratory investigation diagnosed primary hypothyroidism due undiagnosed Hashimoto's thyroiditis that evolved to myxedema coma. The patient was treated with support and oral levothyroxine, with satisfactory evolution. **Conclusions:** Myxedema coma is a rare endocrinological disease, with requires prompt diagnosis and treatment for a favorable prognosis. The presented case and its evolution were typical, as described in the literature review

## INTRODUÇÃO

A primeira descrição do coma mixedematoso ocorreu no ano de 1879, sendo feita por William Ord, em um hospital em Londres. Mas, somente em 1953 o médico Vincent Summers 1 nominou e conceituou esse agravo de Coma Mixedematoso, nomenclatura adotada até o presente 1.

O coma mixedematoso é uma manifestação exacerbada e rara do hipotireoidismo. Manifesta-se principalmente em casos de hipotireoidismo primário (cerca de 85-95%), tendo a etiologia autoimune com a principal causa no Brasil. Afeta cerca de 0,22/milhões de pessoas ao ano, entretanto esses dados são possivelmente subestimados devido ao não diagnóstico correto e a conturbação na definição dessa patologia. Esta patologia acomete principalmente mulheres, sendo em 80% dos casos a partir da sétima década de vida A sua maior incidência em mulheres, numa proporção que chega a ser de oito para um, quando comparado ao sexo masculino, pode ser relacionado a maior incidência de hipotireoidismo no sexo feminino. Outro fator importante é a sazonalidade da ocorrência do coma mixedematoso, que tem sua maior incidência no período do inverno, sendo justificado pelo fato do frio ser um dos

fatores desencadeante deste quadro clínico 1-7.

O coma mixedematoso trata-se de uma emergência clínica, e por isso deve ser diagnosticada e tratada o mais rápido possível, com o intuito de aumentar a sobrevivência do paciente. Atualmente, a taxa de mortalidade nos pacientes tratados corretamente, gira em torno de 20-25%, graças a melhor abordagem terapêutica. Visto que, em um passado recente esta taxa já esteve entre 60%, notamos que houve uma melhora na forma como a doença vem sendo abordada 1,5,7,8.

Utilizar o nome coma mixedematoso, a priori, é um equívoco, pois a maior parte dos pacientes não se encontram em coma. Os critérios clínicos diagnósticos consistem na tríade: (1) alteração do nível de consciência; (2) hipotermia; e (3) um fator precipitante, sendo o principal uma infecção (cerca de 52% dos casos). Com base neste quadro o paciente já deve ser tratado, antes mesmo que o diagnóstico seja confirmado pelos exames laboratoriais 1,2,4-6,8-10.

## **OBJETIVOS**

O objetivo primário é relatar o caso de uma síndrome edemigênica a esclarecer, cuja investigação concluiu por hipotireoidismo primário por Tireoidite de Hashimoto não diagnosticado que evoluiu para coma mixedematoso, tratado com medidas de suporte e levotiroxina oral, tendo evolução satisfatória. O objetivo secundário é uma revisão bibliográfica sobre o tema: Coma mixedematoso.

## **METODOLOGIA**

Os conteúdos científicos utilizados para produção deste trabalho, foram extraídos da anamnese presencial, da coleta de dados do prontuário e de fotografias, da paciente relatada no caso. Além disso, procedemos a uma revisão bibliográfica na área de endocrinologia nacional e internacional utilizando como palavras chaves: mixedema, emergência, doença de hashimoto, consultando as plataformas online PubMed, Google acadêmico, BVS e UptoDate, selecionando 17 artigos dos 411 publicados nos últimos anos, assim como literatura impressa como tratados de clínica médica e de endocrinologia. O trabalho foi submetido ao comitê de ética em novembro de 2017, aprovado na Plataforma Brasil no dia 31 de janeiro de 2018, foram respeitadas todas as normas e sigilos previstos,

mantendo a confidencialidade da paciente relatada.

## **RELATO DE CASO**

Mulher, 57 anos, negra, divorciada, técnica de enfermagem aposentada por invalidez (sequela de atropelamento), residente no município de Teresópolis. Foi internada no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO), com diagnóstico inicial de síndrome edemigênica a esclarecer. Relatava que a cerca de três meses apresentou um quadro gripal, no qual fez uso de medicamentos sintomáticos por conta própria, tendo obtido melhora do quadro. No entanto, um mês após resolução deste quadro a paciente notou um aumento gradual do volume abdominal, juntamente com edema de face, principalmente periorbitário, situações não tão significativas ao ponto que a fizesse procurar a emergência médica. Juntamente com o quadro edemigênico, a paciente se incomodava com perda volumosa de cabelos e fios mais frágeis (figura 1 e 2) ao ponto de utilizar diariamente uma touca. Relatava ainda que sua voz estava progressivamente mais grossa - “parecia voz de homem”. Comentava que vinha sentindo mais frio do que seu habitual, estando sempre mais agasalhada do que as outras pessoas. Além de ter notado edema de membros inferiores.

Passado mais um mês o quadro se agravou, pois, além do progressivo aumento do volume abdominal e do edema facial (figura 3), notou gradual dificuldade respiratória com intolerância ao decúbito lateral direito, que melhorava quando se posicionava em decúbito lateral esquerdo. Neste momento, preocupada com esses sintomas, procurou a Unidade de Pronto Atendimento (UPA), sendo transferida para o HCTCO e admitida no dia 15 de agosto de 2017.

Na história patológica pregressa negava ser hipertensa, diabética e fazer uso regular de qualquer medicação de forma contínua. Afirmava que há quinze anos sofrera um infarto agudo do miocárdio. Na história social refere de tabagismo há 40 anos, com uma carga tabágica de 40 maços/anos.

No exame físico descrito no prontuário no primeiro dia de sua internação está registrado que a paciente encontrava-se com rebaixamento de consciência, pouco interativa com examinador, se mantendo dispneica à macronebulização com 5l/min de oxigênio, mantendo-se com monitorização constante da frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio. A temperatura aferida da

paciente variava entre 35-36 °C.

No exame da cabeça e pescoço paciente apresentava edema importante de face (principalmente periorbitário), madarose, perda importante capilar e fios frágeis.



Foto 1 e 2: Demonstrando a rarefação de cabelo da paciente.

Foto 3: Demonstrando edema periorbitário e madarose.

Na palpação da tireoide não se encontrava bócio, nem nódulos. Na

ausculta cardíaca encontrava-se o ritmo cardíaco regular, em dois tempos, com bulhas hipofonéticas. Frequência cardíaca de 52 batimentos por minuto. O delta de pressão em 24 horas de 80x50mmHg - 90x50mmHg.

Ao exame de tórax obtinha-se uma ausculta abolida em hemitórax esquerdo e hemitórax direito com murmúrio vesicular presente apenas nos dois terços superiores, sem ruídos adventícios.

O abdome se encontrava globoso, peristalse diminuída, ascítico com sinal do Piparote positivo, indolor a palpação superficial e profunda.

Os membros inferiores se encontravam com pulsos pedioso presentes, panturrilhas sem sinais de empastamento, porém com edema de duas cruzes em quatro, sem cacifo. Reflexo patelar lentificado.

Os exames laboratoriais revelavam hepatograma, ureia e creatinina normais; TSH superior a 50  $\mu$ UI/ml (valor de referência: 0,34 a 5,50  $\mu$ UI/ml) e T4 livre inferior a 0,40 ng/dl (valor de referência: 0,54 até 1,48 ng/dl). A ultrassonografia do abdômen revelou ascite moderada, sem evidência de lesões hepáticas. A ultrassonografia das vias urinárias não evidenciava alterações. Já no ecocardiograma transtorácico, foi evidenciado um derrame pericárdio leve, sem sinais de restrição diastólica, com fração de ejeção de 75%. A radiografia de tórax evidenciava um derrame pleural que ocupava 2/3 do hemitórax esquerdo, juntamente com um derrame pleural direito de 1/3 em base inferior (figura 4). As dosagens do TSH e de T4 livre foram repetidas e seus valores confirmados, ocasião em que foi também dosado anti-TPO com resultado de 46,83 UI/ml (valor de referência: <5,61).

Ante a história clínica, exame físico e os resultados dos exames complementares e diagnósticos, foi possível afirmar o diagnóstico de hipotireoidismo por Tireoidite de Hashimoto, com manifestação de coma mixedematoso.

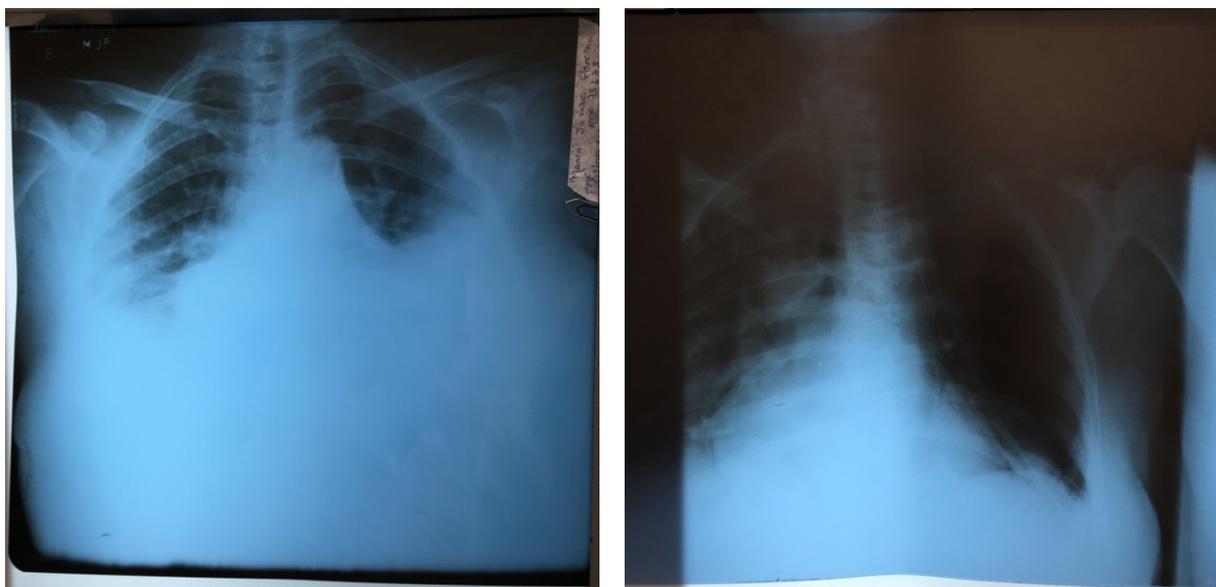
O plano de Cuidados consistiu em tratamento de suporte clínico, com macronebulização de oxigênio 5L/min, uso de cobertores para auxiliar na regulação da temperatura, e tratamento específico como reposição de hormônio tireoidiano – levotiroxina 50 $\mu$ g por via oral. A paciente foi submetida a uma toracostomia esquerda (figura 5) para toracocentese objetivando melhorar o padrão respiratório, e à uma paracentese abdominal de alívio.

Após um mês e meio de tratamento já era possível notar uma melhora

clínica do quadro. A paciente se encontrava interagindo com o examinador, se mantendo eupneica em ar ambiente. Queixando-se apenas da falta de cabelo, madarose e rouquidão. Ao exame físico a paciente apresentava importante diminuição do edema de face e periorbitário. Sua ausculta pulmonar mostrava diminuição do murmúrio vesicular em bases pulmonares.

O abdômen apresentava peristalse fisiológica e discreta ascite. Os membros inferiores não se encontravam edemaciados. O reflexo patelar se encontrava normal.

Sendo assim a paciente recebeu alta hospitalar por decisão médica, com



encaminhamento para o acompanhamento ambulatorial com endocrinologista.

Figuras 4 e 5: Teleradiografia de tórax em PA mostrando derrame pleural direito e esquerdo; Teleradiografia de tórax em PA mostrando a drenagem do derrame pleural pela toracostomia, respectivamente.

## **DISCUSSÃO**

### **5.1. Epidemiologia:**

O coma mixedematoso é uma emergência endócrina rara, podendo ocorrer em pessoas com hipotireoidismo primário ou central, não tratados. Sendo essa patologia a máxima expressão do hipotireoidismo, no qual a quantidade de hormônios tireoidianos circulantes não é capaz de efetuar a homeostase basal. A denominação coma não é adequada, pois a grande maioria dos pacientes não se encontram em estado comatoso, mas sim com algum grau de alteração do estado mental. Assim como as doenças tireoidianas, a crise

mixedematosa é uma condição mais comum em mulheres do que em homens, estão em uma proporção de 4-8 mulheres para um homem. É uma condição de alta letalidade, pelo fato de que nos pacientes adequadamente tratados a mortalidade, ainda assim, gira em torno de 20-25% <sup>1,4,11,12</sup>.

### **5.2. Etiologia:**

O hipotireoidismo primário é responsável por 95% dos casos de coma mixedematoso. Sendo que, a principal causa dessa patologia de base é autoimune (nos países sem deficiência de iodo) <sup>1,2,7</sup>. No caso relatado, a paciente somente foi diagnosticada com hipotireoidismo com a manifestação mais grave, o coma mixedematoso, Tendo em vista, que a maioria do diagnóstico de hipotireoidismo se dá quando ainda está na fase subclínica da doença por meio de consultas de rotina, abrir o quadro dessa forma, no século XXI, não é usual.

### **5.3. Fisiopatologia:**

A cronicidade do hipotireoidismo faz com que ocorram algumas adaptações no organismo, para que a homeostase se mantenha, ainda que no seu estado basal, através de redução do consumo de oxigênio e vasoconstricção periférica. Além disso, há uma diminuição expressiva no número de receptores beta adrenérgicos, ocasionando uma discrepância entre a quantidade de receptores beta em relação aos receptores alfa, culminando em redução do volume sanguíneo total e hipertensão diastólica <sup>1,2,4,10</sup>.

No entanto, a ocorrência de algum fator, denominado precipitante, na qual altere a homeostase corporal e exija mais do organismo do paciente enfermo, retira o equilíbrio homeostático adaptativo e culmina no estado de coma mixedematoso. Esses fatores precipitantes, principalmente são: infecções respiratórias e urinárias, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e/ou acidente vascular encefálico <sup>1,2,6,10</sup>.

Existem alguns fatores que são considerados tanto causa quanto consequência do coma mixedematoso, sendo eles a hipercalemia, hipoglicemia, hiponatremia, hipercapnia e hipoxemia. Alguns outros fatores precipitantes menos frequentes incluem trauma, abdome aguda, estresse cirúrgico. Quando o paciente se encontra internado no hospital, certas medicações utilizadas podem facilitar a precipitação do quadro, como o uso de opioides, anestésicos, sedativos, drogas cardíacas como a amiodarona (a qual tem na sua composição iodo, um dos precursores do hormônio tireoidiano) <sup>1,2,6,10</sup>.

Um caso interessante descrito na literatura atual, por Chu M, foi a de pacientes asiáticos que consumiam (geralmente cru) frequentemente, durante vários anos, uma espécie de repolho roxo, denominado *bok choy*, verdura capaz de inibir a captação de iodo e a síntese dos hormônios tireoidianos, através dos produtos de degradação do glucosinolato presente neste alimento <sup>13</sup>.

No entanto os dois principais fatores precipitantes são infecções e abandono do tratamento de hipotireoidismo. <sup>1,2,6,10</sup>.

No caso relatado, a paciente informou que cerca de três meses antes do aparecimento do quadro de coma mixedematoso ela apresentou um quadro gripal que foi tratado sintomaticamente em casa, sem auxílio médico. Este quadro infeccioso pode ter sido start para a deflagração da doença, visto que infecção é considerado o principal fator precipitante.

Dessa maneira quando o organismo do paciente não conseguiu compensar a queda dos níveis hormonais algumas alterações são notadas, como: no sistema nervoso, os níveis reduzidos de oxigênio, glicose e hormônios tireoidianos, podem levar o paciente ao estado comatoso; no sistema cardiovascular, notamos que há um débito cardíaco diminuído, por conta da bradicardia, inotropismo reduzido e volume plasmático diminuído causado por um aumento da permeabilidade capilar (fator também relacionado a perda de líquido para o terceiro espaço); no sistema respiratório a principal alteração é o controle respiratório reduzido, pois a contratilidade muscular está diminuída devido a menor quantidade de enzimas e proteínas contrateis, reguladas principalmente pelo hormônio tri-iodotironina; no sistema renal a concentração diminuída da bomba de sódio e potássio reduz a reabsorção de sódio, levando a quadros de hiponatremia importante; no sistema gastrointestinal a deficiência na contratilidade muscular atua lentificando a motilidade intestinal <sup>4,6</sup>.

#### **5.4. Manifestações Clínicas:**

As manifestações clínicas do Coma Mixedematoso são diversas, afetando praticamente todos os sistemas do corpo humano, isso ocorre, pois, os receptores para os hormônios tireoidianos estão presentes na maioria dos tecidos <sup>6,8,14</sup>.

Tipicamente, o coma mixedematoso se manifesta como uma tríade clínica, composta por alteração do nível de consciência, alteração da termorregulação e ocorrência de um fator precipitante. Divergindo do que o nome

sugere, geralmente o paciente não se encontra em estado comatoso, mas sim com algum grau de deterioração do estado de consciência podendo estar prostrado, letárgico, confuso ou mesmo em coma <sup>6,8,14</sup>.

Sobre a desregulação do centro termorregulatório, notamos a hipotermia como a apresentação mais frequente, no entanto, em pacientes que possuem focos infecciosos e que se esperaria um aumento da temperatura, podemos nós deparar com uma temperatura normal. Outro fator complicador é que a grande maioria dos termômetros não são fabricados para aferirem baixas temperaturas, mas sim para indicarem um quadro febril, fato que dificulta a confirmação da temperatura correta do paciente, nessa situação <sup>6,8,14</sup>.

O fator precipitante geralmente encontrado nos casos de coma mixedematoso é um evento infeccioso prévio, seguido de não tratamento correto do hipotireoidismo <sup>6,8,14</sup>.

Na paciente relatada, encontramos a tríade clínica perfeitamente. Visto que ela se encontrava prostrada, com temperatura aferida de 35 graus Celsius (menor possível no termômetro utilizado) e acabara de sair de um quadro infeccioso.

Além dessa tríade mais frequente, outros órgãos também sofrem com o hipotireoidismo severo, iremos relatar as alterações por sistema. Iniciando pelo próprio mixedema, no qual ocorre pelo acúmulo de mucopolissacarídeos e água no interstício. Esse fato leva a um edema mucinoso principalmente em face na região periorbitária, além de ser encontrado em membros inferiores. Juntamente com o edema, quando fazemos a ectoscopia somos capazes de observar a escassez de cabelo, a madarose e a pele seca e áspera <sup>1,6,10,14</sup>. A paciente a qual acompanhamos se encontrava com mixedema importante de face e membros inferiores, além de perda importante capilar.

As manifestações cardiovasculares são de suma importância, pois o paciente em coma mixedematoso está sujeito a arritmias e ao choque, situações que podem ser fatais. Além disso, há uma deficiência da contratilidade e do ritmo cardíaco, levando a uma diminuição da pressão diastólica principalmente e uma bradicardia, respectivamente. Podemos encontrar uma redução do inotropismo cardíaco, que é uma consequência da dilatação ventricular e do derrame pericárdico, sendo este último capaz de promover um tamponamento cardíaco que poderia também levar ao choque cardiogênico. O infarto agudo do miocárdio

pode ser considerado tanto uma causa como uma consequência do coma mixedematoso, sendo este comumente encontrado nos pacientes. Todos esses achados podem ser encontrados no eletrocardiograma através dos seguintes achados: alargamento do QT, baixa voltagem, bloqueio de ramo e supradesnivelamento do seguimento ST<sup>1,6,9,10,14</sup>. No caso relatado, encontramos que a paciente encontrava-se com bradicardia se mantendo em uma média de 52 bpm, juntamente com hipotensão com uma pressão sistólica máxima de 90mmHg. Além disso o ecocardiograma transtorácico da paciente constatava um derrame pericárdico leve e disfunção diastólica grau I.

No aparelho respiratório ocorre uma hipoventilação decorrente de uma disfunção do centro respiratório, na qual não responde a altas taxas de bicarbonato nem a níveis baixos de oxigênio. Outro fator importante é a restrição a passagem de ar devido ao edema de cordas vocais e língua (macroglossia). O derrame pleural pode estar presente no paciente que, quando associado a ascite, restringem a complacência pulmonar e diminui o drive respiratório adequado<sup>1,4,6,10,14</sup>. A paciente do caso relatado apresentava um desconforto respiratório importante, mantendo-se dispneica mesmo com macronebulização de oxigênio a 5L/min. Além de um importante derrame pleura, associado à ascite que restringiam sua complacência pulmonar.

A disfunção renal no coma mixedematoso se caracteriza por uma disfunção da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal. Em alguns casos o fator causal da insuficiência renal aguda é uma rabdomiólise causada por uma miopatia pelo hipotireoidismo. Com o funcionamento renal prejudicado ocorre uma incompetência na reabsorção do sódio nos túbulos renais e conseqüentemente uma dificuldade de excreção de água livre, provocando uma manifestação muito comum no coma mixedematoso que é uma queda nos níveis de sódio (hiponatremia). Sendo esta capaz de levar o paciente ao coma e até mesmo à morte<sup>1,4,6,10,14</sup>. Contextualizando com o caso, a paciente possuía um nível de sódio de 132, abaixo da taxa de normalidade.

No sistema gastrointestinal, as principais manifestações são peristaltismo lentificado e atonia gástrica, principal emente. Manifestações essas relacionadas a disfunção da contração da musculatura lisa por alterações neuropáticas, infiltração de mucopolissacarídeo levando a edema muscular. Juntamente com uma motilidade gastrointestinal diminuída ocorre uma deficiência de absorção

dos nutrientes pela mucosa intestinal. O acúmulo de líquido no peritônio, ascite, pode ser encontrado <sup>1,4,6,10,14</sup>. Notamos que no caso relatado havia a presença de ascite importante, comprovada através do ultrassom abdominal total, assim como também de peristalse diminuída.

A insuficiência adrenal deve ser sempre suspeitada quando for diagnosticado coma mixedematoso, apesar dela só ocorrer em 5-10% dos casos. No entanto, essa disfunção da glândula adrenal pode ser tanto por consequência do hipotireoidismo ou por uma associação de uma patologia no eixo desse sistema endócrino. Essa desregulação hormonal da adrenal pode se manifestar com hiponatremia, hipotensão e hipoglicemia <sup>1,4,6,10,14</sup>. Não foi pesquisado na paciente essa alteração.

Hematologicamente há uma tendência de hemorragias, causada por redução de alguns fatores de coagulação (V, VII, VIII, IX e X), situação que contrapõem a do hipotireoidismo leve <sup>1,6</sup>.

### **5.5. Diagnóstico:**

A suspeita diagnóstica de coma mixedematoso deve surgir quando encontramos um paciente com a tríade diagnóstica de alteração do nível da consciência, hipotermia e relato de um fator precipitante nos últimos tempos, juntamente com um exame físico que revelará outras características. Geralmente o paciente já possui um diagnóstico prévio de hipotireoidismo, podendo ter havido abandono do uso da levotiroxina, ou na vigência de um fator precipitante não ter sido feito o ajuste de dose da levotiroxina <sup>2,8,10</sup>

Um fato curioso e raro do caso relatado é que a paciente não possuía diagnóstico prévio de hipotireoidismo, tendo o seu diagnóstico feito com a manifestação mais exacerbada, o coma mixedematoso.

Uma sugestão diagnóstica proposta por Geanina Popoveniuc et al. é um quadro de scoring diagnóstico (vide quadro 1), na qual foi realizado baseado em 21 pacientes diagnosticados com coma mixedematoso. Esse quadro leva em consideração as principais manifestações sugestivas de coma mixedematoso, anexando pontuação de acordo prevalência desse sintoma. No entanto, apesar desse scoring ser muito útil na prática clínica, existe uma limitação devido ao número baixo de pacientes que utilizaram para construí-lo <sup>9,10</sup>. O quadro encontra-se abaixo dividido em duas páginas.

<b>Quadro 1*</b>			
<b>Scoring Diagnóstico para Coma Mixedematoso segundo Geanina Popoveniuc et al<sup>9</sup>.</b>			
<b>Disfunção termorregulatória</b>		<b>Disfunção Cardiovascular</b>	
>35	0	Bradycardia	
32-35	10	Ausente	0
<32	20	50-59	10
<b>Alteração no sistema nervo central</b>		40-49	20
Ausente	0	<40	30
Sonolência/lethargia	10	Alterações no eletrocardiograma ( Qt alargado, baixa voltagem, etc).	10
Prostração	15	Derrame pleural/pericárdico	10
Estupor	20	Edema pulmonar	15
Coma	30	Cardiomegalia	15
<b>Manifestações Gastrointestinais</b>		Hipotensão	20
Anorexia/ dor abdominal/ constipação	5	<b>Distúrbios Metabólicos</b>	
Motilidade intestinal diminuída	15	Hiponatremia	10
Íleo paralítico	20	Hipoglicemia	10
<b>Evento precipitante</b>		Hipoxemia	10
Ausente	0	Hipercarbia	10
Presente	10	Diminuição da filtração glomerular	10
* Sendo que uma pontuação igual ou maior do que 60, indica ser altamente provável o diagnóstico de coma mixedematoso; quanto a faixa de ponto se encontra entre 25-59 o paciente possui um risco provável; e uma pontuação abaixo de 25 pontos o diagnóstico de coma mixedematoso se torna improvável.			

FONTE: Artigo de Popoveniuc G et. Al. ref.: 9

A paciente do caso relatado, quando submetida ao scoring diagnóstico alcança uma pontuação de 95, sendo seu diagnóstico altamente provável para coma mixedematoso.

Além da clínica do paciente, exames laboratoriais são necessários para confirmação diagnóstica. São necessários a dosagens de hormônios TSH e T4 livre, para definir se o hipotireoidismo apresentado é primário ou central, sendo que quando os níveis de TSH se encontram elevado e T4 baixos trata-se de um hipotireoidismo primário. Valores de TSH normal ou diminuído com T4 elevado fala a favor de causa central <sup>2,8,9,11</sup>. A paciente do caso relatado apresentava valores elevados de TSH juntamente com valores ínfimos de T4, confirmando hipotireoidismo primário.

### **5.6. Tratamento:**

O tratamento do coma mixedematoso deve ser instituído assim que a alta suspeita diagnóstica seja considerada, antes mesmo que os exames laboratoriais confirmatórios estejam prontos, visto que o tratamento precoce melhora o prognóstico do paciente. As primeiras 48 horas são cruciais, sendo indicado que o paciente seja tratado em unidade de terapia intensiva <sup>1,4,6,10,14,15</sup>.

O princípio do tratamento se baseia na reposição dos hormônios tireoidianos, visto que são a falta deste que estão levando ao quadro clínico do paciente. Dessa maneira, pode-se lançar mão do tratamento de reposição isoladamente com T4, de T4 em combinação com T3, ou somente com T3, sendo essas duas últimas alternativas ainda controversas, por estarem mais ligadas a eventos adversos como arritmias e infarto agudo do miocárdio. É preconizado que a reposição do hormônio tireoidiano seja instituída por via parenteral, já que o paciente em coma mixedematoso possui a absorção intestinal prejudicada <sup>1,4,6,10,14,16</sup>.

A terapia hormonal mais utilizada e recomendada é a reposição isolada de Levotiroxina com uma dose de ataque de 200-500 mcg. Em seguida, a manutenção da droga é feita com doses diárias de 50 até 100 microgramas. O tratamento enteral pode ser iniciado quando o paciente estiver se alimentando adequadamente e com peristalse adequada. Se após 48 horas do tratamento iniciado não houver melhora do quadro, o acréscimo do hormônio tri-iodotiroxina pode ser efetuado, em doses máximas de 25mcg quatro vezes ao dia, também por via parenteral <sup>1,4,10,14,17</sup>.

Na paciente do caso relatado, o tratamento inicial foi realizado com levotiroxina na dose inicial de 50µg por via oral, porque o hospital não dispunha de levotiroxina venosa. No entanto, a enferma respondeu bem ao tratamento

instituído, obtendo melhoras significativas do seu quadro dentro de 48 horas.

Além da terapia hormonal, outros cuidados gerais devem ser estabelecidos, como o aporte ventilatório necessário (desde macronebulização até ventilação mecânica), em casos de hipóxia/hipercapnia importante. Utilização de cobertores e um ambiente aquecido, deve ser utilizado para manter a temperatura corpórea adequada, no entanto o aquecimento rápido - com mantas térmicas - pode provocar vasodilatação periférica e levar ao choque e, por isso deve ser evitado. Infecções devem ser pesquisadas e tratadas, visto que elas são a principal causa precipitante do quadro <sup>1,4,6,10,14</sup>.

Geralmente, o coma mixedematoso está associado a uma insuficiência adrenal e, por esse motivo, deve ser estabelecido o tratamento com hidrocortisona 100 mg intravenoso quatro vezes ao dia, para suprir a possível falência dessa glândula. No entanto, antes mesmo do início do tratamento, o cortisol deve ser dosado no sangue, e caso não se encontre alterações no seu nível sério a terapia deve ser finalizada <sup>1,6,10</sup>.

### **5.7. Prognóstico:**

O prognóstico do paciente com coma mixedematoso possui muitas variáveis, levando em consideração desde a clínica do paciente até o tratamento realizado. Os principais scores prognósticos utilizados são o SOFA e APACHE II. O score de SOFA demonstrou que paciente com tratamento inadequado de um hipotireoidismo com diagnóstico prévio possui pior prognóstico do que aqueles pacientes que abriram o quadro de hipotireoidismo com coma mixedematoso. Aqueles pacientes com pontuação elevadas do APACHE (>20) e baixos na escala de Glasgow possuem um pior prognóstico. Sobre o tratamento, aqueles pacientes que necessitaram de doses mais baixas de terapia hormonal possuem um prognóstico melhor <sup>5,6,11,18</sup>.

Dessa maneira, a paciente por ter sido seu primo diagnóstico de hipotireoidismo na internação, possuía um melhor prognóstico, além disso seu nível de consciência não era tão baixo e sua terapia não necessitou de altas doses hormonais, contribuindo para um melhor prognóstico.

## **CONCLUSÃO**

O coma mixedematoso é uma emergência endocrinológica rara. Deve ser suspeitada pelos médicos o quanto antes para que o prognóstico do paciente seja o melhor possível. Sendo de suma importância a forte presunção

diagnóstica, podendo-se, lançar mão da tabela clínica de Score de pontos, iniciando o tratamento mesmo antes do resultado do exame laboratorial confirmatório, para um melhor desfecho do quadro.

## REFERÊNCIAS

1. Rizzo LFL, Mana DL, Bruno OD, Wartofsky L. Coma Mixedematoso. Medicina (B Aires). 2017;77(4):321-8.
2. Pangtey GS, Baruah U, Baruah MP, Bhagat S. Thyroid Emergencies: New Insight into Old Problems. J Assoc Physicians India. 2017 Ago;65(8):68-76
3. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Epidemiol. 2017 Mar;27(3):117-22.
4. Maciel LMZ, Coma mixedemato. Medicina (Ribeirao Preto. Online). 2003 Abr-Dez;36: 384-8.
5. Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. J Endocrinol. 2004 Feb;180(2):347-50.
6. Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Thyroid Emergencies. Med Clin N Am 2012;96: 385-403.
7. Akpalu J, Atiase Y, Yorke E, Fiscian H, Kootin-Sanwu C, Akpalu A. Challenges in the Management of Patient with Myxoedema coma in Ghana: A Case Report. Ghana Med J 2017 Mar;51(1): 39-42.
8. Oliveira AI, Vinha E, Carvalho-Braga D, Medina JL. Diagnóstico e Tratamento do coma mixedematoso. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2008;02: 93-7.
9. Popoveniuc G, Chandra T, Sud A, Sharma M, Blackman MR, Burman KD et al. A Diagnostic Scoring System for Myxedema Coma. Endocr Pract. 2014 Ago;20(8): 808-17.
10. Up to date [homepage na internet]. Myxedema coma [acesso dia 31 de outubro de 2017]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/myxedema-coma>
11. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Roychowdhury P, Pandit K et al. Myxedema coma: A new look into an old crisis. J Thyroid Res 2011 Set; 15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175396/>
12. Salomo LH, Laursen AH, Reiter N, Feldt-Rasmussen U. Myxoedema coma: an almost forgotten, yet still existing cause of multiorgan failure. BMJ Case Rep 2014 Jan; 30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481020>
13. Chu M, Seltzer TF. Myxedema coma induced by ingestion of raw bok choy. N Engl J Med 2010 Mai; 362: 1945-6
14. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema Coma. J Intensive Care Med 2007 Ago; 22: 224-31.

15. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2001 Jan;17(1):59-74.
16. Nee PA, Scane AC, Lavelle PH, Fellows IW, Hill PG. Hypothermic myxedema coma erroneously diagnosed as myocardial infarction because of increased creatine kinase MB. *Clin Chem.* 1987 Jun;33(6):1083-4.
17. Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013
18. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid.* 1999 Dec;9(12):1167-74.

# UTILIZAÇÃO DA METFORMINA NO DIABETES GESTACIONAL

## *USING METFORMIN IN PREGNANCY DIABETES*

---

*Laila F. B. Santos<sup>1</sup>; Marcus Jose do A. Vasconcellos<sup>2</sup>*

---

Descritores – Metformina; Diabetes gestacional; Diabetes na gestação  
Keywords - Metformina; Gestation Diabetes; Diabetes mellitus

### **RESUMO**

**Introdução** - durante anos as gestantes diabéticas, ou respondiam aos controles dietéticos e mudança nos hábitos de vida, ou entravam no regime de insulina. Paralelamente mulheres não grávidas se beneficiavam da comodidade dos hipoglicemiantes orais. De uma década para cá, os organismos internacionais de pesquisa e de controle do uso de drogas liberaram seu uso para o período gestacional. **Objetivo** – fazer revisão com intuito de garantir a liberalização destas medicações, além de escolher, e conseqüentemente protocolar, seu uso na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis. **Método** - pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores Metformina; Diabetes gestacional; Diabetes mellitus. Aceitos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com critério de tempo nos últimos 5 anos. Resultados – vários foram os artigos encontrados, inclusive já com revisões sistemáticas e metanálises. Estes artigos recomendam a metformina como o melhor hipoglicemiante oral na gestação, com comprovada ausência de teratogenicidade, com uso a partir do primeiro trimestre, mas com um percentual de falhas de cerca de 30%. A maioria dos autores indica a necessidade de estudos clínicos para acompanhamento destas crianças submetidas a metformina intra-útero. **Conclusões** - predileção pela metformina pela facilidade de uso com maior adesão ao tratamento; segura em todos os trimestres, pois não tem relação com teratogênese; em casos de falha, insulina pode ser associada ao tratamento conferindo os efeitos benéficos de ambas as drogas; precisamos aguardar os ensaios que avaliarão os recém-natos que entraram em contato com a metformina, no seu desenvolvimento a longo prazo.

## **ABSTRACT**

**Introduction** - For years, diabetic pregnant women either responded to dietary controls and changed their lifestyle, or entered the insulin regimen. At the same time, non-pregnant women benefited from the convenience of oral hypoglycemic agents. For a decade now, international drug research and control agencies have released their use for the gestational period. **Aims**- to review in order to guarantee the liberalization of these medications, besides choosing, and consequently protocol, its use in the maternity hospital of the Clinics of Teresópolis. **Method** - search in the main search sites in Medicine, using as descriptors Metformin; Gestational diabetes; Diabetes mellitus. Accepted articles in English, Portuguese and Spanish, with criterion of time in the last 5 years. **Results** - several articles were found, including systematic reviews and meta-analyzes. These articles recommend metformin as the best oral hypoglycemic in pregnancy, with a proven absence of teratogenicity, with use from the first trimester, but with a failure rate of about 30%. Most authors indicate the need for clinical studies to follow up these children undergoing intra-uterine metformin. **Conclusions** - Predilection for metformin due to the ease of use with greater adherence to treatment; safe in all quarters, since it is not related to teratogenesis; in cases of failure, insulin may be associated with the treatment conferring the beneficial effects of both drugs; we need to await trials that will assess newborns who have come into contact with metformin in their long-term development.

## **INTRODUÇÃO**

O tratamento para a diabetes gestacional se inicia com orientação alimentar que permita ganho de peso adequado associado a atividade física. Deve-se monitorar a glicemia capilar por duas semanas após tais mudanças de hábito. Se após esse período a glicemia continuar elevada deve-se iniciar o tratamento farmacológico. O uso da metformina é controverso devido ao fato do medicamento ultrapassar a placenta o que poderia ser prejudicial ao feto, porém, segundo a *US Food and Drug Administration*, a metformina é classificada como uma droga de categoria B, ou seja, que não possui evidência de efeito teratogênico em animais. O uso de anti hiperglicemiantes orais traz benefícios, por ser mais barato e por ter uma forma de uso mais prática que a insulina. Com esses, não há necessidade de a paciente aprender técnicas de injeção,

rovezamento dos locais da injeção e principalmente, aprender a monitorar de forma adequada a dose de insulina de acordo com o consumo de carboidrato. (1)

Durante a gestação ocorre o aumento da secreção de insulina, que pode chegar a 250%, devido a liberação fisiológica de hormônios gestacionais. Porém, há também aumento da resistência à insulina, ou seja, mesmo produzindo mais insulina, tal produção é ineficaz e pode haver quadro de hiperglicemia. (2)

Devido ao aumento na epidemia mundial de obesidade e diabetes, o número de mulheres que engravidam com essas patologias ou apresentam sua forma gestacional, vem aumentando significativamente. Com isso, as complicações relacionadas ao descontrole metabólico e excesso de peso, como, por exemplo, macrossomia, hipoglicemia neonatal e pré-eclâmpsia, se mostram cada vez mais frequentes. O rastreamento precoce do diabetes, o controle do ganho ponderal e o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar durante a gravidez são pontos fundamentais para a redução das taxas de morbimortalidade maternas e fetais. (3 4)

O crescimento do diabetes gestacional é mundial. Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA) a prevalência do diabetes gestacional nos Estados Unidos é de 9,2%, demonstrando uma dramática subida destes valores: 1979-1980 – 0,3%; 2008-2010 – 5,8%. (5)

No Brasil, a prevalência do diabetes gestacional (DG) em mulheres com mais de 20 anos, atendidas no Sistema Único de Saúde, é de 7,6% (IC95% 6,9-8,4 – critério da Organização Mundial da Saúde), 94% dos casos apresentando apenas tolerância diminuída à glicose e 6% apresentando hiperglicemia no nível de diabetes fora da gravidez. (6-7)

O artigo de Marshall et al. (8) publicado este ano, ratifica que prevenir o diabetes antes da gestação é muito importante para os resultados materno e perinatal. Embora o momento da concepção seja o mais crucial para esta prevenção, não podemos perder de vista as ações que podem ser tomadas em pacientes com risco de desenvolver o diabetes, como mulheres com índice de massa corpórea acima de 30 e/ou valores glicêmicos entre 100 – 119 mg%. Estes autores acrescentam que impactos neste valores ficam bem mais fáceis com a administração da metformina.

Estas conclusões e orientações foram obtidas de coorte de 21 965

mulheres, sendo que a maioria (73,4%) estava entre 35 e 44 anos, ou seja, na idade procriativa mais avançada. A média de suas glicemias de jejum ficou entre 100 e 119 mg/dL e com predominância da raça branca.

A metformina é uma biguanida que atua na inibição da gliconeogênese hepática, diminuindo a absorção da glicose e estimulando a absorção periférica da glicose. Atravessa a barreira placentária atingindo concentrações fetais de mais de 50% em comparação com as detectadas na circulação materna. <sup>(9)</sup> Mesmo assim estudos em pacientes que engravidam em uso do fármaco (portadoras de síndrome de ovários policísticos em tratamento), afastaram sua possibilidade teratogênica.

A relação entre *diabetes mellitus* e gravidez foi, no passado, sinônimo de altas taxas de morbimortalidade materna e fetal, sendo desaconselhada a gestação para essas pacientes. O quadro mudou quando em 1922 foi descoberta a insulina, melhorando o prognóstico reprodutivo dessas mulheres. As taxas de mortalidade materna caíram de 45% para valores menores que 2% <sup>(10 - 11)</sup>.

A gestação é um estado hiperinsulinêmico caracterizado por uma diminuição da sensibilidade à insulina, parcialmente explicada pela presença de hormônios diabetogênicos, tais como a progesterona, o cortisol, a prolactina e o hormônio lactogênico placentário.<sup>(7)</sup> A definição clássica de diabetes gestacional a coloca como “resistência periférica à insulina que resulta em hiperglicemia variável, que seja diagnosticada pela primeira vez na gestação, permanecendo ou não após o parto”. <sup>(6)</sup>

Seriam as portadoras de diabetes progresso desconhecido (ou diabetes do tipo 2) as mulheres que apresentam pela primeira vez, na primeira consulta de pré-natal, um dos seguintes critérios: <sup>(3)</sup>

- a) Glicemia em jejum maior ou igual a 126 mg/dL;
- b) Hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%;
- c) Glicemia ocasional maior ou igual a 200 mg/dL.

O diagnóstico de diabetes gestacional seria então feito a partir de uma glicemia de jejum na primeira consulta entre 92 e 125 mg/dL, ou um Teste de Tolerância Oral à Glicose (TOTG) com 75g de dextrosol, que deve ser realizado em todas as mulheres entre 24 e 26 semanas, mesmo naquelas com glicemia de jejum normal na primeira consulta. Sendo confirmado o diagnóstico quando pelo menos um desses valores forem alterados <sup>(12)</sup>. Os valores para diagnóstico

na realização do TOTG são:

- a) Glicemia em jejum maior ou igual a 92 mg/dL;
- b) Após uma hora glicemia maior ou igual a 180 mg/dL;
- c) Após duas horas glicemia maior ou igual a 153 mg/dL.

Não podemos nos esquecer que o diabetes gestacional para uma mulher, é um marcador importante para o aparecimento do diabetes mellito no seu futuro. Kasher-Meron & Grajower <sup>(13)</sup> reportaram recentemente uma incidência de 70% da doença crônica em pacientes que apresentaram a alteração metabólica somente da gestação. Os autores sugerem mudanças no estilo de vida e aventam a possibilidade da utilização de hipoglicemiantes orais preventivos. Para esta última conduta sugerem estudos prospectivos para responder esta dúvida.

O estudo MAGDA (Mothers after Gestational Diabetes in Australia) foi um deles. Mas seus resultados foram ruins, pois apesar de se oferecer durante o primeiro ano pós-parto um acompanhamento nutricional e de estilo de vida, somente 10% das pacientes compareceram às sessões programadas. <sup>(14)</sup>

Rather et al. <sup>(15)</sup> publicaram interessante artigo, que mesmo que tenha 10 anos de publicação, permanece atual em seus resultados. Entre pacientes com história de DG, a associação de mudanças no estilo de vida com a metformina, reduziu 50% a prevalência de diabetes do decorrer de sua vida. Já com o grupo sem passado de DG, esta conduta somente foi eficaz em 14% dos casos. Este trabalho serviu de base para a ADA (*American Diabetes Association*) recomendar esta conduta em pacientes que passaram pela DG em alguma gestação.

Outra abordagem interessante é a de Arshad et al <sup>(16)</sup> que analisou a ação da metformina na morfologia placentária no DG induzido em cobaias. Criados tres grupos:o, 62 DGs foram matriculados. De acordo com os critérios da OMS, 30 casos de DG com nível de açúcar no sangue <130 mg / dl foram atribuídos ao Grupo B (2000-2500Kcal / dia e 30 minutos de caminhada três vezes por semana: grupo C atribuído foram mantidos em dieta com o comprimido Metformina, (500mg duas vezes ao dia ). Finalmente, as grávidas normais foram mantidas no grupo A como controle. Nos resultados foram observadas placenta pesada com imaturidade e nó sincicial no grupo B e necrose fibrinóide e calcificação no grupo C. A conclusão dos autores foi que a metformina produz

efeitos benéficos na morfologia da placenta, sendo comparável ao controle normal .

## **OBJETIVOS**

**Primário:** Realizar revisão nos últimos 5 anos dos ensaios que utilizaram a metformina na gestação

**Secundários:** Propor modificações ao protocolo clínico do Serviço de Tocoginecologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

## **MÉTODOS**

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e Periódicos CAPES, em artigos dos últimos 5 anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: metformina; diabetes gestacional; diabetes na gestação; gestação da diabética; hipoglicemiantes orais

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem com ensaios clínicos controlados, randomizados, que abordavam o uso em seres humanos e que traziam resultados maternos e perinatais.

## **RESULTADOS**

Em 2015 a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) publicou as “ Recommendations for pharmacological treatment in women with gestational diabetes mellitus“. (17) Dada sua importância, não só pela fonte como também pela sua precisão, nos permitimos transcrever literalmente como um de nossos resultados em seguida sob a forma de Tabela 1.

<b>Principais recomendações</b>
Insulina, gliburida e metformina são seguras e efetivas no 2º e 3º trimestre Iniciar as medicações após a falha das mudanças do estilo de vida da paciente ( dieta, exercício ) A metformina parece ser melhor escolha que a gliburida A insulina deve ser introduzida na falha do tratamento oral, incluindo os seguintes fatores: <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; 20 semanas gestação</li><li>• Glicemia de jejum &gt; 110 mg/dL</li></ul>

- Glicemia após 1 hora de carga > 140mg/dL
- Ganho de peso materno acima de 12 quilos

A insulina pode ser usada pela associação da NPH com a regular.

TABELA 1 – Recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia para tratamento do diabetes gestacional ( 17 )

Em relação ao resultado neonatal, este ano foi publicado trabalho nacional de Silva et al. ( 18 ) com 705 pacientes que fizeram parte de um coorte retrospectivo em período de 4 anos. Todas as pacientes preencheram os critérios para o diagnóstico de diabetes gestacional, e tinham mais de 18 anos. Os resultados mostraram que as mulheres tratadas somente com metformina tiveram menor chance de filhos pequenos para a idade ( IC 95%: 0.09 – 0.66 ), e maior chance de filhos adequados para a idade gestacional ( IC 95%: 1,12-3.94 ). Por outro lado a gestante tratada somente com insulina apresentou menor chance de prematuridade ( IC 95%: 0.02 – 0.78 ). O resultado surpreendente foi que a associação dos dois medicamentos aumentou a chance de crianças grandes para a idade gestacional ( IC 95%: 1.14 – 11,15 ). O tipo de tratamento não influenciou a via de parto, o APGAR e a internação em unidade terciária.

Outra abordagem favorável ao uso de metformina é o de McGrath et al ( 19 ) publicado em 2016. O que os autores acrescentam é a necessidade de complementação com insulina em algumas situações. Os autores compararam dois grupos de gestantes entre 2012 e 2015 na Austrália: grupo que usou somente metformina ( 29 pacientes ) e outro grupo com a necessidade da associação com insulina ( 34 pacientes ). Todos os desfechos maternos e perinatais foram sem diferença significativa, e a necessidade da insulina foi relacionada com um índice de massa corpórea elevado.

Feng & Yang (20) analisaram 17 trabalhos com 4869 mulheres. Observou-se a diminuição da hipoglicemia nos recém-nascidos cujas mães foram tratadas com metformina. Atribui-se essa diminuição ao fato de a metformina não aumentar os níveis circulantes de insulina e nem estimular as células pancreáticas a produzirem-na. No grupo da metformina também foi observado que o controle glicêmico foi estabelecido mais previamente do que no grupo da insulina conferindo às pacientes menor ganho de peso e taxas mais baixas de hemoglobina glicada entre as semanas 36 e 37 de gestação.

Os mesmos autores enfatizam a segurança da metformina com relação a

teratogênese. No grupo tratado com metformina houve 3 mal formações entre 172 nascimentos e no grupo tratado com insulina, houve 17 mal formações entre 236 nascidos, garantindo assim a segurança no uso de metformina no primeiro trimestre.

No geral, os resultados mostraram não haver diferença na incidência de recém nascidos grandes para a idade gestacional e uma diminuição significativa no ganho de peso materno e na hemoglobina glicada das gestantes tratadas com metformina. Além disso observou-se diminuição na incidência de distúrbios hipertensivos e hipoglicemia neonatal enquanto que distúrbios respiratórios e número de partos cesárea permaneceram iguais nos dois grupos. Metformina também se mostrou capaz de reduzir a morbidade na prematuridade.

Em outra proposta significativa para a eficácia da metformina usada na gestação, encontramos o ensaio ( *MiTy trial* ) que envolverá 500 gestantes <sup>(21)</sup>. O ensaio multicêntrico e randomizado utilizará mulheres ( entre 18 e 45 anos ) com diabetes tipo 2 em uso de insulina. O grupo aceitará uma faixa de idade gestacional entre 6 e 22 semanas como critério de entrada, e dois sub-grupos: insulina + metformina ( 1 g duas vezes ao dia ) e insulina isolada.

Os desfechos serão o abortamento, a prematuridade, injúria respiratória neonatal, hipoglicemia neonatal e internação em Unidade Terciária Neonatal por mais de 24 horas. Além destes desfechos os autores definirão nos dois grupos a macrossomia, a acidemia pelo sangue de cordão ao nascer, anomalias congênitas, hiperbilirrubinemia, septicemia, hiperinsulinemia, distocia de ombros, ganho de peso materno, necessidade de aumentos significativos na insulina, pré-eclâmpsia, taxa de cesarianas e tempo de hospitalização da paciente. Este ensaio iniciou-se em 2016, e aguardamos sua publicação.

Farrar et al. incluíram em sua revisão sistemática 10 artigos comparando metformina e insulina. Na comparação foi relatado uma diminuição significativa nos riscos de macrossomia, hipoglicemia neonatal e hipertensão materna induzida pela gravidez no grupo tratado com metformina quando comparado com o grupo tratado com insulina. Segundo a revisão, parece que as pacientes tratadas com metformina, têm menor chance tanto de desenvolver pré-eclâmpsia quanto de terem seus bebês internados em unidades intensivas de tratamento, porém, os resultados não se mostraram significativos e mais estudos são necessários para tal conclusão. Outro achado nesta revisão foi o aumento

significativo de partos com uso de fórceps ou ventosa no grupo da metformina ( 22 ).

Em recente revisão sistemática patrocinada pela *Cochrane Foundation*, Brown et al. ( 23 ) incluíram 11 estudos com metodologia adequada, concluíram que os resultados não significativos quando comparados a metformina com placebo + dieta, e que estudos de longo prazo para acompanhar o desenvolvimento destas crianças seriam necessários. O que pode ser considerado é que não, a droga não é teratogênica, e que existe uma tendência, na medida que mais amostras sejam apresentadas em outros ensaios clínicos.

## **DISCUSSÃO**

A metformina está em toda parte. Introduzida originalmente na prática clínica como agente antidiabético, seu papel como agente terapêutico está se expandindo para incluir o tratamento de prediabetes mellitus, diabetes gestacional e doença ovariana policística e, mais recentemente, estudos experimentais e observações em ensaios clínicos randomizados sugerem que a metformina poderia ter um lugar no tratamento ou prevenção da pré-eclâmpsia.

Xingrong et al. ( 9 ) em revisão sistemática recente que abordou as consequências sobre a gestação em pacientes que estavam em tratamento para a síndrome dos ovários policísticos com a metformina e engravidaram. Em 17 estudos elegíveis, os autores citam taxas menores de abortamento e prematuridade. A incidência de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia não foi diferente em relação aos grupos que não usaram o hipoglicemiante, mas o principal é que a incidência de malformações fetais não apresentou aumento significativo.

Romero et al. ( 24 ) fornecem em breve visão analítica os resultados das metanálises de metformina no diabetes mellitus gestacional e o tratamento de mulheres grávidas obesas não-diabéticas para prevenir a macrossomia. Destacamos os resultados de um ensaio clínico randomizado em que a administração de metformina no início da gravidez não reduziu a freqüência de bebês grandes para a idade gestacional, mas diminuiu a freqüência de pré-eclâmpsia. Os mecanismos pelos quais a metformina pode prevenir a pré-eclâmpsia incluem uma redução na produção de fatores angiogênicos (receptor de fator de crescimento endotelial vascular solúvel-1 e endogлина solúvel) e melhora da disfunção endotelial, provavelmente através de um efeito

nas mitocôndrias.

A metformina tem um peso molecular de 129 Dalton e, portanto, facilmente cruza a placenta. Há evidências consideráveis que sugerem que este agente é seguro durante a gravidez. Nova literatura sobre o papel da metformina na prevenção do câncer, um adjuvante quimioterápico e no prolongamento da vida e proteção contra o envelhecimento.

Em relação às recomendações da FIGO acima descritas, entendemos que são compatíveis com os conhecimentos atuais, mas percebemos a falta da constatação da macrossomia fetal como um fator de introdução da insulina na terapêutica da paciente. Em nossa opinião trata-se de observação que demonstra que as tentativas terapêuticas anteriores falharam.

Mas a metformina não é o único hipoglicemiante oral que foi testado na gestação. Nachum et al <sup>(25)</sup> realizaram um estudo prospectivo e randomizado com 104 pacientes entre a décima terceira e trigésima semanas de gestação, portadoras de DG. Nesse estudo não foram incluídas pacientes com Diabetes prévia a gestação. O objetivo foi comparar metformina e Gliburida com relação a eficácia e segurança de ambas. As pacientes que não conseguiram o controle glicêmico apenas com dieta iniciaram o uso de um dos hipoglicemiantes. Em caso de falha terapêutica, iniciou-se a insulina. As pacientes foram divididas em dois grupos, um dos grupos recebeu metformina (51 pacientes) e o outro, gliburida (53 pacientes). Considerou-se falha terapêutica os níveis de glicose de jejum mantidos acima de 95 mg/dL, pós prandial acima de 130 mg/d L ou glicemia diária média acima de 100mg/dL.

Foram observados os seguintes parâmetros: taxa de falha dos anti hiperglicemiantes, controle da glicemia, resultados obstétricos e neonatais. A taxa de falha do controle glicêmico foi de 34%, 18 pacientes, no grupo da gliburida e de 29%, 15 pacientes, no grupo da metformina. Não se verificou diferença significativa na quantidade de efeitos adversos entre os dois grupos. A necessidade de nova droga anti hiperglicemiante oral foi maior no grupo da gliburida, 18 pacientes contra 15 pacientes no grupo da metformina. Após inserção de novo agente, o grupo da metformina novamente conseguiu melhor controle glicêmico com 13 dos 15 pacientes atingindo a faixa adequada da glicemia contra 9 pacientes no grupo da gliburida. Ou seja, após associação das drogas, apenas 11 pacientes tiveram necessidade de insulina o que mostra que

agentes orais podem ser efetivos em 89% dos casos quando usados como drogas de primeira e segunda linha na DG.

Mesmo com a liberação da metformina para uso na gestação, alguns autores apontaram falhas em sua utilização. Silva et al <sup>(26)</sup> durante 3 anos acompanharam 104 gestantes com diagnóstico firmado de DG, e que acrescentaram a droga ao controle alimentar e exercício. Neste grupo, 22 ( 20% ) pacientes necessitaram de troca pela insulina. Esta falha foi estatisticamente relacionada com um índice de massa corpórea maior antes do parto ( 31,6 kg/m<sup>2</sup> em média ). As crianças nascidas neste grupo apresentaram mais macrosomia e hipoglicemia neonatal.

Importante o acompanhamento dos recém-natos que foram submetidos a metformina durante a gestação. Por esta razão citamos o estudo antigo de Rowan et al. de 2008 <sup>(27)</sup> Tratou-se do estudo MiG (*Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes*). Esse estudo foi realizado na Austrália e Nova Zelândia e contou com uma amostra de 751 mulheres com DG e na época foi o maior estudo realizado comparando insulina e metformina durante a gestação. Nesse estudo observou-se que tanto metformina quanto insulina permitem controle glicêmico similares, sendo a metformina um pouco menos efetiva e em alguns casos havendo necessidade de associação com insulina. Mesmo nesses casos observou-se os benefícios da metformina como menor ganho de peso durante a gestação e necessidade de menores quantidades de insulina.

Não houve aumento no número de complicações perinatais no grupo da metformina quando comparado ao da insulina, e as pacientes tratadas com esse medicamento sofreram menos efeitos adversos como hipoglicemia, ganho de peso e hipertensão. Porém o grupo tratado com metformina teve maior incidência de partos prematuro. Esse estudo acompanhou os filhos das pacientes que participaram do estudo após 2 anos do nascimento, e foi observado que estas crianças apresentaram uma distribuição de gordura mais localizada nas regiões superiores do corpo. As pacientes no grupo da metformina ganharam menos peso durante a gestação, porém após 1 ano do parto elas apresentavam um IMC maior, além disso, os filhos destas pacientes eram mais pesados, em torno de 500g e aos 8 anos de idade apresentavam uma glicemia de jejum mais altas que a dos filhos de mães tratadas com insulina durante a gestação.

O uso de metformina durante a gravidez é controverso para os australianos, e há disparidade na aceitação do tratamento com metformina em mulheres com diabetes mellitus gestacional (GDM). Apesar das medidas de segurança materno-neonatal a curto prazo, a transferência placentária de metformina durante o tratamento com DG e a ausência de dados de segurança a longo prazo em prole são reguladores cautelosos sobre seu uso. As opções de gestão são consideradas, com foco na evolução da evidência de metformina, mecanismo de ação, resultados maternos, fetais e neonatais associados ao seu uso e benefício versus risco quando comparados com o padrão ouro atual, a insulina. A investigação revela um equilíbrio favorável de evidências para apoiar a segurança e benefícios a longo prazo, para mãe e filho, de usar metformina como alternativa à insulina para tratamento de DG. Os achados recentes da ação direta gastrointestinal da metformina são pelo menos tão importantes como o efeito hepático e a disponibilidade de uma nova forma de dose de metformina de liberação retardada para explorar essa nova informação fornece um produto e estratégia terapêutica ideais para o uso de metformina em DG. <sup>(28)</sup>

Após esta rápida revisão que realizamos para a utilização da metformina na gestação da diabética, nos chamou a atenção o trabalho de Romero et al <sup>(24)</sup> publicado em junho de 2017 no *American Journal of Obstetrics e Gynecology*, que tem como título: “*Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity*”.

## **CONCLUSÕES**

Mesmo quando os resultados revelam igualdade de resultados finais entre o hipoglicemiante oral e a insulina, deve haver predileção pela metformina devido a facilidade de uso e conseqüente maior adesão ao tratamento.

A metformina, entre os demais hipoglicemiantes testados, mostrou-se segura para ser usada em todos os trimestres pois não tem relação com teratogênese e mostrou ter efeitos benéficos tanto para a mãe quanto para o recém-nascido.

Em casos que a metformina por si só não consiga controlar a glicemia, insulina pode ser associada ao tratamento conferindo os efeitos benéficos de ambas as drogas.

Alguns artigos já publicaram o acompanhamento de mães e filhos em

quem a metformina foi administrada. Ambos mostraram um aumento de índice massa corpórea ao desenvolver da vida. O que não se sabe se a causalidade deste observação está no uso da droga durante a gestação ou pelo diabetes mellitus que é mais comum neste grupo de pacientes.

Precisamos aguardar os ensaios que avaliarão os recém-natos que entraram em contato com a metformina, no seu desenvolvimento a longo prazo.

Mesmo com falta de tempo para que tenhamos um acompanhamento a longo prazo dos nascidos submetidos a droga intra-útero, recomendamos que esta conduta faça parte do protocolo de pré-natal de todos os serviços de Obstetrícia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peixoto CILS, Ramalho C. The use of metformin during pregnancy. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2016; 10(1): 43-49.
2. Gray S, McGuire T, Cohen N, Little P. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity Metab.* 2017; 19(6): 765-772.
3. Ribeiro AMC, Nogueira-Silva C, Melo-Rocha G. Diabetes gestacional: determinação de fatores de risco para diabetes mellitus. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2015; 10(1): 8–13.
4. Cabizuca CA, Braga FO. Obesidade e diabetes na gestação. *Revista HUPE.* 2015; 14(4): 66-71.
5. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS). *Chronic Dis.* 2014; 11: E104.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico*. 5. ed. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010.
7. Ministério da Saúde. *Manual Técnico: Gestação de Alto Risco*. 5ª edição. 2010.
8. Marshall C, Adams S, Dyer W, Schmittdel J. Opportunities to reduce diabetes risk in women of reproductive age: assessment and treatment of prediabetes within a large integrated delivery system. *Womens Health Issues.* 2017; 27(6): 666-672.
9. Xingrong T, Shengbing L, Chang Y, Chao F, Hua L, et al. Effect of metformin treatment during pregnancy on women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med.* 2016; 38(4): E120-131.
10. Ragnarsdottir LH, Conroy S. Development of macrosomia resulting from gestational diabetes mellitus: physiology and social determinants of health. *Adv Neonatal Care.* 2010; 10(1): 7-12.
11. Zugaib M. *Zugaib obstetrícia*. 2. ed. Barueri: Manole, 2012.
12. Maganha CA, Vanni DGBS, Bernardini MA, Zugaib M. *Tratamento do*

diabetes mellito gestacional. *Rev. Ass Med Bras.* 2003; 49(3): 330-4.

13. Kasher-Meron M, Grajower MM. Preventing progression from gestational diabetes mellitus to diabetes: a thought-filled review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; 33(7): 1-5.

14. O'Reilly SL, Dunbar JA, Versace V, Janus E, Best JD, et al. Mothers after gestational diabetes in Australia (MAGDA): a randomized controlled trial of a post-natal diabetes prevention program. *PLoS Med.* 2016; 13(7): 1-21.

15. Rather RE, Christophi CA, Metzger BE, Diabelea D, Benneti PH, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2008; 93(12): 4774-9.

16. Arshad R, Kanpurwala MA, Karim N, Hassan JA. Effects of Diet and Metformin on placental morphology in Gestational Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci.* 2016; 32(6): 1522-7.

17. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Aganwal M, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 131(Supl.3): 173-211.

18. Silva AL, Amaral AR, Oliveira DS, Martins L, Silva MR, et al. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2017; 93(1): 87-93.

19. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking S, Fulcher GR. Use of metformin earlier in pregnancy predicts supplemental insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 116: 96-9.

20. Feng Y, Yang H. Metformin – a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(15): 1874-1881.

21. Feig DS, Murphy K, Asztalos E, Tomlinson G, Sanchez J, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregn Childb.* 2016; 16: 173.

22. Farrar D, Simmonds M, Griffin S, Duarte A, Lawlor DA, et al. The identification and treatment of women with hyperglycaemia in pregnancy: an analysis of individual participant data, systematic reviews, meta-analyses and an economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016; 20(86): 1-348.

23. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: 1-4.

24. Romero R, Erez O, Huttemann M, Maymon E, Panaitescu B, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(3): 282-302.

25. Nachum Z, Zafran N, Salim R, Hissin N, Hasanein J, Letova YGZ et al. Glyburide Versus Metformin and Their Combination for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Care* 2017; 40(3): 332-337.

26. Silva JC, Souza BV, Silva MR. Preditores de sucesso da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2013; 13(2): 129-135.
27. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, et al. Metformin versus Insulin for the treatment of diabetes gestational. *N Engl J Med.* 2008; 358(19): 2003-15.
28. Gray SG, McGuire T, Cohen N, Little PJ. The emerging role of Metformin in gestational diabetes mellitus. *DiabetesObesity Metab.* 2017; 19(6): 765-72.

# ESPONDILITE ANQUILOSANTE: RELATO DE CASO

## ANKYLOSING SPONDYLITIS: A CASE REPORT

---

*Ulisses C. Santana Souza<sup>1</sup>; Walney Ramos de Sousa<sup>2</sup>*

---

Descritores: Espondilite Anquilosante; Espondilite; Espondiloartropatias  
Keywords: Ankylosing Spondylitis; Spondylitis; Spondyloarthropathies

### RESUMO

**Introdução:** A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica, progressiva e sistêmica, que acomete principalmente o esqueleto axial, a sacroileíte é seu marco inicial. Sua manifestação clínica clássica é a lombalgia inflamatória, acompanhada por rigidez matinal que melhora com exercícios físicos. O diagnóstico é baseado nos critérios da Sociedade Internacional para a Avaliação das Espondiloartrites. O tratamento tem como objetivo alívio dos sintomas, melhora da capacidade funcional e prevenção das deformidades. Tem os AINEs como a terapia de primeira linha, e nos casos refratários os inibidores do TNF-alfa são utilizados com sucesso. **Objetivos:** Relatar um caso de espondilite anquilosante em tratamento com inibidor do TNF-alfa que evoluiu bem.

**Métodos:** As informações deste trabalho foram obtidas por meio de entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, e revisão da literatura por meio de plataformas online como PubMed, BVS, Google Acadêmico e Scielo. **Descrição do caso:** Esse relato de caso tem como objetivo apresentar um paciente masculino de 24 anos, branco, que manifestou lombalgia e cervicalgia inflamatória, associada à rigidez matinal, com o intuito de estimular o diagnóstico precoce dessa patologia. **Discussão:** Concluímos que a EA não é uma doença comum, que é diagnosticada na maioria das vezes tardiamente devido à demora do paciente em procurar ajuda médica e do próprio médico que confunde com outras condições mais frequentes

### ABSTRACT

**Introduction:** Ankylosing Spondylitis (EA) is a chronic, progressive and systemic inflammatory disease that affects the axial skeleton, being the sacroiliitis is its initial

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

<sup>2</sup> Professor do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

mark. It's an inflammatory low back pain, accompanied by morning stiffness that improves with physical exercises. The diagnosis is based on the criteria of the International Society for Evaluation of Spondyloarthritis. The treatment aims to relieve symptoms, improve functional capacity and prevent deformities. It has non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as a first-line therapy, and in refractory cases the anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) are used successfully.

**Objectives:** To report a case of ankylosing spondylitis on treatment with anti-TNF that evolves well. **Methods:** The information from this study was obtained through an interview with the patient, photographic record of the diagnostic methods, and review of the literature through online platforms such as PubMed, BVS, Google Scholar and Scielo. **Case report:** This case report aims to present a 24-year-old white male patient who presented with low back and cervical inflammatory pain, associated with morning stiffness. With the aim of stimulating the early diagnosis of this pathology. **Discussion:** We conclude that AS it is not a common disease, which is diagnosed in the majority of cases belatedly due to the patient's delay in seeking medical help and the doctor himself who confuses it with other more frequent conditions.

## INTRODUÇÃO

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica que lesa principalmente as articulações do esqueleto axial e sacroilíaca, e de maneira menos frequente acomete também articulações periféricas. Pode apresentar manifestações extra-articulares como uveíte, fibrose pulmonar dos lobos superiores, insuficiência aórtica, doença inflamatória intestinal, entre outras<sup>1</sup>.

Comumente se inicia em indivíduos com idade inferior aos 45 anos, sendo uma das poucas condições da reumatologia que tem maior prevalência em homens em relação às mulheres, com proporção variando de 2:1 para 9:1. Sua prevalência mundial varia de 0,1 a 1,4% a depender da região estudada<sup>3,4</sup>. Uma pesquisa recente constatou uma prevalência média de EA por 10000 habitantes de 23,8 casos na Europa, 16,7 casos na Ásia, 31,9 na América do Norte, 10,2 na América Latina e 7,4 na África<sup>2</sup>.

A etiologia da EA tem um componente genético de grande importância, o gene HLA-B27 é indicado como o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença. A maior parte dos pacientes apresenta esse marcador genético e a prevalência da doença reflete a distribuição desse gene. No entanto, existem

outros fatores que influenciam na manifestação da doença, como o fator ambiental, representado por uma infecção microbiana que causa uma resposta descontrolada do sistema imune<sup>2,4,6</sup>.

Sua característica clínica clássica é a dor lombar inflamatória associada à rigidez matinal, que melhora com exercício. O diagnóstico é baseado em dados clínicos, laboratoriais e radiológicos associados aos critérios da Sociedade Internacional para Avaliação das Espondiloartrites<sup>4</sup>. Ainda não temos um tratamento definitivo para doença, mas as drogas atuais permitem reduzir os sintomas, melhorar a capacidade funcional do paciente e prevenir deformidades<sup>2</sup>.

Nesse relato de caso vamos apresentar um paciente masculino, jovem, que apresentou características clínicas clássicas da EA e que diferentemente da maioria dos casos teve um diagnóstico precoce, contribuindo para uma boa evolução.

## **OBJETIVOS**

Relatar o caso de um paciente jovem, do sexo masculino, que apresentou dor lombar e cervical de caráter inflamatório, que por meio de uma investigação com auxílio de exames complementares foi diagnosticado espondilite anquilosante. O paciente faz tratamento com inibidor do TNF-alfa e evoluiu bem.

## **MÉTODOS**

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, e revisão da literatura por meio de plataformas online como PubMed, BVS, Google Acadêmico e Scielo. Foram utilizados os seguintes descritores: Espondilite Anquilosante; Espondilite; Espondiloartropatias. Foram encontrados 16893 artigos, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 21 artigos. Esse trabalho foi submetido e aprovado pelo conselho de ética.

## **RELATO DE CASO**

Homem, 24 anos, branco, solteiro, relata que há aproximadamente 13 meses iniciou quadro de cervicalgia e lombalgia que causavam despertar na segunda metade da madrugada. Essa dor tinha uma duração aproximada de 30 minutos, melhorava com exercícios físicos e piorava ao repouso.

Há 10 meses com a evolução dos sintomas informa ter procurado um ortopedista, que após avaliação clínica e de radiografia de coluna cervical não concluiu um diagnóstico. Como conduta foi prescrito relaxante muscular (miosan caf) nas crises e a prática orientada de Reeducação Postural Global (RPG). Com a persistência do quadro, há seis meses foi ao reumatologista, durante o exame físico foi submetido ao teste de Shober com resultado de 4,5cm (manobra semiológica realizada para avaliar o grau de restrição da flexão anterior da coluna, tem valor de referência  $\geq 5,0$ cm). Foi aventada a hipótese de EA e para elucidação do caso foi solicitada pesquisa de HLA-B27 e ressonância magnética de coluna lombar e sacroilíaca.

Na história pregressa informou que aos 15 anos foi diagnosticado com protrusão discal lombar em nível L5-S1, desde então faz tratamento com Reeducação Postural Global (RPG), permanecendo assintomático.

Os exames complementares constataram a presença de HLA-B27 e sacroileíte bilateral, mais à direita, que podem ser observados nas figuras 1,2. Com o diagnóstico de espondilite anquilosante fechado foram solicitados exames laboratoriais (sangue: hemograma, VHS, PCR, provas de função hepática, função renal, lipidograma, Gama Glutamil Transferase, Fosfatase Alcalina, HBS-AG, ANTI HBS, ANTI HBC IGG e IGM, HIV1 e HIV2), PPD e radiografia de tórax. Esses exames não apresentaram nenhuma alteração, sendo iniciado tratamento medicamentoso com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), em um mês foram usados dois fármacos de classes diferentes (naproxeno e arcoxia). Devido à falha terapêutica foi definido que o AINE seria substituído por inibidor da TNF-alfa (adalimumabe). O tratamento com essa droga começou há quatro meses, desde então o paciente permanece assintomático.

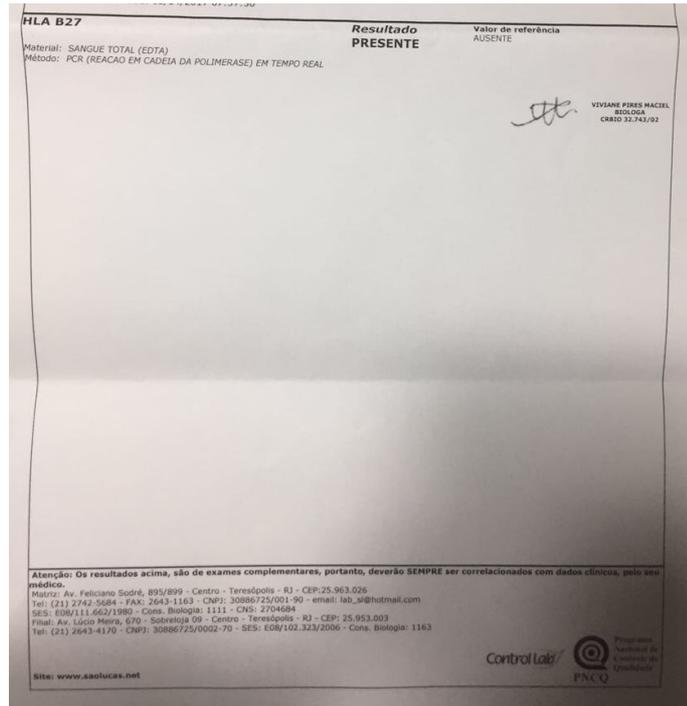


FIGURA 1: Pesquisa de HLA-B27.

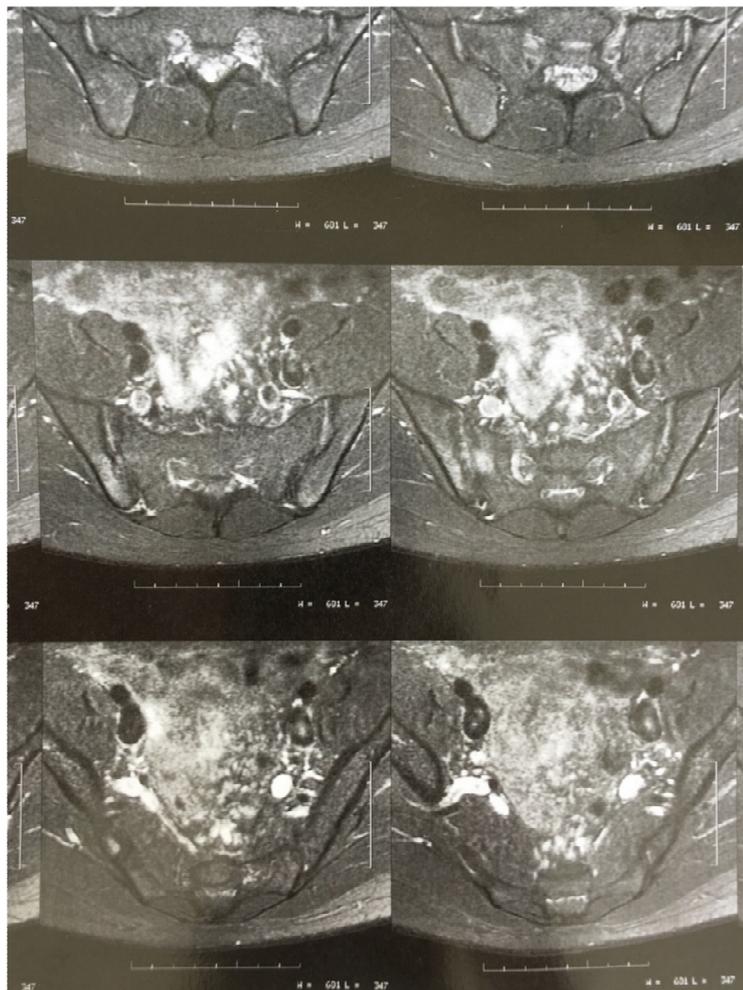


FIGURA 2: Ressonância Magnética Sacroilíaca mostrando sacroileíte bilateral.

## DISCUSSÃO

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma forma de artrite inflamatória crônica reconhecida por sacroileíte, entesite e uma propensão para junção sacroilíaca associado a fusão espinhal devido a neoformação óssea<sup>5,6</sup>. É apontada como o protótipo das espondiloartropatias, um conjunto de doenças que compartilham características clínicas, genéticas e imunológicas. Seu principal sintoma é a lombalgia inflamatória crônica, muitas vezes acompanhada de rigidez matinal. Apresenta uma prevalência de 0,1% a 1,4%, atingindo principalmente homens entre 20 e 40 anos, levando a uma redução da qualidade de vida e menor capacidade para o trabalho<sup>5,6,7</sup>. O paciente no momento do diagnóstico tinha 23 anos de idade e apresentava lombalgia e cervicalgia inflamatória que melhoravam com atividade física, se encaixando no perfil mais comum da doença, e com isso facilitando o diagnóstico precoce da doença.

Estudos familiares e gêmeos comprovaram há muito tempo um importante componente genético <sup>6</sup>. Apresenta o antígeno leucocitário humano (HLA-B27) como seu principal representante, mais de 80% dos casos de EA positivam para esse fator, porém, apenas uma minoria dos portadores do HLAB27 apresenta a doença <sup>8</sup>. Outros fatores genéticos, assim como ambientais, contribuem para a EA. A evidência mais concreta, que polimorfismos genéticos diferentes do HLA-B27 favorecem para doença, é a diferença nas taxas de concordância relatadas para gêmeos monozigóticos (63%) e gêmeos dizigóticos HLAB27 positivos (27%). Fatores não genéticos podem corresponder a uma infecção microbiana específica, representando o fator ambiental na susceptibilidade para a doença<sup>6</sup>.

A EA é causa da maioria dos casos de lombalgia. No início essa queixa álgica é intermitente, porém, com o avançar da doença se torna mais persistente. É comum o relato de exacerbação da dor na segunda metade da madrugada que força os pacientes a mudar de posição ou até mesmo levantar. A coluna torácica também é afetada em aproximadamente 40% dos casos, e a cervical geralmente é o último componente da coluna a ser envolvido, demonstrando a característica progressão ascendente da doença, presente no caso em tela<sup>9</sup>.

A lesão articular da EA ocorre devido à entesite, que corresponde a um processo inflamatório crônico com erosão do osso adjacente, seguido por neoformação óssea na tentativa de reparação tecidual. A consequência desse processo é a evolução para anquilose. O papel proeminente da entesite na EA

foi aprofundado com o desenvolvimento de técnicas radiológicas mais precisas como a ressonância magnética (RNM). Na coluna vertebral a entesite é iniciada na região anterior da vértebra, com o decorrer da doença o osso neoformado se transforma em uma protuberância óssea conhecida como sídesmófito, resultando em uma ligação óssea entre os corpos vertebrais<sup>10</sup>.

Ainda que a EA afete principalmente o esqueleto axial, mais de 70% dos pacientes apresentam envolvimento de articulações periféricas. Além das articulações, a EA acomete diferentes partes do corpo que resultam nas chamadas manifestações extra-articulares, as mais comuns são a uveíte anterior, que geralmente é unilateral e reconhecida por olho vermelho doloroso associado à fotofobia, produção excessiva de lágrimas e visão borrada, essa manifestação apresenta uma forte tendência de recorrência; inflamação intestinal, que está presente em mais de 60% dos casos; psoríase em até 20%, esses pacientes apresentam um envolvimento mais frequente de articulações periféricas; anormalidades cardíacas como distúrbios de condução e insuficiência cardíaca, além disso os pacientes com EA apresentam uma maior prevalência de aterosclerose, elevando com isso o risco cardiovascular; o osso também é afetado com certa frequência, um grande número de pacientes com EA apresentam osteoporose, porém ainda não se conhece bem o mecanismo para esse tipo de lesão; pulmões e rins são acometidos em um menor número de casos<sup>11</sup>.

O diagnóstico da EA foi a todo o momento um desafio, a sua descoberta precoce é pretendida porque possibilita o início do tratamento antes da diminuição da mobilidade, e do aparecimento de sequelas na coluna. Hoje como temos disponíveis novas terapias farmacológicas, o diagnóstico precoce se torna ainda mais importante. Os parâmetros de classificação especificados para a EA consistem na combinação de sintomas clínicos, mais sacroileíte radiográfica de no mínimo segundo grau bilateralmente ou de terceiro grau unilateral<sup>12, 13</sup>. Tem sido corretamente reconhecido que a sacroileíte radiográfica é um achado tardio, e que a ressonância magnética pode apresentar sinais da doença mais precocemente do que a radiografia simples<sup>14</sup>.

A Sociedade Internacional para Avaliação das Espondiloartrites (ASAS) elaborou os novos critérios para o diagnóstico da EA com o intuito de fazer o diagnóstico mais precocemente, baseados na clínica, imagem e laboratório. É

aplicado em pacientes com dor lombar por mais de três meses e que tem menos de quarenta e cinco anos de idade, que tiveram a presença de sacroileíte confirmada em ressonância magnética ou radiografia simples e que apresentam pelo menos um comemorativo da EA. Em paralelo, os pacientes que apresentem HLA-B27 positivo e mais dois comemorativos também correspondem aos critérios diagnósticos<sup>9</sup>.

Aplicar em pacientes com dor lombar  $\geq 3$  meses e idade de início  $< 45$  anos:

Sacroileíte na imagem * + $\geq 1$ característica da epA **	HLA-B27 + $\geq 2$ características da epA **
** Características epA: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dor lombar Crônica de padrão inflamatório</li> <li>- Artrite</li> <li>- Entesite (calcâneo)</li> <li>- Uveíte anterior</li> <li>- Dactilite</li> <li>- Psoríase</li> <li>- Doença de Crohn ou Retocolite ulcerativa</li> <li>- Boa resposta aos AINEs</li> <li>- História familiar de espondilite axial</li> <li>- HLA-B27</li> <li>- Proteína C elevada (descartadas outras causas)</li> </ul>	* Sacroileíte na imagem: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflamação da sacroilíaca vista por RNM.</li> </ul> <p style="text-align: center;">e/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sacroileíte definitiva no Rx simples (conforme os critérios modificados de Nova York).</li> </ul>

Quadro 1 - Critérios de Classificação de Espondiloartrite Axial segundo a ASAS (2009)

Fonte: Taurog JD; ref.: 9.

O objetivo primordial no tratamento da EA é melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde do paciente em longo prazo, por meio da redução dos sintomas e do processo inflamatório, prevenção da formação de sequelas inerentes à doença e normalização funcional e social do paciente<sup>14</sup>. O exercício

continua como um elemento essencial que deve ser sempre estimulado na terapia não farmacológica, ele pode melhorar a dor, a função física, a mobilidade da coluna e a avaliação global do paciente. Além disso, a atividade física supervisionada individual ou em grupo tem mostrado mais benefícios no estado funcional do que a feita em casa. Ainda na terapia não farmacológica, o tabagismo deve ser desaconselhado, sabe-se que componentes do cigarro apresentam inúmeros efeitos sobre as respostas das células imunes, citocinas inflamatórias, e sobre o estresse oxidativo, levando a uma piora da doença e sendo considerado como um fator de risco independente para a progressão radiológica da doença<sup>15,16</sup>.

O tratamento farmacológico é iniciado primeiramente com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), nos casos resistentes a essa terapia, como no caso do paciente UCSS, contraindicação ou intolerância é utilizado o inibidor do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF). Os AINEs exibem uma importante eficiência na diminuição da dor e rigidez, sendo considerado o tratamento de primeira linha em conjunto com exercícios físicos regulares. Pacientes em uso contínuo dessa terapia apresentam uma redução significativa da progressão radiográfica da doença comparado com os que não usam continuamente. Os pacientes que apresentam doença precoce são os que expõem melhor resposta a essa terapia<sup>15,17,18</sup>. Glicocorticoides sistêmicos não são recomendados, já os corticoides de uso intra-articular podem ser usados para alívio temporário da dor, antirreumáticos como a sulfassalazina podem ser tentados no caso de pacientes que apresentam sintomatologia de artrite periférica, nessas condições apresentam uma boa resposta<sup>18</sup>.

O fator de necrose tumoral (TNF) aparenta ser um importante agente na ação das citocinas implicadas na patogênese da EA, estudos tem demonstrado que os níveis séricos do TNF estão elevados, além da maior concentração dessa substância nas proximidades do osso neoformado, dada esse importância, fármacos biológicos anti-TNF foram desenvolvidos para o tratamento e resultaram em um sucesso terapêutico impactante por meio da redução da inflamação e proteção das articulações<sup>19</sup>. Uma vez que atuam nos reguladores da resposta imunológica suprimindo-a, esses fármacos podem levar a eventos adversos, sendo as infecções graves os eventos de alta gravidade mais frequentes. A idade do paciente, o nível de atividade da doença, comorbidades

como a diabetes, e o uso de corticoides são fatores que facilitam o desenvolvimento dessas infecções. O monitoramento da doença é de vital importância e deve ser individualizado de acordo com os sintomas e da terapia de cada paciente, cabendo ao médico a decisão sobre a terapia de escolha<sup>14,15,20</sup>. Novas opções de tratamento estão sendo desenvolvidas, elas podem representar o sucesso terapêutico para aqueles pacientes em que os agentes anti-TNF são contraindicados, falharam, ou que apresentaram efeitos adversos graves com necessidade de interrupção do medicamento, esse é o caso dos medicamentos que agem na via das interleucinas, eles já se mostraram eficazes em outras doenças auto-imunes articulares, o que sugere que também possam ser competentes na EA, porém ainda são opções recentes nessa doença<sup>21</sup>.

O nível de atividade inflamatória do paciente é avaliado pelo índice de medição da atividade da espondilite anquilosante (BASDAI), que consiste em seis variáveis relatadas pelo paciente, essas variáveis avaliam de acordo com a clínica a inflamação apresentada pelo paciente, quanto maior for a pontuação maior é o grau de atividade da doença, é de fácil aplicação e tem elevada confiabilidade e sensibilidade, refletindo todo o espectro da doença<sup>22</sup>. No caso do paciente UCSS, após três meses de terapia com agente anti-TNF, o BASDAI apresentou resultado igual à zero, confirmando a eficácia desse tratamento e contribuindo para a sua qualidade de vida e capacidade funcional.

<p>1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?</p> <p>0 _____</p> <p>_____ 10cm</p> <p>Nenhum <span style="float: right;">Intenso</span></p>
<p>2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?</p> <p>0 _____</p> <p>_____ 10cm</p> <p>Nenhum <span style="float: right;">Intenso</span></p>
<p>3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?</p> <p>0 _____</p>

_____10cm	Nenhum	Intenso
4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?		
0 _____		
_____10cm	Nenhum	Intenso
5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora que você acorda?		
0 _____		
_____10cm	Nenhum	Intenso
6. Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?		
0	30 min	1h
1h30min		
2h		

Quadro 2 - BASDAI Fonte: artigo de Garret S; Ref.: 22.

## CONCLUSÃO

Concluimos que por não ser uma doença comum, e ser responsável por uma minoria dos casos de lombalgia, a espondilite anquilosante é diagnosticada tardiamente. A suspeita da doença deve ser altamente considerada quando se leva em conta o sexo e idade do paciente, juntamente com o padrão de dor. Uma queixa de lombalgia por mais de três meses, que melhora com atividade física em um adolescente ou adulto jovem é fortemente característico da doença, devendo-se realizar uma investigação direcionada para doença com realização de pesquisa para HLA-B27 e ressonância magnética de sacroilíaca e coluna lombar.

O diagnóstico precoce é de extrema importância, ele permite o início do tratamento antes do surgimento de lesões crônicas características da doença, como os sindesmófitos que levam à rigidez de coluna, contribuindo para uma melhor qualidade de vida e capacidade funcional como apresentado no relato de caso e na discussão.

## REFERÊNCIAS

1. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones EA, Kay L, Keat A, et al. The British Society for Rheumatology Biologics Registers in Ankylosing Spondylitis (BSRBR-AS) study: Protocol for a prospective cohort study of the long-term safety and quality of life outcomes of biologic treatment. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 357.
2. Ahsam T, Erum U, Jabeen R, Khowaja D. Ankylosing Spondylitis: A rheumatology clinic experience. *Pak J Med Sci*. 2016; 32(2): 365-8.
3. Bergman M, Lundholm A. Managing morbidity and treatment-related toxicity in patients with anyllosing spondylitis. *Rheumatology*. 2017; 1-10.
4. Londono J, Santos AM, Peña P, Calvo E, Espinosa LR, et al. Analysis of HLA-B15 and HLA-B27 in spondyloarthritis with peripheral and axial clinical patterns. *BMJ Open*. 2015; 5: 1-8.
5. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of American/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(2): 282-298.
6. Tsui FW, Tsui HW, Akram A, Haroon N, Inman RD. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl Clin Genet*. 2014; 7: 105-15.
7. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet*. 2011; 43(8): 761-7.
8. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. 2013; 45(7): 730-8.
9. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Eng J Med*. 2016; 374: 2563-2574.
10. Bautista-Molano W, Romero-Sánchez C, De Ávila J, Londoño J, & Valle-Oñate R. Remodelación ósea en espondiloartritis. *Rev. méd. Chile*. 2013 141(9): 1182-1189.
11. Elewaut E, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology* 2009; 48(9): 1029–1035.
12. Rudwaleit M, Van der Heijde DM, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(5): 535–543.
13. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(Suppl 3): iii3-iii7.
14. Van der Heijde DM, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 978-991.

15. Daikh DI, Chen PP. Advances in managing ankylosing spondylitis. *F1000Prime Rep.* 2014; 6(78): 1-8.
16. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J. et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(5): 1388-1398.
17. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12(5): 282-295.
18. Ranatunga S, Miller AV. Active axial spondyloarthritis: potential role of certolizumab pegol. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 87-94.
19. Yoo DH, Oh C, Hong S, Park W. Analysis of clinical trials of biosimilar infliximab (CT-P13) and comparison against historical clinical studies with the infliximab reference medicinal product. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11(Suppl 1): S15-24.
20. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(4): 517-524.
21. Lekpa, FK, Poulain C, Wendling D, Soubrier M, De Bandt M, Berthelot JM. et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(2): R53(1-9).
22. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J rheumatology* 1994; 21(12): 2286-2291.

# RASTREAMENTO UNIVERSAL DO HIPOTIREOIDISMO DURANTE O PRÉ-NATAL

## UNIVERSAL SCREENING FOR HYPOTHYROIDISM DURING PRENATAL CARE

---

*Juliana Barbosa Guimarães<sup>1</sup>; Walney Ramos de Sousa<sup>2</sup>*

---

Descritores: hipotireoidismo; gestação; tratamento.  
Keywords: pregnancy; hormones; hypothyroidism; screening.

### RESUMO

**Introdução:** Durante a gestação ocorrem alterações fisiológicas na glândula tireoide materna, com a finalidade de atender às demandas induzidas neste período. Gestantes que possuem função tireoidiana prejudicada (desordens tireoidianas) ou as que residem em áreas deficientes de iodo podem apresentar dificuldade em atingir essas adaptações, resultando em doença hipotireoidiana. Sabe-se que o hipotireoidismo traz complicações gestacionais, fetais e neonatais, e por isso, um rastreamento precoce durante o pré-natal pode amenizar ou até mesmo evitá-las. **Objetivo:** A intenção desse estudo é a partir da revisão bibliográfica, alcançar uma interferência positiva sobre a investigação e tratamento dessa patologia durante a prenhez, como forma de propiciar uma gestação a termo com conceito saudável. **Metodologia:** a pesquisa realizada tem como tema o hipotireoidismo autoimune na gestação; foram utilizados 5 livros clássicos, assim como 12 artigos científicos, escritos em inglês e português, pesquisados no BVS, MEDLINE e SCIELO, com os seguintes descritores: Hipotireoidismo; Gestação; Tratamento. **Conclusão:** Apesar de essa revisão mostrar claramente as alterações no organismo materno e fetal decorrentes do hipotireoidismo não tratado, ainda não há consenso quanto ao seu rastreamento universal em gestantes durante o pré-natal.

### ABSTRACT

**Introduction:** During pregnancy physiological changes occur in the maternal thyroid gland, in order to meet the demands induced during this period. Pregnant women with impaired thyroid function (thyroid disorders) or those residing in iodine deficient areas may find it difficult to achieve these adaptations, resulting in hypothyroid disease. It is known that hypothyroidism causes gestational, fetal

and neonatal complications, and therefore, an early screening during prenatal care may reduce or even prevent them. **Aims:** The intention of this study is based on the bibliographical review achieve a positive interference on the investigation and treatment of this pathology during pregnancy, as a way to provide a full term pregnancy with a healthy concept. **Methodology:** the research has the theme of autoimmune hypothyroidism in gestation; 5 classical books were used, as well as 12 scientific papers, written in English and Portuguese, searched in the BVS, MEDLINE and SCIELO, with the following descriptors: Hypothyroidism; Gestation; Treatment. Conclusion: despite this update shows, the maternal organism and fetal changes from the non-treated hypothyroidism, there is still no consensus regarding its universal screening in pregnant women during prenatal care.

## INTRODUÇÃO

Tireoide é uma palavra que deriva do grego, formada pela junção dos termos: *thyreós* (escudo) e *óides* (forma de). Portanto, tem como significado “forma de escudo”. Essa denominação foi dada em 1656, por Thomas Warton, um médico e anatomista inglês (1614 -1673) que acreditava que a única função dessa glândula era a estética (molde para o pescoço). Somente no século XIX se tornou possível o conhecimento da sua função e importância. (4,13,16).

A tireoide é uma glândula endócrina que se localiza na região cervical anterior ao pescoço, diante da traqueia, alcançando o nível das vértebras C5 a T1 (5,16). É constituída de célula folicular, unidade funcional que sintetiza e armazena vários hormônios, sendo os mais importantes a tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), nominados hormônios tireoidianos (HT); e a calcitonina, produzida pelas células C, relacionada ao metabolismo do cálcio (1,2,6,16).

Os HT são de suma importância para o metabolismo energético do organismo, assim como para o seu crescimento e desenvolvimento, e, portanto, para a manutenção da homeostase corporal (2).

O controle da secreção dos HT é realizado por um mecanismo de *feedback* hormonal, no qual participam a glicoproteína TRH (hormônio liberador da tireotrofina, produzido e armazenado pelo hipotálamo), e o TSH (hormônio tireoestimulante ou tireotropina, produzido pela hipófise anterior) (1,2,16).

No período gestacional há um aumento de aproximadamente 10-20% do volume total da tireoide (14). Isto acontece porque existe acréscimo da demanda

logo nas primeiras semanas após concepção, tanto para a mãe, como para o tecido fetal (para crescimento e desenvolvimento) (10,14). Dessa forma, se houver carência de iodo ou presença de autoimunidade tireoidiana, essas alterações fisiológicas da gestação podem se exacerbar, e como consequência, culminar em hipotireoidismo materno e/ou fetal, o que leva a prejuízos no desenvolvimento dos mesmos ou até complicações no organismo materno (8).

Sabe-se que as doenças tireoidianas afetam mais as mulheres na fase reprodutiva e que estão intimamente ligadas a distúrbios da autoimunidade (7). As doenças autoimunes da tireoide (DAIT) se apresentam com a Doença de Graves, cursando com hipertireoidismo e a Tireoidite de Hashimoto, com o hipotireoidismo (10).

O hipotireoidismo é caracterizado pela síntese e/ou secreção deficiente de hormônios tireoidianos pela glândula tireoide, o que resulta em lentificação generalizada do metabolismo basal (7). É considerada a doença mais comum da tireoide, e pode ser classificada, quanto a sua manifestação, em hipotireoidismo declarado (HD), apresentando-se com níveis séricos aumentados de TSH e diminuídos de T4 livre e presença de sinais e sintomas, e em hipotireoidismo subclínico (HS), definido pela concentração sérica de TSH dentro dos limites de referência e níveis de hormônios tireoidianos sem alterações, e que raramente apresenta sintomas (3,7,15).

Durante a gestação o hipotireoidismo (subclínico ou clínico) não tratado acarreta abortamento espontâneo, hipertensão gestacional (maior prevalência), placenta prévia, anemia e hemorragia pós-parto (8). Dentre as alterações nos recém-nascidos de mães com hipotireoidismo clínico não tratado, a mais prevalente foi o baixo peso ao nascer (8,10). Conclusões feitas por diversos autores explicam que as repercussões do hipotireoidismo não tratado na gestação não dependem se a patologia é subclínica ou declarada, e sim do diagnóstico precoce e do seu tratamento correto (8).

Nessa revisão apresentamos o que há de atualizações na última década acerca da rotina do pré-natal, contemplando a análise da função tireoidiana, e enfatizando a importância da antecipação do diagnóstico dos distúrbios da glândula tireoide durante a gravidez.

## **OBJETIVO**

O objetivo desse estudo é, a partir da revisão bibliográfica, alcançar uma

interferência positiva sobre a investigação e tratamento dessa patologia durante a prenhez, como forma de propiciar uma gestação a termo com conceito saudável.

## **MÉTODOS**

Neste estudo foi aplicada como método de pesquisa a revisão de literatura narrativa, na qual não se utilizam critérios sistemáticos para busca e análise crítica da literatura. A pesquisa bibliográfica realizada teve como tema o Hipotireoidismo Autoimune na Gestação, dando ênfase às complicações geradas por essa desordem, assim como a importância da sua triagem durante o pré-natal.

As fontes utilizadas foram livros clássicos e artigos científicos. Os livros consultados foram: Anatomia Orientada Para Clínica, Histologia Básica, Tratado de Obstetrícia, de Medicina Interna, e de Fisiologia Médica, em idioma português, publicados no período de 2011 a 2015. Foram obtidos 15 artigos científicos, escritos em Português e Inglês, acessado nas bases de dados SCIELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e MEDLINE. Desses, foram selecionados 14 artigos (10 brasileiros e 4 internacionais), publicados no período de 2003 a 2017, com os seguintes descritores: gravidez, hipotireoidismo, tratamento; em inglês: pregnancy, hypothyroidism.

## **DISCUSSÃO**

O efeito global dos hormônios nas células é o aumento da transcrição nuclear de genes, e posteriormente, o controle da síntese de proteínas específicas (2). Isso decorre da ligação da triiodotironina com receptores nucleares (TR), o que leva, portanto, ao estímulo da atividade metabólica de todo organismo (1,2).

O crescimento, desenvolvimento, metabolismo e diferenciação de vários órgãos e tecidos depende da adequada síntese e secreção dos hormônios tireoidianos (HT), sendo, portanto, a adequada disponibilidade dos HT imprescindíveis para uma gestação exitosa (1).

Para a manutenção fisiológica de níveis suficientes de HT, estes ficam armazenados na tireoglobulina iodada dentro dos folículos tireoidianos, e serão liberados numa proporção 20:1 (T4:T3), quando houver estímulo hormonal adequado (2).

A tiroxina liberada se liga a proteínas plasmáticas (maior parte pela globulina de ligação da tiroxina- TBG, e em menor pela albumina e transtirretina) (16). Entretanto, 0,03% de T4 e porções de T3 (0,3%) apresentam-se não ligadas (livres), e são biologicamente disponíveis para o corpo (16).

As funções dessas proteínas carreadoras se resumem em armazenamento das iodotironinas, liberando-as de acordo com as necessidades corporais, o que permite a concentração hormonal adequada nos tecidos (2,16).

Nos tecidos a quantidade de HT é regulada pelas desidases tipo 1 (D1), tipo 2 (D2) e tipo 3 (D3) (1,2,16). A D1, expressa em células da própria tireoide, fígado e rins, transforma a tiroxina em triiodotironina, encontrando-se aumentada no hipertireoidismo e diminuída no hipotireoidismo. A D2, é expressa no sistema nervoso central (SNC), tecido adiposo marrom e hipófise, e também converte T4 em T3. Entretanto, está estimulada no hipotireoidismo, no intuito de manter os níveis intracelulares do hormônio ativo nessa situação. A D3, expressa em tecidos em desenvolvimento (placenta, SNC, pele, fígado), converte tiroxina em rT3 (forma inativa de T3), elevando-se no hipertireoidismo (1,2,16).

O controle hormonal acontece por mecanismos específicos de retroalimentação entre o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (2). O núcleo paraventricular do hipotálamo produz o hormônio liberador da tireotrofina (TRH), que por sua vez, é transportado para a hipófise anterior pelo sistema sanguíneo porta hipotalâmico-hipofisário (2,16). A tireotropina (TSH), liberada pela presença do TRH, se liga aos receptores específicos na tireoide (TSH-R), acoplados a proteína G intracelular, resultando em incentivo à produção de AMPc e da proteína quinase (2). O produto desses efeitos é o aumento da expressão de diversos genes, como Na<sup>+</sup>/I-simportadora (NIS), tireoglobulina (Tg) e peroxidase tireoidiana (TPO) (2).

### **Fisiologia Tireoidiana Materna**

Alterações endócrinas fisiológicas são esperadas durante o período gestacional (14). A glândula tireoide sofre mudanças para aumentar sua produção de hormônios tireoidianos, atendendo a maior demanda induzida neste período (10,14). A tireoide normal não apresenta qualquer dificuldade em atingir essas adaptações, porém isso não ocorre em gestantes eutireoidianas que residem em áreas com deficiência de iodo ou naquelas que possuem capacidade tireoidiana prejudicada (doença tireoidiana) (8,10). Nesses casos, as mulheres

ficam mais susceptíveis ao hipotireoidismo (8).

Observa-se um incremento de 10-20% do volume tireoidiano na gestação, e a sua função é marcada por um conjunto de modificações que ocorrem em tempos diferentes, e que podem ser transitórios ou persistir até o termo (8,14).

No início do período gestacional o estrogênio é responsável por aumentar a síntese da globulina ligadora de T4 (TBG) e a produção da isoforma sializada desta molécula, a qual possui uma degradação mais lenta no fígado. Ao se elevar no sangue, a TBG causa o aumento dos níveis de T3 e T4 totais, reduzindo a concentração da parte livre, o que implica no estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (10). A maior produção de TSH, induzida por esse mecanismo, não é detectada nos testes de rotina, porém em gestantes que residem em áreas carentes de iodo, a diminuição de T4 livre é bem pronunciada (8,10).

Ainda durante o primeiro trimestre, entre a oitava e décima quarta semana gestacional, há o pico de gonadotrofina coriônica (hCG), coincidindo com uma diminuição transitória do TSH (8). O que acontece é que o hCG estimula diretamente os folículos da tireoide a produzirem HT, e com isso, há uma inibição transitória do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide que, em gestações normais, é de curta duração e não detectável em testes laboratoriais (8,10).

Na segunda metade da gestação iniciam-se modificações no metabolismo periférico dos hormônios maternos (10). A placenta contém grandes quantidades de desidase tipo 2 e tipo 3 (predominante), que converte T4 em rT3. Altas concentrações de rT3 e baixas de T3 são características do metabolismo hormonal da tireoide fetal (8,10).

A passagem transplacentária de hormônios tireoidianos maternos e o aumento de rT3 fazem com que as demandas hormonais sejam elevadas durante a prenhez (8).

De forma a criterizar os valores de referência do TSH durante a gravidez fisiológica, a Associação Americana de Tireoide (2011) definiu por se utilizar valores de TSH trimestre-específico: 0.1 – 2.5 mIU/L no primeiro trimestre; 0.2 – 3.0mIU/L no segundo trimestre; e 0.3- 3.0mIU/L no terceiro trimestre (17).

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia propõem que o limite superior da concentração do TSH nos primeiros e últimos trimestres seja de, respectivamente, 2,5 mIU/L e 2,5-3,5 mIU/L (3).

Assim que o hipotireoidismo for diagnosticado, os níveis de T4 livre (T4L) devem ser solicitados (3,7). A relação entre o TSH e T4L, importante para a classificação do hipotireoidismo, é exposta a seguir na tabela 1 (7).

<b>TSH</b>	<b>T4L</b>	<b>Classificação</b>
> 2,5-10 mU/L	Normal	Hipotireoidismo subclínico
>2,5-10 mU/L	Baixo	Hipotireoidismo declarado
>10 um/L	Independente do nível	Hipotireoidismo declarado

Tabela 1- Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism(2013)

Uma informação importante é que as concentrações de T4L estão mais baixas durante a prenhez, e, portanto, é necessário ter cautela ao analisar os valores de referência adequados para cada trimestre de gestação (10).

### **Fisiologia Feto-Placentária**

No período embrionário a primeira glândula a aparecer é a tireoide, e a produção de HT pela glândula fetal começa a partir da décima segunda semana de gestação (10,12,14). Porém, antes desse período, a captação de iodeto materno pelo feto ocorre e se mantém baixa até a metade da gravidez, e posteriormente se eleva, assim como os níveis de T4 (10). Isso mostra que a passagem transplacentária de HT e iodeto acontece antes mesmo da tireoide fetal funcionar, sendo importante para o seu desenvolvimento (10).

Já foram identificados receptores de T3 em cérebros fetais a partir da décima semana gestacional, e sabe-se que o desenvolvimento cerebral acontece principalmente no segundo trimestre, período em que há maior suprimento de HT pela passagem placentária. Esses acontecimentos sugerem a hipótese de que baixas concentrações de tiroxina materna podem levar a prejuízos na diferenciação e na migração dos neurônios, na síntese da bainha de mielina e na sinaptogênese, gerando, portanto, déficit neurológico nessas crianças (3,10).

### **Hipotireoidismo na Gestação**

A ocorrência de desordens tireoidianas no período gestacional é comum, tanto o HD como o HS, e quando presentes, geram efeitos adversos para a mãe e para o feto (8,10,11).

A etiologia mais comum de hipotireoidismo na gestação, em áreas suficientes de iodo, é a Tireoidite de Hashimoto, seguida de causa iatrogênica (7). A origem autoimune da desordem tireoidiana pode ser ratificada pela presença de anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) ou antitireoglobulina (anti-Tg) (10).

Existem dois mecanismos que explicam a relação Tireoidite de Hashimoto com o aparecimento de complicações gestacionais: (i) a ativação generalizada do sistema imunológico (autoimunidade) leva a efeitos diretos sobre a placenta e feto; (ii) os mecanismos adaptativos da tireoide materna não se fazem de maneira adequada, ou seja, não conseguem atender a alta demanda necessária neste período, culminando em concentrações baixas de HT (7). A diminuição ou falta dos HT parece prejudicar a regulação fisiológica de fatores angiogênicos de crescimento, produção de citocinas, proliferação trofoblástica e do desenvolvimento da placenta (7).

Vários estudos associam o hipotireoidismo declarado com complicações obstétricas, fetais e neonatais (11). Essas gestantes estão mais sujeitas a abortos espontâneos, hipertensão gestacional, desordens placentárias (descolamento prematuro de placenta e placenta prévia), parto prematuro e hemorragia pós-parto (9,11).

Algumas interferências fetais já foram descritas: prematuridade, baixo peso ao nascer, morte intraútero e sofrimento fetal (8, 10). Frequentemente neonatos de mães com HD estão mais propensas à síndrome do desconforto respiratório, e necessitam de suporte na unidade de tratamento intensivo (11).

Vale a pena ressaltar que o HD materno gera déficit cognitivo nas crianças, porém, ainda não existem estudos que comprovem completamente a participação do HS como causa de baixo quociente de inteligência (QI) (3,8).

A relação entre HS e esses efeitos adversos foi revelada em várias análises, porém não na sua totalidade (7). Dentre as complicações observadas por um estudo realizado por Benhadi e cols. em gestantes com HS, a perda fetal foi a complicação mais comum; pré-eclâmpsia, parto prematuro, RN com baixo peso, descolamento prematuro de placenta e sangramento pós-parto foram outros efeitos encontrados (7,9). Apesar de diversas investigações confirmarem essa associação, uma coorte com 10.990 gestantes não relacionou esses efeitos com o HS diagnosticado nos primeiros trimestres de prenhez (7).

Acreditava-se que a associação do hipotireoidismo com ciclos anovulatórios tornava rara a ocorrência de uma gestação nessas mulheres (8). Entretanto, estudos mais recentes sugerem que mulheres hipotireoidianas podem engravidar, e que nessas gestações pode haver complicações maternas e/ou fetais, ou se concluir com sucesso se tratadas adequadamente (8,10).

Esses estudos trouxeram a discussão da importância do diagnóstico precoce de hipotireoidismo, principalmente do subclínico, uma vez que a identificação antecipada e o consequente tratamento adequado possibilitam uma gravidez e concepto saudáveis.

Ainda há controvérsias quanto à triagem universal do hipotireoidismo em gestantes (3). Nos manuais mais recentes sobre assistência ao pré-natal de baixo risco (2012), descritos pelo Ministério da Saúde, a dosagem sérica do TSH não está incluída entre os exames laboratoriais solicitados na primeira consulta de pré-natal (18,19).

Estudos realizados pelas Diretrizes Clínicas Práticas para o Manejo do Hipotireoidismo (2013) afirmam que o teste de rastreamento com dosagem de TSH é custo-eficaz, não só comparado com o não rastreamento, mas também com a triagem em “gestantes de alto risco” (7). O Consenso brasileiro para Abordagem Clínica e Tratamento do Hipotireoidismo Subclínico em adultos (2013) afirma que não há evidências que se mantem a favor ou contra a triagem universal em gestantes no primeiro trimestre da gestação (3).

Já o American College of Obstetricians and Gynecologists, assim como a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, não recomendam o rastreamento universal com a dosagem sérica de TSH nas gestantes, somente naquelas em que há fatores de risco para o desenvolvimento de Hipotireoidismo (3,17).

Estudos efetuados por essas diretrizes indicam que a avaliação da função tireoidiana deve ser realizada em gestantes com alto risco, ou seja, as que apresentam uma das seguintes condições demonstradas: 1) Histórico de hipertireoidismo, hipotireoidismo ou tireoidite pós-parto prévia; 2) Passado de irradiação cervical; 3) Bócio; 4) Histórico familiar de doença tireoidiana; 5) Anticorpos antitireoidianos positivos; 6) DM1 ou outra doença autoimune; 7) Sinais e sintomas de disfunção tireoidiana, incluindo anemia, elevação do colesterol e hiponatremia; 8) Histórico de abortos ou partos prematuros; 9)

Sintomas e sinais de hipotireoidismo; 10) Uso de drogas que interferem na função tireoidiana (amiodarona, lítio); 11) Uso de contraste iodado (3,10).

Nessas gestantes, o TSH deve ser dosado já na primeira consulta de pré-natal ou no momento em que se diagnostica a gravidez, e quando indicada, a terapia deve ser instaurada (10).

A finalidade de uma adequada terapia com levotiroxina (L-T4) é a busca de valores normais de TSH (valores eutireoidianos:  $TSH < 2,5 \text{ um/L}$ ), garantindo uma boa evolução da gravidez (10). Uma vez iniciado o tratamento, os níveis de TSH e T4L devem ser avaliados nas 4 semanas seguintes, uma vez por mês até metade da gestação e na 32ª semana de gestação, tendo como meta garantir valores de  $TSH < 2,5 \text{ um/L}$  no primeiro trimestre e menor que  $3,5 \text{ um/L}$  no segundo e terceiro trimestres (3).

As mulheres hipotireoidianas que têm desejo de gestar devem otimizar seu tratamento com reposição de L-T4, objetivando valores normais de tireotrofina já antes da concepção (7,10). Nessas gestantes recomenda-se aumentar a dose do medicamento a 30% ou adicionar dois comprimidos por semana, totalizando em nove comprimidos semanais (7).

Nas gestantes com HD o tratamento deve ser instituído independente dos valores de T4L, tendo como alvo a normalização rápida do TSH (7).

Alguns autores defendem a ideia de que o HS na gravidez não deve ser tratado, pois a terapia com L-T4 não traria benefícios nessa circunstância (3). Entretanto, ainda não há evidências concretas de recomendação contra ou a favor do tratamento nesses casos, e por isso, a terapêutica pode ou não ser realizada (3). Se a decisão for de não tratar, as dosagens de T4L e TSH devem ser realizadas mensalmente até 16-20 semanas de gestação, e pelo menos uma vez entre 26-32 semanas, a fim de monitorizar a progressão para HD (7).

As Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo (2013) defendem e recomendam a instituição de L-T4 em gestantes com HS ou eutireoidianas e com ATPO positivo, já que existem relatos de complicações materno-fetais nessas situações (7).

## **CONCLUSÃO**

Conforme apresentado neste trabalho, o hipotireoidismo autoimune já foi bastante associado a prejuízos maternos e fetais, incluindo complicações que podem comprometer a evolução de uma gravidez, assim como o

desenvolvimento dos seus filhos.

Ainda não há um consenso para o rastreamento universal em gestantes durante o pré-natal. Entretanto, ao nos debruçarmos nos resultados desta revisão, entende-se que o benefício da triagem com a dosagem de TSH supera os riscos, que vale ressaltar são mínimos.

Ademais, considerando o momento atual de desorganização dos serviços de saúde, a inclusão do TSH na rotina pré-natal poderá possibilitar a avaliação tireoidiana precoce, evitando consequências negativas na gestação e em seus fetos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nunes MT. Hormônios tiroideanos: mecanismo de ação e importância biológica. *Arq bras endocrinol metab.* 2003; 47(6):1811-1816.
2. Guyton AC, Hall JE. Hormônios metabólicos da tireoide. *Tratado de fisiologia médica.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 955-967.
3. Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, Mazeto, GMFS. Vaisman M et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do departamento de tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(3):166-183.
4. Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [homepage na Internet]. História e Curiosidades: SBEM; 2015. Disponível em: <http://www.tireoide.org.br/historia-e-curiosidades/>
5. Agur AMR, Dalley AF, Moore KL. Pescoço. In: \_\_\_\_\_. Moore anatomia orientada para clínica. 7.ed. Rio de Janeiro: Gen; 2014. p. 970.
6. CARNEIRO J, JUNQUEIRA LC. Tireóide. In: \_\_\_\_\_. Histologia Básica. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 401-406.
7. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(4): 265-299.
8. Costa SM, Sieiro Netto L, Buescu A, Vaisman M. Hipotireoidismo na gestação. *Rev bras saúde matern infant.* 2003; 47(6): 639-643.
9. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl j med.* 2017; 376 (9): 815-825.
10. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Tireóide e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(7): 1084-1095.
11. Villagelin D, Comarella AP, Tiago DB, Ward LS. Management of gestational hypothyroidism: results of a Brazilian survey. *Arch endocrinol metab.* 2016; 60(1): 16-20.
12. Rocha TFA, Costa RV, Marçal AC, Moura TR, Rodrigues TMA. A Study on maturation of thyroid gland in human fetuses. *J Morphol Sci.* 2010; 27(2): 112-115.
13. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. [homepage na Internet]. Hipertireoidismo e Hipotireoidismo: SBEM; 2016, [Acesso em:]. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/hipertireoidismo-e-hipotireoidismo/>

14. Zajdenverg L, Oliveira MMS, Oliveira AMN. Endocrinologia da gestação. In: Chaves Netto H, Sá RAM. *Hermógenes – Obstetrícia básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2016. p. 36-37 e p. 63-75.
15. Regula SUS. [homepage na Internet]. Hipotireoidismo: Regula SUS; [s.d.]. Disponível em: [https://www.ufrgs.br/tsrs/telessauders/documentos/protocolos\\_resumos/endocri no\\_resumo\\_hipotireoidismo\\_TSRS\\_20160324.pdf](https://www.ufrgs.br/tsrs/telessauders/documentos/protocolos_resumos/endocri no_resumo_hipotireoidismo_TSRS_20160324.pdf)
16. Hareser L, Jameson F, Loscalzo K. Distúrbios da glândula tireoide. In: Jameson JL, Weitman AP. *Tratado de medicina interna do Harrison*. 18.ed. v.2. Porto Alegre: Mc Grawhill; 2013 p. 2911-2922.
17. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Fereidoun A, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. [homepage na Internet]; 2011 p. 1086-1087. Disponível em: <file:///C:/Users/julia/Downloads/Guidelines%20of%20the%20American%20Thyr oid%20Association%202011.pdf>
18. Ministério da Saúde- Cadernos de atenção básica. [homepage na Internet]. Atenção ao Pré- Natal de baixo risco: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos\\_atencao\\_basica\\_32\\_pren atal.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_pren atal.pdf)
19. SUS- Coleção guia de referência rápida. [homepage na Internet]. Atenção ao Pré- Natal-Rotinas para gestantes de baixo risco; 2016. Disponível em: [http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/6552790/4176323/GuiaPrenatal\\_reuni do.pdf](http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/6552790/4176323/GuiaPrenatal_reuni do.pdf)

# COMPLEXO DE CARNEY: UM RELATO DE CASO

## CARNEY COMPLEX: A CASE REPORT

---

*Flávia F. Marçal<sup>1</sup>; Carla S. C. Figueiredo<sup>2</sup>*

---

Descritores: Complexo de Carney; Mixoma cardíaco; Neoplasia endócrina múltipla; Mixoma.  
Keywords: Carney complex, Cardiac myxoma, Multiple endocrine neoplasia, myxoma.

### RESUMO

**Introdução:** O Complexo de Carney é uma síndrome neoplásica de caráter endócrino, de múltipla apresentação e raridade. Se manifesta com mixomas cardíacos e cutâneos, neoplasia testicular, doença nodular adrenocortical pigmentada primária, acromegalia, neoplasia de tireóide, alteração de pigmentação cutânea e mucosa, adenomas hipofisários funcionantes e cistos ovarianos. Possui herança autossômica dominante e pode se apresentar de forma esporádica ou na maioria dos casos afetar mais de um membro de uma mesma família. **Objetivos:** Esclarecer a respeito do Complexo de Carney, apresentando os principais achados e manifestações clínicas. **Métodos:** Análise de prontuário e exames e coleta artigos em base de dados SciELO, LILACS e Pubmed. **Descrição do caso:** Apresento o caso de um paciente de 14 anos, do sexo masculino, com mixoma cardíaco, hipercortisolismo ACTH independente e microcalcificações testiculares que foi diagnosticado com o Complexo de Carney. **Discussão:** O trabalho busca associar os dados coletados e exames realizados no período de internação do paciente com o diagnóstico final de Complexo de Carney, evidenciando sua importância como hipótese diagnóstica em quadros que se assemelham a esse. **Conclusão:** O complexo de Carney ainda é uma afecção pouco estudada e conhecida, mas que deve ser aventada quando houver suspeita diante da associação dos achados descritos neste trabalho.

### ABSTRACT

**Introduction:** The Carney Complex is a neoplastic syndrome with an endocrine character, multiple presentation and rarity. It manifests with cardiac and

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

<sup>2</sup> Professora do curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

cutaneous myxomas, testicular neoplasia, primary pigmented adrenocortical nodular disease, acromegaly, thyroid neoplasm, altered cutaneous and mucous pigmentation, functioning pituitary adenomas and ovarian cysts. It has an autosomal dominant inheritance and may occur sporadically or in most cases affect more than one member of the same family. **Objectives:** To clarify about the Carney Complex, presenting the main findings and clinical manifestations. **Methods:** Analysis of medical records and exams and collection of articles in SciELO, LILACS and Pubmed databases. **Case Description:** I present the case of a 14-year-old male patient, with cardiac myxoma, independent ACTH hypercortisolism and testicular microcalcifications that was diagnosed with the Carney complex. **Discussion:** The study seeks to associate the collected data and exams performed during the patient 's hospitalization period with the final diagnosis of Carney' s Complex, evidencing its importance as a diagnostic hypothesis in pictures that resemble this one. **Conclusion:** The Carney complex is still a condition little studied and known, but it should be suggested when there is suspicion of the association of the findings described in this study

## **INTRODUÇÃO**

A necessidade de compreender o corpo humano e suas manifestações faz com que o homem procure cada vez mais se aprimorar e ampliar seu conhecimento sobre medicina. O avanço nessa área até os dias atuais permite que várias doenças sejam diagnosticadas ou descobertas com o objetivo principal de oferecer tratamento e suporte adequado para aqueles que são acometidos. A curiosidade move o pensamento humano, e permite fazer observações e associações que possibilitam desvendar patologias nunca antes aventadas ou indagadas. Em 1985, pela primeira vez, J. A. Carney descreveu o Complexo de Carney, a partir da observação de semelhança entre quadros de pacientes que tinham em comum a manifestação de patologias diferentes e que não se relacionavam<sup>1</sup>. Nesse contexto foi desenvolvido um estudo que abrangia o complexo de mixomas, pigmentação irregular e hiperatividade endócrina, e este deu início a uma série de pesquisas e relatos de casos que abordavam o assunto para melhor compreensão e aprofundamento sobre o tema.

## **OBJETIVOS**

Relatar e esclarecer o caso de um paciente diagnosticado com Complexo

de Carney, apresentando os principais achados e manifestações clínicas encontrados.

## **MÉTODOS**

Este trabalho contém informações que foram obtidas por meio da análise de prontuário e exames no hospital onde o paciente foi internado, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, aos quais o paciente foi submetido e coleta de artigos nas base de dados SciELO, LILACS e PubMed. Os descritores utilizados no desenvolvimento do trabalho foram Complexo de Carney; Mixoma cardíaco; Neoplasia endócrina múltipla e Mixoma. Foram achados 6.277 artigos que com aplicação dos filtros selecionando artigos somente em inglês e Português, em seres humanos, relatos de caso e publicados nos últimos 10 anos restaram 16 artigos.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pela mãe do paciente, já que o mesmo é menor de idade e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Unifeso.

## **RELATO DE CASO**

Paciente do sexo masculino, 14 anos, pardo, solteiro, natural de Seropédica-Rj, estudante, relata cefaleia desde os cinco anos de idade, fazendo uso de analgésicos sem acompanhamento médico. Em 2016 apresentou quadro de desorientação, confusão mental e alucinações auditivas, iniciando acompanhamento com neurologista que lhe prescreveu Risperidona e Clomipramina.

Em 2017 relatou piora da cefaleia associada à dor occipital, aumento da pressão arterial, cansaço (aos médios e grandes esforços), dor no peito e desorientação; quando foi encaminhado para o serviço de cardiologia pediátrica para investigação dos sintomas. Foi submetido a um exame de Ecocardiograma color doppler, que mostrava imagem de uma massa aderida a folheto anterior de valva mitral de aspecto arredondada e superfície irregular (Imagem 1).



Imagem 1

Durante a investigação diagnóstica a mãe relatava história familiar de HAS, DM, IAM, neoplasia gástrica e mixoma atrial em avó materna e nela mesma diagnosticado há 2 anos. Também observou que o filho vem aumentando consideravelmente o peso e apresentado atraso do desenvolvimento intelectual

Ao exame físico o paciente encontrava-se lúcido e orientado no tempo e espaço, em bom estado geral, hidratado, corado, anictérico e eupneico. Apresentava hipertricose em tronco e face, acne facial, Acanthosis nigricans cervical e axilar, giba, lipomastia, mácula acastanhada/azulada arredondada em mucosa jugal inferior esquerda, xerodermia, estrias brancas abdominais, exoftalmia. Genitália Tanner G4P4. Altura 1,51m e peso de 70,4 Kg. Palpação da glândula tireóidea sem alterações. Aparelho cardiovascular com ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas com sopro sistólico (2+/6+), pressão arterial 130x70 mmHg, frequência cardíaca 92 bpm, frequência respiratória 15 irpm. Aparelho respiratório, abdome e membros inferiores sem alterações.

O paciente foi internado e diante desses achados foi solicitado um Eletrocardiograma que evidenciou alteração de repolarização ventricular, e um novo Ecocardiograma que descrevia imagem de tumor em átrio esquerdo com forma e densidade irregular, ampla mobilidade, aderida a base do folheto anterior da valva mitral. Fluxo ao Doppler composto por dois jatos, na via de entrada de ventrículo esquerdo, contornando a massa. Dupla lesão valvar mitral leve. Massa medindo: 3x3cm e concluiu-se que o tumor cardíaco era sugestivo de mixoma no átrio esquerdo. A investigação prosseguiu-se com solicitação de fundoscopia ocular que mostrava retinopatia hipertensiva grau II. Para a elucidação do

diagnóstico também foi solicitado uma Tomografia Computadorizada de abdome que apresentava espessamento nodular em adrenais bilateral e mais acentuada a direita; Ultrassonografia testicular com microcalcificações difusas e bilaterais (Imagem 2) e a Telerradiografia de tórax com aumento da área cardíaca pelo índice cardio – torácico e áreas de atelectasia em base pulmonar direita. Ultrassonografia de tireoide sem alterações. Doppler de artérias renais sem evidências de estenose de artérias renais ou outras alterações. Doppler de carótidas e vertebrais sem alterações. Tomografia Computadorizada de crânio sem alterações.



Imagem 2

Os exames laboratoriais evidenciaram hipercortisolismo, sendo realizado o teste de supressão com dexametasona que indicou hipercortisolismo ACTH independente.

Diante do quadro apresentado e da associação dos achados foi realizado o diagnóstico de Complexo de Carney (Mixoma atrial + Microcalcificações testicular). Ao final do acompanhamento no período de internação também foi documentado transtorno psicótico, obesidade e Síndrome de Cushing. O paciente foi submetido a uma cirurgia de ressecção do mixoma cardíaco e é acompanhado pelo serviço de cardiologia e endocrinologia pediátrica com planejamento de adrenalectomia bilateral para tratamento do hipercortisolismo ACTH independente.

## DISCUSSÃO

O Complexo de Carney, descrito pela primeira vez em 1985, é um tipo de neoplasia endócrina múltipla familiar e possui herança autossômica dominante. Apresenta acometimento raro e se manifesta através de mixomas cardíacos e cutâneos, neoplasia testicular, doença nodular adrenocortical pigmentada

primária, acromegalia, neoplasia de tireóide, alteração de pigmentação cutânea e mucosa, adenomas hipofisários funcionantes e cistos ovarianos<sup>2</sup>. Já foram relatados cerca de 500 casos, e sabe-se que a síndrome é desencadeada por mutações no gene PRKAR1A nos cromossomos 2p16 e 17q22-24, que originam uma subunidade com função praticamente nula, o que aumenta a sinalização intracelular da proteína quinase A e leva à hiperatividade endócrina e formação de tumores, uma vez que o gene PRKAR1A age como supressor tumoral<sup>2</sup>. No entanto, acredita-se que existam outros mecanismos que atuam nessa síndrome, mas que ainda são desconhecidos e necessitam de estudo<sup>3</sup>. Sua distribuição é equivalente entre os sexos, sendo um pouco mais comum em mulheres e a idade média do diagnóstico é feita na puberdade/juventude<sup>4</sup>.

Anteriormente era referido como síndromes com mixomas cardíacos como “LAMB” ou “NAME”, onde no inglês as iniciais descritas se referiam a patologia encontrada (*LAMB – lentiginosis, auricular myxoma, mucocutaneous myxomas, blue nevi; e NAME – nevi, atrial myxoma, mucinosis of the skin, endocrine overactivity*)<sup>5</sup>. O termo PPNAD (primary pigmented nodular adrenal disease) também foi usado para qualificar essa nova doença, mas observou-se que outros tumores e manifestações estavam relacionados a essa manifestação endócrina<sup>6</sup>.

O diagnóstico baseia-se na presença de critérios estabelecidos em 2001, por Stratakis et al.<sup>7</sup>, que é composto por critérios maiores e suplementares. Para ser diagnosticado com o Complexo, o paciente deve apresentar 2 dos critérios maiores ou 1 dos critérios maiores associado a 1 dos suplementares<sup>8</sup> (Tabela 1).

<b>Critérios Maiores</b>
1. Pigmentação cutânea com distribuição típica (lábio, conjuntiva, mucosa vaginal e peniana)
2. Mixomas (cutâneo e mucosa)
3. Mixoma cardíaco
4. Mixomatose mamária ou imagem na ressonância magnética sugestiva do diagnóstico
5. Doença nodular adrenocortical pigmentada primária
6. Acromegalia – adenoma produtor de GH
7. Tumor de grandes células calcificadas de Sertoli ou calcificações características no ultrassom testicular

8. Neoplasia de tireoide ou múltiplos nódulos hipoeoicos ao ultrassom
9. Schwannoma melanocítico
10. Nevos azuis múltiplos
11. Adenoma mamário ductal (múltiplo)
12. Osteocondromixoma
<b>Critérios Elaborados</b>
1. Parente de primeiro grau afetado
2. Mutação inativadora do gene da PRKAR1a

Tabela 1: Critérios diagnósticos para o Complexo de Carney

Fonte: Gonçalves FT, et al<sup>7</sup>

Ainda existem algumas manifestações que apesar de não entrarem como critérios diagnósticos podem estar associados ou sugerir a presença do Complexo de Carney<sup>5</sup> (Tabela 2).

1. Lentigos solares
2. Manchas café-com-leite
3. IGF-1 elevado. TTGo anormal ou resposta paradoxal do GH durante teste do TRH na ausência de acromegalia clínica
4. Cardiomiopatia
5. Fístula pilonidal
6. História familiar de síndrome de Cushing, acromegalia ou morte súbita
7. Múltiplos lipomas, <i>skin tags</i> ou outras lesões de pele
8. Pólipos colônicos, usualmente em associação com acromegalia
9. Hiperprolactinemia, usualmente leve e quase sempre associada à acromegalia clínica ou subclínica
10. Nódulo tireóideo único em paciente jovem ou múltiplos em paciente idoso detectados por USG
11. História familiar de carcinoma de cólon, tireóide, pâncreas e ovário; tumores malignos ou benignos múltiplos

Tabela 2: Manifestações que podem estar associados ao diagnóstico de Complexo de Carney

Fonte: Amano J, et al<sup>5</sup>

As manifestações descritas e elencadas como critérios diagnósticos se apresentam de formas variadas e associadas umas as outras de diversas maneiras, como observado em alguns relatos de casos, mas estas apresentam prevalência em relação à ocorrência quando comparadas umas as outras. A presença de lentiginose é a manifestação mais comum, seguida de outras que

também aparecem com maior frequência como mixomas cardíacos e de pele, PPNAD, cistos ovarianos em mulheres e nevus azuis múltiplos<sup>9</sup>.

Os mixomas cardíacos são em sua maioria benignos, presentes no átrio esquerdo e costumam aparecer como manifestação isolada. Podem desencadear sintomas variados, dependendo de seu tamanho e localização, entre eles pode-se citar a tontura, falta de ar, palpitação e sintomas de embolização cerebral ou hipertensão pulmonar. Apresentam risco de recorrência elevada e quando presente em ambos os átrios devem chamar a atenção para o diagnóstico do complexo<sup>10</sup>. Acredita-se que a IL-6 é um marcador bioquímico útil desses mixomas, e que apresenta queda importante após retirada do mesmo<sup>11</sup>. Mixomas cutâneos se apresentam como nódulos ou pápulas de consistência macia e podem ter cores diversas (branco, rosado, opaco, cor da pele)<sup>12</sup>. Lesões de pele (lentigos) são em sua maioria pequenas, máculas de cor marron-preta, nevus azuis que se localizam em lábios, conjuntiva, mucosa genital e peniana. Os tumores endócrinos encontrados são: adenoma produtor de GH (acromegalia), neoplasia de tireoide, tumor testicular e cistos ovarianos. A síndrome de Cushing relacionada à PPNAD é encontrada em quase 30% dos pacientes com o diagnóstico do complexo<sup>9</sup>, sendo a PPNAD a principal manifestação endócrina do complexo, e causa rara de hipercortisolismo ACTH independente na Síndrome de Cushing<sup>7</sup>. Outros tumores também podem ser encontrados, como o raro schwannoma melanocítico, o osteocondromixoma e o adenoma mamário ductal múltiplo, além da mixomatose mamária.

A condução e tratamento da doença são baseados na manifestação e acometimento apresentado pelo paciente, sendo realizado de forma individualizada e acompanhada durante o decorrer de sua vida para intervir quando necessário. Vale ressaltar que, parentes de primeiro grau do indivíduo afetado também devem ser investigados. Aqueles que possuem apenas as alterações genéticas compatíveis devem ser submetidos a acompanhamento regular anual com exame físico e exames complementares necessários a descoberta das patologias associadas à síndrome. No caso daqueles que apresentam alterações, a condução e seguimento do caso varia, como por exemplo: Mixomas cardíacos são retirados cirurgicamente e uma ecocardiografia é feita de seis em seis meses para avaliar possíveis recorrências. Outras intervenções podem ser necessárias no surgimento de

outros sintomas associados ou na suspeita de malignidade<sup>9</sup>. A PPNAD tem na adrenalectomia bilateral o tratamento mais comum; mas em alguns casos o tratamento medicamentoso também é realizado, ou a adrenalectomia unilateral pode ser feita<sup>9</sup>. Microcalcificações testiculares que sugerem tumor de células de Sertoli calcificados (possui baixo potencial para metástase) devem ser acompanhadas com ultrassonografia anual e manejadas de forma conservadora, já que a orquiectomia é realizada em casos específicos. Os Tumores mamários podem ser ressecados ou biopsados para acompanhar a progressão da lesão. A tireoide deve ser avaliada por ultrassonografia na consulta inicial e reavaliada caso haja necessidade.

Sabe-se, portanto, que a investigação para o Complexo de Carney e suas complicações ainda precisa avançar, uma vez que, a origem genética de 59% desses pacientes ainda não foi desvendada<sup>5</sup>. Tais achados nos mostra que ainda há muito que pesquisar para que esta síndrome seja compreendida e novos caminhos sejam traçados no intuito de contribuir para aumentar a sobrevida desses pacientes.

## **CONCLUSÃO**

O trabalho apresentado teve como objetivo demonstrar as principais características do Complexo de Carney, a partir do relato de caso de um jovem de 14 anos que foi diagnosticado com o mesmo. Muitos profissionais da área de saúde não tinham conhecimento sobre a síndrome, como foi levantado durante a realização do trabalho, por se tratar de uma afecção rara, e que associa manifestações clínicas independentes entre si. É importante ressaltar que apesar de sua singularidade, o Complexo de Carney possui diagnóstico de fácil realização baseado nos critérios apresentados, e muitas vezes necessita apenas de ser levantado como hipótese quando houver um paciente que possui critérios sugestivos ou que fazem parte do diagnóstico. Portanto, o conhecimento sobre tal afecção possui importância relevante para a prática dos profissionais da saúde, e sua disseminação pode auxiliar na descoberta de novos casos que ainda não foram solucionados, e que podem servir como base de estudos para que mais informações possam ser descobertas sobre o Complexo.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine*. 1985;

64(4):270-83.

2. Forest AF, Bello FD, Schmidt K, Oberger JV, Fernandes JC, Garcia LA, et al. Complexo de Carney esporádico com tumor testicular e mixoma atrial: relato de caso Sporadic Carney complex with testicular tumor and atrial myxoma: case report. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2015;13(1):61-4.

3. Pan L, Peng L, Jean-Gilles J, Zhang X, Wieczorek R, Jain S. et al. Novel PRKAR1A gene mutations in Carney Complex. *Int J ClinExpPathol.* 2010; 3(5):545-8.

4. Tamura Y, Seki T. Carney complex with right ventricular myxoma following second excision of left atrial myxoma. *Ann ThoracCardiovasc Surg.* 2014; 20 Suppl:882-4.

5. Amano J, Kono T, Wada Y, Zhang T, Koide N, Fujimori M, et al. Cardiac myxoma: its origin and tumor characteristics. *Ann ThoracCardiovasc Surg.* 2003;9(4):215-21.

6. Almeida MQ, Villares MCBF, Mendonça BB. Complexo de Carney: relato de um caso e revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48(4):544-54.

7. Gonçalves FT, Feibelmann TC, Mendes CM, Fernandes ML, Miranda GH, Gouvêa AP, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease associated with Carney complex: case report and literature review. *São Paulo Med J.* 2006; 7;124(6):336-9.

8. Coelho Júnior LG, Silva DG. Complexo de Carney esporádico com Schwannoma melanocítico e carcinoma papilífero de tireóide: relato de caso. *Rev Med (São Paulo).* 2016;95(1):33-6.

9. Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 6;1:21.

10. Havrankova E, Stenova E, Olejarova I, Sollarova K, Kinova S. Carney complex with biatrial cardiac myxoma. *Ann ThoracCardiovasc Surg.* 2014; 20 Suppl:890-2.

11. Imai Y, Taketani T, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T. et al. Genetic analysis in a patient with recurrent cardiac myxoma and endocrinopathy. *Circ J.* 2005; 69(8):994-5.

12. Briassoulis G, Quezado M, Lee CC, Xekouki P, Keil M, Stratakis CA. Myxoma of the ear lobe in a 23-month-old girl with Carney complex. *J CutanPathol.* 2012; 39(1):68-71.

13. Puntilla J, Hakala T, Salminen J, Pihkala J. Positive genetic test led to an early diagnosis of myxoma in a 4-year-old boy. *Interact CardiovascThorac Surg.* 2006;5(5):662-3.

14. Akbarzadeh Z, Esmailzadeh M, Yousefi A, Safaei A, Raisi K, Sharifi F. Multicentric familial cardiac myxoma. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6(2):148-50.

15. Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney JA, Stratakis CA. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the carney complex. *Hum Mol Genet.* 2000; 9(20):3037-46.

16. Hoff AO, Hauache OM. Neoplasia endócrina múltipla tipo 1: diagnóstico clínico, laboratorial e molecular e tratamento das doenças associadas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(5):735-746.



# PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE TERESÓPOLIS-RJ DE 2011 A 2016.

*EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF LEPROSY IN TERESÓPOLIS-RJ FROM 2011 TO 2016.*

---

*Carolinne C. Alves<sup>1</sup>, Margarete D. Ribeiro<sup>2</sup>*

---

Descritores: Hanseníase; Indicadores básicos de saúde; Epidemiologia.  
Keywords: Leprosy; Health status indicators; Epidemiology.

## RESUMO

**Introdução:** A hanseníase é uma das doenças mais antigas da humanidade, e ainda constitui um relevante problema de saúde pública no Brasil. É uma doença crônica granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que possui alta infectividade e baixa patogenicidade. Logo no início do tratamento, a transmissão da doença é interrompida e, se realizado de forma completa e correta, garante a cura da doença. Os profissionais de saúde devem ter, sempre, uma atitude de vigilância em relação ao potencial incapacitante da doença, que causa prejuízos econômicos e psicológicos aos portadores. **Objetivo:** Descrever a epidemiologia da doença no município de Teresópolis-RJ, de 2011-2016, e demonstrar indicadores básicos de saúde que auxiliam a caracterizar a morbidade, magnitude, força de transmissão e tendência da endemia, podendo subsidiar ações de enfrentamento desse agravo no âmbito municipal. **Métodos:** Este é um estudo descritivo e quantitativo, que utiliza, como instrumento de coleta, a Ficha de Notificação/Investigação da Hanseníase do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), sendo esta uma doença de notificação compulsória em todo o Brasil e de investigação obrigatória. **Resultados:** Foram notificados 18 casos nesses anos, sendo a faixa etária mais prevalente de 40 a 70 anos, 67% residentes em zona urbana, 77,7% com escolaridade baixa, 61% dos casos eram multibacilares e 55,5% já possuíam algum grau de incapacidade física no diagnóstico. **Conclusões:** Há prevalência na população com condições socioeconômicas menos favorecidas e a endemia

---

<sup>1</sup> Estudante do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO, carolinne.c.alves@gmail.com; <sup>2</sup> Professora do Curso de Medicina do UNIFESO, margarete.domingues@terra.com.br

vem decrescendo nos últimos anos, porém detectou-se um alto índice de diagnóstico tardio, necessitando de ações de educação permanente à população e aos profissionais de saúde.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Leprosy is one of the oldest diseases of mankind, and still constitutes a major public health problem in Brazil. It is a chronic granulomatous disease caused by *Mycobacterium leprae*, which has high infectivity and low pathogenicity. At the beginning of the treatment, the transmission of the disease is interrupted and, if carried out in a complete and correct, ensures the cure of the disease. Health professionals should always have an attitude of vigilance in relation to potentially incapacitating disease, which causes economic and psychological damage to the carriers. **Aims:** To describe the epidemiology of the disease in the municipality of Teresópolis-RJ, 2011-2016, and demonstrate indicators that help to characterize the morbidity, magnitude, strength of transmission and the trend of the endemy, may subsidize actions to fight this disease in the municipal scope. **Methods:** This is a descriptive and quantitative study, which uses as an instrument for collecting the file of notification/research of Leprosy of SINAN, this being a notifiable disease throughout Brazil and research required. **Results:** 18 cases were reported in recent years, being the most prevalent age range from 40 to 70 years, 67% of residents in the urban area, 77.7% with a low educational level, 61% of the cases were multibacillary and 55.5% had some degree of physical incapacity in the diagnosis. **Conclusions:** There is a prevalence in the population with disadvantaged socioeconomic conditions and the endemics has been decreasing in recent years, however, we detected a high rate of delayed diagnosis, requiring actions of permanent education to the population and health professionals.

## **INTRODUÇÃO**

A hanseníase está entre as mais antigas doenças da humanidade. As referências mais remotas datam de 600 a.C. e procedem da Ásia, que, juntamente com a África, podem ser consideradas o berço da doença. É uma doença infectocontagiosa, crônica, de evolução lenta e que pode apresentar agudizações. (1)

É causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido-resistente,

que é um parasita intracelular citoplasmático de macrófagos, acometendo principalmente a pele e/ou nervos periféricos, com tropismo pelas células de Schwann. Seu ciclo evolutivo é lento, cerca de 11-16 dias, e o bacilo possui alta infectividade e baixa patogenicidade. A transmissão ocorre principalmente pelo contato direto, e o doente bacilífero elimina os bacilos pelas vias respiratórias superiores, sendo o domicílio apontado como importante espaço de transmissão da doença. Se o sistema imune for competente, a pessoa infectada não adoece (infecção subclínica), culminando com a eliminação dos bacilos. Porém, se o sistema imune estiver deprimido, surge a forma indeterminada, podendo permanecer assim por meses ou anos, até que ocorra a cura ou evolua para algum subtipo da doença. Outra possibilidade é a doença estabelecer-se desde o princípio, de maneira definida. (2)

As manifestações clínicas estão diretamente relacionadas ao tipo de resposta ao *M. leprae*, podendo-se classificar a doença em Hanseníase Indeterminada (HI), Tuberculoide (HT), Virchowiana (HV), Dimorfa ou Boderline (HD), havendo ainda a forma neural pura. A hanseníase possui potencial incapacitante devido, entre outros fatores, às manifestações neurológicas, que se apresentam como perda da sensibilidade progressiva (térmica, dolorosa e tátil), distúrbios motores, tróficos e distúrbios vasomotores e secretórios. Podem ocorrer ainda as reações hansênicas (tipo 1 ou 2), que são alterações do sistema imunológico que se exteriorizam como manifestações inflamatórias agudas e subagudas, mais frequentes nos casos multibacilares, e podem ocorrer antes do diagnóstico, durante ou depois do tratamento com poliquimioterapia. (2)

A hanseníase é uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional e investigação obrigatória. Cada caso diagnosticado deve ser notificado na semana epidemiológica de ocorrência do diagnóstico, utilizando-se a Ficha de Notificação/Investigação da Hanseníase do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). (3)

O diagnóstico é eminentemente clínico, podendo ser complementado pela bacterioscopia e a histopatologia das lesões cutâneas. Considera-se um caso de hanseníase a pessoa que apresenta uma ou mais das seguintes características e que requer poliquimioterapia: I. lesão ou lesões de pele com alteração de sensibilidade; II. acometimento de um ou mais nervos com espessamento neural; III. baciloscopia positiva. Caso novo de hanseníase refere-se à pessoa

que nunca recebeu qualquer tratamento específico. (3,4)

A partir do diagnóstico de um caso de hanseníase, deve ser feito, de imediato, a sua investigação epidemiológica, que tem por finalidade a descoberta de casos entre aqueles que convivem ou conviveram com o doente e suas possíveis fontes de infecção. Por isso, a vigilância de contatos intradomiciliares é muito importante. Para fins operacionais, considera-se contato intradomiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase nos últimos cinco anos. (3)

O Brasil ainda se encontra em segundo lugar em número de casos no mundo, perdendo apenas para a Índia. A situação epidemiológica da doença no país é considerada heterogênea devido à grande variação do coeficiente de prevalência nas diversas regiões do país. Devido ao longo período de incubação, a hanseníase é menos frequente em menores de 15 anos de idade; contudo, em áreas de maior prevalência ou detecção da doença em focos domiciliares, aumenta a incidência de casos nessa faixa etária. (1)

Este trabalho se justifica pela necessidade de descrever e analisar o perfil epidemiológico dos casos de Hanseníase no município de Teresópolis-RJ, calculando os indicadores de morbidade e magnitude da doença no período de 2011-2016, avaliando a qualidade da atenção e do acompanhamento dos casos novos diagnosticados até a completude do tratamento, para oferecer, caso necessário, medidas pertinentes que possam embasar campanhas para prevenção destes casos.

## **OBJETIVO**

Descrever o perfil epidemiológico dos casos de Hanseníase no município de Teresópolis-RJ, entre 2011 e 2016, calculando os indicadores de magnitude e morbidade.

## **MÉTODOS**

O trabalho é uma pesquisa quantitativa e descritiva que utilizou, como instrumento de dados, a Ficha de Notificação/Investigação de Hanseníase fornecida pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), além de dados obtidos pelo Departamento de Informática (DATASUS) do SUS (Sistema Único de Saúde).

Como referencial teórico, para embasamento científico deste estudo,

foram utilizados teses e artigos de revista científica, livro, e artigos científicos publicados em bancos de dados como Scielo, Pubmed e EBSCO-host.

O estudo foi desenvolvido no município de Teresópolis, localizado na região serrana do Rio de Janeiro. No último censo, realizado no ano de 2010, sua população era de 163.746 habitantes. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2016), a população estimada, em 2016, era de 174.587 habitantes.

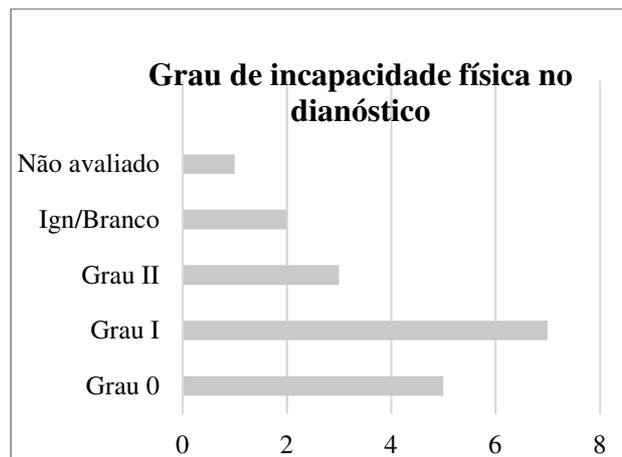
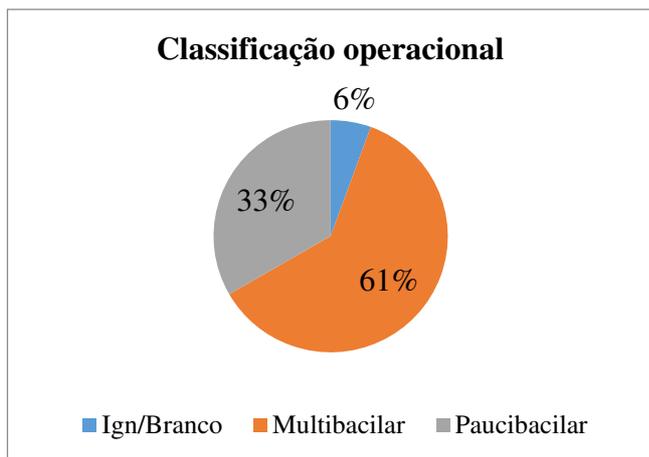
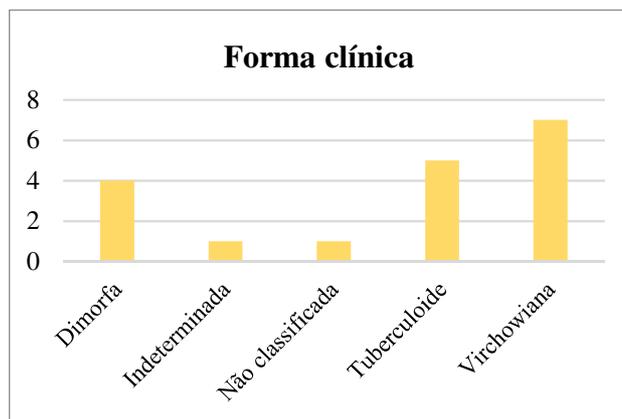
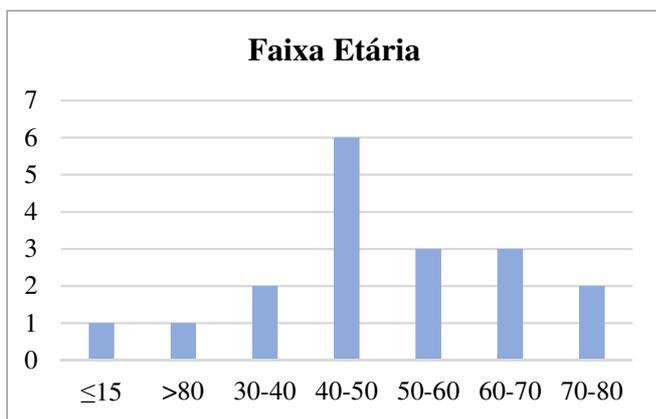
Este trabalho foi submetido à Comissão de Ética de Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) e aprovado (número do parecer: 2.224.873), e respeita os princípios éticos envolvendo seres humanos ao assegurar os direitos dos sujeitos acerca dos princípios da autonomia, beneficência, não maleficência e justiça, estando de acordo com o estabelecido na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Os dados da Ficha de Notificação/Investigação de Hanseníase de 2011-2016, no município de Teresópolis-RJ, foram analisados e categorizados de acordo com o perfil epidemiológico: faixa etária; raça; zona de residência; escolaridade; forma clínica; classificação operacional; baciloscopia; avaliação do grau de incapacidade física no diagnóstico; modo de detecção do caso novo; tipo de saída. Esses dados obtidos foram tabulados usando planilhas e gráficos do Microsoft Excel.

Foram calculados os indicadores de força de morbidade, magnitude e da qualidade das ações e serviços da doença no município de Teresópolis, com base nos dados obtidos pelo SINAN: taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase por 100 000 habitantes; taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase, na população de 0 a 14 anos, por 100 000 habitantes; proporção de casos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico, entre os casos novos detectados e avaliados; proporção de cura de hanseníase entre os casos novos diagnosticados nos anos de 2011-2016.

## **RESULTADOS**

Após a análise dos dados obtidos, foi possível descrever os aspectos epidemiológicos dos casos de Hanseníase em Teresópolis, de 2011 a 2016. Um total de 18 casos foram diagnosticados e notificados neste período, sendo que 12 foram casos novos, dois foram transferidos de outro município, três foram recidiva e um foi marcado como “Outros ingressos”. Esses pacientes tiveram



diferentes modos de entradas, sendo

nove por encaminhamento, dois por demanda espontânea, um por exame de coletividade e 6 tiveram esse campo Ignorado/em Branco.

Em relação à raça, 28% dos casos notificados eram da raça parda, 28% eram da raça preta, 39% da raça branca e 5% tem esse espaço ignorado ou em branco. Em relação à zona de moradia, 67% dos casos notificados são residentes da zona urbana, enquanto 33% residem na zona rural. Em relação à escolaridade, 11,1% eram analfabetos, 50% possuíam o Ensino Fundamental incompleto, 5,5% possuíam o ensino fundamental completo, 11,1% possuíam o Ensino Médio incompleto e 16,66% possuíam o Ensino Médio completo, enquanto 5,5% tem esse espaço ignorado/em branco. Outros aspectos são apresentados nos gráficos a seguir:

Em relação ao tipo de saída do paciente, 11 foram notificados como curados (dois em 2011, quatro em 2012, dois em 2013, dois em 2014 e um em 2015); três foram transferidos para outro município, um foi transferido para outro estado e três não tiveram esse campo preenchido na ficha. Sendo assim, a proporção de cura de Hanseníase entre os casos novos diagnosticados nesse

período é de aproximadamente 61,1%.

A taxa de detecção anual de casos novos por 100.000 habitantes de Teresópolis, em 2011, foi de 2,41; em 2012, de 2,98; em 2013, de 1,18; em 2014, de 1,17; em 2015, de 1,16, e em 2016, de 1,72.

Em Teresópolis, de 2011 a 2016, não foi notificado caso algum na população de zero a 14 anos. Sendo assim, a taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase, na população de 0 a 14 anos, por 100 000 habitantes é de zero. Apenas um caso de 15 anos foi notificado em 2011.

Dentre os 18 casos novos notificados no período do estudo, cinco foram classificados como grau 0 de incapacidade física no diagnóstico, cinco como grau I, três classificavam-se como grau II, dois tiveram esse campo “Ignorado/em branco” e um paciente não foi avaliado. Sendo assim, o indicador “Proporção de casos de hanseníase com grau II de incapacidade física no momento do diagnóstico, entre os casos novos detectados e avaliados” foi de 16,66%.

## DISCUSSÃO

Em 1991, a Organização Mundial de Saúde (OMS), adotou, como objetivo, a eliminação da hanseníase como problema de saúde até o ano 2000. Definiu-se, como eliminação, alcançar uma taxa de prevalência menor que um caso a cada 10 000 habitantes. Em 2014, 213 899 novos casos foram detectados ao redor do mundo, sendo 33 789 nas Américas e, destes, 94% pertenciam ao Brasil. (5) A taxa de detecção anual de casos novos de Hanseníase por 100 000 habitantes tem como utilidade medir força de morbidade, magnitude e tendência das endemias. Seus parâmetros, segundo o Ministério da Saúde são: Hiperendêmico:  $\geq 40/100.000$  hab; Muito alto: 20 a 39,99/100.000 hab.; Alto: 10 a 19,99/100.000 hab.; Médio: 2 a 9,99/100.000 hab.; Baixo:  $< 2/100.000$  hab. (3)

	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
<b>Brasil</b>	18,07	17,53	15,69	15,65	14,07
<b>Região Sudeste</b>	7,57	6,66	5,7	5,31	4,68
<b>Rio de Janeiro</b>	11,13	9,41	7,91	7,45	6,33
<b>Teresópolis</b>	2,41	2,98	1,18	1,17	1,16

Tabela 1 – Taxa de detecção anual de casos novos por 100 000 habitantes

Fonte: SINAN - Sistema de Informações de Agravos de Notificação/DATASUS MS/SVS/CGHDE -

Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação

A partir dos dados obtidos, percebe-se que o Brasil se encontra em alta endemia durante os anos de 2011 a 2016. A região Sudeste, durante esse período, classifica-se como média endemia, enquanto o estado do Rio de Janeiro classificou-se como alta endemia apenas no ano de 2011, e, a partir de 2012, reduziu para média endemia, com níveis decrescentes. O maior número de casos de hanseníase do estado concentra-se nos municípios de Duque de Caxias e do Rio de Janeiro. (6) A cidade de Teresópolis, por sua vez, encontrava-se em média endemia nos anos de 2011 e 2012, reduzindo para baixa endemia de 2013 a 2015. Permanece em baixa endemia em 2016, porém com um coeficiente maior do que nos anos anteriores, de aproximadamente 1,72 por 100 000 habitantes.

A hanseníase pode atingir pessoas de qualquer idade ou sexo. Contudo, é rara a ocorrência em crianças. Quando diagnosticada em menores de 15 anos, está relacionada a uma maior endemicidade da doença. A detecção da doença em criança indica a manutenção da endemia e a precocidade da exposição ao bacilo. (4,7) A taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase, na população de 0 a 14 anos, por 100 000 habitantes tem como utilidade medir força da transmissão recente da endemia e sua tendência. (3) Em Teresópolis, de 2011 a 2016, não foi notificado caso algum nessa população, tendo então uma baixa força de transmissão recente da endemia. Apenas um caso de 15 anos foi notificado em 2011, e a faixa etária mais prevalente foi de 40-50 anos, seguida pelas faixas etárias de 50-70 anos e de 30-40 anos. Percebe-se que é uma doença que acomete a faixa etária economicamente ativa, tendo grande importância para a saúde pública. (8)

A maioria dos casos notificados em Teresópolis mora na zona urbana (67%). Segundo dados da literatura, a doença costuma ocorrer preferencialmente em áreas de maior acúmulo populacional (9). Apenas 16,66% dos pacientes possuíam o Ensino Médio completo, e os demais (77,7%) possuíam escolaridade inferior. Vários estudos demonstraram que a hanseníase é relacionada com as condições de vida e pobreza, e que há uma tendência a concentração dos doentes em camadas da sociedade menos favorecidas, e nos pacientes com baixa escolaridade. (6,10)

Os dados obtidos em relação à classificação operacional, em Teresópolis, apontam para uma predominância da forma multibacilar (61%). A baciloscopia

de pele (esfregaço intradérmico), quando disponível, deve ser utilizada como exame complementar para a classificação dos casos em PB ou MB, mesmo não sendo fundamental para o diagnóstico. A baciloscopia positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões. O resultado negativo não exclui o diagnóstico de hanseníase. (4) Em Teresópolis, não foi feita a baciloscopia em nenhum dos 18 casos diagnosticados no período do estudo. Sendo assim, estes casos foram classificados em MB pelos aspectos clínicos, isto é, com cinco ou mais lesões de pele. A predominância dessa forma poderia sugerir uma maior transmissão da doença e um diagnóstico tardio. (3) Multibacilares tem 65% de chances de desenvolver deformidades quando já apresentam função neurológica alterada no momento diagnóstico, contrastando com 16% nos casos paucibacilares, demonstrando a necessidade de cuidado e diagnóstico precoce dos casos. (11)

O indicador “proporção de casos de hanseníase com grau II de incapacidade física no momento do diagnóstico, entre os casos novos detectados e avaliados” tem como utilidade refletir alto índice de diagnóstico tardio, avaliar a efetividade das atividades da detecção oportuna e/ou precoce de casos. (3) Em Teresópolis, o resultado proporcional foi de 16,66%, um valor definido como alto pelo Ministério da Saúde, e outros 38,8% foram diagnosticados com grau I de incapacidade. A evolução da Hanseníase sem tratamento se dá com lesões de nervos, especialmente em troncos periféricos, que costumam resultar em deformidades e incapacidades, causando prejuízos econômicos e psicológicos aos portadores. (7). A Tabela 2 demonstra os critérios de avaliação do grau de incapacidade física. Após análise dos dados obtidos, percebe-se que 55,5% dos casos já possuíam algum grau de incapacidade física no diagnóstico, e também preocupa o fato de que 5,5% dos casos não foram avaliados quanto às incapacidades, e 11,1% tinham esse campo ignorado ou em branco na ficha, pois podem se tratar de casos com algum grau de incapacidade e que podem necessitar de cuidados auxiliares. A melhor forma de prevenir as incapacidades é diagnosticar e tratar precocemente os pacientes, que devem ter avaliações neurológicas no início, durante e no final do tratamento. Além disso, deve-se recomendar autocuidados e exercícios, focando, especialmente, os olhos, nariz, mãos e pés. Pode ser necessário ainda cirurgias de reabilitação para incapacidades já estabelecidas. (3,12)

Analisar a proporção de cura de hanseníase entre os casos novos diagnosticados nos anos de 2011 a 2016 tem como utilidade avaliar a qualidade da atenção e do acompanhamento dos casos novos diagnosticados até a completude do tratamento. (3) Em Teresópolis, este indicador foi de aproximadamente 61,1% (n=11) durante o período estudado. De acordo com os parâmetros propostos pelo Ministério da Saúde, este é um valor caracterizado como precário (<75%). Porém, pode-se levar em consideração que quatro pacientes foram transferidos da cidade e três não possuem esse campo preenchido. O encerramento da poliquimioterapia (alta por cura) deve ser estabelecido segundo os critérios de regularidade ao tratamento: número de doses e tempo de tratamento (seis doses em até nove meses em PB e 12 doses em até 18 meses em MB), sempre com avaliação neurológica simplificada, avaliação do grau de incapacidade física e orientação para os cuidados pós-alta. (3)

Um estudo desenvolvido em três centros de referência para Hanseníase em três estados do Brasil (MG, MS e SP), em 2014, analisou os fatores que contribuem para o atraso do diagnóstico no Brasil, e dividiu os fatores em "atraso do paciente" e "atraso do sistema de saúde". (13) No primeiro grupo, destacava-se o fato de os pacientes acreditarem que os sintomas não eram sérios (45,1%), seguido pelo medo do isolamento e preconceito na sociedade (8,2%), enquanto, no segundo grupo, o atraso no diagnóstico ocorreu, na maioria, pelo erro no diagnóstico feito pelos profissionais de saúde (42,6%). (13) Outro estudo desenvolvido em São Paulo analisou e entrevistou casos diagnosticados entre 1998 e 2006, com o objetivo de avaliar os serviços de saúde, em relação à descoberta precoce da hanseníase e as dificuldades enfrentadas pela população para iniciar e dar continuidade ao tratamento, e chegou à conclusão de que a maioria ocorreu por busca tardia de atendimento, falta de informação e dificuldade em encontrar atendimento, serviços, e profissionais capacitados. (11) Percebe-se então que reduzir a prevalência da hanseníase requer melhorias em várias áreas, incluindo medidas preventivas, educação à população e aos profissionais de saúde, qualidade no diagnóstico e acessibilidade aos programas de saúde. (14)

### **GrauCaracterísticas**

**0 Olhos** – força muscular das pálpebras e sensibilidade da córnea preservadas e conta dedos a 6 metros ou acuidade visual  $\geq 0,1$  ou 6:60.

**Mãos** – força muscular das mãos preservada e sensibilidade palmar: sente o monofilamento 2g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.

**Pés** – força muscular dos pés preservada e sensibilidade plantar: sente o monofilamento 2g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica

**1 Olhos** – diminuição da força muscular das pálpebras sem deficiências visíveis e/ou diminuição ou perda da sensibilidade da córnea: resposta demorada ou ausente ao toque do fio dental ou diminuição/ausência do piscar

**Mãos** – diminuição da força muscular das mãos sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade palmar: não sente o monofilamento 2g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.

**Pés** – diminuição da força muscular dos pés sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade plantar: não sente o monofilamento 2g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica

**2 Olhos** – deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: lagoftalmo; ectrópio.entrópio; triquíase; opacidade corneana central, iridociclite e/ou não conta dedos a 6 metros ou acuidade visual  $< 0,1$  ou 6:60, excluídas outras causas

**Mãos** – deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, mão caída, contratura, feridas

**Pés** – deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, pé caído, contratura, feridas

Tabela 2- Critérios de Avaliação de Incapacidade Física

Fonte: Guia de vigilância em saúde, 1ª edição atualizada (2016): Referência bibliográfica nº3.

Outro estudo realizado com pacientes de hanseníase no Ceará, em 2005, constatou que o conhecimento sobre a doença ainda permanecia rudimentar e, em geral, era expresso pela própria experiência vivenciada, envolta de sentimentos negativos. (8) Como principais alterações de vida após o diagnóstico da hanseníase, a maioria relatou a melhora dos sintomas com o início do tratamento; alguns, ao contrário, relataram manifestações que influenciaram negativamente na qualidade de vida, causando sentimentos de impotência. (8) Outra pesquisa foi feita em Santa Catarina, em 2010, analisando

ex-pacientes em relação ao estigma e preconceito sofrido, e também demonstrou histórias de vida prejudicadas em diversas proporções, acarretando sequelas permanentes. (15) Os profissionais de saúde devem desenvolver ações de educação em saúde e prover apoio, esclarecendo dúvidas e auxiliando no enfrentamento da hanseníase, já que a doença pode causar, além de incapacidades físicas, danos emocionais importantes. (8) O Ministério da Saúde exige que a população seja informada sobre os sinais e sintomas da doença, que tenha acesso fácil ao diagnóstico e tratamento e que os portadores de hanseníase possam ser orientados individualmente e juntamente com a sua família durante todo o processo de cura. Exige, assim, profissionais de saúde capacitados para lidar com todos esses aspectos. (4)

O reconhecimento precoce e o tratamento oportuno são elementos-chave para cessar a transmissão, prevenindo as incapacidades. (12) Quando a pessoa doente inicia o tratamento poliquimioterápico, ela deixa de ser transmissora da doença, pois as primeiras doses da medicação matam os bacilos, tornando-os incapazes de infectar outras pessoas. (4) Sendo assim, o tratamento compreende: poliquimioterapia específica, supressão dos surtos reacionais, prevenção de incapacidades físicas, reabilitação física e psicossocial. Além disso, recomenda-se que seja feito o exame dermatoneurológico de todos os contatos domiciliares (conviventes no domicílio nos últimos 5 anos). A profilaxia é composta também pela aplicação da vacina BCG, por via intradérmica, nos contatos com o exame dermatoneurológico normal. Os contatos com uma cicatriz prévia de BCG ou sem cicatriz devem receber apenas uma dose. Os contatos com duas cicatrizes prévias da vacina não deverão receber uma dose adicional. (1,3)

## **CONCLUSÃO**

Os resultados deste estudo demonstram que a hanseníase não está perto de ser erradicada no Brasil. Dados epidemiológicos da cidade de Teresópolis revelaram uma endemia em decréscimo nos últimos anos. Possivelmente, a adoção de estratégia de políticas de saúde pode ter contribuído para este fato. A maioria dos pacientes possui baixa escolaridade, o que sugere uma predominância da doença na população com condições socioeconômicas menos favorecidas.

Apesar de a endemia estar em decréscimo, os dados obtidos apontam

para um diagnóstico tardio dos pacientes, já que 61% classificavam-se como multibacilares e 16,66% já foram diagnosticados com grau II de incapacidade física, e outros 38,8% com grau I. Estes dados sugerem que ainda há a necessidade de ações de educação permanente à população e aos profissionais de saúde com o objetivo de promover o diagnóstico e tratamento precoce, evitando, assim, as sequelas permanentes e os danos sociais, psicológicos e financeiros que a hanseníase pode causar.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, aos meus familiares, por serem meus exemplos e por cuidarem de mim, mesmo à distância. Aos meus amigos, pela convivência, cumplicidade e apoio. Ao Thiago Nascimento, pela paciência e carinho diários. À Prof<sup>a</sup>. Margarete D. Ribeiro, pela orientação, pelas ideias e por me ajudar quando precisei. Ao Prof. Flávio Morgado, por me auxiliar na formatação dos dados e à Dra. Deise Cavallieri, por me receber e compartilhar experiências e informações a respeito da hanseníase.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2003; 36(3): 373-382.
2. Azulay RD. Dermatologia. 6. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde : [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
5. Barbieri RR, Sales AM, Hacker MA, Nery JAC, Duppre NC, et al. Impact of a Reference Center on Leprosy Control under a Decentralized Public Health Care Policy in Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(10): 1-11.
6. Hacker MAVB, Sales AM, Albuquerque ECA, Rangel E, Nery JAC, et al. Pacientes em centro de referência para Hanseníase: Rio de Janeiro e Duque de Caxias, 1986-2008. Ciênc Saúde Colet. 2012; 17(9): 2533-2541.
7. Silva CGC, Cavalcanti CDTV. Situação de hanseníase no município de Cabrobó, PE, 2001 A 2007. [Monografia (Especialização em Gestão de Sistemas e Serviços de Saúde)]. Recife: Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz; 2008.

8. Nunes JM, Oliveira EN, Vieira NFC. *Ciênc Saúde Colet.* 2011; 16(Supl. 1): 1311-1318.
9. Valle CLP, Pimentel MIF, Libório APO, Bittencourt ALP, Flach DMAM, et al. Situação da hanseníase no estado do Rio de Janeiro no período de 2001 A 2009. *Med HUPE-UERJ.* 2011; 10: 11-19.
10. Gracie R, Peixoto JNB, Soares FBR, Hacker MAVB. Análise da distribuição geográfica dos casos de hanseníase. Rio de Janeiro, 2001 a 2012. *Ciênc Saúde Colet.* 2017; 22(5): 1695-1704.
11. Arantes CK, Garcia MLR, Filipe MS, Nardi SMT, Paschoal VDA. Avaliação dos serviços de saúde em relação ao diagnóstico precoce da hanseníase. *Epidemiol Serv Saúde.* 2010; 19(2): 155-164.
12. Lastória JC, Abreu MAMM. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. *Diagn Tratamento.* 2012; 17(4): 173-9.
13. Henry M, GalAn N, Teasdale K, Prado R, Amar H, et al. Factors Contributing to the Delay in Diagnosis and Continued Transmission of Leprosy in Brazil – An Explorative, Quantitative, Questionnaire Based Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(3): e0004542.
14. Hacker MA, Sales AM, Illarramendi X, Nery JA, Duppre NC, et al. A profile of patients treated at a national leprosy outpatient referral clinic in Rio de Janeiro, Brazil, 1986–2007. *Rev Panam Salud Publica.* 2012; 31(6): 485-491.
15. Martins PV, Caponi S. Hanseníase, exclusão e preconceito: histórias de vida de mulheres em Santa Catarina. *Ciênc Saúde Colet.* 2010; 15(Supl. 1):1047-1054.

# CÉLULAS-TRONCO E TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## *STEM CELLS AND TREATMENT OF CHAGASIC CARDIOMYOPATHY: A SYSTEMATIC REVIEW*

---

*Lis Moura R. de Sá<sup>1</sup>, Silvia L. M. Cal<sup>2</sup>; Carlos P. Nunes<sup>3</sup>*

---

Descritores: doença de chagas; cardiomiopatia chagásica; células-tronco.  
Keywords: chagas disease; chagas cardiomyopathy; stem cells.

### RESUMO

**Introdução:** A doença de chagas é um problema de saúde importante, com incidência prevalente em áreas tropicais, onde o paciente pode desenvolver uma cardiopatia chagásica, levando a uma piora da qualidade de vida. A doença, que já demandou muitos estudos, tem, agora, nas pesquisas com células-tronco, uma alternativa promissora diante dos tratamentos convencionais. A doença cardíaca resulta em alta morbimortalidade, justificando a relevância deste estudo. **Objetivos:** Conhecer a efetividade e os benefícios encontrados no tratamento com células-tronco na cardiomiopatia chagásica. **Métodos:** Realizou-se pesquisa em bases de dados PubMed, SciELO, Lilacs. Foram incluídos artigos em inglês e português, publicados nos últimos quinze anos, todas as faixas etárias e excluídas revisões sistemáticas e experiências em animais, bem como artigos de outras línguas que não o inglês e o português. **Resultados:** Foram selecionados quatro para compor os resultados que preencheram os critérios. Um constatou melhora dos critérios avaliados nos pacientes estudados, outro também constatou melhora, mas de forma equivalente ao grupo controle, um terceiro mostrou a ação das células nas áreas de lesão cardíaca e o quarto artigo demonstrou hipocaptação em áreas isquêmicas. **Conclusões:** Os resultados apresentados nos artigos mostram boas respostas e recuperação dos pacientes, o que indica o importante papel que as células-tronco podem desempenhar no tratamento. O número reduzido de artigos consistentes

---

1 Graduanda do curso de medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos

2 Psicóloga clínica, Doutora e Mestre em saúde humana, EBMSF Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

3 Professor do curso de medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos

encontrados, porém, revela que ainda há carência de estudos e maior aprofundamento.

## **ABSTRACT**

**Background:** Chagas disease is an important health problem, especially in tropical areas where the patient may develop Chagas' heart disease, leading to a decrease on the quality of life. Stem cells appear as a promising alternative to the current treatments. Heart disease still is a high morbidity and mortality disease, justifying the relevance of this study. **Aims:** To make a systematic review, to know the effectiveness and the benefits found in the treatment with stem cells in Chagas cardiomyopathy and to collaborate with the understanding on the role of the use of the stem cells in the treatment of cardiac diseases like the chronic Chagas' heart disease. **Methods:** Conducted research in databases PubMed, SciELO, Lilacs. Were included English or Portuguese articles, published in the last fifteen years, all age groups, that developed the descriptor subjects. Were excluded articles from languages other than English and Portuguese, systematic reviews and animal experiments. **Results:** Four articles were selected to compose the results that fulfilled the criteria. One found improvement in the criteria evaluated in the studied patients, one also found improvement, but in an equivalent way to the control group, one demonstrated the action of the cells in the areas of cardiac lesion and one demonstrated hypocaptation in ischemic areas. **Conclusion:** The results presented in the articles show good responses and patient recovery, indicating the important role that stem cells can play in the treatment. The reduced number of consistent articles found, however, reveals that there is still a lack of studies and deepening.

## **INTRODUÇÃO**

A doença de chagas (DC) é uma doença tropical causada pelo protozoário flagelado *trypanosoma cruzi* (1) . Descoberta em 1909, ainda é um problema de saúde importante na América Latina, e atualmente tem afetado também áreas não endêmicas como Europa e EUA. Estima-se que em torno de 8 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas cronicamente e 50 mil novas infecções ocorram por ano(2) .

A transmissão se dá pelo vetor triatomíneo (barbeiro) e também de forma congênita, pela transfusão sanguínea, transplante de órgãos, acidentes de

laboratório e ingestão alimentar(1) .

As células-tronco são células de linhagens indiferenciadas, precursoras, com capacidade ilimitada de diferenciação em diversos tipos celulares com funcionalidade normal e autorrenovação, ou seja, se multiplicam mantendo a característica indiferenciada (3–5) . Essas capacidades levam a pensar que essas células tenham capacidade de regenerar o tecido onde se encontram quando há lesão (4) , quando aplicado à cardiomiopatia chagásica pode ser uma possibilidade de tratamento. As células mononucleares derivadas de medula óssea (CMMO) tem alto nível de plasticidade e quando injetadas podem liberar peptídeos no miocárdio e células progenitoras cardíacas, ajudando na regeneração desse miocárdio, a migração dessas células ainda não é bem compreendida (6) .

A realização deste trabalho se justifica levando em consideração a alta morbimortalidade devido às doenças cardíacas, ainda hoje, em todo o mundo e o fato de que a cardiomiopatia chagásica tratada de maneira convencional, como as outras insuficiências cardíacas – com o uso de diuréticos, betabloqueadores, IECA e espirolactona (7) -, leva a uma maior qualidade de vida e melhora o prognóstico do doente, impedindo a progressão do dano, mas não cura (8) . Em muitos casos é necessário o transplante cardíaco, o que não é uma realidade para todos, devido a pouca quantidade de doadores, alto custo cirúrgico e supressão do sistema imune.

## **OBJETIVOS**

**Primário:** Fazer uma revisão sistemática sobre o tratamento com células-tronco na cardiomiopatia chagásica e

**Secundários:**

1. Colaborar com o entendimento público sobre o papel desempenhado pelo uso das células-tronco no tratamento de doenças cardíacas como a DCCC.
2. Conhecer a efetividade e os benefícios encontrados neste tipo de tratamento da doença.

## **MÉTODOS**

Este artigo trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs como fontes de pesquisa, no período de janeiro à março de 2017, utilizando os descritores: “células-tronco na

cardiomiopatia chagásica” (stem cells in chagas cardiomyopathy), “doença de chagas” (chagas disease), “cardiomiopatia chagásica” (chagas cardiomyopathy), “células-tronco” (stem cells). Foram encontrados cinquenta e seis artigos e destes, vinte e cinco foram selecionados para melhor análise. Aplicando os critérios de exclusão foram selecionados dezessete artigos para compor o embasamento teórico do trabalho e, destes, oito foram excluídos por se tratarem de estudos com animais e cinco por se tratarem de revisões. Os quatro restantes foram selecionados para os resultados por se tratarem de estudos em seres humanos e se enquadrarem nos critérios estabelecidos. Os critérios de inclusão foram: 1) Línguas inglesa ou portuguesa, 2) publicados nos últimos 15 anos (2002-2017), 3) todas as faixas etárias, 4) desenvolvimento dos assuntos dos descritores. Foram excluídos artigos: 1) fora do tema, 2) outras línguas que não o inglês e o português, 3) revisões sistemáticas, 4) experiências em animais.

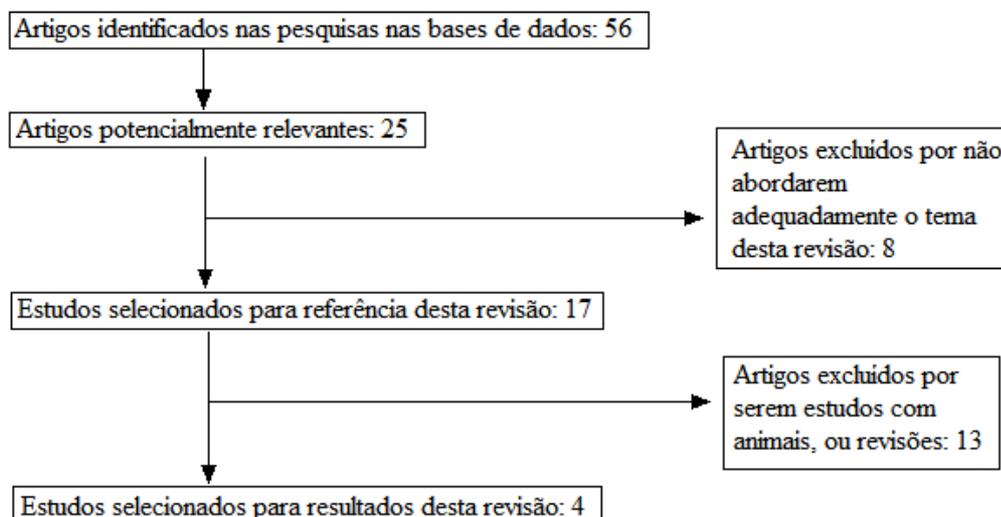
Realizou-se também, consulta nas listas de referências dos artigos selecionados.

As conclusões finais deste estudo se deram por meio de análise crítica dos artigos selecionados. Devido ao modelo de estudo, não se faz necessária a abordagem de aspectos éticos.

## RESULTADOS

Conforme citado no tópico acima, a pesquisa nas bases de dados, levaram a cinquenta e seis artigos, sendo trinta e quatro do PubMed, dez do SciElo e doze do Lilacs. Aplicando os critérios estabelecidos chegamos a dezessete artigos para embasamento teórico e quatro artigos para compor os resultados (Tabela 1).

Figura 1. Fluxograma para seleção dos estudos das referências e dos



resultados

**Tabela 1. Resultados da revisão de literatura em cardiomiopatia chagásica**

Autor	Desenho	População	Resultados
Jacob e cols. (2007) (9) □	Relato de caso	N: 1 Id: 50 Sexo: Masculino	O estudo demonstra a significativa captação de células-tronco pelas áreas fibróticas cardíacas antes não captantes.
Vilas-Boas e cols. (2011) (10) □	Ensaio Clínico (não randomizado)	N: 28 pacientes Id: 52,2 ± 9,9 (20-70) Sexo: 24 masculinos NYHA: III e IV EQV: 50,9 ± 11,7 FEVE (%): 20,1 ± 6,8 TC 6 min: 355 ± 136	NYHA: ±II EQV: ± 23 em seis meses FEVE: aumento relativo de ± 20% TC 6 min: ±450 m em seis meses Óbitos: quatro (4) em seis meses
L.M. Barbosa da Fonseca et al. (2011) (11) •	Estudo transversal	N: 6 Id: 49-62 Sexo: 5 masculino, 1 feminino NYHA: III FEVE (%): ±27,16	As imagens cintilográficas revelaram uma absorção de 2,3% ± 0,6 do total infundido radioatividade no coração após 24 horas. A infusão restante foi distribuída principalmente para o fígado e o baço.  Dos 102 segmentos analisados, a fixação ocorreu em 36%. Segmentos com perfusão tinham maior fixação (58,6%). Não havia correlação entre o número de células injetadas e o número de segmentos com fixação de células marcadas para cada paciente.
Ribeiro dos Santos et al (2012) (12) □	Ensaio Clínico Randomizado	N: 183 (90 no grupo de transplante, 93 no grupo placebo).	NYHA: I-IV, houve uma diminuição dos pacientes em III e IV, aumento em I e II. EQV: grupo placebo ±21.2 em seis

		Id: $\pm$ 52,4 (18-75) Sexo: 126 masculino NYHA: II-IV EQV: $\pm$ 44.5 grupo placebo, $\pm$ 46,3 grupo de transplante. FEVE: 26,1 TC 6 min: 370.2 m no grupo placebo, 363.5 no grupo transplante.	meses, 22.6 em 12 meses, grupo transplante $\pm$ 25.3 em seis meses, 22.3 em 12 meses. FEVE: grupo placebo 29.65% em seis meses, 31.1% em 12 meses, grupo transplante 29.3% em seis meses, 30.2% em 12 meses. TC 6 min: grupo placebo 416.6 em seis meses, 416.0 em 12 meses, grupo transplante 422.7 em seis meses, 427.8 em 12 meses. Óbitos: 35
--	--	---	---

\*Tabela 1: N = número, Id = idade, NYHA = classe funcional segundo a New York Heart Association, EQV = escore de qualidade de vida, FEVE = fração de ejeção no ventrículo esquerdo, TC 6 min = teste de caminhada de 6 min em corredor.

## DISCUSSÃO

O ciclo do trypanossoma se inicia quando o triatomíneo suga o sangue do hospedeiro que contém a forma tripomastigota do protozoário, quando passa pelo intestino do vetor é transformado em epimastigota, eles se dividem e depois de três a quatro semanas já estão na forma infecciosa, flagelada e não divisível, tripomastigota, sendo liberada nas fezes do vetor e contaminarão o hospedeiro a partir de mucosas ou descontinuidade de pele. Uma vez no hospedeiro o parasita entra na célula e se transforma no amastigota (forma intracelular, arredondada e não flagelada (13)· ) e se divide no citoplasma por divisão binária até o rompimento celular quando já está novamente na forma tripomastigota flagelado que se espalha pela corrente sanguínea e linfa infectando outras células. Aparentemente, células reticuloendoteliais (células fagocitárias), do sistema nervoso e muscular, incluindo o músculo cardíaco, são as células infectadas preferencialmente. O tripomastigota do sangue pode ser sugado por outro triatomíneo e infectar um novo hospedeiro fechando o ciclo (1)· .

A doença tem duas fases: aguda e crônica. A aguda costuma ser assintomática ou manifesta sintomas autolimitados, já a doença crônica costuma levar a problemas cardíacos e gastrointestinais que trazem os sintomas típicos da doença. O coração é o órgão mais afetado em pessoas com a infecção

crônica (1,2) . .

Na forma aguda da doença, após um período de incubação, o hospedeiro pode desenvolver alguns sinais e sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, febre, conjuntivite, calafrios, irritação meníngea além de linfadenopatia e hepatoesplenomegalia e pode também apresentar o sinal de *Romaña* que consiste em edema periorbitário unilateral no local de entrada do parasita. Na análise laboratorial pode haver anemia, trombocitopenia e elevação de enzimas hepáticas e cardíacas (1) .

Miocardite, cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) podem se desenvolver na fase aguda de alguns pacientes. Arritmias, bloqueio cardíaco ou ICC são indicativos de mau prognóstico.

Frequentemente, crianças morrem de miocardite ou meningoencefalite da DC aguda, no entanto muitas pessoas desenvolvem uma resposta imune celular e humoral específica que diminui a parasitemia e os sinais e sintomas somem completamente entrando na fase indeterminada da doença em dois a quatro meses. Essa fase pode durar meses ou persistir de forma estável sem outras manifestações clínicas (1) .

O diagnóstico primário na fase aguda é parasitológico, enquanto o sorológico geralmente está negativo.

A doença cardíaca chagásica crônica (DCCC) pode se apresentar de maneira insidiosa como ICC ou de forma abrupta como arritmia ou evento tromboembólico. A cardiomiopatia dilatada é um evento importante que pode ocorrer anos após a infecção. Aneurisma apical do ventrículo esquerdo é uma marca registrada da DCCC. Podemos encontrar hipertrofia miocelular e fibrose que substitui tecido danificado, é uma cardiomiopatia inflamatória caracterizada por uma miocardite fibrosante crônica. Ocorre destruição de tecido de condução levando a distúrbios de condução do nóculo AV e intraventricular, levando a um comprometimento progressivo da função contrátil do miocárdio. Ainda não se sabe porque alguns pacientes da fase indeterminada desenvolvem ou não a DCCC, mas tem crescido a idéia de que a persistência do parasita e a resposta imune parasitária tem um grande papel (1,2) .

As células-tronco podem ser encontradas no embrião, no adulto e são divididas em totipotentes, pluripotentes e multipotentes. As totipotentes podem se transformar em qualquer tipo celular podendo gerar organismos completos e

funcionais, a exemplo das células embrionárias, mas desaparecem rapidamente após fecundação. As pluripotentes geram qualquer tipo de tecido, mas não organismos inteiros, a parte interna dos blastocistos é um exemplo. Quando provenientes da medula óssea podem gerar células da pele, ossos, cartilagem, músculos, tecido conjuntivo e sangue. As células multipotentes estão presentes em adultos e são mais diferenciadas. Encontradas em certo tecido, originam apenas aquele tipo tecidual, fazendo reparos. A existência desse tipo é, em certa medida, contestada (5) .

No adulto, o local mais estudado é a medula, nela encontramos células-tronco do tipo hematopoético e mesenquimal (ou esquelético) (4,5) . . Além disso no adulto encontramos células-tronco neurais em diferentes regiões cerebrais, células-tronco do tecido muscular derivada dos músculos, todas com características multipotentes (4) . .

Acredita-se que as células mesenquimais possam sofrer diferenciações distintas, dependendo do tipo de estímulo que recebe, no meio em que se encontra., como por exemplo, o TGF- $\beta$  (fator de transformação do crescimento beta) e o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina. A célula mesenquimal estimulada, se divide assimetricamente gerando uma célula multipotente idêntica à célula-mãe e outra mais bem diferenciada (4) . .

O estudo das células-tronco na cardiomiopatia chagásica em humanos parece ainda ser inicial, isso se evidencia pelo número de artigos encontrados. Dos quatro artigos selecionados, um é um relato de caso e dois são ensaios clínicos (sendo apenas um randomizado) e um é estudo transversal.

Os mecanismos que permitem a melhora do paciente ainda não são bem compreendidos, e embora pareça haver fatores motivacionais, a rápida e efetiva resposta dos pacientes encontrada nos estudos sugere também efeitos clínicos, acredita-se que as células sofram transdiferenciação, fusão celular e efeitos parácrinos (14) . , sua ação ocorre no tecido danificado como comprovado no estudo de Jacob e cols. (2007).

O estudo de Jacob e cols. (2007) perfundiu o miocárdio de um paciente chagásico e com cardiomiopatia, com  $^{99m}\text{Tc}$  (Tecnécio sestamibi) o que permitiu a percepção de áreas de hipocaptção, em seguida foi submetido ao transplante de células-tronco obtidas por punção da crista ilíaca onde parte dessas células foram marcadas com  $^{99m}\text{Tc}$  e se observou que grande

quantidade delas se dirigiu às áreas não captantes. Esse estudo se faz importante pois, embora não tenha como objetivo verificar a eficácia do procedimento e seu desfecho, além de ser realizado com apenas um paciente, mostra que realmente há uma predileção das células-tronco pelas áreas cardíacas fibróticas – o que indica sua ação em tais tecidos -, aumentando a probabilidade de sua relação com uma possível melhora dos pacientes.

O artigo de Vilas-Boas e cols. trata de um ensaio clínico em um *follow up* de seis meses (2010) onde, assim como no estudo de Jacob e cols., foram aspiradas células da medula óssea a partir de punções da crista ilíaca do próprio paciente, foi feita a filtração de resíduos até sobram células mononucleares que foram diluídas em solução salina e foram injetadas nos sistemas coronarianos direito e esquerdo. O procedimento descrito não demonstrou indução de isquemia ou arritmias, mostrando ser um processo seguro e, por se tratar de células do próprio paciente, não houve rejeição. No estudo é possível identificar uma melhora significativa dos pacientes com o transplante de células-tronco da medula óssea, que se mantém durante o acompanhamento. A FEVE teve um aumento relativo de  $\pm 20\%$ , a qualidade de vida medida pelo Questionário de Minnesota passou de  $\pm 50.9$  para  $\pm 23$ , a capacidade funcional medida pela distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos aumentou um pouco ( $\pm 100$  m) e o NYHA que se encontrava entre III e IV, passou para II em 6 meses. Há, entretanto, uma falha nesse estudo, pela falta de um grupo controle para melhor avaliação e comparação dos resultados.

O estudo de L.M. Barbosa da Fonseca et al. (2011) seleciona seis pacientes. Células foram aspiradas através de punções da crista ilíaca e marcadas com  $^{99m}\text{Tc}$  e  $^{201}\text{Tl}$  (Cloreto de Tálcio radioativo), permitindo, assim – como no estudo de Jacob e cols. -, a percepção das áreas de captação e fixação dessas células-tronco. A cintilografia revelou absorção de  $5.4\% \pm 1.7$ , de  $4.3\% \pm 1.5$  e de  $2.3\% \pm 0,6$  da radioatividade no coração, respectivamente, após uma hora, três horas e 24 horas e o restante distribuiu-se em fígado, rins, bexiga e baço principalmente. Observou-se que nas áreas cardíacas de hipoperfusão, houve hipocaptação do  $^{99m}\text{Tc}$  e nas áreas de hipocinesia percebidas no ecocardiograma, houve hipocaptação do  $^{201}\text{Tl}$ . Embora o  $^{99m}\text{Tc}$  tenha sido detectado no coração por 24 horas demonstrando sua captação pelo tecido cardíaco, concluiu-se que sua fixação foi heterogênea e limitada. Nos locais com

defeitos de perfusão o marcador, quando encontrado, foi em pequena quantidade, indicando que pacientes com esses defeitos podem ter um resultado limitado do tratamento, enquanto pacientes não isquêmicos podem ter bom aproveitamento.

No estudo de Ribeiro dos Santos et al (2012), temos um grupo controle e maior número de participantes na pesquisa, o que faz do trabalho melhor fonte para avaliação. Foram randomizados 183 pacientes, separando 90 para o grupo de tratamento com as células-tronco e 93 para o grupo placebo. Nele também encontramos melhora dos pacientes, a FEVE aumentou 4.1% em 12 meses no grupo das células-tronco, enquanto o grupo controle aumentou 5.1% no mesmo tempo, o teste de caminhada de 6 minutos do grupo placebo aumentou 45.8 metros, enquanto o grupo de transplante aumentou 64.3, já o NYHA houve um recuo semelhante em ambos os grupos para a classificação I e II. Os resultados entre grupo placebo e grupo transplante não se diferenciaram muito, o que poderia significar que não há vantagens entre esse tipo de tratamento e os já utilizados. O autor, entretanto, afirma que isso pode ocorrer devido à base patológica complexa da doença de chagas ou que talvez essas células não induzam a cardiomiogênese e sim apenas uma angiogênese que melhoraria o quadro do paciente. O procedimento realizado para obtenção das células-tronco foi o mesmo utilizado por Jacob e cols. e Vilas-Boas e cols. e também não tiveram efeitos adversos sérios ou arritmias o que comprova sua segurança.

Os estudos avaliados levam a crer que a retirada de células-tronco e seu transplante para área cardíaca são procedimentos seguros e que podem trazer melhora ao paciente. Outras opções de tratamento celular com potencial de segurança ainda maior tem sido cogitadas para o futuro.

As células-tronco pluripotentes previamente diferenciadas em células cardíacas são uma boa possibilidade futura, evitam problemas como rejeição pelo sistema imune do paciente e não apresentaram potencial carcinogênico. Mas diferenciação em um tipo específico celular ainda não é bem dominada pelos pesquisadores. Apesar disso, é impossível falar de futuro da medicina regenerativa com potencial curativo da cardiomiopatia chagásica, sem falar das células pluripotentes (15). Essa é uma forma de assegurar que novas células cardíacas estão sendo formadas para substituir as danificadas, e não apenas esperar que essa diferenciação ocorra sozinha.

Na revisão realizada por Campos de Carvalho também se chega à conclusão de que não há evidências de regeneração cardíaca, mas a transfusão de células melhora a função cardíaca. Esse achado é atribuído aos efeitos parácrinos, podendo ser uma terapia importante nas fases finais da cardiopatia chagásica (16) . Muratori sugere que este tratamento abre novas portas para os pacientes em fase final, que teriam como última opção o transplante cardíaco, cujas limitações já foram mencionadas (7) .

## **CONCLUSÃO**

Percebe-se, com esta revisão e a análise dos estudos citados, que a utilização das células-tronco pode desempenhar decisivo papel no tratamento das doenças cardíacas chagásicas, já que as células agem no tecido danificado e não apresentam grandes riscos aos pacientes. Os trabalhos obtiveram resultados positivos (apesar de pouca diferença com grupo placebo) e recuperação dos pacientes envolvidos nos estudos, principalmente em pacientes sem hipoperfusão e hipocinesia, indicando a certa efetividade de tal tratamento. Embora os achados pareçam promissores, ainda não se tem estudos suficientes em seres humanos, e há claramente uma escassez de trabalhos, principalmente estrangeiros, mais recentes e de maior significância, talvez pela maior incidência da doença em países da América Latina.

Faz-se necessário o desenvolvimento de novas terapias para a reversão das lesões e o tratamento com células-tronco vem sendo muito investigado como uma boa opção(17), apesar de ainda não haver comprovação quanto à regeneração cardíaca.

É inegável a vantagem de ser um procedimento não medicamentoso, fisiológico e sem rejeição (14) , que traz grandes benefícios para os doentes, porém, ainda são necessários mais estudos que comprovem, validem e consolidem este tipo de tratamento, para que assuma um papel definitivo na terapêutica das cardiomiopatias chagásicas.

## **REFERÊNCIAS**

1. Tanowitz HB, Machado FS, Jelicks LA, Shirani J, Carvalho ACC, Spray DC, et al. Perspectives on Trypanosoma cruzi-Induced Heart Disease (Chagas Disease). Prog Cardiovasc Dis. 2009 May; 51(6):524–39.
2. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Jul; 104(suppl 1):152–8.

3. Santos RR dos, Soares MBP, Carvalho ACC de. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 Dec; 37(6):490–5.
4. Bydlowski SP, Debes AA, Maselli LMF, Janz FL. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009 May; 31:25–35.
5. Souza VF, Lima LMC, Reis SRA, Ramalho LMP, Santos JN. Células-tronco: uma breve revisão. *R Ci méd biol, Salvador.* 2003; 2(2):251–6.
6. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Células da medula óssea e reparo cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2006 Aug 1; 87(2):71–2.
7. Muratore CA, Baranchuk A. Current and emerging therapeutic options for the treatment of chronic chagasic cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Aug 9; 6(1):593–601.
8. Silva D, Souza BF, Azevedo C, Vasconcelos J, Carvalho R, Soares MB, et al. Intramyocardial transplantation of cardiac mesenchymal stem cells reduces myocarditis in a model of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Stem Cell Res Ther.* 2014; 5(4):81.
9. Jacob JLB, Salis FV, Ruiz MA, Greco OT. Transplante de Células-tronco marcadas para o miocárdio de paciente com doença de chagas. *Arq Bras Cardiol.* 2007 Aug; 89(2):e10–1.
10. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MBP, Pinho-Filho JA, Mota ACA, Almeida AJG, et al. Transplante de células da medula óssea na insuficiência cardíaca chagásica: relato da primeira experiência humana. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Apr; 96(4):325–31.
11. Fonseca LMB, Xavier SS, Castro PHR, Lima RSL, Gutfilen B, Goldenberg RCS, et al. Biodistribution of bone marrow mononuclear cells in chronic chagasic cardiomyopathy after intracoronary injection. *Int J Cardiol.* 2011 Jun; 149(3):310–4.
12. Santos RR, Rassi S, Feitosa G, Grecco OT, Rassi A, Cunha AB, et al. Cell Therapy in Chagas Cardiomyopathy (Chagas Arm of the Multicenter Randomized Trial of Cell Therapy in Cardiopathies Study): A Multicenter Randomized Trial. *Circulation.* 2012 May 22; 125(20):2454–61.
13. Abbas AK, Nelson F, Vinay K, Aster J. *Robbins & Cotran - Patologia - Bases Patológicas das Doenças.* 8 Ed. Elsevier; 2010.
14. Vilas-Boas F, Feitos GS, Soares MBP, Mota A, Pinho-Filho JA, Almeida AJG, et al. Resultados iniciais do transplante de células de medula óssea para o miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. *Arq Bras Cardiol.* 2006 Aug; 87(2):159–66.
15. Carvalho AB, Carvalho ACC. Heart regeneration: Past, present and future. *World J Cardiol.* 2010; 2(5):107.
16. Carvalho ACC, Goldenberg RCS, Jelicks LA, Soares MBP, Santos RR, Spray DC, et al. Cell Therapy in Chagas Disease. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2009; p.1–6.
17. Corsso CD, Carvalho ACC. Cell therapy in dilated cardiomyopathy: from animal models to clinical trials. *Brazilian J Med Biol Res.* 2011 May; 44(5):388–93.

# O USO DE TELAS NA INFÂNCIA

## THE USE OF SCREENS DURING CHILDHOOD

---

*Catarina Feistauer Gomes<sup>1</sup>; Andréia de Santana S. Moreira<sup>2</sup>*

---

Descritores: Tempo/tela; Desenvolvimento neuropsicossocial; Crianças  
Key- words: Time / screen; Neuropsychosocial development; Children

### RESUMO

**Introdução:** Com o advento da globalização, investimentos foram feitos em tecnologias como *tablets*, *smartphones*, televisão e vídeo-games. Estes, por estímulo de cuidadores, vem substituindo brincadeiras que envolvem interação interpessoal entre as crianças, as quais tem passado boa parte do dia em frente a telas. É possível que tal substituição interfira de alguma forma no desenvolvimento neuropsicossocial da criança. **Objetivo:** O presente trabalho tem por objetivo descrever o uso de telas em crianças atendidas no ambulatório de Pediatria de um hospital do interior do estado do Rio de Janeiro. **Metodologia:** Estudo observacional, descritivo, transversal, baseado em um questionário que foi aplicado na sala de espera do ambulatório de Pediatria do UNIFESO. **Resultados:** As crianças, estimuladas pelos próprios pais são expostas cada vez mais precocemente às telas e em muitos casos tem um tempo/tela superior ao recomendado. **Conclusões:** As crianças, estimuladas principalmente pelos pais, estão iniciando o uso de telas cada vez mais precocemente e por mais tempo que o recomendado. Não pode ser comprovado nesta amostra que o uso precoce e abusivo de telas interfira negativamente no desenvolvimento neuropsicossocial da população infantil

### ABSTRACT

**Background:** With the advent of globalization, investments were made in technologies such as *tablets*, *smartphones*, television and video games. These, through the encouragement of caregivers, have replaced games that implicates interpersonal interaction among children, which are spending most of the day immersed in screens. **Aims:** The present study aims to describe the use of screens in children that are attending the pediatric outpatient clinic in the interior of the state of Rio de Janeiro. **Methods:** Observational, descriptive and cross-sectional study based on a survey that was applied in the waiting room of the

pediatric outpatient clinic of UNIFESO **Results:** Stimulated by their own parents, children have been exposed in a premature way to screens, in addition most of them has a time / screen higher than recommended **Conclusions:** Children, stimulated mainly by their parents, are initiating to use screens earlier and earlier and for longer than recommended. It can not be proven that the early and abusive use of screens interferes negatively in the neuropsychosocial development of the child population.

## INTRODUÇÃO

No mundo contemporâneo, com a industrialização e o advento da globalização, muitos investimentos foram e são constantemente feitos em tecnologia. O desenvolvimento tecnológico tornou, então, dispositivos como *smartphones*, *tablets*, vídeo-games, televisão e computadores, quase que essenciais no cotidiano, seja para o lazer, para aquisição de conhecimento, comunicação ou efetivação de trabalhos. Se de um lado tal inovação favorece positivamente a rotina agitada dos adultos, contribuindo para rápida realização de tarefas simples como, por exemplo, pagamento de contas via internet, trabalhar em domicílio, dentre outras coisas; por outro lado, o uso abusivo de telas pode ser também uma importante variável influenciadora no desenvolvimento neuropsicossocial das crianças.

A verdade é que brincadeiras tradicionais da infância como “pega-pega”, “esconde-esconde”, bonecas, carrinhos etc. tornaram-se obsoletas em meio à diversidade de jogos, aplicativos e programas de televisão que os aparelhos eletrônicos são capazes de fornecer para o entretenimento. A alta capacidade desses dispositivos de manter a atenção das crianças, devido aos seus vários estímulos audiovisuais, somado ao fato de que os pais levam pendências do trabalho para resolver em casa juntamente com os afazeres domésticos, tem tornado cada vez maior a permissividade do uso de telas por crianças pequenas. Essas têm sido expostas ao mundo tecnológico cada vez mais cedo, antes mesmo de serem alfabetizadas - não é incomum presenciar lactentes e pré-escolares concentrados em algum tipo de aparelho eletrônico enquanto os pais estão ocupados com outras atividades. Essa é uma forma cada vez mais frequente de manter os pequenos distraídos e ‘seguros’ ao lado de seus cuidadores sem necessidade de requisitá-los constantemente atrapalhando a realização de outras obrigações.

Um tempo de exposição a telas (tempo-tela) maior que duas horas por dia tem um impacto negativo na saúde de crianças, já que aumenta o tempo despendido para realização de comportamentos sedentários (atividades com baixo gasto energético, geralmente realizadas na posição sentada ou reclinada) contribuindo para o ganho ponderal e suas consequências diretas e indiretas (1). O uso de itens eletrônicos acaba também por distanciar pais e filhos ao diminuir a relação interpessoal; por conseguinte menor estímulo pode ser fornecido a criança inibindo o desenvolvimento natural de certas habilidades, como atraso na fala, menor uso da criatividade e diminuição da formação de memórias curtas (2). A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) orienta que o tempo-tela deve ser de no máximo uma hora por dia para crianças entre dois e cinco anos de idade (3). No entanto, na realidade, o tempo que os infantes passam em uso de dispositivos midiáticos é proporcional ao grau de agitação da criança (choro, inquietação, dificuldade para dormir, carência e necessidade de atenção, entre outros), disponibilidade dos pais – ou outros cuidadores - e ao nível socioeconômico do grupo familiar (2).

O fato é que a população infantil tem usado abusivamente dos aparelhos eletrônicos. A facilidade em acessar as telas associada ao investimento do mercado em aplicativos e programas voltados ao grupo infantil desperta maior interesse deste em usá-las para entretenimento, deixando de lado as brincadeiras tradicionais. Além disso, os cuidadores veem nos itens citados um forte aliado para criação dos menores e por isso permitem maior tempo de exposição aos mesmos. Apesar da ajuda e praticidade que *smartphones*, *tablets* e computadores trazem para a correria do dia-a-dia dos adultos, pouco se tem olhado para o impacto que esses aparelhos e outros causam na vida da criança, mais particularmente no desenvolvimento neuropsicossocial.

O presente trabalho tem por objetivo descrever o uso de telas em crianças atendidas no ambulatório de Pediatria de um hospital do interior do estado do Rio de Janeiro.

## **OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo principal**

2.1.1 Descrever o uso de telas em crianças que são atendidas no ambulatório de um hospital universitário do interior do estado do Rio de Janeiro.

### **2.2 Objetivos secundários**

2.2.1. Descrever dados do perfil demográfico do grupo, tais como: sexo e idade.

2.2.2. Descrever a idade de início do uso de telas.

2.2.3. Descrever quem apresentou as telas para a criança.

2.2.4. Descrever qual o objetivo do uso de telas.

2.2.5. Descrever o tempo diário do uso de telas.

2.2.6. Descrever fatores familiares relacionados ao uso de telas, tais como: pais usam telas, o uso de telas pelas crianças é supervisionado, uso da tela durante a alimentação e hábitos familiares em relação à alimentação.

2.2.7. Descrever fatores relacionados com a interação social destas crianças, tais como: interação com professores e colegas e participação de atividades em grupo.

## **METODOLOGIA**

Estudo observacional, descritivo, transversal, baseado em um questionário que foi aplicado na sala de espera do ambulatório de Pediatria do UNIFESO. A aplicação do questionário foi feita pela interna de Medicina Catarina Feistauer Gomes, durante o primeiro semestre de 2017, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo responsável da criança.

Tal questionário foi elaborado com perguntas claras, objetivas e fechadas. Os questionários respondidos não eram identificados, ou seja, o anonimato foi preservado. O projeto ao qual se vincula o estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa através da Plataforma Brasil. Foram cumpridas as normas da Resolução 196/96 – revogada – e da Resolução 466/2012 – vigente – do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares.

Os dados foram armazenados em formulários próprios e em planilha Excel. As variáveis estudadas no trabalho são classificadas como categóricas nominais e os resultados serão apresentados através de medidas de frequência absolutas e percentuais, sob a forma de texto e gráfico.

## **RESULTADOS**

Foram realizados 38 questionários no ambulatório do UNIFESO de pediatria. Nesse item são demonstrados os resultados da pesquisa de campo através de gráficos.

### **4.1 Dados do perfil demográfico do grupo:**

A amostra contém 38 crianças das quais 55% são do sexo feminino, 45% do sexo masculino, sendo 37% lactentes, 37% pré-escolares e 26% escolares.

#### 4.2 Idade do início do uso das telas:

A grande maioria das crianças (79%) iniciou o uso de telas entre três meses e dois anos de idade; 16% iniciaram na fase de pré-escolar; 3% após os cinco anos. Apenas uma criança não faz uso de telas.

#### 4.3 Quem estimulou o uso de telas para a criança:

A grande maioria das crianças (68%) foi estimulada a utilizarem telas pelas mães; em segundo lugar pelos pais (37%) seguido de irmãos mais velhos (11%) e outros (5%) – avós, babás, tios etc.

#### 4.4 Objetivo do uso da tela:

Dentre os objetivos para os quais as crianças utilizam telas estão: diversão (53%), aprendizado (11%) e distração para que os cuidadores possam realizar outras atividades concomitantemente (36%).

#### 4.5 Tempo diário do uso de telas:

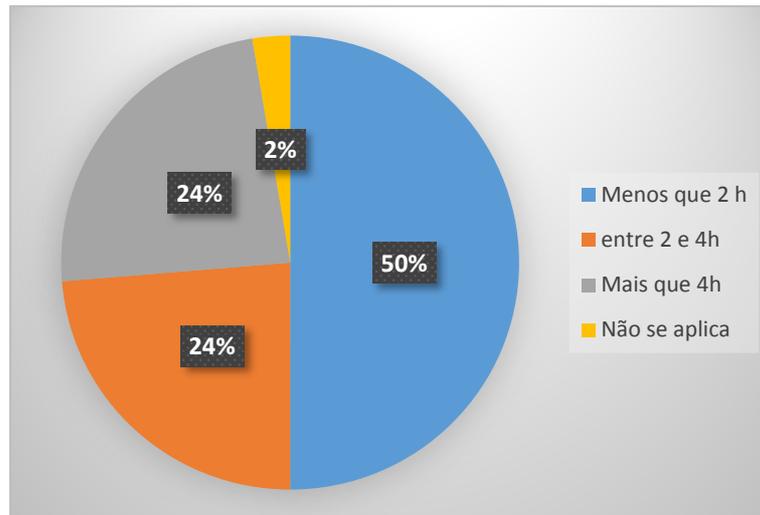


Figura 1: tempo diário do uso de telas

#### 4.6 Fatores familiares relacionados ao uso de telas:

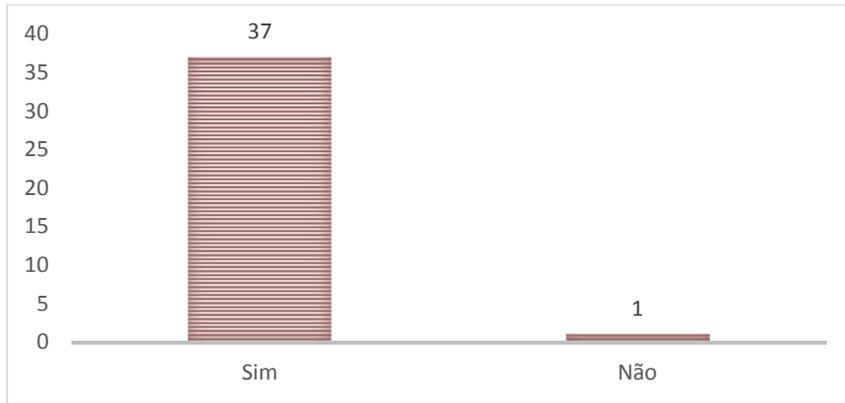


Figura 2: uso de telas por outras pessoas na frente da criança.

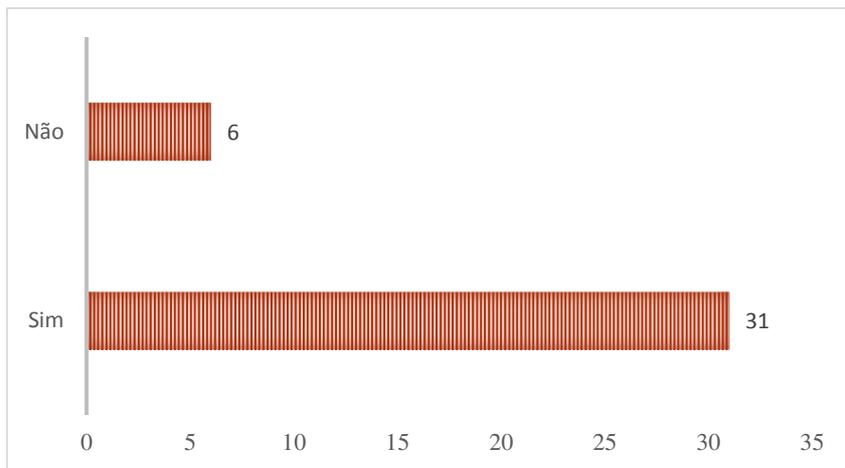


Figura 3: supervisão durante o uso de telas.

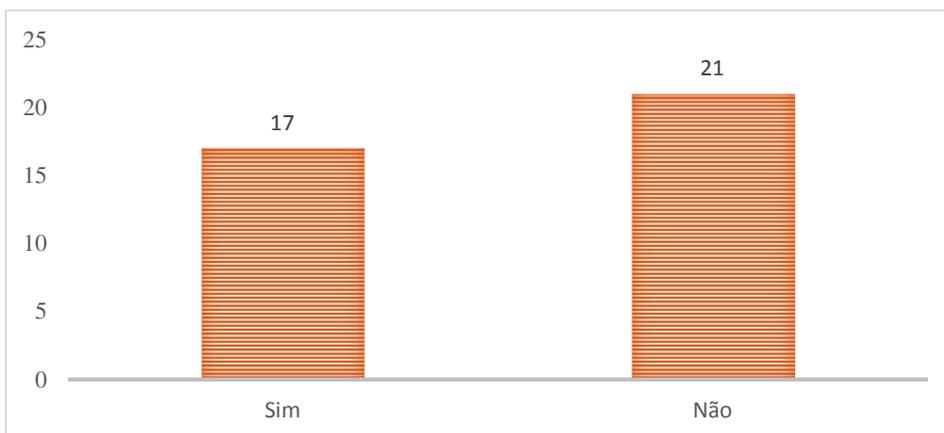


Figura 4: uso de telas durante a alimentação.

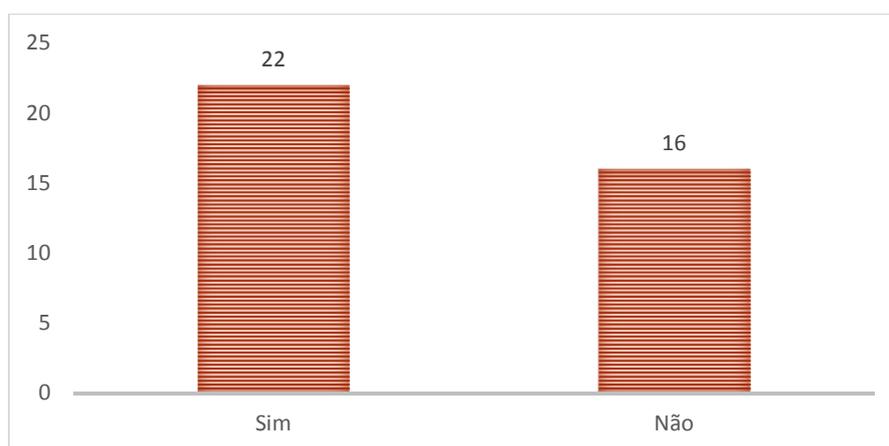


Figura 5: hábitos familiares em relação à alimentação – a família se reúne para realizar as refeições?

#### 4.7 Fatores relacionados a interação social:

Das 38 crianças, 25 frequentam creche ou escola. Dessas apenas 8% não interagem com colegas e professores e 4% não participam de atividades em grupo.

### DISCUSSÃO

A Sociedade Brasileira de Pediatria lançou em 2016 um manual de orientação a respeito da saúde de crianças e adolescentes na Era Digital. Neste é recomendado o desencorajamento do uso de telas por crianças com menos de dois anos de idade e estimulada a realização de atividades interpessoais – brincadeiras, abraços, contato visual – entre pais e filhos sem a necessidade do uso de telas (3). No entanto, a pesquisa revela que a idade de início do uso de telas tem sido cada vez mais precoce – 79% das crianças iniciaram o uso entre os três meses e dois anos de idade – e que as mães são as principais responsáveis por introduzir tal hábito na vida dos filhos.

Apesar da maioria dos entrevistados afirmarem que os infantes utilizam telas apenas para diversão, como a correria da vida cotidiana leva à necessidade dos adultos dividirem o tempo e a atenção entre trabalhos externos, atividades domiciliares e criação de filhos, pode ser que também utilizem as telas como artifício para manter a atenção dos pequenos enquanto realizam, concomitantemente, outras tarefas e uma minoria faz uso para aprendizado.

Atualmente a tecnologia tem sido uma importante ferramenta de facilitação na aquisição de informação, realização de tarefas e na comunicação (3). Diante disso, o uso de *tablets*, *smartphones*, computadores tem sido cada vez mais frequente por adultos e, conseqüentemente, pelas crianças. Sabendo

que o desenvolvimento neuropsicossocial das crianças ocorre a partir das suas experiências sociais (4) estas tendem, inicialmente, a se espelhar e reproduzir as atitudes daqueles com os quais tem maior contato. Da amostra analisada, 37 cuidadores - pais, mães, avós, babás e outros – utilizam televisão, *tablets*, *smartphones*, e afins na frente das crianças e 37 dessas também fazem uso de telas, o que reafirma a informação supracitada.

Além de recomendar que o início da exposição a telas seja feito após os dois anos, a SBP também aconselha que o tempo/tela seja limitado proporcionalmente as idades e etapas do desenvolvimento cognitivo e psicossocial das crianças e que não ultrapasse uma hora por dia (3). Um total de 48% da amostra faz uso de telas por mais de duas horas/dia; ou seja, além de iniciarem o uso de telas precocemente, como já foi demonstrado, os menores permanecem expostos às telas por um período maior que o recomendado.

Assim como os hábitos familiares podem aumentar indiretamente o tempo/tela, o uso de telas também pode interferir nos hábitos familiares. Não se reunir à mesa para as refeições priva a criança da oportunidade de se espelhar na alimentação e na interação entre os familiares, assim, convencê-la a se alimentar pode ser um desafio para os cuidadores que, como revela o estudo, utilizam as telas para facilitar essa tarefa. Em contrapartida, o hábito de utilizar telas durante a alimentação pode diminuir a frequência de reunião familiar para realizar as refeições.

Outro aspecto importante a ser avaliado é a supervisão dos pequenos enquanto fazem uso de telas. O conteúdo que a criança entra em contato deve ser apropriado para sua idade e os cuidadores tem que ficar atentos aos perigos que os *smartphones*, *tablets* e computadores podem oferecer no “mundo virtual”, já que o perigo não se restringe apenas aos jogos que envolvem violência e sofrimento, mas também existem sites que expõem os menores ao risco da pedofilia (3). O estudo identifica que apesar de expostas muito cedo às telas, a maioria das crianças (3) são supervisionadas enquanto utilizam as telas. Vale ressaltar que grande parte das crianças, provavelmente não tem habilidade para utilizar telas sozinhas, visto que 37% tem menos que dois anos de idade.

Apesar de estudos científicos comprovarem que o uso precoce de telas pode interferir negativamente na socialização e conexão com outras pessoas (3), nesta amostragem apenas 8% das crianças não interagem com colegas e

professores na escola/creche e 4% não participam de atividades em grupo. No entanto, apenas 24 dos 38 entrevistados responderam a tais perguntas no questionário. Além disso, não se pode mensurar tal impacto nesta amostra e sem um estudo prospectivo.

## **CONCLUSÃO**

A pesquisa de campo realizada no ambulatório de pediatria do UNIFESO permitiu a análise de uma amostra de 38 crianças. A quantidade limitada de entrevistados reflete a pouca disponibilidade e falta de interesse dos mesmos em responder o questionário, apesar desse ser curto e objetivo. Contudo, ainda sim, foi possível obter dados relevantes, porém não permite a generalização dos achados.

As crianças, estimuladas principalmente pelos pais, estão iniciando o uso de telas cada vez mais precocemente e por mais tempo que o recomendado. Apesar da maioria das crianças utilizarem as telas para diversão, boa parte é exposta às mesmas para serem distraídas enquanto seus cuidadores realizam outras pendências. Outro uso constante das telas é durante as refeições, principalmente para convencer as crianças a se alimentar.

Verificou-se que a grande maioria é supervisionada enquanto estão em frente a televisores, computadores, *tablets* e *smartphones* o que é de extrema importância para a integridade da segurança das mesmas.

Contudo, não pode ser comprovado que o uso precoce e abusivo de telas interfira negativamente no desenvolvimento neuropsicossocial da população infantil.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Lucena JMS, Cheng LA, Cavalcante TLM, Silva VA, Farias Júnior, JC. Prevalência de tempo excessivo de tela e fatores associados em adolescentes. *Rev paul pediatr.* 2015; 33(4): 407-414.
2. LeBlanc AG, Spence JC, Carson V, Connor Gorber S, Dillman C, Janssen I et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in the early years (aged 0–4 years). *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012; 37(4): 753-772
3. Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage na Internet]. Saúde de Crianças e Adolescentes na Era Digital: : Departamento de Adolescência: SBP; 2016. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2016/11/19166d-MOrient-Saude-Crian-e-Adolesc.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/11/19166d-MOrient-Saude-Crian-e-Adolesc.pdf)

4. Barr R, Zack E, Garcia A, Muent P. Infants' Attention and Responsiveness to Television Increases With Prior Exposure and Parental Interaction. *Infancy*. 2008; 13(1): 30-56.
5. Eisenstein E, Estefenon SB. Geração digital: riscos das novas tecnologias para crianças e adolescentes. *Med HUPE-UERJ*. 2011;10(2):42-52.
6. DuchEmail H, Fisher EM, Ensari I, Harrington A. Screen time use in children under 3 years old: a systematic review of correlates. *Int j behav nutr phys act*. 2013;10(102) p. 1-10.
7. Radesky JS, Silverstein M, Zuckerman B, Christakis DA. Infant Self-Regulation and Early Childhood Media Exposure. *Pediatrics*. 2014; 133(5):1172-1178.
8. Duch H, Fisher EM, Ensari I, Font M, Harrington A, Taramino C et al. Association of Screen Time Use and Language Development in Hispanic Toddlers. *Clin pediatr*. 2013; 52(9): 857-865.
9. Vaala SE, Hornik RC. Predicting US Infants' and Toddlers' TV/Video Viewing Rates: Mothers' Cognitions and Structural Life Circumstances. *J Child Media*. 2013; 8(2): 163-182.

## ANEXOS

### 8.1 Anexo 1:

#### QUESTIONÁRIO PARA PESQUISA

Essa pesquisa tem como objetivo identificar a interferência do uso abusivo de telas (televisão, computador, tablete, celular, videogame) no desenvolvimento neuropsicossocial de lactentes, escolares e pré-escolares.

#### PESQUISA QUALITATIVA

Local de Entrevista: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Entrevistador: Catarina Feistauer Gomes

1. Qual o sexo da criança?

Feminino

Masculino

2. Qual a idade da criança?

3 meses a 2 anos

Maior que 2 anos a 5 anos

Maior que 5 anos

3. Com que idade a criança começou a fazer uso de telas (televisão, computador, tablete, celular, videogame)?

Entre 3 meses e 2 anos

Entre 2 anos e 5 anos

Após 5 anos

4. Quem estimulou a criança a fazer uso de telas?

Pai

Mãe

Irmãos mais velhos

Outros cuidadores (avós, tios, babá etc.)

5. Para qual intuito a criança utiliza telas?

Para distração enquanto pais estão fazendo suas tarefas

Para aprendizado

Para diversão/passatempo

6. Quanto tempo por dia a criança permanece em frente a uma tela?

Menos que 2h    Entre 2h e 4h    Mais que 4h

7. Os pais ou cuidadores fazem uso de algum tipo de tela na frente da criança?

Sim    Não

8. Enquanto a criança faz uso de telas ela é supervisionada?

Sim    Não

9. Sobre alimentação:

a) A criança utiliza telas enquanto se alimenta?

Sim    Não

b) Quantas refeições a criança faz por dia?

Duas    Três    Mais de três

c) É comum a família se reunir a mesa para realizar as refeições?

Sim    Não

d) É constante utilizar telas para convencer a criança a se alimentar?

Sim    Não

10. Sobre o estudo:

a) A criança frequenta creche ou escola?

Sim – O que? \_\_\_\_\_  
 Não

b) Quanto tempo a criança permanece na creche ou escola?

4h    4 a 6h    6-8h (integral)

c) Na creche/escola as telas são utilizadas também como ferramentas para educação?

Sim    Não

d) Como é a criança na escola

• Acompanha o rendimento dos colegas de classe?

Sim    Não

- Tira notas adequadas?

Sim  Não

- Interage com os colegas e professores?

Sim  Não

- Participa de atividades em grupo?

Sim  Não

11. A criança é estimulada a fazer outras atividades (ex. futebol, ballet, natação, brincadeiras com outras crianças, etc.)?

Sim  Não

## 8.2 Anexo 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: O uso de telas na infância.

Local de realização: Ambulatório de Pediatria da UNIFESO

Investigadora: Catarina Feistauer Gomes. Telefone: 980079134

Essa pesquisa tem como objetivo identificar a interferência do uso abusivo de telas (televisão, computador, tablete, celular, videogame) no desenvolvimento de crianças. Você está sendo convidado(a) por ser responsável de paciente dentro dessa faixa etária. Caso você nos autorize estaremos utilizando os dados do questionário para a elaboração de um trabalho de conclusão de curso (TCC).

Eu, \_\_\_\_\_, aceito participar desta pesquisa. Sei que para isto, o questionário respondido por mim a respeito de informações da criança pela qual sou responsável serão utilizadas na elaboração de um TCC. A participação na pesquisa não envolverá custo adicional. As informações obtidas através da pesquisa manterão o seu anonimato, serão confidenciais, serão divulgadas apenas sob a forma de publicação científica.

Estou ciente de poder fazer perguntas a qualquer momento. Sei que esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Assinatura do Paciente:

Assinatura do Responsável pela pesquisa:

# DOSE ÚNICA DE SULFATO DE MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا

## SINGLE DOSE OF MAGNESIUM SULFATE IN PRE-ECLAMPSIA/ECLAMPSIA

---

*Taciane A. de Arruda<sup>1</sup>; Marcus Jose do A. Vasconcellos<sup>2</sup>*

---

Descritores – Pré-eclâmpسيا; Sulfato de magnésio; Eclâmpسيا  
Keywords: Pre-eclampsia; Magnesium Sulphate; Eclampsia

### RESUMO

**Introdução** - A hipertensão na gestação leva a um impacto social e alto custo médico. Este trabalho aborda a profilaxia e tratamento de convulsões com sulfato de magnésio. O fármaco tem potencial tóxico, com risco de morte materna. Os esquemas utilizados envolvem 24 horas de sulfato por via venosa e muscular.

**Objetivo**- Essa revisão compara eficácia e segurança da dose única de sulfato, com esquemas já utilizados. O pensamento é pouca toxicidade, simplicidade e baixo custo. **Método** - realizada revisão nos sistemas de busca, em artigos dos últimos 5 anos, em línguas inglesa, espanhola ou portuguesa, com descritores:

*sulfato de magnésio; eclâmpسيا, pré-eclâmpسيا; hypertension in pregnancy;*

**Resultados** – revisão Cochrane de 2010 encontrou 6 artigos com ensaios randomizados e controlados, e concluiu que naquele momento não haviam evidências quanto segurança e efetividade da dose inicial única comparada com regimes de 24 horas. Desta publicação até o presente apareceram artigos em um só país: a Índia. Alguns sem randomização, inclusive com placebo. Artigos sempre com pequenas amostras. Uma abordagem diferente encontrada foi a diminuição da dose do sulfato na dose de manutenção. Uma única revisão sistemática foi encontrada, com quatro trabalhos selecionados. Os autores recomendam estudo prospectivo com amostra calculada corretamente.

**Conclusões** - A tentativa de diminuir a dose do sulfato de magnésio para tratar a eclâmpسيا ou a pré-eclâmpسيا grave, ainda não está aceita por três razões: amostras pequenas mesmo em ensaios bem conduzidos; mais de 90%

---

<sup>1</sup> Aluna de Graduação da Faculdade de Medicina da UNIFESO – [taciarruda@gmail.com](mailto:taciarruda@gmail.com) 2. Professor Titular da Faculdade de Medicina da UNIFESO - [marcusav@globocom](mailto:marcusav@globocom)

realizados em só um país: a Índia; falta de ensaio prospectivo, randomizado e amostra correta.

## **ABSTRACT**

**Background** - Hypertensive disorders of gestation lead to social impact and high medical cost. This work addresses the prophylaxis and treatment of convulsions with magnesium sulfate. Although it saves lives, it has toxic potential, with a risk of maternal death. The schedules used involve 24 hours of sulphate intravenously and muscular. **Aims**- This review compares efficacy and safety of the single dose of sulfate, with schemes already used. Thought is little toxicity, simplicity and low cost. **Methods** - carried out revision in the traditional search systems, in articles of the last 5 years, in English, Spanish or Portuguese, with descriptors: magnesium sulphate; Eclampsia, preeclampsia; Hypertension in pregnancy; **Results** - The 2010 Cochrane review found 6 articles based on randomized and controlled trials, and concluded that at that time there was no evidence regarding safety and efficacy of the single starting dose compared with established 24-hour regimens. From this publication to the present appeared articles in one country: India. Some did not randomize, including placebo. Articles always with small samples A different approach was found to reduce the dose of sulfate in the maintenance dose. A single systematic review was found, with four papers selected. The authors recommend a prospective study with a correctly calculated sample. **Conclusions**: An attempt to lower the dose of magnesium sulfate to treat eclampsia or severe preeclampsia is not yet accepted for three reasons: small samples even in well-conducted trials; More than 90% in one country: India; Lack of prospective, randomized trial and correct sample.

## **INTRODUÇÃO**

As desordens hipertensivas, representam número significativo de causas de morbiletalidade materna, assim como alto custo médico e impacto social. Complicam de 5 a 10% das gestações, e mesmo não levando ao óbito, podem deixar sequelas graves, além de serem responsáveis por alta taxa de mortalidade perinatal (1 - 2)

Editorial marcante foi publicado por Duley em 2009<sup>(3)</sup> e permanece importante até hoje. A autora chamou a atenção que a cada ano, mais de quinhentas mil mulheres morrem durante a gestação no mundo, desrespeitando

claramente a Declaração dos Direitos Humanos. Cerca de 99% destas mortes ocorre no mundo subdesenvolvido ou em desenvolvimento, e a principal causa é a pré-eclâmpsia/eclâmpsia. De lá para cá nada mudou.

Algumas premissas devem ser perseguidas para que estas taxas sejam controladas com presteza e segurança: <sup>(4)</sup>

- Diagnóstico das pacientes sob risco e diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia (PE);
- Classificação da forma clínica e identificação da gravidade com ênfase nos sintomas maternos;
- Avaliação laboratorial materna;
- Avaliação da insuficiência placentária e vitalidade fetal;
- Tratamento da hipertensão;

### **Profilaxia e tratamento de convulsões com Sulfato de Magnésio (SMg) quando indicado;**

Indução de maturidade fetal antes da interrupção da gravidez. Não postergar a interrupção da gravidez quando necessária;

Cuidados intensivos nas formas graves – síndrome HELLP e eclâmpsia e na presença de critérios de morbidade maternal grave;

Cuidados puerperais, planejamento familiar e aconselhamento reprodutivo.

Este trabalho cuidará de uma delas: o uso do sulfato de magnésio, que sob o ponto de vista terapêutico, é a que mais contribui para diminuição da mortalidade materna e perinatal. <sup>(5)</sup>

O mecanismo de ação do SMg inclui ações tanto centrais quanto periféricas. Como principal ação central, bloqueia um importante subtipo de receptor de canal do glutamato (N-metil-D-aspartato) responsável por vasodilatação cerebral. A ação periférica bloqueia os canais de cálcio vasculares, não permitindo que o íon passe para o meio intracelular e assim reduzindo a irritação neuromuscular na junção. <sup>(6)</sup>

Um aspecto interessante é a farmacocinética do SMg nas suas duas formas de administração: intramuscular e endovenosa. Salinger et al. <sup>(7)</sup> avaliaram a biodisponibilidade do magnésio nas duas formas, e a conclusão foi que na via intramuscular ( maior quantidade do íon ) a concentração plasmática é maior, mas logo se equipara à infusão venosa contínua no decorrer das 24

horas dos esquemas que somente usam a via endovenosa. Os autores concluem que a via de administração não interfere no risco de intoxicação.

Embora o sulfato de magnésio seja uma droga salva-vidas para o tratamento da eclâmpsia, é potencialmente tóxico, ocasionando ocasionalmente a morte materna. Infelizmente, o nível mínimo sérico do magnésio nunca é explorado rigorosamente. Isso levou a uma visão do seu nível terapêutico efetivo (2,0-3,5 mmol / l) Os dois regimes de uso mais comum, ou seja, Pritchard e Zuspan, administram 39 e 28 g de sulfato de magnésio, respectivamente, nas primeiras 24 horas, e produzem eficiência comparável, com menor nível sérico de magnésio no regime de Zuspan. Curiosamente, a revisão do índice demonstrou claramente que, em ambos os regimes, os níveis de magnésio no soro estavam abaixo da chamada janela terapêutica e mesmo assim apresentavam efetividade. <sup>(8)</sup>

Por anos, o sulfato de magnésio tem sido a droga de escolha para o manejo de pacientes com PE severa e eclâmpsia, com a eficácia ratificada pelo ensaio clínico randomizado com placebo que ficou conhecido como “*Magpie Trial*”. <sup>(1)</sup> Neste trabalho desenhado pela *Oxford University*, o SMg foi comparado com fenantoína e diazepínicos, e os desfechos propostos pelo ensaio foram claramente favoráveis ao SMg.

Recentemente, Shields et al. <sup>(9)</sup> avaliaram 23 hospitais nos Estados Unidos, onde um protocolo para pacientes com pressão arterial acima de 160/110 mmHg, recomendava um anti-hipertensivo e o sulfato de magnésio, ambos por via venosa. Os autores testaram a aceitação pela equipe de saúde deste procedimento, e entre julho de 2015 e julho de 2016, aconteceram 1520 casos de pré-eclâmpsia grave. No início a aceitação deste protocolo foi de 50%, mas ao fim do período de estudo chegou a 90%. Os desfechos estudados mostraram uma queda de 43% no número de eclâmpsias, e uma queda de 17% na morbidade materna. Os autores concluíram que essa associação está amplamente aceita pela comunidade médica.

Tradicionalmente sempre se utilizou um esquema terapêutico que envolve 24 horas de SMg, com a proposição de algumas formas de administração. A primeira proposta foi o de Pritchard associou a via venosa ( dose de ataque ) com a intramuscular ( dose de manutenção ). Mas tendo em vista a dor e risco de infecção no local da punção intramuscular, apareceram outros esquemas

como de Zuspan e Sibai. A diferença está na via de administração do SMG, pois estes últimos, só utilizam a via venosa. (10)

## **OBJETIVOS**

### **2.1. Primário**

Uma revisão bibliográfica com a finalidade de comparar a eficácia e segurança do uso de dose única de sulfato de magnésio no manejo da pré-eclâmpsia e eclâmpsia, em comparação aos esquemas classicamente já utilizados.

### **2.2. Secundários**

Propor uma mudança de conduta nos casos de PE grave, caso esta mudança seja efetiva, pensando na diminuição da toxicidade, simplicidade e baixo custo para o Sistema de Saúde em nosso país.

## **MÉTODOS**

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e Periódicos CAPES, em artigos dos últimos 5 anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: *sulfato de magnésio; eclâmpsia, pré-eclâmpsia; hypertension in pregnancy;*

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem com ensaios clínicos que abordavam a comparação entre os principais esquemas da utilização do sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia/eclâmpsia, padronizados na maioria dos serviços de obstetrícia do Brasil e do mundo, com uma nova proposta de redução do risco de toxicidade, com a administração da primeira dose de ataque de qualquer dos esquemas, sem a continuidade por 24 horas.

## **RESULTADOS**

Nossa revisão sobre a utilização de dose única de SMg para prevenir eclâmpsia nos casos graves de PE, apesar de tentar resgatar publicações atuais, não pode deixar de citar a revisão Cochrane de 2010<sup>(11)</sup> que encontrou 6 artigos baseados em ensaios randomizados e controlados, que concluiu que naquele momento não haviam evidências seguras na segurança e efetividade da dose inicial única sobre os regimes já estabelecidos de 24 horas.

A revisão sobre a utilização de dose inicial única de SMg para prevenir a eclâmpsia nos casos de PE grave, começa com ensaio de Bemalgi & Kanwal<sup>(1)</sup> que estudaram 100 pacientes com critérios fechados de PE severa. Divididas, randomicamente, em dois grupos de 50 pacientes, o primeiro grupo recebeu 4

gramas de SMg diluídas em 10mL de solução salina por via venosa, enquanto o outro grupo não recebeu o sulfato. As pacientes foram monitorizadas até dois dias de puerpério, e os resultados foram os seguintes: em ambos os grupos aconteceram 2 casos de hemorragia pós-parto; uma paciente caminhou para a eclâmpsia no grupo tratado e sete no não tratado, 8 recém-natos foram para unidade terciária no grupo tratado e 13 no não tratado.

Em seguida citamos revisão sistemática de Pratt et al <sup>(10)</sup> que abordou os artigos publicados sem a preocupação de randomização. Os estudos eleitos para esta revisão foram estudos de coorte, ensaios clínicos, ensaios *quasi*-randomizados, estudos caso-controle, com qualquer regime de administração, em qualquer momento da gestação, sendo excluídos os que apresentavam randomização adequada, ou não tinham grupo controle.

A revisão chegou a 248 estudos potencialmente relevantes, mas apenas quatro foram incluídos na revisão. Estes trabalhos envolveram 899 pacientes, sendo que dois incluíram eclâmpsias, um com pré-eclâmpsia grave e um com as duas formas clínicas. Todos eles usaram o esquema de Pritchard, mas cada um deles adotou uma dosagem diferente como dose única inicial. Os resultados não mostraram nenhuma diferença significativa entre os dois esquemas, quando os desfechos morte materna, convulsão, morte perinatal, morbidade materna e taxa de cesarianas foram comparados.

Em outro ensaio clínico realizado por Ranganna et al. <sup>(12)</sup> 100 pacientes com critérios bem definidos de pré-eclâmpsia grave foram randomizadas. Todas as pacientes receberam a dose inicial de 4 gramas de SMg via venosa associada a 8 gramas em solução a 50% por via intramuscular. Um grupo recebeu somente esta dose, enquanto outro grupo continuou recebendo 4 gramas ( 50% ) de 4 em 4 horas até completar 24 horas ( esquema de Zuspan ). Todas as pacientes receberam um anti-hipertensivo. A conclusão dos autores foi que os desfechos foram semelhantes, portanto poderíamos usar somente a dose inicial, saindo dos riscos de toxicidade e com melhor resultado perinatal.

Meenakshi & Devarmani <sup>(13)</sup> testaram a dose única como tratamento, sempre com a intenção de evitar a toxicidade e a absorção pelo feto. Estudaram 100 pacientes com eclâmpsia e administraram dose de 4g a 20% (endovenoso) e 10g intramuscular, procurando como desfechos: toxicidade, controle e evitar convulsões e bem-estar materno e neonatal. Esta abordagem foi comparada

com outras formas de utilização do sulfato por 24 horas, e a taxa de repetição de convulsões foi de 9% (igual aos demais regimes terapêuticos). Neste grupo estudo a mortalidade materna foi de 3% e perinatal de 29%.. Os autores concluem que para se evitar regimes com maior risco de intoxicação, podemos lançar mão da dose única.

Uma nova abordagem foi feita por Dasgupta et al. ( <sup>14</sup> ) e publicada em 2015, que também compararam a dose única de ataque com o esquema de Pritchard. Durante 2 anos, de forma randomizada, com gestantes com mais de 34 semanas. O primeiro grupo com 150 pacientes, recebeu a dose inicial do esquema de Pritchard, enquanto o segundo grupo ( 350 pacientes ) completou o esquema fechando as 24 horas de tratamento com SMg. Os resultados mostraram que em relação aos desfechos recorrências de convulsões, edema agudo de pulmão, mortalidade materna, número de cesarianas e hemorragia pós-parto os dois grupos apresentaram as mesmas incidências. Como era de se esperar a diferença de toxicidade pelo sulfato, foi favorável ao primeiro grupo, sendo que estas gestantes retornaram mais rapidamente ao lar. Além disso os resultados perinatais foram semelhantes, e os autores concluíram que a dose única de SMg é mais custo-efetiva que o esquema completo da droga, permitindo que esta proposta possa ser adotada em países com maiores dificuldades financeiras.

O objetivo do trabalho Saha et al. ( <sup>15</sup> ) foi comparar a segurança e eficácia da baixa dose de SMg intramuscular (4 g endovenosa e 10g intramuscular - regime de Dhaka), com o esquema intravenoso (regime de Zuspan) para a prevenção da eclâmpsia e comparar a concentração sérica de magnésio. A metodologia elegeu 41 pacientes com eclâmpsia, que randomizados, foram divididos em dois grupos: as pacientes do grupo I receberam IV MgSO<sub>4</sub> de acordo com o regime de Zuspan, enquanto os pacientes do grupo II receberam MgSO<sub>4</sub> intramuscular (IM) de acordo com o regime de Dhaka. O nível de MgSo<sub>4</sub> no soro foi medido. Os resultados maternos e fetais foram comparados entre os grupos. Os resultados mostraram que a dose total média de sulfato necessária para o tratamento da eclampsia foi maior no grupo I comparado ao grupo II (32 ± 6,8 g versus 25,4 ± 8,8 g, respectivamente, com p<0,5).

No entanto não houve diferença significativa na recorrência da convulsão. Um número significativamente maior de bebês com APGAR baixo no grupo I.

Todos os resultados maternos e fetais foram comparáveis entre os grupos. Conclusões: Um regime de IM de baixa dose (regime de Dhaka) é igualmente eficaz e seguro em comparação com regime de Zuspan para o controle e prevenção de convulsões em pacientes com eclampsia.

Uma outra abordagem diferente com as formas convencionais, que foi encontrada na literatura foi a diminuição da dose do SMg na dose de manutenção. Um exemplo é o trabalho de Bhattacharjee et al. ( 16 ) que compararam o esquema de Pritchard com um esquema que se iniciava com uma dose venosa de 4 gramas, mas seguia-se de 0,75 g /hora na infusão contínua por 24 horas ( metade da dose habitual ). Os resultados em 144 pacientes com eclâmpsia, randomizadas em dois grupos, mostrou efetividade semelhante para o desfecho repetição de crise convulsiva.

Joshi & Veerendrakumar ( 6 ) entre 2003 e 2007 trataram 513 pacientes com quadro de eclâmpsia: 4 g a 50% intravenoso ( diluídos de 20 mL de soro ) somados a 4 g a 50% intramuscular. Os resultados foram comparados com vários outros regimes, inclusive com a hidantoína. Não houve randomização, e as séries de casos não foram contemporâneas. Os resultados mostraram recorrência de 9,6%, nenhuma delas precisou de gluconato de cálcio. 17 mulheres morreram ( 3,3% ) superando as taxas dos estudos que serviram de comparação para os autores. Os autores não explicam estes números, mas mantem esta opinião: em países pobres somente a dose inicial é suficiente.....

Com a finalidade de realizar uma revisão sistemática bem conduzida, Gordon et al. ( 17 ) no Canadá, encontraram nos principais sistemas de busca disponíveis, 753 artigos sobre o tema, mas somente 26 apresentaram um controle randomizado ou estudos observacionais bem conduzidos. Em quatro estudos não houve diferença de recorrência entre a dose única e o esquema completo ( Pritchard ou Zuspan ). Os autores concluem que provavelmente a dose pode ser diminuída, mas qual seria esta dose ideal necessita de estudos mais aprofundados.

Com enfoque metodológico mais adequado, e com amostra um pouco maior que os demais trabalhos abordados na revisão sistemática a pouco referida, Talukdar et al. ( 18 ) observaram 200 pacientes com critérios clássicos de pré-eclâmpsia grave que foram randomicamente alocadas em dois grupos: 1º grupo que recebeu a dose inicial do SMg e completou as 24 horas de

complementação do esquema de Pritchard; 2º grupo com pacientes que usaram somente a dose inicial de ataque. Todas as pacientes foram criteriosamente monitorizadas.

Os resultados revelaram que no grupo controle aconteceram 3 convulsões, e no grupo estudo nenhuma eclâmpsia. No grupo controle aconteceram 10 episódios de descontinuação do fármaco por oligúria e diminuição do reflexo patelar. No grupo estudo nenhum caso. No apareceram diferenças em outros desfechos maternos e perinatais entre os dois grupos. Os autores defendem a diminuição da dose do SMg na pré-eclâmpsia grave.

Guardando o respeito ao método de pesquisa adequado, Nautiyal et al (19) estudaram somente os casos de eclâmpsia, e com 60 pacientes divididas em dois grupos randomicamente selecionados, compararam a dose de ataque única com o esquema completo de Pritchard, e os resultados também não apresentaram diferença significativa para os dois grupos: novas convulsões e morte materna, além de apresenta 10% da toxicidade que aconteceu nas pacientes submetidas ao esquema completo.

Quando aceitamos que a crise convulsiva pode se iniciar no puerpério, precisamos estudar o melhor esquema para utilizar como conduta. El-Khayat et al. (20) em ensaio randomizado e duplo mascaramento com 240 mulheres com pré-eclâmpsia grave, publicaram seus resultados no Egito. As pacientes foram divididas em três grupos de 80 pacientes: 1º grupo com somente a dose de ataque de qualquer esquema; 2º grupo com 12 horas de manutenção após a dose de ataque; 3º grupo com o esquema escolhido durante 24 horas. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os três grupos quanto a presença de convulsões, síndrome HELLP, internação em Unidade Intensiva Materna. A única diferença anotada, e até certo ponto esperada, é o crescente aparecimento do “*flushing*” ( rubor de pele) na medida em que mantemos mais tempo a infusão do sulfato. Os autores admitem que a dose única é promissora, mas são claros em pedir amostras prospectivas randomizadas maiores.

## **DISCUSSÃO**

A distribuição do volume, e conseqüentemente a concentração sérica de um fármaco dependem do peso materno em Obstetrícia. Este peso é menor, em média, nos países em desenvolvimento em comparação com os países

desenvolvidos (45 versus 65 kg, respectivamente). Atualmente, em muitos países de baixo recursos com menor peso materno médio, baixa dose de sulfato de magnésio (uma dose total de 20,5-22,5 g nas primeiras 24 horas) foram testadas, com baixa letalidade e menor recorrência de convulsões. A dose total média de sulfato de magnésio administrada por paciente foi significativamente menor em comparação com o regime de Pritchard (40,0 contra 23,9 g,  $P < 0,001$ ).

Os dados farmacocinéticos com regime de baixa dose utilizado na Índia e em Bangladesh ( 8 ) demonstraram que nível mais baixo de magnésio (aproximadamente 1,4 mmol / l) foi adequado para controlar convulsões maternas. No entanto, é alarmante que a ausência do reflexo patelar, um sinal precoce de toxicidade de magnésio, também tenha sido observado com um nível médio de 1,37 mmol / l (faixa de 1,23-1,56 mmol / l). Assim, em países de recursos baixos, que contribuem com um grande fardo da eclampsia, houve uma relação entre o nível do fármaco e o aparecimento de toxicidade clínica, mesmo com um regime de magnésio de baixa dose. Portanto, os clínicos devem permanecer vigilantes.

Em conclusão, a evidência farmacocinética atual sugere que, segundo os revisores, o nível terapêutico de sulfato de magnésio para o controle de convulsões é muito menor do que o sugerido em estudos iniciais. Esta hipótese, no entanto, exige rigorosa exploração com ensaios controlados. ( 8 )

A proposta de mudança de protocolo parece estar incipiente na sua comprovação de eficácia. Alguns ensaios são claramente incorretos, como o de Bembalgi & Kanwal, que usou como grupo controle não utilizar SMg. Trata-se de atitude não ética, e com vários erros de interpretação, pois o grupo sem a droga, certamente sempre apresentará desfechos ruins.

Outro trabalho ( 10 ) não se preocupou com a randomização na escolha dos artigos para a revisão sistemática, o que é uma crítica importante. Além do mais os ensaios selecionados tinham doses de SMg completamente diferentes na dose única inicial, o que prejudica bastante a interpretação da eficácia. Os resultados foram semelhantes em todos os desfechos escolhidos, mas o artigo não merece a consideração necessária para se considerar a dose única como substituta dos esquemas de 24 horas.

Outro trabalho que defendeu a dose única do SMg, foi publicado por

Devarmani & Harval<sup>(13)</sup>, mas novamente sem randomização descrita no ensaio, e com amostra pequena. A possibilidade da escolha de pacientes com viés importante não nos permite aceitar os resultados do trabalho.

Novamente apareceu recentemente artigo de Saha et al. (15) que defendeu o uso da dose única, mas com amostra de 2015 casos. Mesmo que o ensaio tenha sido metodologicamente adequado, o número de pacientes ainda nos permite pensar no acaso em seus resultados.

Mesmo que a amostra de Joshi & Veerendrakumar<sup>(6)</sup> seja bem mais significativa, novamente foi uma série de casos para uma comparação somente histórica com outros trabalhos. O controle não foi feito e os momentos das séries foram completamente diferentes, sem nenhuma preocupação em homogeneizar as amostras.

O ensaio que mais nos impressionou foi o acima descrito de Talukdar et al. (18) pois os resultados foram expressivos, pois o desenho do estudo foi adequado e a amostra não foi tão pequena como nos anteriores. Por este estudo podemos diminuir a dose do sulfato, sem prejuízo nos resultados, e com vantagens nos efeitos colaterais.

Os trabalhos descritos no capítulo de resultados, que Disgupta et al. (14) e de Nautiyal et al (19) corroboram estes resultados, ambos com metodologia adequada. O primeiro tem amostra compatível com a prevalência da complicação obstétrica, mas o segundo peca no pequeno número de casos. Uma nova revisão sistemática, nos moldes de Duley citada no início deste trabalho, talvez nos leve um resultados mais significativo.

Uma questão que podemos admitir como bem importante, é a utilização da dose única para prevenir convulsões no puerpério. O trabalho bem desenhado de El-Khayat et al (20) já descrito, nos permite pensar desta forma. Mesmo com pequena amostra, devemos lembrar que já não temos mais o feto, e principalmente a placenta, elemento importante na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. A lógica de que uma dose menor pode ser suficiente é bastante forte. Aguardemos, como pedem os autores, ensaios com maiores amostras para ratificar esta idéia.

## **CONCLUSÕES**

A tentativa de diminuir a dose do sulfato de magnésio para tratar a eclâmpsia, ou evitar seu aparecimento nas pacientes com pré-eclâmpsia grave,

ainda não está muito bem definida por três razões:

- As amostras dos ensaios que merecem credibilidade ainda são pequenas;
- Mais de 90% dos ensaios foram realizados em um só país: a Índia
- Falta ainda um ensaio prospectivo, randomizado e com amostra bem calculada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bembalgi S, Kanwal P. Use of single dose prophylactic magnesium sulfate in severe preeclampsia in preventing seizures. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016;5(7):2261-3.
2. Ministério da Saúde ( BR ), Secretaria de Atenção à Saúde: Manual técnico do Ministério da Saúde, Gestação de Alto Risco. Brasília: Ministério da Saúde, 5<sup>a</sup> ed. 2010.
3. Duley L. The global impact of preeclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
4. Peret FJA, Santos MCV, Rio SMP. Pr -eclâmpsia. Funda o Hospitalar do Estado de Minas Gerais {Internet}.2013. Disponível em: [www.fhemig.mg.gov.br](http://www.fhemig.mg.gov.br).
5. Secretaria de Saúde de Minas Gerais, Funda o Hospitalar do Estado de Minas Gerais: Diretrizes Clínicas, Protocolos clínicos, Pr -eclâmpsia: revisão, 2013.
6. Joshi SD & Veerendrakumar CM. Single dose mgso4 Regimen for eclampsia-a safe motherhood initiative. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(5):868-72.
7. Salinger DH, Mundle S, Regi A, Bracken H, Winikoff B, Vicini P et al. Magnesium sulfate for prevention of eclampsia: are intramuscular and intravenous regimens equivalent? A population pharmacokinetic study. *Br J Obstet Gynecol.* 2013;120(7):894-900.
8. Jana N, Barik S, Arora N, Tripathi SK. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulfate in women with pre-eclampsia and eclampsia: a systematic review Clinical pharmacokinetics of low-dose magnesium sulphate regimens for eclampsia in low-resource countries: does it matter? *Br J Obstet Gynecol.* 2016;123(3):2227-8.
9. Shields LE, Wiesner S, Klein C, Pelletreau B, Hedriana HL. Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):415.e1-415.e5.
10. Pratt JJ, Niedle PS, Vogel JP, Oladapo OT, Bohem M, Tun alp O et al. Alternative regimens of magnesium sulfate for treatment of preeclampsia and eclampsia: a systematic review of non-randomized studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95:144-56.
11. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulfate regimens for the women with preeclampsia and eclampsia. *Cochrane Database Review Syst Rev.* 2010;2010:CD000128.

12. Ranganna H, Saha SC, Thami MR, Kumar P. Prophylactic magnesium sulfate in severe preeclampsia- Loading dose only vs. Conventional 24 hours therapy of modified Pritchard's regime- A raddomised trial. IOSR J of Pharm. 2014;4(6):39-47.
13. Devarmani MS, Harwal N. Efficacy of single loading dose of magnesium sulfate in eclampsia. J Evolut Med Dent Scienc. 2013;2(8):954-8.
14. Dasgupta S, Sarkhel A, Jain A. Single loading dose of magnesium sulfate in severe preeclampsia and eclampsia-is it effective? A randomized prospectiva study. *Obstet Gynecol Intern J.* 2015;2(6):00059.DOI:10.15406/0gij.2015.02.00059
15. Saha PK, Jasbinder PG, Shalija Kataria RT, Saha L. Safety and efficacy of low dose intramuscular magnesium sulphate (MgSO<sub>4</sub>) compared to intravenous regimen for treatment of eclampsia. J Obstet Gynecol Res. 2017: doi:10.1111/jog 13424.
16. Bhattacharjee N, Saha SP, Ganguly RP, Patra KK, Dhali B, Das N et al. A randomised comparative study between low dose intravenous magnesium sulfate and standard intramuscular regimen for treatment of eclampsia. J Obstet Gynecol. 2011;31(4):298-03.
17. Gordon R, Magee LA, Payne B, Firoz T, Sawchuck D, Tu D et al. Magnesium sulfate for the management of preeclampsia and eclampsia in low and middle income countries: a systematic review of tested dosing regimens. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(2):154-63.
18. Taludkar RK, Gharphalla D, Pegu Z. Comparative study of loading dose of magnesium sulfate versus standard regime for prophylaxis of severe pre-eclampsia. Sch J App Med Sci. 2015;3(&D):2683-87.
19. Nautiyal R, Srivastava A, Chauhan N, Nautiyal HK. Feasibility of low magnesium sulfate for eclampsia – a randomized study. Indian J Obstet Gynecol Reserch. 2016;3(2):121-5.
20. El-Khayat W, Atef A, Abdelatty S, El-Semary A. A novel protocol for postpartum magnesium sulfate in severe pre-eclampsia: a randomized controlled pilot trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(1):154-8.

# COMPLICAÇÕES DE UM DIAGNÓSTICO TARDIO DE APENDICITE

## COMPLICATIONS OF A LATE DIAGNOSIS OF APPENDICITIS

---

*Raíssa P. Francino<sup>1</sup>; Luís Filipe S. Figueiredo<sup>2</sup>*

---

Descritores: Apendicite; Complicações; perfuração de apendicite; Revisão;  
Keywords: appendicitis; complications; Appendicitis ruptured; Review.

### RESUMO

**Introdução** - Desde a descoberta da apendicite por McBurney há mais de 100 anos, foi proposto que a apendicectomia deveria ser realizada o mais precoce possível. Partindo desse princípio, o diagnóstico também deve ser precoce, e, quando tardio, pode estar relacionado a um maior número de complicações e dias de internação hospitalar. **Objetivos** – Evidenciar a relação entre diagnóstico tardio da apendicite e suas complicações, além de demonstrar a importância do diagnóstico precoce e correto da dor abdominal; com destaque em apendicite e o melhor momento para a intervenção. **Método** - pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores Appendicitis; Appendicitis Ruptured; Complications; Aceitos artigos de revisão em todas as línguas e com critério de tempo nos últimos 10 anos (começando por 2006). **Resultados** – foram selecionados 20 artigos e 2 livros para revisão, sendo que a maioria recomenda diagnóstico e intervenções precoces (até 24 horas) evitando complicações e tempo maior de internação desses pacientes. **Conclusões** - As características iniciais da apendicite são enganosas e a avaliação ainda é um desafio. Existem diversos fatores que dificultam o diagnóstico e por isso, o exame físico completo é extremamente importante na suspeição dessa enfermidade – primeiro passo para o êxito. O diagnóstico e intervenção devem ser precoces (em até 36 horas) respeitando as limitações da equipe e estrutura hospitalar, evitando complicações e tempo maior de internação nos hospitais.

### ABSTRACT

**Introduction** - Since the discovery of appendicitis by McBurney more than 100

---

<sup>1</sup> Aluna do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - [raissa.francino@hotmail.com](mailto:raissa.francino@hotmail.com);

<sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina do UNIFESO.

years ago, an appendectomy should be performed as early as possible. Based on this principle, its diagnosis should also be postulated and when late may be related to a greater number of complications and days of hospital stay. **Objectives** - To demonstrate the relationship between late diagnosis of appendicitis and its complications. In addition, they demonstrate an importance of the previous and correct diagnosis of abdominal pain, emphasizing appendicitis, and the best time for intervention. **Method** - research in the main sites regarding Medicine, using as descriptors Appendicitis; Ruptable Appendices; Complications; Accepted review articles in all languages with the time criterion in the last 10 years (beginning in 2006). **Results** - 20 articles and 2 books were selected for review, with the majority recommending early diagnosis and interventions (up to 36 hours), avoiding complications and longer hospitalization time. **Conclusions** - The initial characteristics of appendicitis are misleading and assessment is still a challenge. There are several factors that make it difficult to diagnose it and so the complete physical examination is extremely important to raise hypotheses regarding the illness - the first step to success. The diagnosis and indication should be notified by people in advance (within 24 hours) respecting the limitations of the hospital staff and structure, avoiding complications and longer hospitalization time.

## INTRODUÇÃO

A apendicite é a causa mais comum de abdome agudo não relacionado ao trauma, principalmente em jovens masculinos entre 10-30 anos.<sup>1,2</sup> Os gastos públicos no estado do Rio de Janeiro que envolvem os cuidados com o paciente com dor abdominal – principal sintoma da apendicite - são de R\$ 869.112,23 e no Brasil de R\$ 31.699.999,49.<sup>3</sup>

Caracteriza-se pela inflamação do apêndice localizado na parede postero-medial do ceco e, por conseguinte, compreendida como um tipo de abdome agudo inflamatório.<sup>1,5,6</sup> Sua fisiopatologia envolve primeiramente obstrução da luz apendicular, que pode evoluir para a perfuração do órgão e peritonite difusa.<sup>1,4-6</sup>

Como todo abdome agudo, a principal queixa do paciente é a dor que pode vir acompanhada de outros sintomas inflamatórios, além de sinais clássicos durante o exame físico.<sup>1,6</sup>

O diagnóstico inicial dessa afecção é essencialmente clínico e só

necessita de exames complementares em alguns casos ou na dúvida diagnóstica. Os extremos de idade, sexo feminino, gravidez, vasta quantidade de diagnósticos diferenciais, atendimento inicial pelo plantonista clínico e a indisponibilidade de cirurgiões em unidades de pronto-atendimento são algumas situações que podem dificultar a qualificação da doença.<sup>1,4-10</sup>

O tratamento é cirúrgico e a abordagem vai de acordo com as comorbidades dos pacientes e tempo de evolução da doença. As complicações são mais graves quanto maior o tempo de evolução, daí a importância do diagnóstico precoce.<sup>1,4,11-13</sup>

O presente trabalho se justifica, portanto, no fato de que a apendicite é causa comum de dor abdominal e que o diagnóstico precoce interfere consideravelmente na evolução da doença, evitando complicações e cirurgias desnecessárias nos pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **Primário**

Evidenciar a relação entre diagnóstico tardio da apendicite e suas complicações.

### **Secundários**

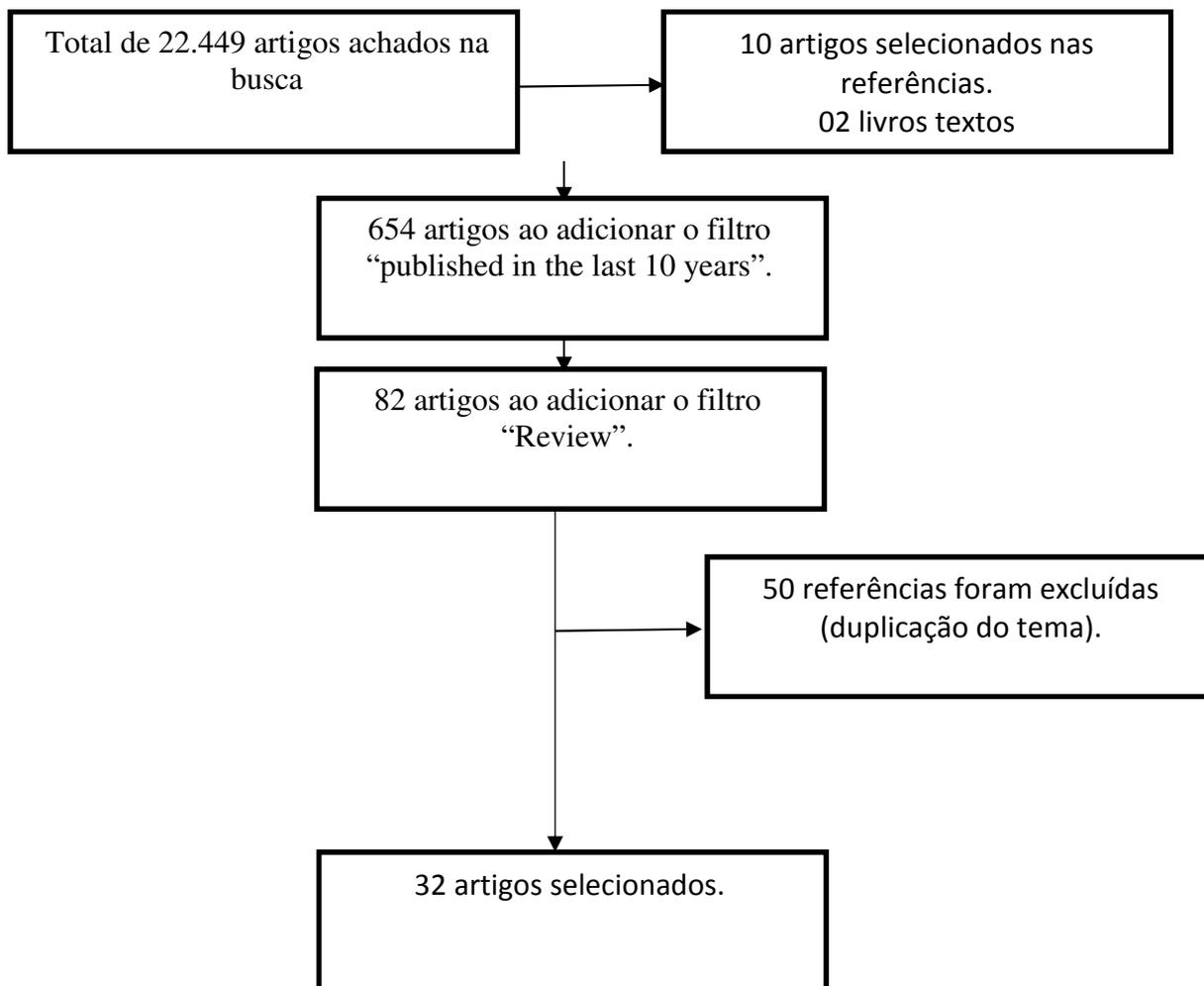
Demonstrar a importância do diagnóstico precoce e correto da dor abdominal, com destaque em apendicite e o melhor momento para a intervenção.

## **MÉTODOS**

Foi realizada uma estratégia de busca, na qual se utilizou termos oficiais identificados primeiramente nos Descritores em Ciências da Saúde disponíveis em ([www.decs.bvs.br](http://www.decs.bvs.br)). Estes foram: Appendicitis ou Ruptured Appendicitis ou Appendicitis, Ruptured ou Perforated Appendicitis ou Appendicitis, Perforated e complications.

Obteve-se um total de 22.449 artigos. Ao adicionar o filtro “published in the last 10 years” (de 2006 a 2016) destacaram-se 642 artigos e com o filtro “Review”, restaram-se 70 para avaliação. 50 referências foram excluídas (duplicação do tema) e por fim, 20 artigos foram selecionados.

Os 10 artigos restantes foram retirados das referências desses artigos supracitados, além de 2 livros da biblioteca central da UNIFESO.



## DISCUSSÃO

A apendicite é a emergência abdominal mais comum nas unidades de pronto atendimento. A faixa etária mais acometida é entre 10 e 20 anos, apesar de nenhuma estar isenta, e a relação do sexo masculino e feminino é de 1,4:1.<sup>1,12-15</sup> Caracteriza-se basicamente pela inflamação do apêndice – de 8-10 cm de diâmetro - localizado na parede postero-medial do ceco. Desde a descoberta por McBurney, há mais de 100 anos, assumiu-se que quanto antes a apendicectomia fosse realizada, maiores os benefícios.<sup>1,15</sup>

Sua fisiopatologia envolve obstrução da luz apendicular (causada principalmente por fecalitos e hiperplasia linfoide), que evolui para obstrução em alça fechada e acúmulo de secreção intraluminal. Há proliferação por gram negativos, diminuição do suprimento arterial com isquemia e necrose, podendo evoluir para perfuração do órgão após 48 horas de evolução. Esta, por sua vez, pode ser contida por um abscesso periapendicular, geralmente nos jovens

competentes, ou evoluir com peritonite difusa, principalmente nos idosos e imuno-comprometidos.<sup>1,13</sup>

A apendicite é um tipo de abdome agudo inflamatório definido como dor abdominal de aparecimento súbito, inesperado e intensidade variável, associada a sinais sistêmicos com duração em torno de uma semana.<sup>1,6,8</sup>

A clínica compreende a dor do tipo migratória, ou seja, que tem início na região periumbilical ou epigástrica mal definida por 24 horas, devido ao acometimento do peritônio visceral e depois passa a se localizar no quadrante inferior direito do abdome, pelo envolvimento do peritônio parietal. A dor localiza-se mais especificamente no ponto de McBurney (terço inferior de uma linha traçada entre a crista ilíaca superior e cicatriz umbilical), podendo ser acompanhada de distúrbios gastrointestinais. A disenteria pode acontecer na fase inicial, apesar da maioria desenvolver íleo adinâmico e constipação com ausência de movimentos peristálticos. Além de anorexia, náuseas e vômitos.<sup>1,6,7,15</sup>

Os sinais clássicos da apendicite são principalmente:

- Blumberg (dor à descompressão brusca do abdome);
- Rovsing (dor na fosse ilíaca direita diante da compressão da fossa ilíaca esquerda);
- Dunphy (dor ao tossir);
- Lenander (temperatura retal maior em 1 grau quando comparada a axilar);
- Lapinsky (dor durante elevação do membro inferior);
- Obturador (dor hipogástrica durante rotação interna da coxa direita flexionada);
- Íleo Psoas (extensão e abdução do membro com paciente em decúbito lateral esquerdo);
- Aaron (dor em epigastro diante de compressão da fossa ilíaca direita);
- Markel (dor na descida rápida do calcanhar).<sup>1,7</sup>

O diagnóstico inicial dessa afecção é essencialmente clínico. Na anamnese é importante a identificação da localização da dor, início, irradiação, associação com alimentação e outros sintomas, história menstrual e medicamentosa. O exame físico do abdome conta com sinais vitais, inspeção

em que pode ser observado o plastrão na fossa ilíaca direita (sugestivo de abscesso periapendicular), ausculta da peristalse, percussão e palpação em todos os quadrantes. Pode-se constar no laboratório leucocitose com ou sem desvio para direita e aumento da proteína C reativa. Para os diagnósticos diferenciais, solicita-se a função renal, hepatograma, gasometria, gonadotrofina coriônica, sumário de urina e pesquisa de sangue oculto nas fezes. Na dúvida diagnóstica, podem ser solicitados a rotina radiológica de abdome agudo (abdome com incidência ântero–posterior em decúbito dorsal, ântero–posterior em ortostase, pósterio-anterior de tórax em ortostase) que permite evidenciar apendicolitos, borramento da bainha, escoliose para direita; No idoso, por exemplo, pode-se demandar uma tomografia computadorizada (padrão ouro) que exibirá inflamação periapendicular, espessamento da parede, distensão (diâmetro maior que 7 mm) e até fecalitos. Nas gestantes e crianças, pode-se contar com a ultrassonografia.<sup>1,5-7,9</sup>

Saber et al<sup>16</sup> afirmam que a taxa de erro no diagnóstico de pacientes com dor na fossa ilíaca direita aproxima-se de 40% e o apêndice é normal em aproximadamente 20% dos pacientes submetidos a laparotomia exploradora. Relatam também que o diagnóstico tardio de apendicite é mais provável de ocorrer em pacientes com clínica atípica (com menos dor na fossa ilíaca direita) e/ou exame físico incompleto e/ou receberam somente analgesia. O estudo mostrou que o atraso no diagnóstico de apendicite aguda está associado a uma fase mais avançada da doença e a uma maior morbidade. Deve haver, portanto, uma atenção cuidadosa à história do paciente e exame físico, além da avaliação clínica precoce, ajudando a minimizar a possibilidade de atraso.

Kadhim et al<sup>17</sup> referem que a demora ou a falha no diagnóstico da apendicite é uma das cinco maiores reivindicações de negligência médica no departamento de emergência no Reino Unido, Austrália e Coréia do Sul. Realizaram então, um estudo prospectivo de secção transversal incluindo 308 apendicectomias realizadas em um hospital de ensino de Hilla (Iraque) de janeiro de 2013 a julho de 2015. Considerou-se como atraso no diagnóstico dores com duração maior que 48 horas ou características no ato operatório, como perfuração, apêndice gangrenoso ou abscesso. As razões para o atraso foram divididas em grupos: o primeiro relacionado ao comportamento do paciente (não foi ao médico ou recusou cirurgia) e o segundo, com a avaliação médica. Esta

última foi o principal motivo para o diagnóstico tardio correspondendo a 68% dos casos, enquanto que o comportamento do paciente foi a causa em 32% deles. Outro dado foi que 21% dos casos de demora foi devido a um atraso na chegada ao hospital, sendo a maioria do sexo masculino (69%) que se justifica pela diferença de tolerância à dor quando comparado às mulheres. Nos pacientes com diagnóstico tardio, a duração dos sintomas foi em média 96 horas e no precoce, 29. A diferença no tempo de internação entre esses grupos foi em média dois dias a mais para o diagnóstico tardio. A infecção da ferida cirúrgica foi significativamente alta ( $P < 0,01$ ) com 23 pacientes pertencentes ao grupo de diagnóstico tardio (35%) em comparação com 14 do outro grupo (5,7%). A apendicectomia se realizada com antecedência apresenta uma taxa de mortalidade de 0,8% que aumenta para 5,1% se adiada ou diante de uma perfuração do órgão. Isso mostra que o exame desses pacientes com dor abdominal deve ser melhorado e sempre que puder, realizado por equipe cirúrgica especializada. O artigo ainda recomenda que um programa de melhoria na qualidade desse atendimento reduziria a falta de diagnóstico de apendicite.

Existem alguns fatores que podem dificultar o diagnóstico dessa afecção. Pacientes idosos, por exemplo, podem se apresentar com exame físico aparentemente benigno ou inespecífico, como dor generalizada, distensão abdominal e diminuição do peristaltismo. Por isso, um diagnóstico inicial correto só acontece em 50% dos casos, com taxas maiores de complicações e necessidade dobrada de intervenção cirúrgica quando comparada aos mais jovens.<sup>8</sup>

Outro aspecto que dificulta o diagnóstico e foi comentado por Humes et al<sup>15</sup> é a gestação em que o útero acaba deslocando o apêndice, levando a uma clínica atípica e também dificultando o diagnóstico da apendicite; a emergência não obstétrica mais comum nas grávidas. A mortalidade materna é considerável no último trimestre da gestação ou se houver perfuração do órgão. A fetal aumenta de 1,5% na apendicite não complicada para 20-35% na perfurada, afirmando mais uma vez a importância do diagnóstico precoce na detecção dessa adversidade.

Complementando, Aggenbach et al<sup>18</sup> afirmaram que até o ano de 2015, a abordagem clínica ideal para o manejo de mulheres grávidas suspeitas de apendicite aguda está sujeita a debate. Registros de casos suspeitos de

apendicite em gestantes submetidas à apendicectomia em um hospital holandês entre 1990 e 2010 foram revisados. A apendicite foi verificada histologicamente em 15 das 21 mulheres grávidas, das quais seis foram diagnosticadas com apendicite perfurada. A morbidade materna foi observada em dois casos. Defenderam que a apendicite perfurada e a apendicectomia negativa durante a gravidez estão associadas com alto risco de parto prematuro, recomendando, então, pesar com cautela os riscos de atraso. Orienta-se ainda, que os clínicos considerem a ressonância magnética diante de uma ultrassonografia abdominal inconclusiva ou negativa com o objetivo de melhorar a precisão diagnóstica. Tudo isso para evitar exploração desnecessária e apontar para a intervenção cirúrgica oportuna em mulheres grávidas com suspeita de apendicite.

Como o diagnóstico da apendicite é altamente clínico, há diversos debates em qual seria o examinador ideal diante de um abdome agudo. Quando se comparou um cirurgião com o residente de cirurgia, por exemplo, mostrou-se que os residentes geralmente necessitam de mais exames complementares, expondo o pacientes a mais riscos como contrastes e radiações<sup>4</sup>. Outro questionamento foi realizado por Earley et al<sup>14</sup> que, durante um estudo retrospectivo, analisou os cuidados de 294 casos de apendicite. Equiparando um cirurgião qualificado no modelo de cirurgia de cuidados intensivos (ACVS) - que combina as habilidades de cirurgia de emergência, cuidados cirúrgicos complexos e cirurgia do trauma - com outro cirurgião geral que se encontrava de sobre aviso (modelo tradicional), o trabalho mostrou um tempo menor de 4.1 horas entre consulta e cirurgia quando realizado pelo modelo novo (P 0.05); diminuição no tempo total de 3.9 horas entre chegada na emergência e realização da cirurgia; além de taxas menores de ruptura, outras complicações e tempo de internação (P 0.05). Tudo isso ratificando a idéia da influência do atendente e a evolução da apendicite.

Outra questão que pode tardar a suspeição, são os mais diversos diagnósticos diferenciais que também tem como principal sintoma a dor abdominal. Destaca-se a colecistite aguda que ocorre devido a inflamação da vesícula biliar em que o paciente se apresenta com dor abdominal do tipo cólica biliar. Ou seja, em hipocôndrio direito ou epigastro que irradia para dorso, geralmente com náuseas, vômitos e após alimentação gordurosa, associada a febre leve a moderada. À palpação do hipocôndrio direito observa-se o sinal de

Murphy definido como parada da inspiração profunda. Basta o exame físico para fazer essa diferenciação, já que a localização da dor é diferente. Outra doença que pode ser considerada é a diverticulite que se define como micro ou macropereforações de um divertículo. Essa afecção se apresenta com uma dor de início mais insidioso, que piora ao longo de dias, além do envolvimento de uma região mais extensa do quadrante inferior direito e não só da fossa ilíaca. E ainda, a forma de aparecimento, localização da dor, história de fatores de risco (como constipação crônica) e a tomografia computadorizada podem confirmar o diagnóstico se persistir a dúvida.<sup>1,8</sup>

Deve-se considerar que a posição do apêndice interfere na localização da dor, podendo estar na área retrocecal (75% dos casos) apresentando-se, na maioria das vezes, com sinal de Blumberg negativo devido a proteção do ceco; subcecal ou pélvico (20%) com dor suprapúbica e queixa de polaciúria, que pode levar a um diagnóstico equivocado de cistite; além de pré ou pós-ileal (5%) em que os vômitos e diarreia são mais proeminentes, o que pode ser confundido com gastroenterite. Focando nas causas cirúrgicas, existem ainda abdome agudo obstrutivo, hemorrágico e perfurativo; dentre as causas ginecológicas, destacam-se a gravidez ectópica rota e torção de cisto. Para finalizar, mencionam-se as causas de falso abdome agudo como cetoacidose diabética, anemia falciforme e adenite mesentérica.<sup>15</sup>

O tratamento é basicamente cirúrgico, ou seja, deve-se fazer a apendicectomia videolaparoscópica ou aberta a depender das comorbidades do paciente, do tempo de evolução da doença e suas complicações.<sup>1</sup> E esta intervenção deve ser precoce respeitando as limitações da equipe cirúrgica e recursos hospitalares.<sup>18-21</sup>

Já Clyde et al<sup>19</sup> realizaram um estudo retrospectivo com 1.198 pacientes submetidos a apendicectomia entre agosto de 2002 e maio de 2007. Concluíram que não houve relação entre o tempo de apresentação ou tempo para cirurgia com resultados patológicos, duração da permanência ou complicações sépticas pós-operatórias. Acabaram sugerindo que o resultado está mais relacionado com a gravidade da doença na apresentação e que as taxas de complicações são menores diante de uma cirurgia laparoscópica. Defendem ainda um protocolo de urgência (carácter menos iminente) e não de emergência (intervenção imediata) para o manejo cirúrgico da apendicite. Entretanto, os

próprios autores referem que todas essas apendicectomias foram realizadas em até 12 horas de sintomas e sabe-se que as complicações só começam surgir a partir desse momento, geralmente com 48 horas de evolução. Podendo-se concluir que possivelmente não houve tempo suficiente para que essas complicações se manifestassem nos pacientes estudados.

Ratificando toda essa ideia, Abou-Nukta et al<sup>20</sup> analisaram os registros de 309 pacientes submetidos a apendicectomia entre 2002 e 2004. O grupo inicial compreendeu aqueles com apendicite dentro de 12 horas de evolução e o tardio, com 12 a 24. A média aproximada do tempo entre a apresentação na emergência e a cirurgia foi de 4,7 horas para o grupo inicial e 10,15 para o grupo tardio. Houve vários motivos para o atraso na cirurgia: tempo entre admissão na emergência e consulta cirúrgica, falta de disponibilidade de sala de cirurgia, apresentação atípica da enfermidade e decisão do cirurgião. Acrescentaram que o ideal para o tratamento da apendicite aguda seria a administração intravenosa precoce de antibiótico, hidratação e apendicectomia pela manhã. Essa conduta diminui o uso da equipe de enfermagem, anestésica e cirúrgica, além de menores interrupções da programação regular do mapa cirúrgico. Destacam ainda que cirurgias noturnas com privação do sono causam efeitos negativos no desempenho clínico, no humor e habilidades do cirurgião. Finalmente, a conduta supracitada permite concentrar recursos para emergências que ameaçam a vida, como trauma.

Omundsan et al<sup>21</sup> revisaram 436 apendicectomias retrospectivamente na Nova Zelândia, de junho de 2002 a fevereiro de 2004. Quando comparou-se pacientes que esperaram menos de 12 horas com aqueles com tempo de espera entre 12-24 horas não houve diferença significativa em complicações ou tempo de duração da internação. Já aqueles com espera maior que 24 horas apresentavam mais abscessos ( $P = 0,0001$ ), maiores taxas de perfurações ( $P = 0,0001$ ) e maior tempo de permanência pós-operatória ( $P = 0,04$ ). O trabalho vai além e conclui que a taxa de erro no diagnóstico é alta, em torno de 21% e que a remoção do apêndice não doente foi associada a uma taxa de 5% das complicações.

De maneira similar, Ingraham et al<sup>22</sup> examinaram os efeitos do atraso de apendicectomias em adultos com apendicite aguda em relação ao tempo entre a admissão e indução anestésica. Tendo como principal objetivo expor o tempo

até a cirurgia, que, devido à longa espera, resulta em fatores de risco operacionais. De 32.782 pacientes, 24.647 (75,2%) sofreram cirurgias dentro de 6 horas de admissão cirúrgica, 4.934 (15,1%) entre 6 a 12 horas e 3.201 (9,8%) com mais de 12 horas. As diferenças na duração das cirurgias foram de 51, 50 e 55 minutos, respectivamente. O tempo de permanência pós-operatória (2,2 dias para o grupo de 12 horas contra 1,8 dias para o restante) foram estatisticamente, mas não clinicamente significantes. A duração da admissão cirúrgica até a indução da anestesia não foi preditiva para morbidade ou mortalidade. Surpreendentemente, a demora na apendicectomia não parece afetar negativamente resultados de até 30 dias. Novamente permanece questionável o tempo máximo de espera.

Schnüriger et al<sup>23</sup> também fizeram um projeto para avaliar a segurança de uma nova política de restrição a apendicectomias noturnas (entre 23:00 e 08:00). Os pacientes foram divididos em dois grupos: 2006-2009 com 135 pacientes submetidos a cirurgia em qualquer hora do dia e grupo 2010-2011 com 255 pacientes respeitando a nova política. As taxas de apêndices perfurados diferiu 20% no grupo anterior para 18,5% ( $P=0,725$ ) e as de infecções de ferida de 2% para 0% ( $P= 0,102$ ), apesar de não ser encontrada diferença relevante nos dias de internação (5,65 versus 4,7 dias.  $P = 0,586$ ). Concluindo que as apendicectomias semieletivas, ou seja, do período da noite para o da manhã, não traz maiores complicações e possibilita a utilização de melhores recursos do hospital.

Assim como, Shing et Al<sup>24</sup> que fizeram um estudo retrospectivo dos registros de 333 pacientes que foram submetidos a apendicectomia durante o ano de 2011. O tempo médio entre a chegada no hospital e o diagnóstico foi de 3,0 horas e deste para incisão foi de 6,6 com um total de 9,6 horas. Com base nesse tempo, eram divididos em grupo A (tempo inferior a 8 horas) e Grupo B (mais de 8). Não houve diferenças significativas no tempo de internação pós-operatória, taxa de complicações e taxa de readmissão entre os dois grupos; revelando que a apendicectomia “tardia” era segura e viável para o paciente adulto, sugerindo ainda que os cirurgiões devem decidir o melhor momento para apendicectomia, tais como os recursos hospitalares disponíveis. Porém, o estudo não deixa claro o tempo máximo de espera.

As complicações da apendicite são mais graves quanto maior o tempo de

evolução da doença sem diagnóstico, e incluem:

- Abscessos periapendiculares (mais comum delas);
- Apendicite gangrenosa que ocorre graças a trombose da artéria e veia apendiculares;
- Perfuração que tem taxas aumentadas tanto em crianças, quanto em idosos;
- Peritonite;
- Aderências periapendiculares;
- Obstrução intestinal;
- Infecção ao longo da mesentérica superior e seus ramos<sup>1,13</sup>

Com relação a classificação laparoscópica de apendicite aguda, tem-se a seguinte tabela<sup>25</sup>:

**Tabela 1 - Classificação laparoscópica da apendicite aguda em graus, de acordo com os achados inflamatórios.**

<b>Grau</b>	<b>Achados Inflamatórios</b>
GRAU0	Normal
GRAU1	Hiperemia e edema
GRAU2	Exsudato fibrinoso
GRAU3	Necrose segmentar
GRAU4A	Abscesso
GRAU4B	Peritonite regional
GRAU4C	Necrose da base do apêndice
GRAU5	Peritonite difusa

Utilizando-se esta classificação e levando em conta que a apendicectomia precoce tem sido o padrão devido ao risco de progressão para complicações, Ditillo et al<sup>26</sup>, realizaram uma revisão retrospectiva. Analisaram 1081 pacientes submetidos a apendicectomia entre 1998 e 2004 levando em consideração diversos parâmetros, como: tempo desde o início dos sintomas até a chegada à sala de emergência (intervalo do paciente) e da chegada à sala de emergência para o sala cirúrgica (intervalo hospitalar), classificação laparoscópica, complicações e duração da internação. Perceberam que quando esse intervalo foi de 12 horas, o risco de desenvolver G1, G2, G3 e G4, foi de 94%, 0%, 3%, e 3%, respectivamente. Estes valores mudaram para 60%, 7%, 27% e 6% respectivamente, quando o intervalo total foi de 48 a 71 horas e de 54%, 7% 26% e 13% por mais de 71 horas. As chances de progressão da patologia foi 13 vezes maior para o intervalo total do grupo com 71 horas de evolução em comparação com o intervalo total de 12 horas (IC de 95%: 4.7-37.1). Embora os intervalos

prolongados do paciente e do hospital tenham sido associados a patologia avançada, os atrasos pré-hospitalares foram mais relacionados com a piora da patologia em comparação com os atrasos no hospital (P: 0,001). Concluindo que em pacientes adultos com apendicite aguda, o risco de desenvolvimento de patologia avançada e complicações pós-operatórias aumentam com tempo; portanto, a apendicectomia tardia não é segura. Como atrasos na busca de ajuda médica são difíceis de controlar, a apendicectomia imediata é mandatória.

Similarmente, Saar et al<sup>27</sup> analisaram prospectivamente 266 pacientes adultos submetidos a apendicectomia de emergência entre 2013 e 2014. O atraso na cirurgia em torno de 12 horas levou a um aumento das complicações (P = 0,037), já que pacientes com apendicite grau 4 (apêndice perfurado) e 5 (peritonite difusa) apresentaram um intervalo de tempo desde o início dos sintomas até a cirurgia além de 36 horas, e para os casos de grau 1 (apendicite não complicada com apêndice hiperemiado e edemaciado) o intervalo foi de 24 horas. Constataram ainda um aumento na duração da cirurgia (P < 0.001), justificando a realização da apendicectomia o quanto antes for possível.

O artigo de revisão de Humes et al<sup>15</sup> e Bickell et al<sup>28</sup> afirmaram que o risco de ruptura foi de 2% em pacientes com menos de 36 horas de sintomas não tratados. Para pacientes com sintomas não tratados além de 36 horas, o risco de ruptura aumentou e permaneceu constante em 5% para cada período subsequente de 12 horas.

Busch et al<sup>29</sup> analisaram 1.675 pacientes adultos expostos a apendicectomia nos hospitais suíços entre 2003 e 2006. Os grupos foram definidos de acordo com o atraso no hospital em: < ou igual a 12h versus > 12 h. Os autores iniciaram afirmando que é controversa a influência do atraso no hospital, ou seja, tempo entre admissão e cirurgia sobre o resultado após apendicectomia. E concluíram que além do atraso hospitalar maior que 12h, a idade superior a 65 anos, tempo de admissão durante o período regular e a presença de comorbidades são fatores de risco para perfuração. Esta complicação foi associada a uma maior taxa de reintervenção e maior duração de internação hospitalar.

Kearney et al<sup>30</sup> realizaram uma análise retrospectiva dentro de 1 ano em um hospital terciário de renome na Irlanda. Foram estudados 115 pacientes, e a taxa de perfuração geral foi de 17%. A duração dos sintomas anteriores a

apresentação hospitalar foi de 38,1 horas, e o tempo de espera no hospital foi de 23,4 horas. Apesar da temperatura corporal ser significativamente maior em pacientes com perfuração de apêndice, apenas a taquicardia – sinal que deve ser dado maior prioridade cirúrgica - e duração de sintomas foram preditores de perfurações. O atraso hospitalar não foi um preditor independente, embora possam contribuir se os pacientes tiverem de esperar indevidamente.

Papandria et al<sup>31</sup> disseram que a apendicectomia precoce tem sido defendida para mitigar o risco de perfuração. O estudo examina o impacto do tempo de internação pré-cirúrgico sobre taxas de perfuração de apêndice em adultos e crianças. Esta foi uma análise transversal usando a Amostra Nacional de Pacientes Internados nos Estados Unidos de 1988 a 2008. Dos 683.590 pacientes com diagnóstico de apendicite, 30,3% eram perfuradas. Mais de 80% dos pacientes foram apendicetomizados no dia da admissão, aproximadamente 18% nos dias 2-4 de internação e cirurgias após esse período representaram 1% dos casos. Durante apendicectomias no dia da admissão, a taxa de perfuração foi de 28,8%; 33,3% nos dias 2-4 e 78,8% no dia 8.

De todos os estudos selecionados, o mais hodierno e elucidativo foi realizado por Andersson et al<sup>32</sup>. A revisão de 2016 evidenciou que a maioria dos estudos realizados em 120 anos encontraram uma associação entre o atraso pré-hospitalar e a proporção de perfuração, e como consequência uma morbidade pós-operatória, enquanto o impacto da demora no hospital em si é menos claro. Um grande número de estudos não encontraram impacto negativo no atraso hospitalar de 24 até 36h. Ao associar atraso e perfuração, pensava-se que poderia se prevenir a perfuração e morbidade caso houvesse cirurgias imediatas. No entanto, evidências sugerem que a apendicite perfurada raramente pode ser prevenida. A perfuração é determinada no momento da estréia dos sintomas até a admissão hospitalar, ou seja, antes do paciente chegar ao hospital. A taxa de incidência de perfurações é a mesma em hospitais que indicam amplamente a cirurgia e as diferenças de gestão só têm impacto na taxa de incidência de apendicite não perfurada. Hospitais que operam rapidamente todos os pacientes com suspeita de apendicite terão, portanto, uma baixa proporção de perfurações, já que estes operam mais casos de apendicite não perfurada, porém o número de apendicectomias negativas é maior. A duração total dos sintomas é principalmente determinado pelo atraso pré-

hospitalar associado com fatores estruturais, organizacionais e socioeconômicos como distância para o hospital, comportamento de busca de cuidados de saúde, idade, sexo, raça, disponibilidade de cuidados de saúde. Pacientes mais velhos, sem plano e deprivados tendem a procurar cuidados tardiamente. Além disso, o atraso hospitalar está associado a fatores organizacionais, como a eficiência da sala de emergência, o sistema de triagem, o uso de diretrizes, carga de trabalho, hora da admissão e disponibilidade de serviço radiológico. Fatores relacionados ao paciente também estão envolvidos, como comorbidades, apresentação clínica pouco clara da doença, tempo necessário para diagnóstico ou restabilização. O plantonista ou o cirurgião podem também ter influência no atraso devido à apresentação clínica pouco clara, falta de comunicação entre o paciente e o médico ou a falta de competência. Os autores ainda questionam se o atraso é perigoso ou, de fato, é benéfico. E responde que ninguém defenderia atrasar o tratamento em pacientes com apendicite avançada. Na verdade, identificação e tratamento precoces de apendicite perforada é importante. Mas um atraso de algumas horas em pacientes com apendicite simples é seguro e pode de fato ser benéfico, pois pode permitir resoluções espontâneas. Em pacientes com diagnóstico equivocado, a observação ativa é segura e simples, oferecendo uma melhor precisão diagnóstica.

Viu-se então que o diagnóstico precoce dessa afecção é de extrema importância na conduta e evolução dos pacientes, e evita que estes sejam submetidos a cirurgias desnecessárias ou tratamento tardio de condições urgentes. Para isso, contam-se com os avanços dos exames de imagem que facilitam essa abordagem, porém a experiência e sagacidade dos médicos superam essa tecnologia.<sup>4,5,12</sup>

## **CONCLUSÕES**

As características iniciais da apendicite são enganosas e a avaliação ainda é um desafio apesar de ser uma emergência abdominal tão comum. A suspeição é a melhor maneira de alcançar o diagnóstico e, para isso, o médico deve ter em mente que um exame físico completo é essencial.

Existem inúmeros fatores que dificultam o diagnóstico, como a posição variável do apêndice, indisponibilidade do cirurgião em todo atendimento de dor abdominal, gravidez com o apêndice deslocado pelo útero, diversos diagnósticos diferenciais da dor abdominal, estrutura hospitalar, falta de disponibilidade de

salas de cirurgia, horário noturno de admissão, competência médica, empecilhos pessoais e sociais.

A maioria dos artigos revisados defenderam que o diagnóstico deve ser realizado em até 36 horas, evitando maiores taxas de complicações, infecções de ferida operatória e tempo estendido de internação. Levanta ainda a hipótese de que o atraso pré-hospitalar, ou seja, por motivos relacionados com o paciente, também interferem nas possíveis maiores complicações; porém, por estes fatores supracitados serem difíceis de controlar, a apendicectomia precoce é mandatária.

Em alguns casos, como admissões noturnas, a intervenção pode ser retardada do período da noite para o dia, possibilitando a melhor utilização dos recursos hospitalares e evitando a fadiga de toda equipe.

Espera-se que este estudo levante o interesse em aprofundar o conhecimento no diagnóstico de apendicite para médicos plantonistas. Afinal, na maioria das unidades de pronto-atendimento, o primeiro contato do paciente com dor abdominal é com o clínico, sendo ele o responsável pela suspeição diagnóstica e possível encaminhamento ao cirurgião, que, na maioria das vezes, não se encontra nesses locais.

Para evitar graves consequências para o paciente com possível diagnóstico tardio de abdome agudo, programas de incumbência governamental e acadêmica poderiam ser implantados. Estes teriam como objetivo a melhoria na qualidade do atendimento feito principalmente por recém-formados, abrangendo a clínica, o diagnóstico e sinais de complicação como a taquicardia.

Não há estudos realizados no Brasil, o que dificultou a melhor discussão dos temas, mostrando a falta de estrutura e investimentos na área de pesquisas médicas. Havendo, então, a necessidade da realização desse tipo de estudo para avaliar todas as características que possam dificultar o diagnóstico e intervenção de apendicite na realidade do Sistema Único de Saúde (SUS).

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Townsend CM. Sabiston tratado de cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica moderna. 19. ed. v. 2. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2015.
2. Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing Appendicitis: Evidence-Based Review of the Diagnostic Approach in 2014. *Western J Emerg Med.* 2014; 15(7): 859-871.

3. Ministério da Saúde. [homepage da Internet]. DATASUS. Morbidade hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil. [Acesso em: agosto 2017]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>
4. Acute Abdominal Pain (AAP) Study group. Diagnostic accuracy of surgeons and trainees in assessment of patients with acute abdominal pain. *Br J Surg*. 2016; 103(10): 1343-9.
5. Laméris W, Randen AV, Es HWV, Heesewijk JPMV, Ramshorst BV, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ*. 2009; 338: 1-8.
6. Mayumi T, Yoshida M, Tazuma S, Furukawa A, Nishii O, et al. The Practice Guidelines for Primary Care of Acute Abdomen 2015. *Jpn J Radiol*. 2016; 34(1): 80-115.
7. Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician*. 2008; 77: 971–8.
8. Lyon C, Clark DC. Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. *Am Fam Physician*. 2006; 74(9): 1537-44.
9. Laméris W, Randen AV, Es HWV, Heesewijk JPMV, Ramshorst BV, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ: British Medical Journal*. 2009; 339(7711): 29-33.
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 133–64.
11. Xu X, Zheng C, Li B, He X. Gastrointestinal: Pneumoperitoneum caused by acute perforated appendicitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(1): 8.
12. Nakayama DK. Examination of the Acute Abdomen in Children. *J Surg Educ*. 2016; 73(3): 548-52.
13. Jackson B. Complications of acute appendicitis and of their treatment. Department of Surgery. University of Pretoria. *Controversies of Surgery*. 2015.
14. Earley AS, Pryor JP, Kim PK, Hedrick JH, Kurichi JE, et al. An Acute Care Surgery Model Improves Outcomes in Patients With Appendicitis. *Ann Surg*. 2006; 244(4): 498–504.
15. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ*. 2006; 333(9): 530-534.
16. Saber A, Gad MA, Ellabban GM. Patient Safety in Delayed Diagnosis of Acute Appendicitis. *Surg Science*. 2011; 2: 318-321.
17. Kadhim AA, Al-Shalah MAN, Kamil AM. Causes and Prevention of Missing a Diagnosis and Late Management of Acute Appendicitis. *Med J Babylon*. 2016; 13(2): 370-377.
18. Aggenbach L, Zeeman GG, Cantineau AE, Gordijn SJ, Hofker HS. Impact of appendicitis during pregnancy: no delay in accurate diagnosis and treatment. *Int J Surg*. 2015; 15: 84-9.

19. Clyde C, Bax T, Merg A, MacFarlane M, Lin P, et al. Timing of intervention does not affect outcome in acute appendicitis in a large community practice. *Am J Surg.* 2008; 195(5): 590-2.
20. Abou-Nukta F, Bakhos C, Arroyo K, Koo Y, Martin J, et al. Effects of delaying appendectomy for acute appendicitis for 12 to 24 hours. *Arch Surg.* 2006; 141(5): 504-6.
21. Omundsen M, Dennett E. Delay to appendectomy and associated morbidity: a retrospective review. *ANZ J Surg.* 2006; 76(3): 153-5.
22. Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL, et al. Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis. *Arch Surg.* 2010; 145(9): 886-92.
23. Schnüriger B, Laue J, Kröll D, Inderbitzin D, Seiler CA, et al. Introduction of a new policy of no nighttime appendectomies: impact on appendiceal perforation rates and postoperative morbidity. *World J Surg.* 2014; 38(1): 18-24.
24. Shin CS, Roh YN, Kim JI. Delayed appendectomy versus early appendectomy in the treatment of acute appendicitis: a retrospective study. *World J Emerg Surg.* 2014; 9: 8.
25. Gomes CA, Nunes TA. Classificação laparoscópica da apendicite aguda. Correlação entre graus da doença e as variáveis perioperatórias. *Rev Col Bras Cir.* 2006; 33(5): 289-293.
26. Ditillo MF, Dziura JD, Rabinovici R. Is It Safe to Delay Appendectomy in Adults With Acute Appendicitis? *Ann Surg.* 2006; 244(5): 656–660.
27. Saar S, Talving P, Laos J, Põdramägi T, Sokirjanski M, et al. Delay Between Onset of Symptoms and Surgery in Acute Appendicitis Increases Perioperative Morbidity: A Prospective Study. *World J Surg.* 2016; 40(6): 1308-14.
28. Bickell NA, Aufses AH Jr, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg.* 2006; 202(3): 401-6.
29. Busch M, Gutzwiller FS, Aellig S, Kuettel R, Metzger U, et al. In-hospital delay increases the risk of perforation in adults with appendicitis. *World J Surg.* 2011; 35(7): 1626-33.
30. Kearney D, Cahill RA, O'Brien E, Kirwan WO, Redmond HP. Influence of delays on perforation risk in adults with acute appendicitis. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(12): 1823-7.
31. Papandria D, Goldstein SD, Rhee D, Salazar JH, Arlikar J, et al. Risk of perforation increases with delay in recognition and surgery for acute appendicitis. *J Surg Res.* 2013; 184(2): 723-9.
32. Andersson RE. Does Delay of Diagnosis and Treatment in Appendicitis Cause Perforation? *World J Surg.* 2016; 40: 1315–1317.

# SÍNDROME DE WELLENS: RELATO DE CASO

## WELLENS' SYNDROME: A CASE REPORT

---

*Ralf G. Duarte<sup>1</sup>; Luciana S. N. Barros<sup>2</sup>*

---

Descritores: Angina Instável, Coronariopatia, Síndrome de Wellens  
Keywords: Angina Unstable, Coronary Disease, Wellens' Syndrome

### RESUMO

**Introdução:** A dor torácica apresenta grande variedade de diagnósticos diferenciais e é motivo frequente de atendimento em serviços de emergência. Dentre as causas não traumáticas as síndromes coronarianas agudas possuem destaque. A síndrome de Wellens (SW), possui diagnóstico peculiar, e consiste em uma variante da angina instável que pode evoluir para infarto agudo do miocárdio em parede anterior. **Objetivo:** Relatar um caso de paciente diagnosticado com Síndrome de Wellens, apresentando a necessidade do rápido diagnóstico e tratamento. **Métodos:** As informações foram obtidas por meio de entrevista com o paciente e revisão do prontuário, para a discussão foi feita pesquisa em banco de dados MedLine, PubMed, LILACS e Google Acadêmico. **Descrição do caso:** O relato de caso apresenta um paciente de 64 anos, que deu entrada no serviço de emergência com dor retroesternal iniciada há cinco dias, de moderada intensidade, contínua, em queimação, com irradiação para região mesogástrica e fúrcula esternal associada a dispnéia moderada e parestesia em mão esquerda. Foi realizado um Eletrocardiograma (ECG) que demonstrou onda T bifásica, sendo diagnosticado com Síndrome de Wellens. Realizado cineangiocoronariografia que evidenciou obstrução da artéria descendente anterior e submetido à angioplastia. **Discussão:** A SW possui uma prevalência relevante entre os pacientes com diagnóstico de angina instável. Porém é um assunto pouco difundido e possui bibliografia escassa. **Considerações finais:** Ressaltamos a importância do reconhecimento precoce da Síndrome de Wellens para o rápido diagnóstico das lesões coronarianas críticas e abordagem adequada dos pacientes acometidos a fim de alcançarmos um prognóstico mais favorável.

### ABSTRACT

**Introduction:** Chest pain presents a wide variety of differential diagnoses and is

a common reason for emergency care. Among the non-traumatic causes, acute coronary syndromes are highlighted. Wellens syndrome (WS) has a peculiar diagnosis and consists of a variant of unstable angina that can progress to acute myocardial infarction in the anterior wall. **Objective:** To report a case of a patient diagnosed with Wellens' Syndrome, presenting the need for rapid diagnosis and treatment. **Methods:** The information was obtained by means of a patient interview and review of the medical record, for the discussion was done in the MedLine, PubMed, LILACS and Google Scholar databases. **Case report:** A 64-year-old patient was admitted to the emergency department with retrosternal pain started five days ago, of moderate intensity, continuous, on burning, with irradiation to the mesogastric region and sternal furcula associated with dyspnea moderate and paraesthesia in the left hand. An electrocardiogram (ECG) was performed that demonstrated a biphasic T wave, being diagnosed with Wellens Syndrome. A coronary angiography was performed, showing obstruction of the anterior descending artery and submitted to angioplasty. **Discussion:** SW has a relevant prevalence among patients with unstable angina. However, it is a rare subject and has scarce bibliography. **Final considerations:** We emphasize the importance of the early recognition of Wellens Syndrome for the rapid diagnosis of critical coronary lesions and the appropriate approach of the affected patients in order to achieve a more favorable prognosis.

## INTRODUÇÃO

A dor torácica apresenta grande variedade de diagnósticos diferenciais e é motivo frequente de atendimento em serviços de emergência. Dentre as causas não traumáticas as síndromes coronarianas agudas possuem destaque pois resultam em alta morbidade e mortalidade<sup>1</sup>. O diagnóstico rápido e preciso é essencial devido à variedade e possível gravidade das condições clínicas que se manifestam com dor torácica<sup>2</sup>.

O infarto agudo do miocárdio sem supra de ST (IAMSST) e a angina instável (AI), compõem as síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis sem supradesnível do segmento ST (SIMISSST)<sup>3</sup>.

Alguns pacientes com AI podem evoluir com elevações nos marcadores bioquímicos de dano miocárdico, caracterizando o quadro de IAMSST. Além do IAMSST estes podem ter outros prognósticos desfavoráveis como: óbito, recorrência de angina e necessidade de revascularização miocárdica<sup>3</sup>.

Uma variante da AI incomum na prática médica, que pode evoluir para IAM em parede anterior, a Síndrome de Wellens foi descrita pela primeira vez em 1982 e está relacionada à estenose severa da porção proximal da artéria coronária descendente anterior<sup>1</sup>.

A Síndrome de Wellens é caracterizada por:

- 1-História prévia de dor torácica;
- 2-Ausência de ondas Q patológicas;
- 3-Segmento ST normal ou minimamente elevado (< 1 mm);
- 4-Progressão normal das ondas R precordiais;
- 5-Pequena ou nenhuma elevação de marcadores de necrose miocárdica;
- 6-Ondas T bifásicas ou simétricas e invertidas em V2 e V3, ocasionalmente em V1, V4, V5 e V6<sup>4</sup>.

Os pacientes com SW podem inicialmente responder bem ao tratamento conservador, porém em última instância, requerem estratégias de revascularização<sup>5</sup>.

Devido ao prognóstico frequentemente desfavorável, a equipe médica deve estar ciente dos critérios diagnósticos e conduta terapêutica da Síndrome de Wellens.

Neste relato de caso, apresentamos um paciente do sexo masculino que deu entrada no serviço de emergência com precordialgia, com critérios diagnósticos de Síndrome de Wellens e foi tratado através de angioplastia com implante de *stent* convencional.

## **OBJETIVO**

Relatar o caso de paciente admitido na enfermaria de clínica médica do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano diagnosticado com Síndrome de Wellens, apresentando a necessidade do rápido diagnóstico e tratamento.

## **MÉTODOS**

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de entrevista com o paciente, revisão do prontuário, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, aos quais o paciente foi submetido, revisão da literatura por meio de sistemas de busca na área médica nacional e internacional como Pubmed, MedLine, LILACS, SciELO e Google Acadêmico. Para isso foram

utilizados os seguintes descritores: Angina Instável, Coronariopatia, Síndrome de Wellens. Foram achados 6.312 artigos. Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão foram selecionados 15 artigos.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo paciente e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Unifeso.

## RELATO DE CASO

C. R. S., 64 anos, sexo masculino, lavador de ônibus, ex-tabagista com carga tabágica de 18 maços-ano (parou de fumar há 25 anos), sem outras comorbidades, deu entrada no serviço de emergência com dor retroesternal iniciada há 5 dias, de moderada intensidade, contínua, em queimação, com irradiação para região mesogástrica e fúrcula esternal associada a dispneia moderada e parestesia em mão esquerda. O quadro apresentava piora aos esforços e regressão incompleta ao repouso. Evoluiu para dor e dispneia intensa em repouso, motivo pelo qual o paciente procurou a assistência médica. No eletrocardiograma de admissão notou-se ondas T bifásicas com maior evidência em V2 e V3, ausência de ondas Q patológicas, progressão normal da onda R nas derivações precordiais (figura 1) e nos marcadores de necrose miocárdica elevação discreta.



Fig.1 – Eletrocardiograma de admissão com ondas T bifásicas, maior evidência em V2 e V3.

Iniciado o tratamento clínico convencional, com melhora dos sintomas, o paciente foi transferido para o Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO) onde foram realizados outros exames. Ecocardiograma apresentava fração de ejeção de 68% com função sistólica do ventrículo esquerdo preservado sem mais alterações relevantes.

A cineangiocoronariografia evidenciou obstrução de 99% em terço médio da artéria descendente anterior (figura 2).

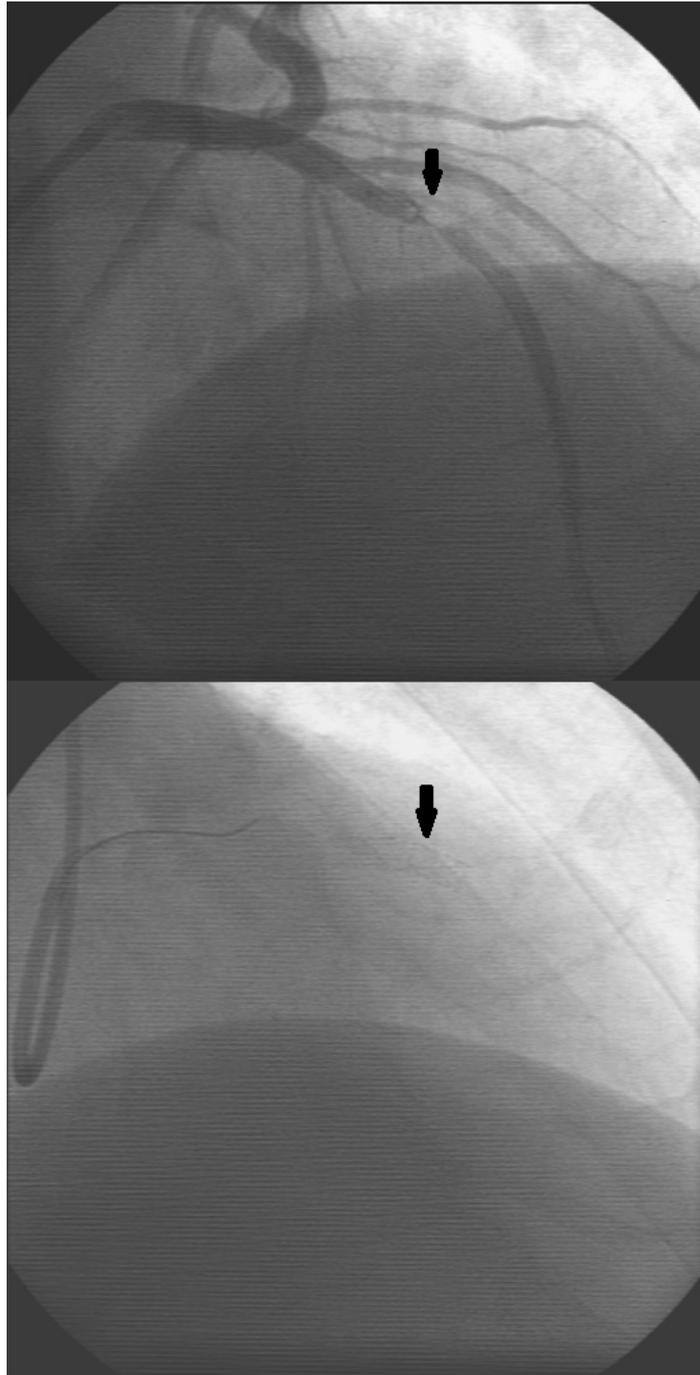


Fig. 2 – Cineangiocoronariografia pré angioplastia apresentou obstrução de 99% em artéria coronária

descendente anterior.

Foi realizada angioplastia com implante de *stent* convencional com sucesso, apresentando boa expansibilidade, sem lesões residuais, com fluxo TIMI III. O paciente evoluiu assintomático durante toda internação, obteve alta hospitalar e prosseguiu com acompanhamento ambulatorial.

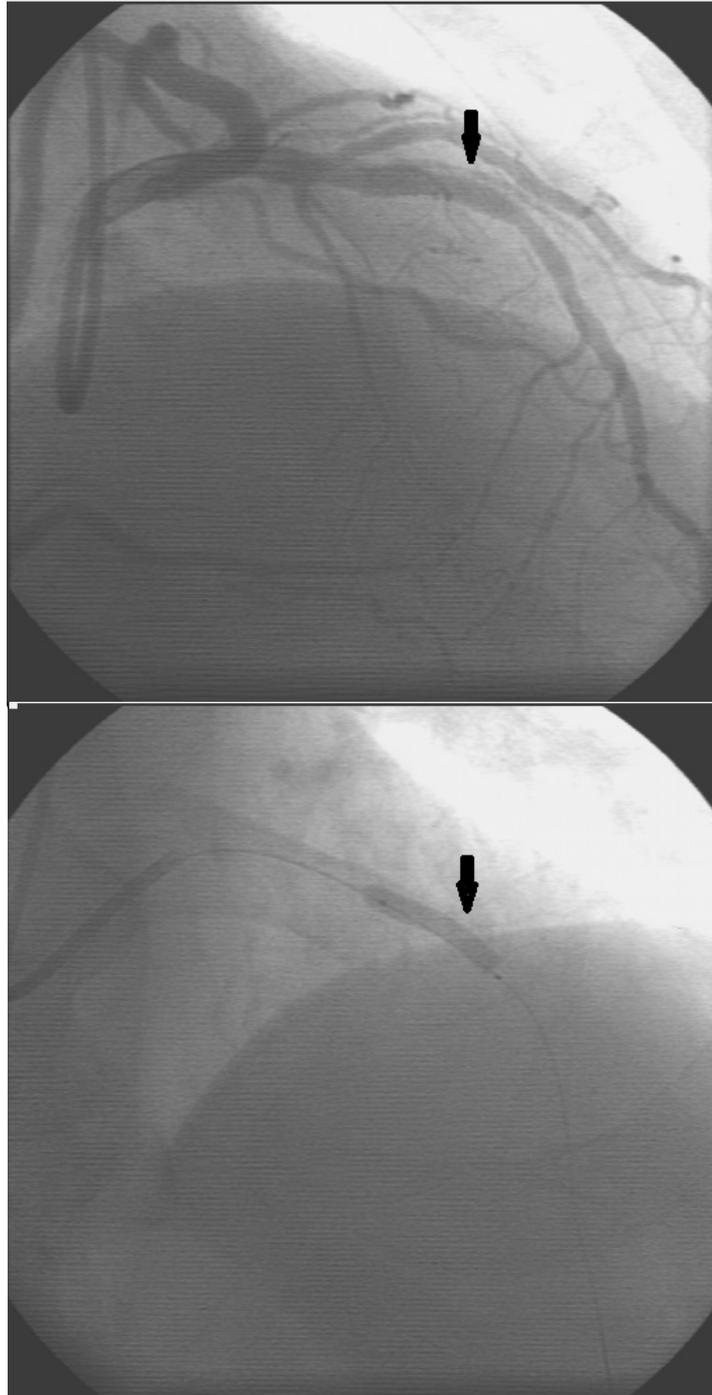


Fig. 3 – Cineangiogramografia pós angioplastia com *stent*, desobstrução da artéria coronária descendente anterior.

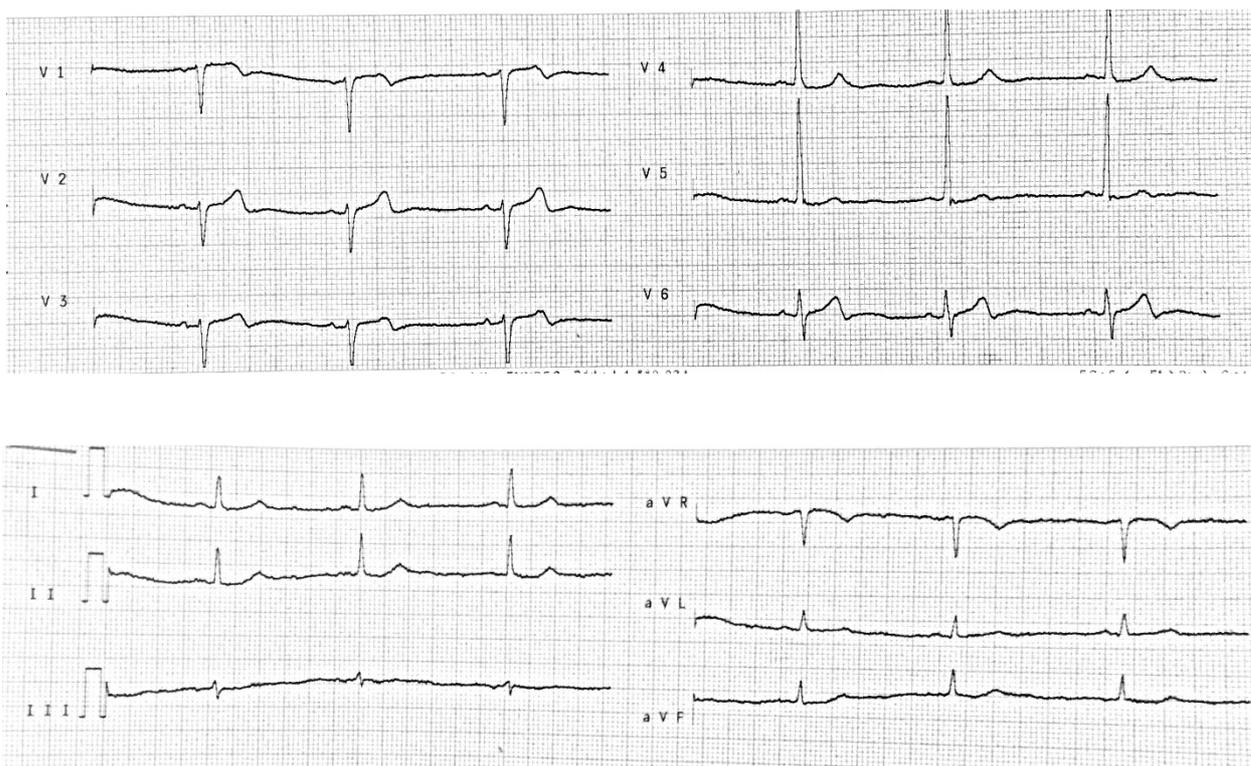


Fig. 4 – Eletrocardiograma pós angioplastia, ondas T bifásicas com maior evidência em V2 e V3 ainda presentes, porém, com amplitude menor.

## DISCUSSÃO

A principal causa de morte no mundo é a doença isquêmica do coração, sendo responsável por 7,4 milhões de óbitos anuais, que corresponde a 13,2% das mortes. No Brasil também é a principal causadora de mortes, sendo responsável por 31% dos óbitos por doenças cardiovasculares<sup>6</sup>.

A Síndrome de Wellens, também conhecida como síndrome da artéria coronária descendente anterior esquerda, tem como característica um padrão eletrocardiográfico, baseado na onda T, sugestivo de doença coronariana em estágio de pré-infarto, padrão que pode significar uma estenose crítica na artéria coronária descendente anterior, semelhante ao paciente do caso. Além disso essas alterações no ECG podem ocorrer em um período sem dor, sem outras evidências de isquemia ou angina instável e nenhuma ou mínima elevação dos marcadores de necrose miocárdica<sup>7,8,9</sup>.

A SW foi descrita em 1982 por De Zwaan e Wellens em um estudo de 145 pacientes internados com angina instável 16 (18%) que apresentaram alterações eletrocardiográficas compatíveis com esta síndrome. Doze dos 16 (75%) pacientes que não foram revascularizados evoluíram com infarto de parede anterior geralmente extenso dentro de algumas semanas<sup>10</sup>. Em um estudo

posterior, de 1.260 pacientes internados, 160 apresentaram o padrão eletrocardiográfico da SW e obstrução da artéria descendente anterior<sup>11,12</sup>.

São critérios clínicos e eletrocardiográficos para diagnóstico da SW:

- 1-História prévia de dor torácica;
- 2-Ausência de ondas Q patológicas;
- 3-Segmento ST normal ou minimamente elevado (< 1 mm);
- 4-Progressão normal das ondas R precordiais;
- 5-Pequena ou nenhuma elevação de marcadores de necrose miocárdica;
- 6-Ondas T bifásicas ou invertidas e simétricas em V2 e V3, eventualmente em V1, V4, V5 e V6<sup>4,13</sup>.

O paciente C. R. S. relatado neste caso clínico, apresentava dor torácica há 5 dias, no ECG ausência de ondas Q patológicas, segmento ST normal, progressão normal das ondas R precordiais, ondas T bifásicas nas derivações V2 e V3 e pequena elevação de marcadores de necrose miocárdica.

A SW possui duas variantes: tipo 1 que apresenta onda T bifásica nas derivações V2 e V3 e corresponde à minoria dos casos (25%), e tipo 2 a onda T se apresenta com inversão profunda e simétrica frequentemente nas derivações V2 e V3, mas podendo ocorrer em V1-V4 e de maneira eventual em V5 e V6, este tipo representa a maioria dos casos (75%)<sup>1,14</sup>. O paciente relatado possuía SW tipo 1 devido ondas T bifásicas nas derivações V2 e V3, fazendo parte da minoria dos casos.

Quando observadas as ondas T bifásicas nas derivações V2-V3, deve-se atentar para uma possível estenose crítica da artéria descendente anterior esquerda<sup>15</sup>.

A SW não é uma indicação para a intervenção coronária percutânea imediata, mas requer internação hospitalar para angiografia urgente e monitorização<sup>15</sup>. Estes pacientes apresentam elevado risco de infarto de parede anterior e reservado prognóstico quando mantidos em tratamento clínico, assim necessitando de revascularização precoce<sup>4</sup>.

Neste relato de caso o paciente foi submetido à cineangiocoronariografia que evidenciou obstrução de 99% em terço médio da artéria descendente anterior, procedeu-se à angioplastia com implante de *stent* convencional com sucesso angiográfico: boa expansibilidade, ausência de lesões residuais e com fluxo distal TIMI III. Manteve-se assintomático e obteve alta hospitalar para

acompanhamento ambulatorial.

Apesar de já ter sido descrita como prática incomum, a Síndrome de Wellens possui uma prevalência relevante entre os pacientes com diagnóstico de angina instável, porém apesar de sua relevância é um assunto pouco difundido e possui bibliografia escassa.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ressaltamos a importância do reconhecimento precoce da Síndrome de Wellens para o rápido diagnóstico das lesões coronarianas críticas e abordagem adequada dos pacientes acometidos a fim de alcançarmos um prognóstico mais favorável.

## **REFERÊNCIAS**

1. Appel - Da - Silva MC, Zago G, Abelin AP, Pin WO, Dutra OP, Vaz R. Síndrome de Wellens. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):116-119
2. Duarte ER, Pimentel Filho P, Stein A. Dor torácica na emergência de um hospital geral. *Revista da AMRIGS.* Porto Alegre. 2007; 51 (4): 248-54.
3. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Sociedade Brasileira de Cardiologia* 2014; 102(3): 2-16.
4. Araújo MAL, Fank CD, Penedo CT, Aguiar GCM, Nobre MN. Síndrome de Wellens *Rev Bras Cardiol.* 2010;23(6):365-368
5. Tatli E, Aktöz M. Wellens' Syndrome: The Electrocardiographic finding that is seen as unimportant. *Cardiology Journal* 2009;16,(1), 73–75
6. Fonseca FAH, Izar MCO. Fisiopatologia das Síndromes Coronarianas Agudas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2016;26(2):74-7
7. López LAR, Moreno ER, Hernández RG, García RCG, Fernández YM, Arenal JME, et.al Presentation of a case with Wellens syndrome. *CorSalud* 2016 Apr-Jun;8(2):132-135
8. Abulaiti A, Aini R, Xu H, Song Z. A special case of Wellens' syndrome *Journal of Cardiovascular Disease Research.* 2013;4: 51-54
9. Jaiswal D, Boudreau D. An incidental case of Wellens' syndrome in a community emergency department. *World J Emerg Med,* 2016; 7(2): 153-156
10. De Zwaan C, Bar FW, Wellens HJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J.* 1982; 103(4):730-736
11. Carvajal CA, Ardila DJ. Síndrome de Wellens: reconociendo el peligro *Rev Colomb Cardiol.* 2015;22(5):244-248
12. De Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina show in gan ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J.* 1989;117(3):657-65.

13. Michael Lawrenz Ferreras CO, Anshuman DAS, Tochukwu Okwuosa. Pseudo-Wellens Syndrome after heavy marijuana use. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2017; 84(8):590-591
14. Rhinehardt J, Brady WJ, Perron AD, Mattu A. Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome. American Journal of Emergency Medicine 2002; 20(7) 638-43
15. Morris N, Howard L. Bet 1: In patients with suspect acute coronary syndrome, does wellen's sign on the electrocardiograph identify critical left anterior descending artery stenosis? Emerg Med J. 2017; 34(4):264-266

# A IMPORTÂNCIA DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA NO DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DO GLAUCOMA CRÔNICO DE ÂNGULO ABERTO

*THE IMPORTANCE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF OPEN ANGLE CHRONIC GLAUCOMA*

---

*Giuliano Santos Malhano<sup>1</sup>; João Maria Ferreira<sup>2</sup>*

---

Palavras-chave: Glaucoma; Tomografia de Coerência Óptica; Diagnóstico de Glaucoma; uso do OCT no GCAA; Glaucoma crônico de ângulo aberto; Acompanhamento do glaucoma crônico de ângulo aberto.

Keywords: Glaucoma; Diagnosis of glaucoma; Optical Coherence Tomography; follow-up of the use of OCT.

## RESUMO

**Introdução:** A tomografia de coerência óptica (OCT) é uma técnica de análise de imagens com alta resolução possibilitando analisar de forma não invasiva tecidos que seria contraindicado uma biópsia. As imagens formadas no OCT nos permite avaliar as relações anatômicas da retina, vítreo e coroide, além da espessura da mácula, espessura da camada das fibras nervosas. **Objetivos:** Revisar a importância da OCT para o diagnóstico e acompanhamento do glaucoma crônico de ângulo aberto **Metodologia:** foram utilizadas as seguintes plataformas: Pubmed, Scielo, Lilacs, Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, BVS e III Consenso Brasileiro de Glaucoma. Sendo selecionados dezenove artigos e um livro. **Desenvolvimento:** O glaucoma primário de ângulo aberto é uma neuropatia óptica crônica e lentamente progressiva, caracterizada por atrofia neural e escavação do disco óptico associado a perda do campo visual onde o OCT se mostrou eficiente em diferenciar um olho normal do glaucomatoso. **Conclusão:** O OCT se mostra eficaz no manejo, mas ainda não é um método que deva ser utilizando isoladamente, obtendo melhores resultados quando associados a outros métodos.

---

1. Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

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

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Optical coherence tomography (OCT) is a high resolution imaging technique that allows non-invasive analysis of tissues that would be contraindicated in a biopsy. The images formed in the OTC allow us to evaluate the anatomical relationships of the retina, vitreous and choroid, as well as the thickness of the macula, thickness of the nerve fiber layer **Objectives:** To review the importance of OCT for the diagnosis and follow-up of chronic open angle glaucoma **Methodology:** the following platforms were used: PUBMED, SCIELO, LILACS, SOCIEDADE PORTUGUESA DE OTALMOLOGIA, BVS e III CONSENSO BRASILEIRO DE GLAUCOMA. Primary open angle glaucoma is a chronic and slowly progressive optic neuropathy characterized by neural atrophy and optic disc digging associated with loss of visual field where OCT has been shown to be efficient in differentiating a normal eye of the glaucomatous. **Conclusion:** The OCT is effective in handling but it is not yet a method that should be used alone, obtaining better results when associated with other methods.

## **INTRODUÇÃO**

A tomografia de coerência óptica (OCT) é uma técnica de análise de imagens com alta resolução de cortes transversais de tecidos e estruturas em escala micrométrica *in situ*, sem necessidade de uma excisão, possibilitando analisar de forma não invasiva tecidos que seria contraindicado uma biópsia.<sup>1,2</sup>

O OTC começou a ser estudado na oftalmologia a partir de 1991 por Huang, Fugimoto , Puliafito, entre outros, tendo suas primeiras imagens realizadas em 1993.<sup>3,4</sup>

O princípio da OCT é baseado na emissão de luz, onde a diferença entre a luz emitida e a luz captada permite a visualização das estruturas através dos cortes seccionais. A imagem colorida formada nos permite diferenciar e analisar os tecidos oculares. Essas imagens são obtidas em alta resolução (2 a 13 micrómetros).<sup>5-8</sup>(Imagem 1)

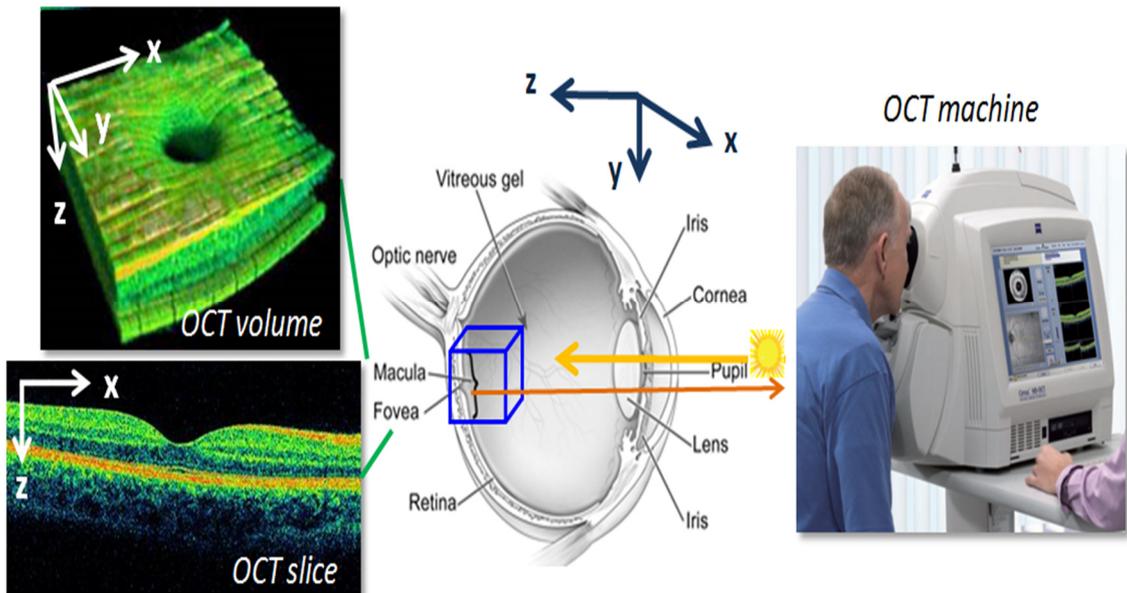


Imagem 1: Ref 9

Esse exame vem sendo útil na oftalmologia por permitir o estudo dos segmentos anteriores e posteriores do globo ocular.<sup>5, 6, 10</sup> As imagens formadas no OTC nos permite avaliar as relações anatômicas da retina, vítreo e coroide, além da espessura da mácula, espessura da camada das fibras nervosas.<sup>2,4,11</sup> (Imagem 2)

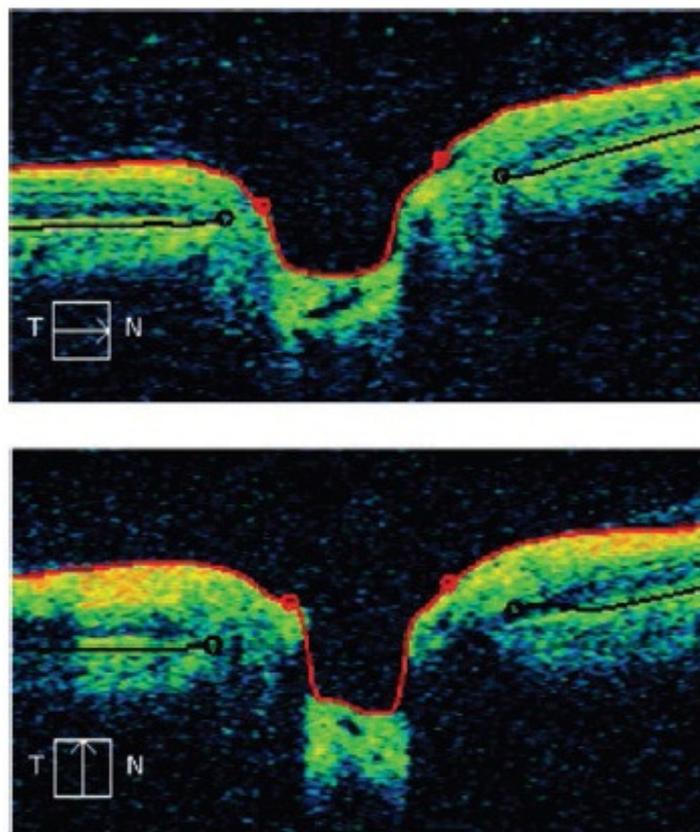


Imagem 2: Ref 5

Na análise da camada de fibras nervosas, o OTC utiliza um feixe de luz circular e contínuo focado no centro do disco óptico, obtendo assim um corte circular em 360º da camada de fibras peripapilar. Esse corte depois é aberto como um tapete, onde será possível analisar o perfil das fibras. A análise é baseada em um protocolo FAST RNFL map que suplementa o protocolo FAST RNFL thickness dos pacientes com glaucoma.<sup>4,12-14</sup>

É realizado de forma rápida e com baixo desconforto para o paciente, sendo muito eficaz na população pediátrica.<sup>5</sup>

Trata-se de um exame não invasivo, isento de riscos e complicações<sup>15</sup>, indolor, não havendo necessidade de utilização de contrastes como em outros exames.<sup>5,15</sup>

## **OBJETIVOS**

Revisar a importância da OCT para o diagnóstico e acompanhamento do glaucoma crônico de ângulo aberto, discutindo as vertentes da individualização do procedimento para o acompanhamento e diagnóstico do paciente.

## **METODOLOGIA**

Esse trabalho de conclusão de curso foi realizado através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônica. Criando uma revisão de literatura baseada em artigos do período de 2002-2017. Para esse fim, foram utilizadas as seguintes plataformas: Pubmed, Scielo, Lilacs, Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, BVS e III Consenso Brasileiro de Glaucoma, onde foi utilizado descritores como Glaucoma de Ângulo aberto, OTC, Tomografia de coerência óptica, lesão macular, oftalmologia. Sendo utilizado 26 artigos relacionados com OTC onde fora selecionado vinte artigos e um livro, pertinentes com a área médica dentro da oftalmologia e os textos relacionado ao funcionamento do aparelho de tomografia de coerência óptica, de idioma inglês e português e realizado o estudo de tais trabalhos e publicações. Estudos onde indicavam o uso do OTC em outras áreas não relacionadas com a oftalmologia foram excluídos para esse trabalho, sendo esses cinco artigos.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **4.1 Conceito**

Glaucoma é um conjunto amplo de doenças com diversas causas como aumento da pressão intra-ocular, escavação e atrofia do disco óptico e perda do

campo de visão, que se caracterizam de forma comum, levando a um quadro clínico semelhante na maioria dos casos. Apesar desses sinais completarem o quadro clínico, não é necessário que todos estejam presentes para caracterizar o glaucoma. Os diferentes tipos de glaucomas quando não tratados levam ao mesmo resultado: a perda da visão.<sup>16</sup> (Imagem 3)

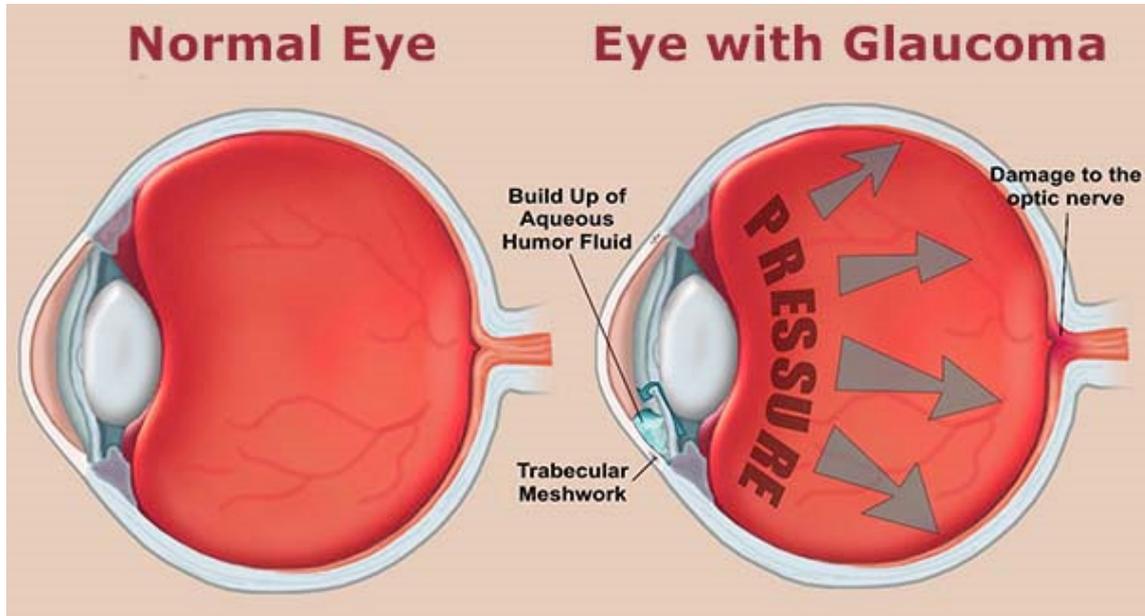


Imagem 3. Ref 17

#### 4.2 Causas

Na maioria dos casos os danos causados estão relacionados com o aumento da pressão ocular, onde essa pressão é controlada pelo volume da produção do humor aquoso e seu escoamento e o desequilíbrio desses fatores levariam ao aumento pressórico.<sup>16</sup>

#### 4.3 Classificação

Os glaucomas podem ser primários de ângulo aberto ou fechado; secundários de ângulo aberto pré-trabeculares, trabeculares e pós-trabeculares ou de ângulo fechado por forças anteriores ou posteriores à íris; ou congênito.<sup>16</sup>

Como nosso trabalho está relacionado ao diagnóstico do Glaucoma primário (ou crônico) de ângulo aberto, vamos nos ater apenas nesse tipo.<sup>16</sup>

#### 4.4 Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA)

O glaucoma primário de ângulo aberto é uma neuropatia óptica crônica e lentamente progressiva, caracterizada por atrofia neural e escavação do disco óptico associado a perda do campo visual.<sup>18,19</sup> A pressão intraocular aumentada é o principal fator de risco. (Imagem 4)

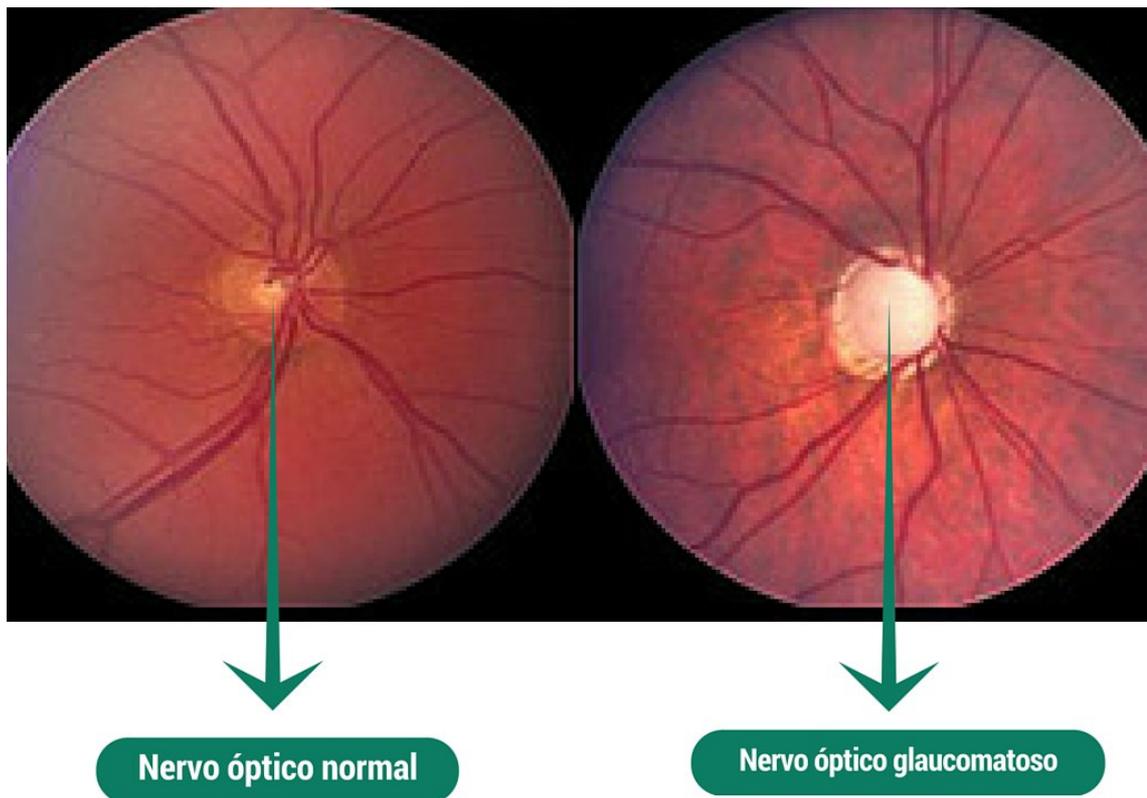


Imagem 4. Ref 20

O GPAA é o tipo mais comum, estimando-se que existam no Brasil cerca de 720.000 portadores. A perda visual é irreversível, caracterizando a segunda maior causa de cegueira no mundo.<sup>19</sup>

Apesar da etiologia não ser bem definida sabemos que entre as principais causas estão pressão intraocular aumentada, alterações do fluxo sanguíneo na cabeça do nervo óptico e redução do fluxo axonal das células ganglionares. Fatores como raça (mais comum em negros), história familiar, idade avançada, doenças cardiovasculares e portadores de miopia são mais susceptíveis a desenvolver tal patologia.<sup>19,21</sup>

O GPAA é uma doença lenta e progressiva, onde a visão central se mantém preservada até os estágios mais tardios. Sendo assim, os pacientes geralmente são assintomáticos apesar da perda visual ser progressiva.<sup>18</sup>

Os sinais presentes são: PIO elevada; flutuação da pressão ao longo do dia; abertura do ângulo da câmara anterior; ausência de sinais de inflamação e alterações na fundoscopia como assimetria na escavação do disco óptico entre os olhos > 0,2, afinamento da rima neural, defeito na camada das fibras nervosas

podendo ser localizada ou difusas, hemorragia do disco óptico, perda do padrão ISNT na disposição da rima neural, atrofia peripapilar.<sup>18,19</sup>

O rastreio do glaucoma consistem na busca de fatores de risco através da anamnese, exame oftalmológico composto por biomicroscopia, tonometria, gonioscopia e fundoscopia.<sup>18</sup>

O diagnóstico do glaucoma é estabelecido quando identificado presença de lesão anatômica ou de perda funcional, não havendo um padrão de lesão. Podemos observar algumas alterações como sinal de Hoyt (afinamento das fibras nervosas), aumento da escavação do disco óptico, afinamento da rima neural (notching), entre outro achados já citados.<sup>18</sup>

A partir dos anos 90, com o surgimento do OCT e com os avanços tecnológicos em seu desenvolvimento, este método de imagem veio se mostrando muito eficaz no rastreio e acompanhamento do GCAA, pois permite uma avaliação do disco óptico, análise das camadas de fibras nervosas e medição da camada das células ganglionares plexiforme interna, de maneira precoce, podendo identificar alterações estruturais antes mesmo que ocorram lesões funcionais.<sup>13</sup> Dessa forma, o OCT se mostrou eficiente em diferenciar um olho normal do glaucomatoso. Os diferentes parâmetros de avaliação da cabeça do nervo óptico e espessura da camada de fibras nervosas permitem separar os olhos normais dos que tem glaucoma. Esta capacidade mantém-se na separação de olhos normais e glaucoma ligeiro, mas não se verifica na diferenciação entre glaucomas moderados e graves. Apesar da boa eficácia do OCT em identificar as alterações estruturais das fibras nervosas, devemos considerar que com o passar da idade ocorre um estreitamento fisiológico das fibras, e dessa maneira a análise do glaucoma através desse critério pode ficar comprometido, a cada esse estreitamento médio é de 0,52mm, devendo ser levado em consideração ao analisar as imagens.

## **CONCLUSÃO**

Ao término desse estudo, verificou-se que o OCT é um método recente com grande potencial na área médica, mostrando-se eficiente em diversas especialidades além da oftalmologia. Se mostrou eficiente no que diz respeito ao diagnóstico precoce do glaucoma crônico de ângulo aberto, principalmente na diferenciação de um olho normal de um olho com alterações sutis da camada de fibras nervosas. Por ser uma tecnologia nova, acredito que muitas coisas ainda

serão melhoradas em seu uso e muitos estudos irão se desenvolver na oftalmologia. Foram encontradas poucas descrições específicas da oftalmologia na literatura nacional, sendo os trabalhos mais específicos da utilização do aparelho e seu funcionamento. Já nas literaturas internacionais percebemos mais interesse em trabalhos relacionados a esse assunto no meio da oftalmologia, onde comunidades europeias mostram-se imersas na busca por novos métodos de utilizar o OCT, com base em criações de algoritmos que concretizam o diagnóstico embasado nesse exame.

O OCT é de extrema importância no dia a dia do oftalmologista, auxiliando no diagnóstico precoce e no acompanhamento não só do glaucoma crônico de ângulo aberto como também de outras patologias que levam a alteração do disco óptico.

Apesar de atualmente não existir um método de avaliação da progressão validado internacionalmente, o OCT se mostra eficaz no manejo do glaucoma crônico de ângulo aberto, mas ainda não é um método que deva ser utilizado isoladamente, pois como citado, ainda se encontra uma dificuldade em avaliar o afinamento gradativo das camadas de fibras nervosas, devido a fatores que podem influenciar no resultado como a idade, por isso, apesar de seus resultados satisfatórios, não devemos deixar de lado outros métodos de follow up que associados ao OCT irá proporcionar ao paciente a melhor maneira de conduzir o glaucoma.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a equipe UNIFESO que durante esses 6 anos me proporcionou qualidade para minha formação.

Aos professores que não mediram esforços para me apoiar e conseguir atingir meus objetivos.

Ao meu orientador, professor Dr João Maria, pelo qual tenho grande apreço, que me incentivou e se mostrou disposto a me apoiar nesse trabalho.

E a todos os envolvidos em minha formação direta ou indiretamente, meu muito obrigado.

## REFERÊNCIAS

1. Neto MJV, Weid JP. OCT – Tomografia óptica por coerência. Disponível em: [http://www.puc-rio.br/pibic/relatorio\\_resumo2007/relatorios/cetuc/cetuc\\_marcal\\_jose\\_vasconcelos\\_netto.pdf](http://www.puc-rio.br/pibic/relatorio_resumo2007/relatorios/cetuc/cetuc_marcal_jose_vasconcelos_netto.pdf)
2. Faria P. Como avaliar progressão perimétrica com o Humphrey. Disponível em: <http://www.glaucoma-answers.org/pt-pt/content/como-avaliar-progressao-perimetrica-com-o-humphrey>
3. Bordon AF, Oshima A, Guia TA, Calucci D, Sallum JMF, Farah ME. Avaliação da tomografia de coerência óptica em pacientes portadores de degeneração macular relacionada à idade tratada com terapia fotodinâmica com verteporfina. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(6):799-804
4. Ramalho A. Fundamentos básicos da Tomografia de Coerência Óptica. Disponível em: <http://www.antonioramalho.com/direscrita/ficheiros/PARTE%201%20-%20Fundamentos%20B%C3%AAsicos%20do%20OCT.pdf>
5. Queirós T, Freitas C, Guimarães S. Valores de Referência da Tomografia de coerência óptica na pediatria. **Acta Med Port 2015 Mar-Apr;28(2):148-157.**
6. Marques CMG, Confiabilidade Metrológica da Tomografia por Coerência Óptica em Aplicações Biomédicas. Disponível em: [https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/22843/22843\\_3.PDF](https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/22843/22843_3.PDF)
7. Belghith A, Medeiros FA, Bowd C, Liebmann JM, Girkin CA, Weinreb RN, Zangwill LM. Structural Change Can Be Detected in Advanced-Glaucoma Eyes. *IOVS, Special Issue, Vol. 57, No. 9, Oct*514
8. Amaral MM, Freitas AZ. Análise de Sinais de Tomografia por Coerência Óptica: Equação Lidar e Métodos de Inversão. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85134/tde-08032013-145815/pt-br.php>
9. Retina Curitiba – Centro de Tratamento Especializado. Disponível em: <http://retinacuritiba.com.br/wp-content/uploads/2014/03/como-funciona-o-oct-300x118.png>
10. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, Liebmann JM, Girkin C, Zangwill LM. Retinal Ganglion Cell Count Estimates Associated with Early Development of Visual Field Defects in Glaucoma. *Ophthalmology.* 2013 April ; 120(4): 736–744.
11. Freitas ML. Hipertensão Ocular deve ser monitorizada só com OCT, sem perimetria?. Disponível em: <http://www.glaucoma-answers.org/pt-pt/content/hipertensao-ocular-deve-ser-monotorizada-so-com-oct-sem-perimetria>
12. Na JH, Sung KR, Baek S, Kim YJ, Durbin MK, Lee HJ, Kim HK, Sohn YH. Detection of Glaucoma Progression by Assessment of Segmented Macular Thickness Data Obtained Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *IOVS, June 2012, Vol. 53, No. 7*
13. Kuang T, Zhang C, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Estimating the Lead Time Gained by Optical Coherence Tomography in Detecting Glaucoma Before Development of Visual Field Defects. *Ophthalmology.* 2015 October ; 122(10): 2002–2009.

14. Shin HY, Park HYL, Jung KI, Choi JA, Park CK. Glaucoma Diagnostic Ability of Ganglion Cell Inner Plexiform Layer Thickness Differs According to the Location of Visual Field Loss. *Ophthalmology* Volume 121, Number 1, January 2014
15. CC. Biópsia Óptica OCT. INESC-Porto, Faculdade de Ciências, Rosa Universidade do Porto, Rua do Campo Alegre 687, 4169-007 Porto.
16. Lauretti CR, Filho AL. Glaucomas. *OFTALMOLOGIA PARA O CLÍNICO*, Cap VII, 30: 56-65, jan/mar. 1997 Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/1997/vol30n1/glaucoma.pdf>
17. Disponível em: [https://www.welcomecure.com/assets/images/disease\\_conditions/Glaucoma/glaucoma.jpg](https://www.welcomecure.com/assets/images/disease_conditions/Glaucoma/glaucoma.jpg)
18. Lima ALH, Moeller CTA, Freitas D, Martins EM. Manual de Condutas em Oftalmologia UNIFESP. Editora Atheneu, 1ª ed. 303-308.
19. Rau R, Silva ALF, Salame ALA, Junior LASM. Avaliação da reprodutibilidade das medidas da camada de fibras nervosas retiniana e da cabeça do nervo óptico pela tomografia de coerência óptica. *Revista* vol.71 - nr.5 - Set/Out - 2012.
20. Disponível em: <http://drmurilodomingues.com.br/wp-content/uploads/2017/07/tratamento-para-glaucoma.jpg>
21. Gordon MO, Beiser JÁ, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish II RK, Wilson MR et al. The Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol.* 2002;120: 714-720.

# FATORES PROGNÓSTICOS DE MORTALIDADE NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DE ST

*PROGNOSTIC FACTORS OF MORTALITY IN ACUTE  
CORONARY SYNDROME NON-ST ELEVATED*

---

*Mariana A. L. Chaves<sup>1</sup>, Carlos P. Nunes<sup>2</sup>*

---

Descritores: Prognóstico, Infarto do Miocárdio, Angina Instável, Infarto sem supra desnível do segmento ST

Keywords: Prognosis, Myocardial Infarction, Unstable, Angina, Non-ST Elevated Myocardial Infarction

## RESUMO

**Introdução:** O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma patologia bastante comum sendo uma das principais causas de óbito no Brasil e no mundo. A síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST (SCASSST) é responsável por grande parte das admissões hospitalares na emergência sendo que parte destes pacientes são liberados inadvertidamente gerando grandes problemas médico-legais. **Objetivo:** Identificar os fatores prognósticos para melhor condução da terapêutica do IAM. **Métodos:** Revisão bibliográfica que tem como base a pesquisa nas principais plataformas como o LILACS, PUBMED e o Google acadêmico assim como os principais livros médicos de cardiologia e de clínica médica incluindo artigos em português e inglês dos últimos 30 anos. No total foram usadas 20 referências bibliográficas excluindo aqueles que não atenderam aos objetivos deste estudo, não estarem disponíveis gratuitamente ou por não abordarem o tema proposto. **Discussão:** A síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST se apresenta de forma diversificada em cada paciente. Os escores mais utilizados para SCASSST são o Braunwald, *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) e o *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE). Os estudos presentes nestes artigos não são discrepantes quanto aos fatores prognósticos, em todos foram achados basicamente os mesmos fatores de risco, sendo coerentes quanto a isso. **Conclusão:** A conduta deve ser traçada após estratificação de forma continuada

---

<sup>1</sup> Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO, mariana.alch@hotmail.com;

<sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

durante toda internação. Um diagnóstico precoce e uma estratificação de risco adequada foram considerados os pontos principais do tratamento para pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST (SCASSST).

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Acute myocardial infarction (MI) is a very common pathology and is one of the main causes of death in Brazil and worldwide. The unstable angina/non-ST elevation MI are responsible for most hospital admissions in the emergency and part of these patients are released inadvertently generating major medical-legal problems. **Objective:** To identify the prognostic factors for better conduction of MI therapy. **Methods:** Bibliographic review based on research on the main platforms such as LILACS, PUBMED and academic Google as well as the main medical books of cardiology and medical clinic including articles in Portuguese and English of the last 30 years. In total, 21 bibliographic references were used excluding those that did not meet the objectives of this study, were not available for free or did not address the proposed theme. **Discussion:** Acute coronary syndrome without ST elevation manifests itself in a diverse way in each patient. It is necessary to make the correct stratification for risk of mortality and implement therapy early. The most used SCASSST scores are the Braunwald, Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). The studies presented in this article are not disagreeable as to the prognostic factors; in all, the same risk factors were found to be the same, being consistent with this. **Conclusion:** The conduct should be traced after stratification continuously during all hospitalization. An early diagnosis and adequate risk stratification were considered as the main points of treatment for patients with acute coronary syndrome non-st elevated and are related to a better prognosis.

## **INTRODUÇÃO**

Segundo a sociedade brasileira de cardiologia, IAM é definido como necrose miocárdica confirmada pela elevação dos marcadores de necrose miocárdica (MnMs) e associado a um dos seguintes parâmetros: sintomas sugestivos de IAM com dor precordial opressiva ou em aperto que pode irradiar para membros superiores, dores em epigástrio, ombro, escápula, pescoço ou mandíbula de duração prolongada com aparecimento de ondas Q novas,

alterações no segmento ST, onda T ou novo bloqueio de ramo esquerdo (BRE), além das evidências em exames de imagem de alteração da contratilidade cardíaca ou por meio de observação de trombo na necropsia ou angiografia.<sup>1</sup>

A doença cardiovascular isquêmica possui alta prevalência e é a maior causa de morte no mundo<sup>2</sup>. O IAM é responsável por ser a principal causa de óbito isolada no Brasil apesar dos avanços terapêuticos como recanalização coronariana com fibrinolítico, angioplastia e cirurgia cardíaca de revascularização<sup>3</sup>. Segundo dados do DATASUS, de 2008 a 2014 foram registrados 571 mil óbitos por IAM sendo que só em 2014 foram 87 mil e a maior parte dos casos ocorrendo após os 40 anos. De 2008 a 2016 houveram 773.303 internações devido à infarto agudo do miocárdio, sendo que somente em janeiro e fevereiro de 2017 foram 10.813 mil internações. A incidência vem aumentando com o avançar dos anos.<sup>4</sup>

Nos Estados Unidos da América (EUA) aproximadamente 6 milhões de pessoas por ano procuram a emergência com quadro de dor torácica. Deste total, 50% são internados para definição do diagnóstico e somente 10-15% são IAM. Anualmente, nos EUA, de 780.000 mil casos de SCA, 70% são referentes à IAM sem elevação do segmento ST<sup>5</sup>. Porém, dentre eles, 2-8% são liberados indevidamente<sup>1</sup> e cerca de um quarto vem a óbito em consequência da alta hospitalar precoce.

A dor torácica sem supra de ST é um grande problema diagnóstico. No Brasil, não há medidas, nem estimativas, da quantidade e qualidade dos atendimentos emergenciais para paciente com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST. O atendimento hospitalar precário não segue o protocolo recomendado pelas diretrizes tornando alta a taxa de liberação indevida de pacientes com suspeita de SCA.<sup>6</sup>

A cardiopatia isquêmica é dividida em angina estável e síndrome coronariana Aguda (SCA) sendo esta última classificada em dois grupos: aquelas com elevação do segmento ST, representada pelo IAM com supra de ST (IAMSST) e aquelas sem a elevação do ST como angina instável (AI) e IAM sem supradesnivelamento de ST (IAMSSST). A diferença entre AI e IAM é caracterizada pelo grau de lesão demonstrada através do aumento dos marcadores de necrose miocárdica<sup>7</sup> embora metade dos pacientes que possuíam infarto agudo do miocárdio e eletrocardiograma normal/inespecífico as

primeiras amostras dos MNMs foram negativa. O diagnóstico nos casos de IAM sem supradesnívelamento de ST só pode ser feito após elevação enzimática dos MNMs, que tem sensibilidade diminuída na admissão, ao redor dos 35%, comprovada em diversos estudos.<sup>6</sup>

## **OBJETIVOS**

**Primário:** Identificar os fatores prognósticos para melhor condução da terapêutica do IAM.

**Secundário:** diferenciar entre aqueles que necessitam de intervenção mais agressiva daqueles que necessitam apenas de terapêutica expectante.

## **MÉTODOS**

Este presente trabalho é uma revisão bibliográfica em que foram selecionadas publicações entre o período de 1994 a 2016 nas plataformas LILACS, PUBMED e o Google acadêmico assim como os principais livros médicos de cardiologia e de clínica médica como Emergências Clínicas: abordagem prática da USP, Tratado de Cardiologia Socesp, Medicina Interna de Harrison, Patologia Básica de Hobbins e as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Durante busca foram encontrados 1260 artigos. Foram excluídos 1.235 por não atender aos objetivos deste estudo, por não estarem disponíveis gratuitamente ou por não abordarem o tema proposto. Do total foram utilizadas 20 publicações de artigos de diversas plataformas, livros e diretrizes. Foram selecionados artigos em português e inglês.

As palavras chave utilizadas durante pesquisa foram Prognóstico, Infarto do Miocárdio, Angina Instável, Infarto sem supradesnível do segmento ST.

## **DISCUSSÃO**

O IAM é consequência de uma necrose miocárdica causada por redução do fluxo sanguíneo e progressiva isquemia. A etiologia da SCA decorre em 90% dos casos de placas de ateroma nos vasos coronarianos que posteriormente se rompem de forma parcial favorecendo a formação de trombos com trombose aguda sobreposta e obstrução arterial <sup>8</sup>. Outras causas menos comuns de bloqueio ao fluxo coronariano seriam as vasculites com deposição amiloide nas artérias coronárias, doenças congênitas, vasoespasmos, desprendimento de êmbolos consequente da fibrilação atrial ou vegetações valvares que impactam

nas coronárias.<sup>9</sup>

Dentre os principais fatores predisponentes estão os descritos abaixo:<sup>1,9</sup>

- Diabetes Mellitus
- Idade avançada
- Hipertensão Arterial
- Tabagismo
- Dislipidemias

O principal fator que leva a aterosclerose é a hiperlipidemia, em especial a hipercolesterolemia. Seu acúmulo na camada íntima contribui para formação de células espumosas importantes na gênese da aterotrombose.<sup>1,9</sup>

Outros fatores como a homocistionúria, uma doença considerada rara e caracterizada por níveis alarmantes altos de homocisteína, predispõe a aterosclerose prematura.<sup>1,9</sup>

Outros riscos também relevantes são fatores emocionais com liberação de aminas, personalidade tipo A, sexo masculino devido proteção do estrogênio nas mulheres, igualando-se após a menopausa, doenças autoimunes devido à deposição de imunocomplexos, falta de atividade física, hábitos alimentares incorretos, obesidade, assim como outras condições que elevem cronicamente os níveis inflamatórios sistêmicos.<sup>1,9</sup>

Com mais de um fator predisponente associado o risco de IAM aumenta cerca de duas vezes embora a ausência de fatores de risco não seja garantia de proteção.<sup>1,9</sup>

O trauma causado ao tecido do vaso gera o processo inflamatório levando a disfunção endotelial com elevação da permeabilidade, ativação das moléculas de adesão e migração leucocitária na camada íntima em especial linfócitos T e monócitos. Estes se transformarão em macrófagos ativados que ao se ligarem a lipoproteínas oxidadas formarão as células espumosas<sup>10,11</sup>. O ateroma pode se romper e ulcerar resultando na expressão de substâncias trombogênicas precipitando a formação de novos trombos causando aumento da obstrução ao fluxo.<sup>9</sup>

Quando há estenose de até 70% do calibre total do vaso o paciente ainda é assintomático, acima deste grau de obstrução podem ocorrer os sintomas anginosos associados ao aumento da demanda metabólica miocárdica caracterizando a angina estável. Com a obstrução maior que 90% os sintomas

aparecem mesmo em repouso caracterizando a angina instável. Quando a obstrução pela placa aterosclerótica ocorre progressivamente há tempo hábil para formação de circulação colateral com formação de novos ramos que vão irrigar a área isquêmica, porém quando ocorre obstrução de forma aguda não há tempo suficiente para formação das artérias colaterais e o infarto inevitavelmente acontece. Quando há obstrução total da coronária o infarto ocorre com supra de ST com trombos formados principalmente de fibrina, porém se o bloqueio é parcial pode ocorrer o IAM sem supra ou angina instável devido os trombos serem essencialmente ricos de plaquetas. <sup>8,12</sup>

Segundos após a obstrução completa da artéria coronariana, há aumento do ácido láctico em consequência da cessação da glicólise iniciando a metabolização anaeróbia. Um minuto após início da isquemia ocorre à diminuição da contratilidade miocárdica. Essas alterações nas primeiras fases do IAM são consideradas reversíveis se o fluxo for restabelecido, por exemplo, através dos fibrinolíticos ou angioplastia com preservação das células miocárdicas justificando a importância do diagnóstico precoce e tratamento imediato. Quando a isquemia persiste evolui com necrose miocárdica. Por causar instabilidade elétrica o IAM favorece ao aparecimento de arritmias cardíacas sendo a mais comum fibrilação ventricular <sup>11</sup>. Aqueles mais propensos a FV e taquiarritmia ventricular sustentada são os que possuem idade avançada, hipertensão arterial, IAM prévio, IAM de parede anterior e fração de ejeção (FE) diminuída. <sup>1,8,9</sup>

Em um paciente com suspeita de IAM deve ser pedido o ECG em até, pelo menos, 10 minutos do tempo de chegada e a dosagem de marcadores de necrose miocárdica (MNM). Porém realça-se que um ECG inicialmente normal ou com poucas alterações não exclui possibilidade de IAM. Metade dos pacientes que chegam ao pronto atendimento com IAM possui ECG normal. Por isso a importância da realização de ECG seriados após a admissão a cada 3-4 horas nas primeiras 12 horas assim como a realização de MNM. <sup>1,9</sup>

Quando há lesão dos miócitos a perda da sua integridade leva a liberação de enzimas que são chamadas de marcadores de necrose miocárdica e quando solicitadas seus resultados idealmente devem estar disponíveis em 60 minutos. A CKMB tem certa limitação pelo fato de se elevar em outros casos de lesão muscular como rabdomiólise, miopatias e convulsão. Outro marcador mais

específico e também detectado em menores concentrações são as troponinas que são proteínas do complexo miofibrilar do músculo liso existindo três tipos T, I e C. Porém, a C não é específica cardíaca, por isso é utilizadas apenas a T e I consideradas como troponinas cardíacas. Mioglobina também é um marcador não muito específico, mas pode se alterar na primeira hora do IAM, sendo assim um fator de exclusão e não de diagnóstico caso haja dúvida e o paciente chegue precocemente ao hospital. <sup>1</sup>

Alguns dos achados que podem ser encontrados no exame físico e que são indicadores de pior prognóstico são terceira bulha, taquicardia, taquipnéia, estertores que podem indicar falência funcional, sopro sistólico transitório de regurgitação mitral resultado da isquemia dos músculos papilares.<sup>1</sup>

O ecocardiograma também pode ser solicitado no IAM onde será identificado alteração segmentar porém sem capacidade de distinguir se é antigo ou novo. Não é um fator diagnóstico, mas pode ajudar na diferenciação com outras causas de dor torácica. Um ecocardiograma transtorácico apresentando incapacidade de aumentar a FE ou a diminuição da mesma > 5% ao esforço e defeitos regionais de contração durante o estresse indicam diagnóstico piorado.

<sup>1</sup>

O teste de esforço (TE) está indicado 24 a 48 horas após completa estabilização clínica nos pacientes sem alterações dos marcadores de necrose e com suspeita de doença isquêmica miocárdica e desde que haja capacidade para o exercício. O prognóstico é determinado por desvio do segmento ST, dor anginosa ao esforço, duração do exercício ou equivalente em METs (Metabolic Equivalent of Task). Ecocardiografia de estresse com dobutamina pode ser feito em pacientes nos quais persistem dúvidas após serem submetidos ao TE. Nestes casos, incapacidade de aumentar a FE ou a diminuição da mesma > 5% ao esforço e defeitos regionais de contração durante o estresse são os sinais de pior prognóstico.<sup>1</sup>

A angiografia das artérias coronárias por TC é uma alternativa nos casos de dor torácica aguda em pacientes com ECG não diagnóstico. <sup>1</sup>

A síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST se apresenta de forma diversificada em cada paciente. É necessário que se faça a estratificação correta para risco de mortalidade e implementar terapêutica precocemente<sup>7</sup>. É recomendável que se faça uso de mais de uma dessas formas

de classificação: Escores de Braunwald, *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) e o *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE).<sup>1</sup>

O escore de Braunwald dentre todos é o mais simples. Ele se utiliza da gravidade dos sintomas e intensidade do tratamento, porém alguns estudos não têm evidenciado essa relação com o prognóstico do paciente.<sup>1</sup> O advento das troponinas ultrasensíveis reduziu a sua indicação, já que basta uma troponina positiva para o paciente ser considerado de alto risco.

Classificação de Braunwald para angina instável<sup>13</sup>

### **1. Quanto à gravidade dos sintomas**

Classe I - Angina de início recente (menos de 2 meses), frequente ou de grande intensidade (3 ou mais vezes ao dia), acelerada (evolutivamente mais frequente ou desencadeada por esforços progressivamente menores).

Classe II - Angina de repouso subaguda (1 ou mais episódios em repouso nos últimos 30 dias, o último episódio ocorrido há mais de 48h).

Classe III - Angina de repouso aguda (um ou mais episódios em repouso nas últimas 48h).

### **2. Quanto às circunstâncias das manifestações clínicas**

Classe A - Angina instável secundária (anemia, febre, hipotensão, hipertensão não controlada, emoções não rotineiras, estenose aórtica, arritmias, tireotoxicoses, hipoxemia, etc).

Classe B - Angina instável primária.

Classe C - Angina pós- infarto do miocárdio (mais de 24h e menos de 2 semanas).

### **3. Quanto à intensidade do tratamento**

Classe 1 - Sem tratamento ou com tratamento mínimo.

Classe 2 - Terapia antianginosa usual.

Classe 3 - Terapia máxima.

O TIMI é simples e utilizado mais constantemente na prática clínica, mas sua precisão é menor por não utilizar dados hemodinâmicos, como pressão sistólica, frequência cardíaca e classificação de Killip<sup>1</sup>. As 7 variáveis preditoras de pontuação de risco de TIMI são:<sup>14</sup>

- > 65 anos,
- Três fatores de risco para doença arterial coronariana
- Estenose coronariana anterior de 50% ou mais

- Desvio do segmento ST no eletrocardiograma na apresentação
- Dois eventos de angina nas últimas 24 horas
- Uso de aspirina nos sete dias anteriores
- Marcadores cardíacos séricos elevados.

Cada variável vale um ponto. As taxas de eventos aumentaram significativamente à medida que a pontuação de risco TIMI aumentou <sup>14</sup>. Classifica-se o paciente em alto risco caso apresente 5 a 7 pontos, médio risco 3-4 pontos e baixo risco de evolução para evento isquêmico se 0-2 pontos. <sup>1</sup>

O escore de GRACE permite uma boa discriminação de risco na admissão e alta hospitalar, porém é complexo e necessita da utilização de software para seu cálculo e pode ser encontrado no site [www.outcomes.org/grace1](http://www.outcomes.org/grace1). Esta classificação foi baseada em estudos com 21.688 pacientes com síndrome coronariana aguda de 94 hospitais em 14 países com o objetivo de prever risco de morte em 6 meses a fim de facilitar a triagem de forma simples e rápida. Destes, 1.989 pacientes morreram no hospital, 1.466 morreram entre a alta e seis meses de seguimento, e 2.793 sofreram um novo infarto do miocárdio não fatal. <sup>15</sup>

Nove fatores indicaram como pior prognóstico: <sup>15</sup>

- Idade,
- Desenvolvimento (ou história) de insuficiência cardíaca,
- Doença vascular periférica,
- Pressão arterial sistólica,
- Classe Killip,
- Concentração de creatinina,
- Marcadores cardíacos iniciais elevados,
- Parada cardíaca na admissão,
- Desvio do segmento ST

Riscos iniciais eram maiores para pacientes com elevação do segmento ST. Os marcadores cardíacos aumentados foram detectados em 35% dos que sobreviveram, em comparação com 53,2% daqueles que morreram. Nos primeiros seis meses a classe Killip, sistema de pontuação que classifica a insuficiência cardíaca e prediz o risco de morte, associada à idade avançada foram os mais importantes preditores de morte. Após a análise multivariada, os índices de risco mais altos para a morte foram parada cardíaca na admissão e

aumento da idade. <sup>15</sup>

Em um estudo que compara os estratificadores de risco TIMI e GRACE este último se mostrou superior. O TIMI funciona melhor em pacientes que são elegíveis para terapia de reperfusão, mas é menos efetivo em pacientes mais gerais, incluindo aqueles que não são elegíveis para reperfusão. <sup>15</sup>

Além das classificações descritas acima, um artigo publicado pela USP descreve o escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST desenvolvida em população brasileira. É um estudo prospectivo onde foram avaliados 1.027 pacientes com síndrome coronariana sem supra de ST em um centro brasileiro de cardiologia. Seu objetivo foi prever o risco de morte ou de reinfarto em 30 dias. Foram usadas variáveis facilmente identificadas na prática e definidos quatro grupos de risco: muito baixo, baixo, intermediário e alto risco para morte ou reinfarto. O fator de risco para doença arterial coronariana mais frequente foi hipertensão arterial sistêmica, seguido de dislipidemia. Na internação, 25,1% apresentaram IAM sem SST; 72,4% revelaram angina instável III B; 2,4%, angina instável III C da classificação de Braunwald. Durante a internação, 2% dos pacientes morreram e 2,2% sofreram reinfarto. <sup>16</sup>

As variáveis prognósticas identificadas foram aumento da idade em anos, história prévia de diabete melito, antecedente de acidente vascular cerebral, utilização prévia de IECA (inibidor da enzima conversora de angiotensina), elevação da troponina I, elevação da creatinina e depressão do segmento ST. E as seguintes não mostraram significância estatística na análise de regressão logística múltipla: sexo; tabagismo atual; angina estável prévia; doença arterial periférica; DAC (doença arterial coronariana)  $\geq 50\%$ ; frequência cardíaca; hematócrito; hemoglobina; leucócitos totais; PCR (proteína C reativa); e depressão do segmento ST. Houve um progressivo crescimento na proporção do evento, com o aumento do escore de risco. <sup>16</sup>

A utilização prévia de IECA foi uma variável preditora de melhor prognóstico, mantendo-se com forte tendência para um resultado favorável e sua não administração anterior à internação é considerada um fator para ocorrência de eventos. Em pacientes com dor torácica aguda, níveis elevados de cTnI nas primeiras 24 horas foram associados ao risco de IAM e de eventos cardíacos maiores, sendo uma variável independente de pior prognóstico. <sup>16</sup>

A disfunção renal é reconhecida como característica de alto risco em pacientes com SCA e deve ser estimada na admissão e reavaliada constantemente.<sup>16</sup>

O escore de risco Dante Pazzanese não pode ser aplicado a pacientes com alterações confundidoras do ECG (ritmo de MP, ritmo de FA, presença de bloqueios de ramo); esse grupo de pacientes necessitaria de uma nova análise estatística para seleção das variáveis prognósticas específicas.<sup>16</sup>

Em SCA sem supra, os escores mais validados são o do grupo TIMI e o escore geral para SCA do GRACE. O escore do Dante é tão simples de usar quanto os demais, utiliza variáveis próximas aos outros citados. Há 14 pacientes com Killip > 1 na população estudada, razão provável pela qual a insuficiência cardíaca congestiva não foi significativa na multivariável e ficou fora da constituição do escore. Uma estratificação adequada é fundamental para transferir casos graves para locais de maiores recursos e para evitar exames ou internações desnecessárias em indivíduos de baixo risco ou sem SCA. Esses aspectos são extremamente úteis para a gestão eficiente de leitos hospitalares e dos poucos recursos econômicos que possuímos oferecendo, portanto, uma oportunidade de atendimento eficiente e com qualidade.<sup>17</sup>

O sangramento também é fator de risco e alguns escores são utilizados a fim de identificar as variáveis relacionadas a maior chance de sangrar como sexo feminino, idade avançada, insuficiência renal, contagem de glóbulos brancos, anemia, IAM com ou sem elevação de ST, uso de heparina e inibidor de glicoproteína IIb-IIIa no lugar de bivalirudina isolada.<sup>1</sup>

Um estudo prospectivo e observacional foi feito na Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública com 195 pacientes com o diagnóstico de Angina Instável ou Infarto Agudo do Miocárdio sem supra de ST. O objetivo foi correlacionar resultados laboratoriais com o prognóstico nestes pacientes. Foi relacionada a presença de leucocitose, linfopenia, neutrofilia, hiperglicemia e disfunção renal a admissão com alta mortalidade, porém estas variáveis não vem sendo bem estudadas na literatura.<sup>18</sup>

Um novo marcador, a Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL), poderia integrar um novo fator prognóstico. Esta independentemente relacionada com pior prognóstico em curto e longo prazo em todas as manifestações da SCA. Entretanto, perdeu significância quando foi adicionada na análise multivariada

neste estudo. Neste mesmo estudo concluiu-se que a diminuição na TFG (taxa de filtração glomerular) com o aumento da creatinina é um determinante independente de mortalidade. A linfocitopenia está relacionada com óbito no SCA sem supra de ST devido o papel inflamatório envolvido na gênese da aterosclerose e o sistema imune seria agudamente desregulado, provocando perda de células T regulatórias e um consequente estado pró-inflamatório, com liberação de citocinas e deslocamento de monócitos e neutrófilos para o local em isquemia. Existem, porém, poucos estudos associando linfopenia com SCA. A contagem de células brancas e de neutrófilos parece não ser um bom marcador de prognóstico em pacientes com AI sendo melhor nestes casos a contagem de linfócitos como marcador de mortalidade. <sup>18</sup>

Em conclusão, o principal achado é que a estimativa da função renal e a contagem de linfócitos são preditores independentes de eventos adversos intra-hospitalares na nossa população de pacientes com SCA sem SST. <sup>18</sup>

Em um estudo prospectivo de dois anos feito em um hospital especializado em cardiologia que abrangeu 389 pacientes com síndrome coronária sem supradesnivelamento de ST, 268 apresentavam angina instável e 121 com IAM sem supra de ST. Dos pacientes que faleceram a maioria foi aqueles com IAMSSST. Na admissão as alterações que se envolveram com mal prognóstico foram infradesnivelamento de ST com inversão de T. Durante a evolução da internação aqueles que se associaram com pior evolução foram escore TIMI alto, Killip III e IV, piora da alteração do segmento ST, evolução clínica instável, indicação e tratamento cirúrgico, disfunção segmentar e global moderada e grave do ventrículo esquerdo, acometimento da parede anterior e combinações, recorrência do IAM, insuficiência ventricular esquerda, choque e tratamento cirúrgico. Não foi encontrada relação entre mortalidade, sexo, idade, arritmia, intensidade da dor e história de coronariopatia. O estudo hemodinâmico correlacionou pior prognóstico à pacientes com lesões multivasculares. <sup>2</sup>

Estudo realizado no Hospital Pró-Cardíaco teve como objetivo de sistematizar o atendimento de pacientes com dor torácica sem supradesnivelamento de ST. <sup>6</sup>

Em um dos braços do estudo, denominado rota 01, foram selecionados os pacientes com dor torácica e ECG fortemente sugestivos de IAM. Esses pacientes foram submetidos à trombólise, angioplastia primária ou simplesmente

ao tratamento conservador na sala de emergência e, em seguida, encaminhados à unidade coronariana. <sup>6</sup>

No braço denominado rota 02 foram alocados os pacientes com alterações eletrocardiográficas de infradesnível de J-ST ou inversão de onda T, ou aqueles com dor torácica sugestiva de insuficiência coronariana aguda, mas sem alterações eletrocardiográficas de isquemia miocárdica, ou ainda, aqueles com bloqueio de ramo esquerdo, mas sem dor torácica de infarto agudo do miocárdio. Devido à alta probabilidade de angina instável e média probabilidade de infarto agudo do miocárdio esses pacientes permaneceram na sala de emergência onde foram submetidos a avaliações eletrocardiográficas e enzimáticas seriadas (3/3h) nas próximas 9h e a um ecocardiograma nesse período. <sup>6</sup>

E no braço rota 3 foram alocados os pacientes com dor torácica não completamente excludente de insuficiência coronariana aguda e com ausência de alterações eletrocardiográficas de isquemia miocárdica. Estes também permaneceram na sala de emergência onde foram submetidos a avaliações eletrocardiográficas e enzimáticas seriadas nas próximas 6h e a um ecocardiograma nesse período. Este estudo preconiza que pacientes com dor torácica e sem supra devam ser estratificados na admissão hospitalar quanto a probabilidade de infarto. Aqueles pacientes que apresentaram supra de ST ou inversão de T, com bloqueio de ramo esquerdo, ou com eletrocardiograma normal/inespecífico mas com dor torácica definitiva provavelmente anginosa (rota 2) tiveram uma taxa de 17% de infarto agudo do miocárdio e de 43% de angina instável em contraste com aqueles com eletrocardiograma normal/inespecífico e dor torácica provavelmente não anginosa (rota 3) em que as taxas foram de 2% e 7% porém apesar disso estes pacientes também devem ser investigados devido risco de alta médica inadequada. <sup>6</sup>

A partir desse estudo se concluiu que pacientes da rota 2 só podem ser liberados após realização de CKMB na nona hora enquanto que os que ficaram na rota 3 podem ser dispensados na terceira hora após a dosagem de CKMB. Dos pacientes da rota 2 com uma CKMB negativa na admissão 11% tinham infarto agudo do miocárdio enquanto na rota 3 foi encontrada em menos de 1%.

<sup>6</sup>

Em um estudo prospectivo de duração de um ano incluindo 12.142

pacientes inscritos no teste GUSTO-IIb sobre impacto da isquemia recorrente foi feita uma comparação com o grupo com elevação do ST na admissão. Os pacientes sem elevação do segmento ST basal foram mais velhos e apresentaram maior prevalência de fatores de risco para doença coronariana. O IAM e angina anteriores, doença vascular cerebral e periférica, insuficiência cardíaca, angioplastia prévia e cirurgia de revascularização miocárdica foram mais comuns em pacientes sem elevação do ST na admissão. A insuficiência cardíaca, choque e acidente vascular cerebral foram mais comuns em pacientes com elevação do ST. Embora a taxa de mortalidade aos trinta dias tenha sido maior entre os pacientes com elevação do segmento ST do que entre aqueles sem elevação do ST, esta diferença diminuiu aos seis meses e desapareceu com um ano. Uma taxa consistentemente maior de reinfarto e morte ocorreu em pacientes sem elevação de ST que tiveram IAM na admissão do que entre aqueles com angina instável. A isquemia recorrente permaneceu um fator de risco significativo em ambos os estratos do segmento ST, especialmente para os incidentes isquêmicos ocorridos dentro dos três dias após a inscrição. Dos preditores independentes e altamente significativos de mortalidade por um ano para ambos os estratos a idade foi, de longe, o preditor mais significativo os outros preditores negativos incluídos foram angioplastia, frequência cardíaca, história de diabetes e isquemia recorrente. <sup>19</sup>

A classe Killip de linha de base, a pressão arterial sistólica e a cirurgia de derivação foram preditores significativos para aqueles com elevação do segmento ST, mas não para aqueles que não possuem. <sup>19</sup>

Dentro do estrato IAMSSST, se o evento índice foi um infarto este é um preditor significativo de 1 ano de mortalidade. Outros fatores significativos específicos deste estrato incluíram infarto anterior, insuficiência cardíaca congestiva prévia e pressão arterial diastólica. Os pacientes sem elevação do ST na admissão que apresentaram isquemia refratária e IAM na admissão tiveram a pior sobrevivência de qualquer categoria de pacientes. As estratégias que envolvem terapia aguda e sustentada com heparinas de baixo peso molecular, outros agentes de antitrombina, inibidores de glicoproteína IIb / IIIa de plaquetas ou stents coronários oferecem promessa substancial. <sup>19</sup>

Recentemente, os investigadores da VA Non-Q-Wave Infarction In-Hospital (VANQWISH), em um estudo randomizado de síndromes coronarianas

agudas sem elevação do ST, apresentaram maior frequência de desfechos desfavoráveis entre as aleatorizadas para uma estratégia agressiva invasiva /intervencionista. Isso sugere que a triagem não invasiva e a "espera vigilante" podem ser mais benéficas. <sup>19</sup>

Em um estudo prospectivo e multicêntrico feito em 36 hospitais pelo Canadian ACS Registry II no Canadá utilizando 2.359 pacientes com níveis de troponinas cardíacas (cTn) medidos na admissão no hospital concluiu que qualquer elevação de cTn está associada a uma taxa de morte maior em 1 ano, mas sua avaliação quantitativa não se mostrou tão importante quanto a sua mera presença como um marcador independente a longo prazo em um estudo não clínico. <sup>20</sup>

Um artigo do American College of Cardiology acompanhou 1.416 pacientes admitidos com síndrome coronariana sem supradesnivelamento de ST eletrocardiograficamente durante um ano e constatou a relação entre alterações e mortalidade. No paciente com sintomas de infarto que já chega com supradesnivelamento de ST na emergência a reperfusão o mais rápido possível é a melhor conduta sendo ela feita por meio de terapia trombolítica ou a intervenção coronariana percutânea. Portanto naqueles pacientes portadores de IAM sem supradesnivelamento do segmento ST ou angina instável é necessário que antes de iniciar a terapêutica se faça uma estratificação de risco precoce. Naqueles de alto risco deve ser empregada à estratégia invasiva de cateterismo cardíaco nas primeiras 24-48 horas do início dos sintomas. Um diagnóstico precoce e uma estratificação de risco adequada foram considerados os pontos principais do tratamento para pacientes com SCASSST. <sup>12</sup>

Segundo a última publicação da sociedade brasileira de cardiologia nos pacientes classificados de baixo risco a alta pode ser cedida após 12hrs caso este esteja estável, sem dor, MNM não tenham se elevado e teste provocativo negativo caso tenha sido realizado. <sup>1</sup>

Nos pacientes de risco médio ou alto é necessária internação de preferência em unidade coronariana. Caso este evolua sem complicações, esteja sem dor ou desconforto significativo, estável e não haja aumento dos MNM eles devem receber alta no dia seguinte. O tratamento nesses pacientes devem incluir oxigenoterapia devido ocorrência de hipoxemia consequente a isquemia miocárdica. O uso de analgésicos potentes caso não haja resposta com

terapia antianginosa é feita no sentido de se diminuir estado hiperadrenérgico devendo ser feito com cuidado para evitar depressão respiratória. O nitrato é um venodilatador das artérias coronárias que diminui edema pulmonar além de inibir agregação plaquetária, sendo contraindicados em caso de hipotensão ou uso de sildenafil nas últimas 24hrs. Os betabloqueadores agem diminuindo os efeitos simpáticos com redução da pressão arterial, frequência cardíaca e contratilidade miocárdica. Em caso de utilização de doses elevadas podem levar ao choque cardiogênico assim então é preconizado seu uso caso não haja contraindicações com início em doses pequenas aumentando gradualmente até alcançar uma FC de 60bpm. Os ACC (antagonistas dos canais de Ca) agem diminuindo contração do miocárdio, atividade do nó sinusal e velocidade de condução atrioventricular por meio da inibição dos canais de cálcio além de fazer vasodilatação diminuindo pós-carga e devem ser evitados caso alteração de condução AV ou infarto em ventrículo esquerdo. São usados refratários ao uso de nitrato e betabloqueador ou caso síndrome de Prinzmetal. <sup>1</sup>

O uso de antiagregantes plaquetários tem sido habitual na prática médica do paciente com síndrome coronariana devido relação causal aterotrombótica e etiológica da isquemia miocárdica. O AAS é o mais utilizado sendo de prescrição continuada por tempo indeterminado, apenas proscrito nos casos de alergia ou úlceras gástricas. Ele age inibindo o tromboxano A2 bloqueando a formação da COX 1 que age gerando agregação plaquetária. Tienopiridínicos em pacientes com contraindicação ao AAS, são antagonistas da ativação plaquetária mediada pelo difosfato de adenosina, que agem bloqueando o receptor P2Y12 plaquetário. Também reduzem o nível de fibrinogênio circulante e bloqueiam parcialmente os receptores de glicoproteína IIb/IIIa, dificultando sua ligação ao fibrinogênio e ao fator de Von Willebrand sendo o mais utilizado o clopidogrel devendo ser continuado por 12 meses. Quando houver indicação de revascularização cirúrgica, o fármaco deverá ser suspenso pelo menos cinco dias antes do procedimento devido ao risco de sangramento grave perioperatório. Outros antiplaquetários também podem ser utilizados como os antagonistas dos receptores glicoproteicos IIb/IIIa e os derivados da ciclopentiltriazolopirimidina. As heparinas também são preconizadas pelo seus efeitos antitrombóticos devendo ser utilizadas em todos os pacientes. <sup>1</sup>

Pacientes submetidos à revascularização cirúrgica, em sua maioria,

restabelecem suprimento sanguíneo por completo, enquanto na percutânea esse percentual não chega a 70%. Nos casos de lesão em tronco de coronária esquerda, de dois vasos com acometimento de descendente anterior (DA) proximal ou lesão em três vasos é preferível cirurgia de revascularização. Caso lesão for em um único vaso sem acometimento de DA proximal é preferível angioplastia. <sup>1</sup>

É importante que após a internação este paciente tenha as orientações necessárias quanto a dieta, cessação de tabagismo, medicamentos continuados e seguimento pós-clínico multiprofissional. Pacientes tratados clinicamente de baixo risco e revascularizados devem ter seu primeiro retorno em duas a seis semanas, e aqueles de maior risco devem retornar dentro de 14 dias. Os IECA podem ser utilizados caso DM, HAS ou disfunção VE, portanto não há evidências quanto aos benefícios na fase aguda e sim na crônica. <sup>1</sup>

## **CONCLUSÃO**

A síndrome coronariana sem supradesnivelamento de ST é uma patologia muito comum na prática médica. Um diagnóstico precoce e uma estratificação de risco adequada foram considerados os pontos principais da terapêutica para pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST. As primeiras horas após os sintomas são definitivas para prognóstico do paciente. É muito importante que o médico saiba conduzir um paciente nessas condições e saiba estratificá-lo a fim de implementar uma melhor terapêutica e melhorar seu prognóstico.

Os estudos são consistentes em afirmar que fatores de risco como idade avançada, DM, insuficiência renal, dor precordial prolongada em repouso, hipotensão, taquicardia e insuficiência cardíaca são importantes na evolução. Na admissão as alterações que mais se relacionaram com má evolução foram infradesnivelamento de ST, TIMI alto, ECG com ST alterado, instabilidade clínica, necessidade de intervenção coronariana cirúrgica, disfunção de VE, acometimento de parede anterior, IAM recorrente, acometimento multivasculares, parada cardíaca e choque pela gravidade do quadro. A isquemia recorrente, especialmente quando foi refratária, foi associada a um aumento substancial no reinfarto. Houve também correlação da presença de leucocitose, linfopenia, neutrofilia, hiperglicemia, aumento do PCR e disfunção renal com alta mortalidade, porém necessitam de mais estudos para incorporá-las aos escores utilizados.

Portanto, a fim de simplificar a tomada de decisões quanto à conduta os escores disponíveis por estudos muito bem fundamentados estão acessíveis ao médico. Cabe a ele usa-las da melhor forma possível a fim de evitar alta inapropriada dos pacientes com SCASSST evitando assim que eles venham a óbito.

## REFERÊNCIAS

1. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. Arq Bras Cardiol 2014; 102(3Supl.1):1-61
2. Neto LJMR, Filho LJMR, Amino JGC. Determinantes da Mortalidade da Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnível do Segmento ST. Rev Bras Cardiol. 2012;25(6):471-478
3. Piegas, LS, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, Timerman A, et al. III Diretriz sobre tratamento do Infarto agudo do miocárdio. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Volume 83, Suplemento IV, Setembro 2004.
4. DATASUS < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def> > Acessado em janeiro, 2017
5. Martins HS, Neto RAB, Neto AS, Velasco IT. Emergências Clínicas: abordagem prática. Editora Manole Ltda, 11ª ed., 2016.
6. Bassan R, Gamarki R, Pimenta L, Volschan A, Scofano M, Dohmann HF, et al. Eficácia de uma estratégia diagnóstica para pacientes com dor torácica e sem supradesnível do segmento ST na sala de emergência. Arq Bras Cardiol. v.74, n. 5, p. 405-411, 2000.
7. Silva FM, Pesaro AE, Franken M, Wajngarten M. Tratamento atual da síndrome coronária aguda sem supradesnível do segmento S. Einstein. São Paulo ;13(3):454-461, 2015.
8. Sociedade Brasileira de cardiologia. Treinamento de Emergências Cardiovasculares. I edição. Manole, 2015.
9. Magalhães CC, Junior CVS, Consolin-Colombo FM, Nobre F, Fonseca FAH, Ferreira JFM et al. SOCESP. Tratado de Cardiologia Socesp. 3ª Ed. Manole. Junho, 2015.
10. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J et al. Medicina interna de Harrison. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 2 v.
11. Kumar V, Abba AK, Fausto N.; Mitchell, R. N. Robbins. Patologia básica. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
12. Pesaro AEP, Campos PCGD, Katz M, Corrêa TD, Knobel E. Síndromes coronarianas agudas: tratamento e estratificação de risco. Rev. bras. ter. intensiva, São Paulo , v. 20, n. 2, p. 197-204, Junho, 2008.
13. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation 1994;90:613-22.

14. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MIA Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA*. 2000;284(7):835–842.
15. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) *BMJ*2006; 333 :1091
16. Santos ES, Timerman A, Baltar VT, Castillo MTC, Pereira MP, Minuzzo L, et al. Escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. *Arq. Bras. Cardiol.* São Paulo , v. 93, n. 4, p. 343-351, Oct. 2009.
17. Carvalho AC, Gonçalves JRI. Escores de risco em síndrome coronariana aguda: separando o joio do trigo. *Arq. Bras. Cardiol.* São Paulo , v. 93, n. 6, p. 588-589, Dec. 2009
18. Santos JCMD'A, Rocha, MS, ARAUJO, Silva M. Determinantes prognósticos em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST. *Arq. Bras. Cardiol.* São Paulo , v. 100, n. 5, p. 412-421, Maio 2013 .
19. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation*. 1998;98(18):1860-8.
20. Yan AT, Yan RT, Huynh T, Casanova A, Raimondo FE, Fitchett DH, et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry 2 Investigators. Understanding Physicians' Risk Stratification of Acute Coronary Syndromes Insights From the Canadian ACS 2 Registry. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):372–378.

# SÍNDROME DE PENÉLOPE: RELATO DE CASO CLÍNICO PARA O ENTENDIMENTO ACADÊMICO DA ENCEFALOPATIA COM ESTADO EPILEPTICO DURANTE O SONO

*PENELOPE SYNDROME: CLINICAL CASE REPORT FOR THE ACADEMIC UNDERSTANDING OF ENCEPHALOPATHY WITH EPILEPTIC STATUS DURING SLEEP*

---

*Flávia Araújo Azevedo<sup>1</sup>; Andreia de Santana Silva Moreira<sup>2</sup>*

---

Descritores: encefalopatia, epilepsia, déficit intelectual, ESES, Encefalopatia epiléptica, Sono  
Keywords: encephalopathy, epilepsy, intellectual déficit, ESES, Epileptic Encephalopathy, Sleep

## RESUMO

**Introdução:** a Síndrome de Penélope é o epônimo para denominar Encefalopatia com Estado Epiléptico durante o Sono (ESES) no qual, a excessiva descarga elétrica de neurônios -característico de uma epilepsia - interfere na plasticidade e no processo de desenvolvimento psicomotor e cognitivo do cérebro. Como consequência há uma deterioração no comportamento psíquico, motor e comportamental daquela criança, somado a diversos tipos de convulsão. **Objetivo:** relatar caso clínico de adolescente com diagnóstico de Síndrome de Penélope / ESES, enfatizando o quadro clínico e tratamento de tal condição; além de realizar breve revisão bibliográfica acerca do tema para a discussão do caso. **Métodos:** estudo observacional, descritivo, transversal do tipo relato de caso. **Revisão** não sistemática da literatura para discussão do caso. **Resultado/Discussão:** A relação entre crises epiléptica e o sono é a principal hipótese da fisiopatologia do ESES, onde as descargas epilépticas desestruturam os mecanismos de reparo neuronal que acontece durante o sono. O tratamento visa diminuir as convulsões na tentativa de controlar e restaurar as funções neurocognitivas. **Conclusão:** A Síndrome de Penélope é uma encefalopatia epiléptica que leva ao desarranjo neuronal. Por mais que seja iniciado um tratamento precoce, com fármacos ou cirúrgico, o prognóstico a longo prazo ainda é desfavorável, onde a maioria dos pacientes

---

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos; <sup>2</sup> Professora do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos

permanecem com alterações neurocognitivas e motoras na idade adulta.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Penelope Syndrome is the eponym to denominate Encephalopathy with Sleep Epileptic Status (ESES) in which, excessive electrical discharge of neurons - characteristic of an epilepsy - interferes in the plasticity and in the process of psychomotor and cognitive development of the brain. As a consequence there is a deterioration in the psychic behavior, motor and behavior of that child, added to several types of seizure. **Objective:** to report a clinical case of adolescents diagnosed with Penelope Syndrome / ESES, emphasizing the clinical picture and treatment of such condition; in addition to carrying out a brief bibliographic review about the topic for the discussion of the case. **Methods:** observational, descriptive, cross-sectional study of the case report type. Non-systematic review of the literature to discuss the case. **Results / Discussion:** The relationship between epileptic seizures and sleep is the main hypothesis of the pathophysiology of ESES, where epileptic discharges disrupt the mechanisms of neuronal repair that occurs during sleep. The treatment aims to reduce seizures in an attempt to control and restore neurocognitive functions. **Conclusion:** Penelope Syndrome is an epileptic encephalopathy that leads to neuronal derangement. Although early treatment with drugs or curative is initiated, the long-term prognosis is still unfavorable, where most patients remain with neurocognitive and motor changes in adulthood.

## **INTRODUÇÃO**

A Síndrome de Penélope é o epônimo para denominar Encefalopatia com Estado Epiléptico durante o Sono (ESES) no qual, a excessiva descarga elétrica de neurônios -característico de uma epilepsia - interfere na plasticidade e no processo de desenvolvimento psicomotor e cognitivo do cérebro<sup>1</sup>. Como consequência há uma deterioração no comportamento psíquico, motor e comportamental daquela criança somado a diversos tipos de convulsão<sup>2</sup>.

Para diagnosticar ESES há necessidade de, além da clínica, um eletroencefalograma (EEG) que evidencie a atividade epiléptica (picos e ondas contínuas) em mais de 85% do sono não REM - sono de movimentos oculares não rápidos -, presentes em pelo menos três gravações de EEG vistos em um mês<sup>3</sup>.

O tratamento efetivo da Síndrome de Penélope visa o controle das convulsões e uma melhora das descargas neuroelétricas contínuas, utilizando drogas antiepilépticas, benzodiazepínicos e até corticoesteroides<sup>4</sup>. O prognóstico é reservado para cada criança já que fatores como etiologia subjacente; intervalo de tempo entre início dos sintomas degenerativos e o diagnóstico; idade em que começou a encefalopatia e a resposta aos tratamentos propostos; interferem diretamente na progressão da doença.

A primeira descrição do ESES foi em 1971 por Patry, Liagoubi e Tassinari, onde foi relatado a síndrome em seis crianças que apresentavam EEG com pontas e ondas contínuas durante o sono<sup>5</sup>. ESES recebe este epônimo devido a comparação feita por Tassinari com a história mitológica grega de Penélope onde, tudo o que é criado durante o dia é desfeito durante a noite<sup>6</sup>. Entretanto, esse assunto é pouco abordado na área acadêmica e científica brasileira, dificultando seu reconhecimento na prática médica gerando subnotificações erroneamente. Com isso, o objetivo geral deste trabalho é divulgar à comunidade acadêmica os conhecimentos clínicos desta Encefalopatia Epiléptica a partir de um relato caso clínico de adolescente com diagnóstico de Síndrome de Penélope / ESES, enfatizando o quadro clínico e tratamento de tal condição; além de realizar breve revisão bibliográfica acerca do tema para a discussão do caso.

## **OBJETIVO**

O presente trabalho tem por objetivo relatar caso clínico de adolescente com diagnóstico de Síndrome de Penélope/ ESES, enfatizando quadro clínico e diagnóstico; além de fazer breve revisão não sistemática da literatura para discussão do caso.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, transversal do tipo relato de caso. Foi realizada breve revisão bibliográfica não sistemática para discussão do caso, para isso foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, LILACS, SciELO e os seguintes descritores: Encefalopatia, Epilepsia, Déficit intelectual, ESES, Encefalopatia epiléptica, Sono

O projeto ao qual se vincula o estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa através da Plataforma Brasil. Foram cumpridas as normas da Resolução 196/96 – revogada – e da Resolução 466/2012 – vigente

– do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares.

## **RELATO DE CASO**

Adolescente, doze anos de idade, sexo feminino, negra, natural e residente em Teresópolis – Rio de Janeiro; Filha adotiva. Procura o ambulatório de neuropediatria com queixa de atraso de aprendizado e crises convulsivas.

A paciente foi adotada pela família atual aos cinco anos de idade, nesta época não falava uma palavra verdadeira, chorava por todo tempo, andava com dificuldade, caía muito e não subia escadas. Após a adoção, a menor evoluiu com progressos motores e na linguagem. Com oito anos de idade evoluiu com crises de diminuição do tônus muscular, com bloqueio da fala, liberação esfíncteriana e vômitos no período pós- crise. As crises eram diárias e duravam cerca de cinco minutos. Inicialmente foi prescrito Ácido Valpróico, porém as crises persistiam mesmo com doses terapêuticas elevadas sendo associado ao Clobazam.

As crises clínicas foram controladas com nove anos de idade, porém, apesar do controle clínico, os eletroencefalogramas (EEG) mostravam pontanda contínua do sono em mais de 85% do traçado, sendo constatado Estado de Mal Epilético (EME) do sono. Com isso, foi tentado ciclos de corticoterapia, entretanto, sem controle das crises eletroencefalográficas.

A história de gestação, parto e nascimento é pouco conhecida. Sabe-se que os pais eram usuários de drogas ilícitas e álcool. Paciente foi institucionalizada com dois anos de idade e adotada aos cinco anos. Da mesma forma a história familiar não é conhecida.

Apresenta história patológica pregressa de catarata congênita corrigida cirurgicamente e apresenta estrabismo e glaucoma. Possui ressonância magnética de encéfalo normal, cariótipo 46 XX e micro array sem alterações.

História do desenvolvimento possui com poucos dados. Sabe-se apenas que, aos cinco anos andava com dificuldade e não falava, marcos esses que foram alcançados logo após a adoção. Atualmente está retida no quarto ano escolar com adaptação curricular e mediadora escolar. Lê pequenos textos e escreve, faz contas simples. Ainda precisa de ajuda com as atividades de vida diária (AVD).

Vacinas em dia. Alimentação adequada. Sem queixas durante o sono.

Ao exame físico apresenta dismorfismos faciais, tais como hipertelorismo,

rarefação de sobrancelhas, dentes afastados estrabismo à esquerda e linfedema discreto em membro inferior direito. Exame neurológico mostrando incoordenação motora fina; sem outros sinais de localização.

Estabelecido o diagnóstico de Epilepsia associado à Deficiência Intelectual com EEG caracterizando ponta-onda contínua do sono (POCS). Foram mantidos os anticonvulsivantes em uso e associado Sulthiame na tentativa de controle do quadro. No momento aguardando EEG prolongado de sono, a fim de avaliar resposta ao Sulthiame. Ainda, faz tratamento de reabilitação com equoterapia, fonoaudiologia, psicologia e psicomotricidade.

## **DISCUSSÃO**

A Epilepsia é uma condição neurológica caracterizada por duas ou mais crises epiléticas não provocada (espontâneas), em um período de vinte e quatro horas. É considerado pela Organização Mundial da Saúde como um transtorno crônico, onde sua expressão clínica manifesta-se de forma motora, sensitiva ou comportamental, de maneira generalizada (por todo o corpo) ou parcialmente<sup>7</sup>. Assim, sua ocorrência não pode estar vinculada a nenhuma causa provocadora da convulsão (febre, hipoglicemia, infecção do sistema nervoso central). Quando as descargas neuronais paroxísticas são prolongadas, rotineiras, caracteriza-se o que chamamos de Estado Epilético<sup>8</sup>.

Epidemiologicamente, a epilepsia pode ser vista em 3% na população em geral, sendo, metade destes casos se iniciam na infância. Quando ocorre em lactentes e no início da primeira infância, a causa etiológica provavelmente é consequência de alguma intercorrência perinatal, neonatal. Quando ocorre em crianças de 3 a 10 anos é dito de uma epilepsia de causa desconhecida - criptogênica. Já quando aparece na adolescência, é relevante o componente familiar<sup>7</sup>.

Para uso didático e no auxílio clínico-diagnóstico, as crises epiléticas podem ser classificadas pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) de acordo com sua localização - focal ou generalizada – separadas também por síndromes eletroclínicas definidas por faixa etária; e de acordo com a etiologia - genéticas, metabólicos-estruturais e desconhecida<sup>7</sup>.

A crise epilética é desencadeada devido a uma atividade elétrica neuronal súbita e exagerada que, pode ser restrito a uma determinada área ou de forma difusa em todo o córtex cerebral. Conseqüentemente, esses neurônios

superexcitados não exercem sua função de forma fisiológica e adequada<sup>9</sup>.

### **5.1 Sono x Epilepsia**

O ciclo sono-vigília exerce efeito direto na rede neuronal; sendo assim, possui influência sobre a fisiopatologia do ESES, onde as descargas do tipo ponta-onda difusa ocorrem no sono não REM (NREM)<sup>10</sup>. A marca neurofisiológica evidenciada no NREM é a atividade de onda lenta que, caracteriza-se por uma alternância lenta de um estado despolarizado para hiperpolarizado, que ocorre na membrana neuronal<sup>6,11</sup>. Essas modificações de potencial de ação estão envolvidas na regulação, restauração e potencialização das conexões sinápticas, do metabolismo, na plasticidade neuronal e na concretização da memória<sup>6,11</sup>. O resultado é visível no EEG mostrando os picos e ondas lentas contínuas que ocupa a maior parte do NREM durante o exame.

O exato mecanismo fisiopatológico ainda está sendo esclarecido. Estudos sugerem que a duração do ESES e a localização dos focos interictais epiléticos exercem influência direta no tipo e grau de disfunção cognitiva. Uma única descarga epilética pode desencadear um desarranjo nos processos neurofisiológicos do sono<sup>12</sup>. Essas alterações vão se acumulando, fazendo a transição de um paciente assintomático, mas que possui as ondas de pico focais para enfim ter as manifestações clínicas.

Postula-se então que nos pacientes portadores de ESES há uma diminuição na inclinação das ondas lentas (marcador neurofisiológico da atividade sináptica) devido a uma interferência das ondas de picos focais durante o sono com ondas lentas, prejudicando os processos neuronais levando à característica deterioração cognitiva<sup>11</sup>.

Não existe uma etiologia certa para o ESES. Há uma correlação entre genética fatores ambientais, e situações que interfiram na homeostasia do sono. Alguns casos relatados foram encontrados lesões talâmicas de origem vascular<sup>13</sup>; outros, como a paciente relatada no seguinte estudo, apresenta uma ressonância magnética sem nenhuma alteração. Muitos estudos expõe que mais de 50% dos casos de pacientes que apresentam ponta-onda contínua não possuem uma causa macroscopicamente evidente, sendo então devido a uma alteração funcional da cadeia neuronal<sup>4,13,14</sup>.

### **5.2 Características Clínicas**

O ESES apresenta características clínicas e eletrofisiológicas comuns

com graus diferentes de gravidade. Podemos dividir a evolução clínica em quatro estágios: estágio latente que é desde o nascimento ao início da epilepsia; estágio prodrômico que vai da epilepsia à idade de regressão; o estágio agudo, da regressão ao fim da convulsão; e por fim o estágio residual Liberdade<sup>13,14</sup>.

### *5.2.1 Idade*

O início da atividade epiléptica ocorre na primeira infância, muitas vezes de forma insidiosa<sup>4,13</sup>. Os sintomas podem iniciar com ou sem a atividade epiléptica; muitas vezes é confundido com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade<sup>4</sup>. Há a fase aguda que ocorre entre três e oito anos de idade, onde começam a surgir a atividade epiléptica e as deficiências psicomotoras, podendo ser vistos os grafoelementos patológicos no EEG. Na adolescência ocorre um pico piorando na deterioração clínica. Na idade adulta há uma diminuição nas convulsões<sup>13</sup>.

A paciente relatada no atual artigo começou a ter convulsões aos oito anos, dentro da faixa etária esperada. Entretanto, não podemos dizer ao certo se o atraso da fala e do desenvolvimento motor seja o início das atividades epilépticas durante o sono, ou devido à falta de estimulação (já que quando fora adotada houve um progresso significativo em seu desenvolvimento), ou ainda, um resquício da sua história intra-útero, visto que nasceu com catarata congênita e não tem uma história certa quando à gestação e ao parto. Supõe-se que todos esses fatores descritos anteriormente estejam sim no desenvolvimento do ESES da paciente, seja de forma direta ou indiretamente.

### *5.2.2 Convulsões*

As convulsões em pacientes com ESES podem ser do tipo convulsão tônico-clônico generalizada, convulsão do tipo ausência, convulsões focais, entre outras. O tipo de crise varia de acordo com cada paciente<sup>13,14</sup>. Em um estudo retrospectivo envolvendo 22 crianças com EEG com ponta-onda difusa, 77% destes tiveram a convulsão como primeira manifestação clínica<sup>15</sup>. No início as crises geralmente apresentam um único tipo de convulsão com pequenos episódios. Com o passar do tempo, elas tornam-se mais frequentes durante o dia e durante o sono, são mais difíceis de controlar com medicamentos e pode ter mais de um tipo de convulsão<sup>13,14</sup>. Esta evolução clínica é registrada na paciente deste artigo onde, com o passar do tempo, as crises foram ficando mais complicadas necessitando o auxílio de novos medicamentos.

### 5.2.3 Regressão Neurocognitiva

O tipo e grau de comprometimento/regressão pode variar dentre os pacientes com ESES, ocorrendo de forma gradual e progressiva. Cerca de seis a dezoito meses após o início das crises epiléticas ocorre um regresso neurológico, onde é observado um declínio cognitivo, comportamental com piora nas convulsões, podendo aparecer de várias formas e a noite<sup>4</sup>.

Em média, o primeiro sintoma neurológico é observado com 4,4 anos e o diagnóstico de ESES é feito 3 anos depois<sup>15</sup>.

Cerca de 67% dos casos tem alteração na expressão e raciocínio verbal<sup>2,4</sup>. É observado uma declínio no que se refere à inteligência, no desempenho escolar<sup>13</sup>. O QI muitas vezes pode estar dentro do considerado normal<sup>4</sup>. A linguagem pode regredir levando a uma afasia subclínica<sup>2,4,13</sup>. O declínio cognitivo pode ser antecipado com alterações comportamentais como perda da orientação tempo-espacial, obsessão e persistência exagerado, agressividade, desinibição, espectro autista, falta no controle da impulsividade<sup>2,4,13,16</sup>. Como já dito anteriormente, durante a primeira infância a paciente deste relato além de apresentar um decréscimo linguístico e cognitivo, ainda havia o comprometimento no sistema motor fino e grosseiro, que é visto frequentemente nos pacientes com ESES.

### 5.3 Diagnóstico

Para fazer o diagnóstico é preciso ter em mente o espectro completo do ESES visto na maioria dos pacientes:

1. Crises Convulsivas difíceis de controlar
2. Regressão neurocognitiva
3. Atividade epilética elétrica com padrão de Ponta Onda contínua durante a maior parte do sono NREM vista no EEG

Os achados no EEG fecham o diagnóstico, como ocorreu com a paciente relatada no presente artigo, visualizando ponta-onda contínua em mais de 85% durante o sono NREM. Além disso, todos os outros três requisitos foram identificados na evolução clínica da paciente.

Para definir o ESES é preciso ter a presença de ondas de espessamento bilaterais ou ocasionalmente lateralizados e simétricas de 1,5 a 3Hz em mais de 85% do sono NREM, vistos em três gravações EEG feitas ao longo de um mês<sup>13,14,17</sup>. É necessário realizar o EEG durante o sono e também durante a

vigília, já que atividade elétrica epiléptica também pode ser vista neste momento<sup>13</sup>. Alguns autores colocam um valor de corte entre 25% a 85%<sup>14</sup>. Já a definição feita pela ILAE diz que somente a presença das ponta-onda contínuas e difusas durante o sono NREM já caracteriza o ESES<sup>13</sup>.

A atividade elétrica epiléptica do ESES muitas vezes é vista com predomínio na região frontal do cérebro. Essas descargas podem iniciar ali e permanecer, ou espalhar por todo encéfalo.

Durante o estágio pródromo é mais difícil encontrar as alterações no EEG e, caso ocorra, são vistas durante o sono. Já no estágio agudo da ESES, o EEG apresenta alterações grande atividade de onda de pico difusamente, com maior amplitude durante o sono NREM e episódios esporádicos durante o EEG feito na vigília<sup>13,14</sup>.

#### **5.4 Diagnóstico Diferencial**

Deve-se fazer diagnóstico diferencial com outras síndromes que cursam com descargas epiléticas durante o sono, como a Síndrome de Landau-Kleffner que é uma encefalopatia epilética que se inicia na área temporal posterior levando a regressão da linguagem e agnosia auditiva<sup>4,14,15,17</sup>; com formas atípicas da Epilepsia Rolândica parcial benigna, que em algum momento de sua evolução gera agravo do desenvolvimento e epilepsia por causa secundária farmacológica (fenobarbital e topiramato)<sup>4,15</sup>.

#### **5.5 Prognóstico**

A ESES pode durar de meses a anos, dependente dos resultados da terapia empregada<sup>3</sup>. Muitos autores associam a duração de dois anos ou mais de estado elétrico epilético a um declínio cognitivo e comportamental<sup>4,13</sup>. Em um estudo realizado com vinte e cinco pacientes, 84% apresentaram um declínio cognitivo<sup>3</sup>. Alguns estudos sugeriram que o desfecho do ESES em longo prazo depende da idade que iniciou o ESES (quanto menor a idade, maior o déficit neurológico), a localização cerebral da atividade epilética, e as características neuropsicológicas individuais<sup>3</sup>. As crises convulsivas podem melhorar quando for atingido a idade adulta, mas muitas alterações neurocognitivas persistem<sup>3,13</sup>.

#### **5.6 - Tratamento**

A proposta para o tratamento do ESES visa controlar as convulsões, aprimorar as funções neurológicas e reduzir a atividade elétrica epilética durante o sono evitando assim a progressão da piora cognitiva<sup>4,15,17</sup>. Vários

estudos já demonstram uma melhora neurocognitiva quando se é empregado o tratamento a longo prazo<sup>14</sup>.

Pouco se sabe ainda qual fármaco é o ideal, qual é melhor que outro, se deve ou não começar o tratamento desde o diagnóstico, devido ao fato que a maioria dos estudos não controlados e com poucas amostras. O que se sabe é que desde o início, trata-se com anticonvulsivantes (benzodiazepínicos) isoladamente ou em associação<sup>4,13,17</sup>.

Como parâmetro para avaliar se há resposta ao tratamento deve-se ter melhora tanto na clínica comportamental e cognitiva do paciente, quando o EEG pela diminuição das descargas epiléticas<sup>15</sup>.

#### *5.6.1 Anticonvulsivantes*

Os benzodiazepínicos em doses altas são na maioria a primeira linha de escolha para o tratamento de ESES. Em uma amostra de 21 pacientes, 76% tiveram uma regressão do ESES utilizando os benzodiazepínicos como monoterapia por um período de três a seis meses. Utilizando o Clobazam essa taxa subiu para 80%, sendo considerada como primeira escolha (provavelmente pelos efeitos colaterais causados pelo Clonazepam gerando má adesão pelos pacientes)<sup>15,17</sup>. Com o tratamento com os benzodiazepínicos observa-se uma normalização no EEG por tempo limitado. Seu emprego é principalmente para o manejo agudo do ESES.

Outro medicamento considerado como primeira linha para o tratamento é o Valproato. Utilizando em doses elevadas pode ter uma melhora no EEG levando ao controle epilético por tempo prolongado<sup>13</sup>. Entretanto, como monoterapia é considerado ineficaz pela maioria dos autores.

Pode realizar a associação do Valproato com Benzodiazepínicos<sup>13,15,17</sup>. O resultado é divergente em diversas literaturas onde alguns relatam sucesso clínico e eletroencefalográfico quando utiliza o Valproato com benzodiazepínico, enquanto outros já relatam nenhum efeito benéfico além de gerar efeitos adversos<sup>13</sup>.

Já a associação do Valproato com Etossuximida utilizando por tempo prolongado apresentou uma boa aceitação na maioria dos autores, onde muitos consideram como primeira linha de tratamento.

Fármacos como Fenitoína, fenobarbital e a carbamazepina devem evitados devido ao fato de causarem exacerbação da atividade epilética nos

pacientes com ESES<sup>14</sup>.

O uso de Sulthiame, Lamotrigina e Levetiracetam (LEV) vem sendo utilizados recentemente, obtendo bons resultados<sup>14,17</sup>. Em uma amostra de doze crianças que começaram a utilizar LEV como monoterapia, sete delas tiveram melhora importante no EEG, e em três crianças houve melhora neurocognitiva e comportamental<sup>17</sup>.

É nítido que para ter algum progresso no tratamento do ESES é preciso utilizar politerapia<sup>13</sup>. É o que ocorre com a paciente do presente artigo, onde a monoterapia com Ácido Valproico (anticonvulsivante) não teve o efeito esperado, sendo necessário a associação com um benzodiazepínico (associação amplamente aceita entre as literaturas). Não obstante, houve a necessidade de instituir o Sulthiame, uma tentativa que ainda aguarda uma avaliação a longo prazo para averiguar os resultados.

#### *5.6.2 Esteroides e imunoglobulinas*

O uso de esteroides agressivo durante a fase aguda do ESES mostrou eficaz e aceito por grande parte dos autores. Utilizadas por longo prazo (seis meses ou mais) a predinisona ou metilpredinisona exercem efeitos neurocognitivos evidenciados pela melhora da cognição, da linguagem, no comportamento e normalização do EEG<sup>13,14,17</sup>. Entretanto este não foi o desfecho para a paciente discutida, já que com o EEG ainda continuou com descargas elétricas epiléticas mesmo após ciclos de corticoterapia.

Mesmo com efeitos colaterais (hipertensão arterial sistêmica, ganho de peso, úlceras gástricas, hiperglicemia) são considerados como uma opção de tratamento na fase aguda da doença e naqueles com falha ao tratamento anterior.

A utilização de imunoglobulinas intravenosas vem sendo avaliadas com tratamento para ESES, já que é utilizada no protocolo do tratamento da Síndrome de Landau-Kleffner. Sua utilização como monoterapia está associada a uma melhora no EEG de um em cada três pacientes<sup>13,17</sup>.

#### *5.6.3 Dieta Cetogênica*

Na última década vem sendo implementada entre os autores a integração de uma dieta cetogênica em pacientes com tratamento farmacológico refratário. Entretanto, há pouco relato da eficiência dessa nova terapêutica além de que, os já existentes apontaram nenhuma melhora nos sintomas neurológicos e

cognitivos<sup>17</sup>.

#### 5.6.4 Cirurgia

A cirurgia normalmente é indicada para pacientes que possuem ESES por uma etiologia estrutural, entretanto vem sendo amplamente também em pacientes que não apresenta uma etiologia macroscópica<sup>14</sup>. Muitos autores defendem a ideia de que a cirurgia pode ser sim considerada como uma terapia primária em pacientes específicos<sup>17</sup>. O ideal é fazer um comparativo de prós e contras para a realização do ato cirúrgico, já que esta vem sendo uma terapêutica em progresso com apenas estudos de relatos de casos. No momento não se pensa em uma medida cirúrgica para a referida paciente do artigo esperando o controle e regressão do ESES somente com medicamentos.

As opções mais empregadas são a ressecção múltipla e hemisferectomia<sup>13,14,17</sup>. A ressecção múltipla consiste em pequenos cortes no córtex cerebral a fim de interromper as vias epiléticas e as conexões naquele determinado local<sup>14</sup>. Mostrou-se eficiente em pacientes com alterações cognitivas, comportamentais e na linguagem. A hemisferectomia vem trazendo bons resultados, levando a regressão imediata dos sintomas além de permitir uma progresso neurocognitivo em pacientes pós cirurgia<sup>14,17</sup>.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Síndrome de Penélope é uma encefalopatia epilética de alta gravidade levando à comorbidades neurocognitivas e motoras. Como descrito ao longo do relato, a paciente principal não possui uma etiologia definida para suas descargas epiléticas sendo considerada uma causa multifatorial (genética, pré-natal, ambiental). A clínica proposta pelos diversos autores está presente neste relato, seguindo de forma cronológica os estados do ESES. O que sela o diagnóstico após a avaliação clínica é a presença de ponta onda contínua durante o sono NREM visto no EEG, Entretanto, esse diagnóstico na maioria das vezes é atrasado devido ao fato de ser uma condição clínica pouco conhecida entre os profissionais que leva o paciente a outro diagnóstico. O tratamento feito com a associação de dois antiepiléticos vem sendo considerado de primeira linha. Quais fármacos usar vai depender da resposta de cada paciente e da experiência do médico. A paciente relatada, atualmente está iniciando o uso do Sulthiame. Espera-se que este fármaco traga uma cessação das descargas epiléticas vistos no EEG e com isso a reabilitação neurológica possa melhorar

o prognóstico da paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Google Livros [homepage na Internet]. Roger, J. *Epileptic Syndromes in infancy, Childhood and adolescence*. 2012, [Acesso em: 20/05/2017]. Disponível em : <https://books.google.com.br/books?id=XloHBAAAQBAJ&printsec=frontcover&q=-+Epileptic+Syndromes+in+infancy,+Childhood+and+adolescence+-+5th+edition&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwiC163m1PPXAhUGipAKHaMKDPcQ6AEIJzAA#v=onepage&q&f=true>
2. Brazzo D, Pera MC, Fasce M, Papalia G, Balottin U et al. *Epileptic Encephalopathies with Status Epilepticus during Sleep: New Techniques for Understanding Pathophysiology and Therapeutic Options*. *Epilepsy Res Treat*. 2012; 1-6.
3. Pera MC, Brazzo D, Altieri N, Balottin U, Veggiotti P. *Long-term evolution of neuropsychological competences in encephalopathy with status epilepticus during sleep: a variable prognosis*. *Epilepsia*. 2013; 54(Supl. 7) : 77-85.
4. García-Peñas JJ. *Disfunción neurocognitiva en el síndrome de estado de mal eléctrico durante el sueño lento: ¿podemos modificar la evolución natural del síndrome con un tratamiento farmacológico precoz?* *Rev neurol*. 2010; 50(Supl 3): S37-S47.
5. Caraballo RH, Fortini S, Flesler S, Pasteris MC, Caramuta L et al. *Encephalopathy with status epilepticus during sleep: Unusual EEG patterns*. *Seizure*. 2015; 25: 117-125.
6. Cantalupo G, Rubboli G, Tassinari CA. *Night-time unravelling of the brain web: impaired synaptic downscaling in ESES--the Penelope syndrome*. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122(9): 1691- 1692.
7. Campos Júnior D, Burns DAR, Lopez FA. *Tratado de Pediatria*. 13. ed. Rio de Janeiro: Manole, 2015.
8. Silva CRA, Cardoso ISZO, Machado NR. *Considerações sobre epilepsia*. *Boletim Científico de Pediatria*. 2013; 2(3): 71-76.
9. Chaves MF, Finkelsztejn A, Stefani MA et al. *Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia*. Porto Alegre: Artmed, 2009.
10. Esposito SB. *Epilepsia e sono*. *Rev Fac Cienc Med Sorocaba*. 2000; 2(1): 5-7.
11. Bölsterli BK, Schmitt B, Bast T, Critelli H, Heinzle J et al. *Impaired slow wave sleep downscaling in encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES)*. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122(9): 1779-1787.
12. Tassinari CA, Cantalupo G, Rios-Pohl L, Giustina ED, Rubboli G. *Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome"*. *Epilepsia*. 2009; 50(Supl 7): 4-8.
13. Sánchez FI, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. *Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology*. *Pediatr Neurol*. 2012; 47(6): 390-410.

14. Fernández IS, Chapman KE, Peters JM, Harini C, Rotenberg A et al. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. *Epilepsy Res Treat.* 2013; 2013: 1-13.
15. Değerliyurt A, Yalnizoğlu D, Bakar EE, Topçu M, Turanlı G. Electrical status epilepticus during sleep: a study of 22 patients. *Brain Dev.* 2015; 37(2): 250-264.
16. Filippini M, Arzimanoglou A, Gobbi G. Neuropsychological approaches to epileptic encephalopathies. *Epilepsia.* 2013; 54(Suppl 8): 38-44.
17. Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, Brazzo D, Balottin U, et al. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disord.* 2012; 14(1): 1-11.

# MÉTODOS NÃO FARMACOLÓGICOS PARA ALÍVIO DA DOR NO TRABALHO DE PARTO: uma revisão sistemática integrativa

*NON-PHARMACOLOGICAL METHODS FOR PAIN RELIEF IN  
LABOR: A SYSTEMATIC REVIEW*

---

*Marcela Dias Alfradique<sup>1</sup>; Ana Paula V. S. Esteves<sup>2</sup>.*

---

**Descritores:** trabalho de parto; assistência ao parto; dor do parto; parto humanizado.

**Keywords:** labor obstetric; delivery assistance; labor pain; humanized birth.

## RESUMO

**Introdução:** Com o avanço da humanização do parto começou a ideia de usar saídas não farmacológicas para aliviar a dor no trabalho de parto. O presente estudo tem como objetivo abordar os principais métodos não farmacológicos para alívio da dor no trabalho de parto, visto o mesmo é precedido por uma dor sofrida e intensa. Isto pode fazer com que muitas gestantes desistam do parto normal e optam pela cesariana, com a falsa ilusão de que seria menos doloroso. A utilização desses métodos faz com que a dor torne-se menos desgastante.

**Objetivos:** Conhecer os métodos não farmacológicos para alívio da dor no trabalho de parto e sua forma correta de utilização; identificar na literatura a prevalência dos métodos não farmacológica para alívio da dor no trabalho de parto; apresentar os benefícios da utilização dos métodos não farmacológicos para alívio da dor no trabalho de parto e investigar nas bases de dados eletrônicas a importância e a utilização dos métodos não farmacológicos para alívio da dor no trabalho de parto. **Métodos:** O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura, com busca de artigos nas principais bases de dados, PUBMED e BVS. **Conclusão:** A utilização de métodos não farmacológicos aumenta o conforto das mulheres em trabalho de parto, além de serem condutas extremamente úteis, que devem ser incentivadas durante o parto humanizado;

## ABSTRACT

**Introduction:** The advancement of the humanization of childbirth began the idea

---

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

<sup>2</sup> Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

of using non-pharmacological methods to relieve the pain in labor. The present study aims to address the main non-pharmacological methods for pain relief in labor, since it is preceded by a intense pain. This can cause many pregnant women to give up normal birth and opt for a cesarean delivery, with the false illusion that it would be less painful. Using these methods makes the pain less tiring. **Objectives:** To know the non-pharmacological methods for pain relief in labor and its correct use; to identify in the literature the prevalence of non-pharmacological methods for pain relief in labor; to present the benefits of using non-pharmacological methods for pain relief in labor and to investigate in electronic databases the importance and use of non-pharmacological methods for pain relief in labor. **Methods:** The present study was a review of the literature, with search of articles in the main databases, PUBMED and BVS. **Conclusion:** The use of non-pharmacological methods increases the comfort of women in labor, in addition to being extremely useful conduits, which should be encouraged during humanized delivery.

## INTRODUÇÃO

Com o propósito de reorientar o modelo de atenção ao parto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) aconselha a utilização de métodos não farmacológicos para alívio da dor durante o trabalho de parto. Segundo essa organização são: “condutas que são claramente uteis e que deveriam ser encorajadas”. (1,2) Métodos esses como: Banho de imersão em água morna, massagem, aromoterapia, hipnose, deambulação durante o trabalho de parto, medidas ambientais (climatização com luzes, música). (3) A utilização desses métodos corrobora para a desmitificação de que o parto normal é sempre precedido de uma dor insuportável, que não pode ser atenuada. (4)

O parto normal é um evento fisiológico, um método natural de nascer. A recuperação materna é imediata e as complicações são menos perigosas, quando comparadas à cesariana, pois estas tem um risco de infecções hospitalares muito maiores, por se tratar de uma cirurgia. Contudo, é precedido por uma dor que é caracterizada como “uma experiência subjetiva e complexa, que varia de indivíduo para indivíduo”. Para umas é classificada como a pior dor da vida, para outras uma experiência gratificante. (2,4,5) Essa dor não é decorrente de nenhuma patologia e é vista por muitas mulheres como o marco inicial da maternidade, pois muitas mulheres desejam experimentar a dor do

parto em algum grau. Porém, na maioria das vezes, essa dor é sofrida, desgastante e muito intensa, fazendo com que muitas das futuras mães peçam algum método para alívio dessa dor ou ainda desistam do parto normal e optam pela cesariana, com a falsa ilusão de que teriam um parto menos doloroso. (5)

Com o avanço da ideia do parto humanizado, começou-se a usar saídas não farmacológicas para o alívio da dor nas gestantes. (1) Segundo a cartilha de Humanização do Parto, disponibilizada pelo Ministério da Saúde, “A humanização compreende pelo menos dois aspectos fundamentais. O primeiro diz respeito à convicção de que é dever das unidades de saúde receber com dignidade a mulher, seus familiares e o recém-nascido. (...) O outro se refere à adoção de medidas e procedimentos sabidamente benéficos para o acompanhamento do parto e do nascimento, evitando práticas intervencionistas desnecessárias, que embora tradicionalmente realizadas não beneficiem a mulher nem o recém nascido, e que com frequência acarretam maiores riscos para ambos.” (6)

Diante do que foi exposto, pressupomos que a utilização desses métodos além de aumentar o conforto da parturiente e são condutas extremamente úteis e que devem ser incentivadas durante o trabalho de parto. (1,2)

### **1.1 Justificativa**

Justifica-se a realização deste estudo mostrar a importância da utilização desses métodos e a busca pelas evidências científicas mais impactantes sobre o uso de métodos não farmacológicos para alívio da dor no trabalho de parto.

O interesse pela temática surgiu como um desejo de evidenciar e salientar os benefícios da utilização desses métodos, visando principalmente sua maior adesão no nosso hospital escola, o hospital das Clínicas de Teresópolis Constatino Ottaviano (HCTCO).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral:**

- Conhecer os métodos não farmacológicos para alívio da dor no trabalho de parto e sua forma correta de utilização

### **Objetivos Específicos:**

- Identificar na literatura a prevalência dos métodos não farmacológica para alívio da dor no trabalho de parto
- Apresentar os benefícios da utilização dos métodos não

farmacológicos para alívio da dor no trabalho de parto

- Investigar nas bases de dados eletrônicas a importância e a utilização dos métodos não farmacológicos para alívio da dor no trabalho de parto

## **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Os métodos não farmacológicos mais comumente usados para alívio da dor no trabalho de parto são: a bola suíça, auriculoterapia, massagem, banho de imersão e/ou chuveiro, deambulação e exercícios respiratórios. (7)

### **3.1. Bola Suíça:**

A bola suíça pode ser usada no trabalho de parto como um objeto que proporciona a gestante uma maior percepção da tensão durante o trabalho de parto e também é capaz de promover relaxamento e distração. É o principal método usado pelas gestantes, por ser um objeto de manuseio fácil, pois elas não precisam de ajuda, e de uma técnica pouco onerosa e eficaz. Possui uma boa aceitação pelas parturientes e pelos profissionais de saúde, sendo uma prática bastante difundida. (4)

### **3.2. Auriculoterapia:**

A auriculoterapia é usada para analgesia através de compressão em pontos reflexos no pavilhão auricular. (8)

### **3.3. Massagem**

Segundo estudos, durante a fase ativa do trabalho de parto, a dor está localizada principalmente na lombar e na região supra púbica. A realização da massagem, além de provocar alívio nessas dores, permite um contato direto da parturiente com outra pessoa, permitindo um apoio emocional, além de físico. (9)

### **3.4. Banho de Imersão e/ou Chuveiro**

A utilização da água pode ser feita através de banho de imersão ou chuveiro. (7) A imersão na água compreende no abdome da gestante completamente imerso em uma banheira com água quente. Promove um alívio significativo em pacientes com baixo risco e sem complicações na gravidez. (10) Importante salientar que para a utilização do banho de imersão é necessário que o hospital tenha disponíveis banheiras que devem ser higienizadas de manhã.

### **3.5. Deambulação**

É um recurso utilizado para diminuir a duração do trabalho de parto com ajuda da mobilidade pélvica e da gravidade, que atua ajudando a descida fetal e

a progressão da dilatação cervical. (7) Além disso, a deambulação tira o foco da gestante na dor. (2)

### **3.6 Exercícios Respiratórios**

A prática de exercícios respiratórios não diminui a intensidade da dor. Tem maior efeito no controle de ansiedade, no aumento da saturação de oxigênio, levando assim a um maior relaxamento muscular. (2,7)

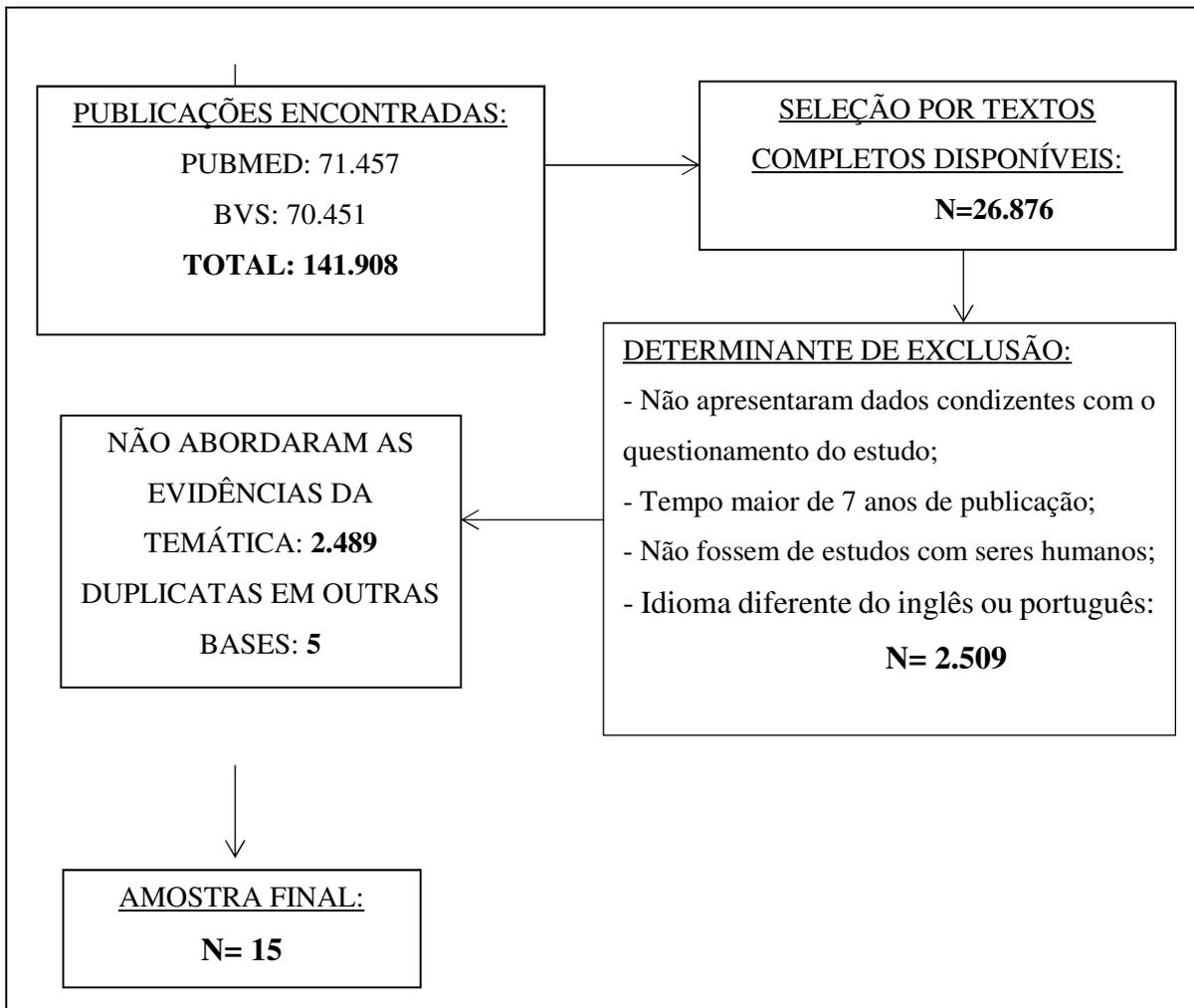
## **MÉTODOS**

Foi realizada uma busca nas principais bases de dados, PUBMED e BVS tendo sido encontrados 141908 artigos. Com a utilização dos critérios de exclusão, foram excluídos 141893 e selecionados apenas 15 artigos que foram incluídos no trabalho.

Para a presente pesquisa, foram construídas 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: Biblioteca Virtual em Saúde: BVS e PubMed, através dos termos DeCS/ MeSH.

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 na íntegra. Os critérios de inclusão adotados foram para as pesquisas que apresentassem dados condizentes com o questionamento do estudo, tivessem menos de 7 anos de publicação, fossem de estudos com humanos e fosse de língua inglesa ou portuguesa.

A amostra final foi composta por 14 artigos científicos, além dos principais protocolos e cartilhas vigentes sobre o tema, sendo que todos foram selecionados devido ao conteúdo que possuem e foram utilizados para a confecção do trabalho. A figura abaixo organiza o protocolo de busca seguido:



Quadro 3 - Protocolo de pesquisa Fonte: elaborado pelo autor.

## DISCUSSÃO

O trabalho de parto tornou-se mais seguro e menos doloroso com a progressão técnica ao longo dos anos. O conforto oferecido à parturiente traz mais segurança e sensação de bem. Isso gera uma série de necessidades onde se inclui o controle adequado da dor no trabalho de parto. Controle este que deve começar com um espaço acolhedor e agradável, onde a gestante se sinta bem e tranquila. (12,13,14)

A humanização do parto visa oferecer conforto e apoio às gestantes. (12) Mas, acima de tudo, deve ser respeitado o desejo das pacientes. Nenhuma forma de analgesia, mesmo que não farmacológica deve ser imposta às mulheres de forma obrigatória. (13, 14)

O fenômeno da dor exerce um papel muito importância no ser humano e mesmo os limiares de percepção da dor, a intensidade e a tolerância variam de pessoa para pessoa, por motivo de dependerem da personalidade, dos pensamentos, emoções e experiências anteriores. (14)

Para o Ministério da Saúde diversos fatores influenciam na percepção dolorosa e na capacidade de controlar a dor, dentre os principais fatores estão à tríade medo-tensão-ansiedade. (14) Por esse motivo, o contato direto com a parturiente, orientando é de extrema importância, pois atenua essa ansiedade. (13)

Pesquisas realizadas através de ensaios clínicos randomizados apontam que o suporte contínuo intraparto, diminui a duração do trabalho de parto e a probabilidade da paciente receber anestesia. (7)

O principal objetivo da humanização do parto é a promoção do respeito aos direitos da mulher e da criança, garantindo assim o acesso da parturiente a recursos farmacológicos e não farmacológicos para alívio de dor no trabalho de parto. (7)

A principal vantagem na dos recursos não farmacológicos é a autonomia garantida à gestante, proporcionando sua participação ativa e até de seu acompanhante durante o parto e nascimento. Essa autonomia mostra que ela é capaz de enfrentar o trabalho de parto. Além disso, esses métodos estão associados a poucas às contraindicações e/ou efeitos colaterais. (6,7)

A utilização da auriculoterapia durante um trabalho de parto mostrou, em um estudo realizado em um hospital de ensino no interior de São Paulo com 30 parturientes, com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas e em trabalho de parto ativo. O estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com um três grupos: um utilizando placebo, outro utilizando auriculoterapia e outro um grupo controle. O resultado foi que as gestantes do grupo de auriculoterapia apresentaram um tempo de trabalho de parto menor e menor intensidade e percepção à dor. (8)

Estudos avaliaram a utilização da técnica de massagem nas gestantes e chegaram a conclusão que o método foi efetivo para aliviar a dor e relaxar a paciente a partir de 6 cm de dilatação. (2)

A deambulação das pacientes durante a fase ativa do trabalho de parto (com dilatação maior que 4 cm) foi avaliada através de um ensaio clínico randomizado, orientando que um grupo de pacientes ficassem em posição vertical e outro em movimento. A conclusão foi que há um alívio da dor por retirar o foco da atenção das pacientes. (2)

Em um estudo realizado numa maternidade escola de Natal/ RN apontou

que exercícios respiratórios, relaxamento muscular, massagem lombossacral e banho de chuveiro são as estratégias que apresentaram maiores evidências de alívio da dor na fase ativa do trabalho de parto. E, quando são utilizados de forma associada, estes produzem maior eficácia na redução da dor das parturientes. (14)

A utilização da bola suíça foi evidenciada em sete estudos, mostrando que a aceitação da bola suíça pelas pacientes é ótima. Além de acelerar a progressão do trabalho de parto, é de manuseio fácil, não só pela paciente como pela equipe de enfermagem, sendo assim uma das técnicas mais aceitas pelas gestantes. (4)

A água quente promove vasodilatação periférica e redistribuição do fluxo sanguíneo, levando assim a um relaxamento muscular. Além de aumentar a liberação de endorfinas e diminuição das catecolaminas, diminuindo a ansiedade da gestante. A utilização da água pode ser feita através de banho de imersão ou chuveiro. (7) A imersão na água compreende no abdome da gestante completamente imerso em uma banheira com água quente. Promove um alívio significativo em pacientes com baixo risco e sem complicações na gravidez. (10) Apresenta alívio, principalmente, no primeiro estágio do trabalho de parto. É um método que está sendo amplamente difundido, devido sua facilidade e eficiência. (11)

Importante salientar que a utilização desses métodos não implica em efeitos colaterais para a parturiente e para o recém-nascido. (8) A satisfação das mulheres, mostrada nas pesquisas, que se beneficiaram do uso de métodos não farmacológicos não é somente por causa do alívio da dor. É também devido à maneira com que a gestante consegue enfrentar essa dor. (12, 15)

## **CONCLUSÃO**

A realização deste estudo possibilitou conhecer o que se diz sobre as evidências do uso de métodos não farmacológicos para alívio da dor no trabalho de parto, que é uma grande recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde (MS), devido à humanização do parto. A utilização desses métodos proporciona um maior controle da ansiedade materna, além de um estímulo para a realização do parto normal.

O uso da bola suíça, os exercícios respiratórios e a massagem agem, principalmente, diminuindo a ansiedade das mulheres. Além de ser também um

método de distração. A deambulação é um recurso usado para diminuir a duração do trabalho de parto com a ajuda da gravidade e dos movimentos pélvicos. São os principais métodos utilizados.

Dentre os métodos descritos ao longo do estudo, o banho de água quente, seja por imersão ou chuveiro é o que apresenta maior eficácia, pois além de aumentar a liberação de endorfinas e diminuição das catecolaminas, diminui a ansiedade da gestante. Além de ser um método fácil e de boa aceitação entre as parturientes. A auriculoterapia não possui evidências científicas de sua eficácia.

Conclui-se que a utilização de métodos não farmacológicos aumenta o conforto das mulheres em trabalho de parto, pois não cursam com efeitos colaterais nem para a mãe, nem para o recém-nascido. Além disso, são condutas extremamente úteis, que devem ser incentivadas durante o parto humanizado.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Sousa AMM, Souza KV, Rezende EM, Martins EF, Campos D, Lansky S. Práticas na assistência ao parto em maternidades com inserção de enfermeiras obstétrica, em Belo Horizonte, Minas Gerais. EEAN, 2016.
2. Mafetoni RR, Shimo AKK. Métodos não farmacológicos para alívio da dor no trabalho de parto: uma revisão integrativa. Revista Mineira de Enfermagem, 2014.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC. Diretriz nacional de assistência ao parto normal. Brasil, 2016.
4. Oliveira LMN, Cruz AGC. A utilização da bola suíça na promoção do parto humanizado. Revista Brasileira de Ciências da Saúde. Brasil, 2014.
5. Steel A, Adams J, Sibbritt D, Broom A, Gallois C, Frawley J. Managing the pain of labour: factors associated with the use of labour pain management for pregnant Australian women. Australia, 2016.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa humanização do parto: humanização no pré-natal e no nascimento. Brasil, 2002.
7. Gallo RBS, Santana LS, Ferreira CHJ, Marcolin AC, Polineto OB, Duarte G, Quintana SM. Recursos não farmacológicos no trabalho de parto: protocolo assistencial. FEMINA. Brasil, 2011
8. Mafetoni RR, Shimo AKK. Efeitos sobre a auriculoterapia sobre a dor no parto: ensaio clínico randomizado. Revista da Escola de Enfermagem da USP. Brasil, 2015
9. Gallo RBS, Santana LS, Ferreira CHJ, Marcolin AC, Polineto OB, Duarte G, Quintana SM. Massage reduced severity of pain during labor: a randomised trial. Journal of Physiotherapy. Australia, 2013.
10. Lukasse M, Rowe R, Townend J, Knight M, Hollowell J. Immersion in water

for pain relief and the risk of intrapartum transfer among low risk nulliparous women: secondary analysis of the Birthplace national prospective cohort study. *BMC Pregnancy & Childbirth*, 2014.

11. Committee on Fetus and Newborn; Committee on Obstetric Practice. Immersion in water during labor and delivery. *American Academy of Pediatrics*. EUA, 2014.

12. Sousa AMM, Souza KV, Rezende EM, Martins EF, Campos D, Lansky S. Práticas na assistência ao parto em maternidades com inserção de enfermeiras obstétricas, em Belo Horizonte, Minas Gerais. *Escola Anna Nery*. Brasil, 2016.

13. Guida NFB, Lima GPV, Pereira ALF. O ambiente de relaxamento para humanização do cuidado ao parto hospitalar. *REME*. Brasil, 2013.

14. Cabral RWL, Medeiros AL, Santos SR. Assistência humanizada ao parto: métodos de alívio da dor. *Revista de enfermagem UFPE*. Brasil, 2011.

15. Lally JE, Thomson RG, MacPhail S, Exley C. Pain relief in labour: a qualitative study to determine how to support women to make decisions about pain relief in labour. *BMC Pregnancy and Childbirth*. EUA, 2014

# CUIDADOS PALIATIVOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO

*PALLIATIVE CARE IN THE INTENSIVE THERAPY UNIT: REVIEW*

---

*Rony de Paula de Freitas<sup>1</sup>; Mario Castro Alvarez Perez<sup>2</sup>*

---

Descritores: cuidados intensivos; tratamento intensivo; cuidados paliativos; limitação de tratamento

Keywords: critical care; intensive care; palliative care; treatment limitation

## **RESUMO**

Em muitos pacientes criticamente doentes, a morte é precedida por uma tomada de decisão de limitar ou suspender a terapia de suporte à vida, sendo esse processo decisório cada vez mais comum nas unidades de tratamento intensivo (UTI's). Diversos estudos descrevem uma elevada variabilidade na tomada de decisão acerca dos cuidados de fim de vida, não só entre diferentes países, mas também entre UTI's do mesmo país. Dessa forma, é fundamental que ocorra uma maior conscientização dos profissionais de saúde envolvidos na assistência aos pacientes críticos sobre a importância da prática de cuidados paliativos, sendo imprescindível a sua integração às intervenções terapêuticas intensivas atualmente validadas. Além disto, é inegável a necessidade de mais estudos acerca da temática, o que permitirá um melhor direcionamento da conduta médica.

## **ABSTRACT**

In many critically ill patients, death is preceded by a decision-making process to limit or discontinue life support therapy. This process is increasingly common in intensive care units (ICU's). Several studies describe a high variability in end-of-life care decision making, not only among different countries, but also among distinct ICUs in the same country. Thus, the development of a greater awareness among health professionals involved in the care of critically ill patients on the importance of palliative care practice is essential. Also, it is of utmost importance to integrate such practice with the currently validated proceedings in

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. 2. Professor do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

the ICU. Surely, the need for further studies on the subject is undeniable, which will allow a better direction of medical management.

## **OBJETIVO GERAL**

Oferecer uma revisão bibliográfica narrativa e atualizada, consubstanciada por relevantes informações científicas, enfatizando a necessidade da integração da prática dos cuidados paliativos à abordagem terapêutica dos pacientes críticos, além de discutir a ampla variabilidade na tomada de decisões relativas à manutenção (ou não) das intervenções terapêuticas relacionadas ao fim da vida.

## **MÉTODOS**

Revisão da literatura pertinente nas bases de dados *PubMed* e *Medline*, além da pesquisa em dissertações e teses dedicadas ao estudo da temática. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 5 anos, em língua inglesa ou portuguesa, usando os seguintes descritores: *critical care; intensive care; palliative care; treatment limitation*. Foram selecionados os artigos de maior relevância para alcançar-se o objetivo geral, incluindo aspectos relativos à variabilidade na tomada de decisões ao final da vida.

## **INTRODUÇÃO**

O conceito de cuidados paliativos, nos últimos anos, adquiriu um significado mais amplo, sendo indicada a sua aplicação em todos os pacientes admitidos em unidades de tratamento intensivo (UTI's), independentemente de serem portadores de doença aguda ou crônica<sup>1,2</sup>. O tipo de cuidados paliativos deve variar conforme as necessidades e preferências do paciente e de sua família; além disso, eles não devem ser encerrados com a chegada da morte, pois muitas vezes se faz necessário o conforto à família<sup>2,3</sup>.

Em verdade, em consequência da mudança dos perfis epidemiológicos, atualmente, a maioria dos pacientes que necessita de cuidados paliativos no mundo encontra-se em situação de doenças não malignas<sup>4</sup>. É importante destacar que os cuidados paliativos não devem, de forma alguma, substituir os cuidados curativos adequados<sup>2,4</sup>. Aliás, também é notável assinalar que assume grande importância o conhecimento e a prática dos cuidados paliativos pelos intensivistas<sup>2,5,6</sup>.

Certamente, devido à demanda crescente de estabelecerem-se limites

nas práticas terapêutica nas UTI's, incluindo as brasileiras, observa-se a necessidade da adequação do tratamento durante o processo de morrer nessas unidades<sup>5</sup>. Neste sentido, o Conselho Federal de Medicina (CFM), por meio da resolução 1.805/2006, decidiu que é permitido ao médico limitar ou suspender procedimentos e tratamentos que prolonguem a vida do paciente com doença grave e incurável, ou seja, que sejam equivocadamente aplicados por obstinação terapêutica, obviamente respeitando a vontade da pessoa ou de seu representante legal; desta forma, o parecer do CFM respalda a decisão médica e garante uma morte digna nos preceitos dos Cuidados Paliativos<sup>7,8</sup>.

Em consequência a tal entendimento do CFM, seguiu-se uma intensa discussão do ordenado jurídico brasileiro, motivada pela ausência de leis específicas que regulamentassem tal decisão. No entendimento da grande maioria dos juristas brasileiros, contudo, a ortotanásia – situação em que a morte é evento certo, iminente e inevitável – já é explícita no ordenado, sendo decorrente do princípio da dignidade humana, um direito<sup>9, 10</sup>.

Nos termos expostos, observa-se que a tomada de decisão no final da vida deve se compatibilizar com a vontade expressa pelo paciente ou, na sua impossibilidade, pela família. Nesse sentido, a retirada do suporte à vida nos pacientes com doenças irreversíveis deve ser discutida de forma precoce, pois a recuperação dos pacientes admitidos em UTI é variável<sup>2,3, 11</sup>.

Há evidências crescentes de que o conceito de Cuidados Paliativos e a limitação do suporte terapêutico estejam sendo mais discutidos nas UTI's brasileiras<sup>12,13</sup>. Em sintonia com essa visão, cada vez mais, a morte nas UTI's é precedida pela retirada de terapias de suporte à vida<sup>14,15,16</sup>. No entanto, a falta de estudos pertinentes ao assunto e, conseqüentemente, a ausência de consenso, retardam a efetiva implementação desse avanço na prática dos cuidados aplicados durante o processo do morrer nas UTI's brasileiras<sup>13</sup>.

## **CAPÍTULO 1 – CUIDADOS PALIATIVOS**

### **1.1 A história dos cuidados paliativos e sua evolução no brasil**

Historicamente, a ideia de cuidados paliativos mistura-se com o termo *hospice*, cujo significado original era lugar de abrigo e repouso para viajantes ou peregrinos, onde também coexistia um tipo de atendimento que unia habilidade de um hospital com a hospitalidade de uma casa<sup>17,18</sup>.

Surpreendentemente, já existiam relatos de *hospice* no século IV da era

cristã. Entretanto, podemos citar como marco do nascimento do *hospice* moderno, a fundação do *St Christopher's Hospice*, por Cicely Saunders, na Inglaterra, em 1967, uma vez que lá, pela primeira vez na História da Medicina, foi desenvolvido estudo importante sobre o controle da dor em pacientes com câncer, despertando o interesse internacional e levando tal *hospice* a se tornar um dos modelos no movimento humanitário no final de vida. Posteriormente, este modelo de *hospice* moderno disseminou-se pelos Estados Unidos da América do Norte (EUA), Canadá e, mais tarde, todos os continentes<sup>17,18</sup>.

O termo “Cuidados Paliativos” foi introduzido, em 1973, pelo cirurgião canadense Balfour Mount, quando da fundação da primeira unidade de cuidados paliativos do Canadá. Deste então, o termo foi incorporado à prática médica, fazendo referência aos cuidados de final de vida<sup>19</sup>.

Já no Brasil, embora para Floriani<sup>19</sup>, a possibilidade de que o primeiro *hospice* tenha sido o “Asilo da Penha” – fundado em 1944, na cidade do Rio de Janeiro, com o propósito de assistir as pessoas com poucos recursos e com câncer avançado <sup>19</sup> – o primeiro serviço com clara incorporação de cuidados paliativos surgiu no Rio Grande do Sul, especificamente em Porto Alegre, com a anestesilogista Profa. Dra. Miriam Marteleite, que fundou o Serviço de Dor no Hospital de Clínicas em 1979 e, depois de 4 anos, implantou o Serviço de Cuidados Paliativos. A existência de serviços de cuidados paliativos no Brasil estendeu-se em seguida para São Paulo, com o Dr. Antônio Carlos Camargo de Andrade Filho, que fundou o Serviço de Dor da Santa Casa em 1983; em seguida, em 1986, ele fundou o Serviço de Cuidados Paliativos. Mais tarde, em 1989, a expansão de serviços englobou o Instituto Nacional do Câncer (INCA), que criou o Grupo Especial de Suporte Terapêutico Oncológico (GESTO) no Rio de Janeiro<sup>20</sup>.

Em 1997, foi fundada a Associação Brasileira de Cuidados Paliativos, e mais tarde, em 2005, foi criada a Academia Nacional de Cuidados Paliativos, agregando, assim, aos profissionais da área da saúde, a ideologia desse cuidar e também fomentando eventos para a disseminação do conceito e prática dos Cuidados Paliativos para profissionais de saúde e leigos<sup>21</sup>.

Atente-se que, apenas em 2011, o Conselho Federal de Medicina (CFM), através da Resolução 1973\2011, criou a especialidade Medicina Paliativa, que se deu após aprovação pela Comissão Mista de Especialidade, que é composta

por representantes do próprio CFM, da Associação Médica Brasileira e da Comissão Nacional de Residência Médica do Ministério da Educação<sup>22</sup>.

No ano seguinte, através da lei nº 52/2012, foi criada a Rede Nacional de Cuidados Paliativos (RNCO), que funciona sob a tutela do Ministério da Saúde, consagrando o direito e regulando o acesso dos cidadãos aos cuidados paliativos, definido como responsabilidade do Estado<sup>23</sup>.

Segundo dados de 2014, contidos no Atlas Global e Cuidados Paliativos no final da vida, da OMS, que classifica o desenvolvimento dos cuidados paliativos em quatro grupos com dois subníveis, o Brasil encontra-se no nível 3a (provisão isolada) caracterizado por desenvolvimento do ativismo de cuidados paliativos de alcance irregular, limitadas fontes de financiamento, disponibilidade limitada de morfina e pequeno número de serviços, onde também se encontram Venezuela, Paraguai, Etiópia, entre outros países<sup>4</sup>.

Em 2015, o periódico *The Economist* publicou um segundo relatório sobre a qualidade da morte. No primeiro relatório, realizado em 2010, em que estavam reunidos dados de 40 países, o Brasil havia ocupado a 38ª posição no *ranking* de qualidade de morte. Na versão mais recente, em que os dados foram ampliados, incluindo dados de 80 países, apesar de não se poder estabelecer uma comparação direta, passamos a ocupar a 42ª posição<sup>25</sup>.

Atualmente, segundo a Academia Nacional de Cuidados Paliativos, existem 120 serviços que realizam cuidados paliativos, dos quais, há uma maior concentração na Região Sudeste, especialmente, em São Paulo, onde estão 63,3% do total de serviços. É importante destacar que, na região Centro-Oeste, não há serviços cadastrados para esse fim<sup>21</sup>.

## **1.2 Definição**

Em 1990, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou sua primeira definição de cuidados paliativos:

Cuidado ativo e total para pacientes cuja doença não é responsiva a tratamento de cura. Controle da dor, de outros sintomas e de problemas psicossociais e espirituais são primordiais. O objetivo do Cuidado Paliativo é proporcionar a melhor qualidade de vida possível para pacientes e familiares.

Nesta definição, os cuidados eram direcionados para os portadores de câncer no fim de vida, entendido como aquele caracterizado como incurável e irreversível. Estando presentes na abordagem conjunta de prevenção,

diagnóstico e tratamento do paciente com câncer, os cuidados paliativos foram inseridos como suporte básico no tratamento oncológico<sup>4,26</sup>.

Assim, por anos, pensava-se que os cuidados paliativos deveriam ter início no final de vida, sendo focado principalmente nos pacientes chamados terminais. Em 2002, a (OMS) ampliou o conceito de cuidados paliativos, transformando a visão numa abordagem mais ampla: “É uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes (adultos) e famílias que enfrentam problemas associados a doenças que ameaçam a vida”. Destacava-se, então, que os cuidados paliativos devem ser iniciados o mais precocemente possível, em conjunto ao tratamento curativo, objetivando-se um maior conforto e qualidade de vida dos indivíduos afetados, através do controle de sintomas e o suporte à família<sup>26</sup>.

Nesse sentido, apesar dos cuidados paliativos terem sido historicamente idealizados como cuidados de final de vida, com os conhecimentos atuais fica cada vez mais evidente que essas intervenções são apropriadas para todos os pacientes sofrendo de alguma doença grave, independentemente do seu estágio<sup>2,5,6</sup>. De forma particular, os cuidados paliativos devem ser direcionados às preferências dos pacientes e seus familiares, sendo, assim, oferecido de forma individualizada na busca de uma melhora da qualidade de vida de todos os indivíduos beneficiados por sua aplicação<sup>2</sup>.

### 1.3 Modelo de Cuidado Paliativo

A *American Thoracic Society* (ATS)<sup>2</sup> descreveu em 2008 de forma esquemática a existência de 3 modelos práticos pelos quais se dá a implementação de cuidados paliativos, sendo apresentada uma sugestão de modelo mais adequado. O modelo exposto na figura A, o modelo dicotômico tradicional, ilustra a prática mais comumente seguida ao longo dos anos; nela, o paciente recebe os cuidados curativos/restaurativos até que tenha seu prognóstico definido como irreversível ou incurável, quando são iniciados os



cuidados paliativos.

Figura A. Modelo dicotômico tradicional de implementação de cuidados paliativos.

A figura B caracteriza o modelo “superlotante”, em que os cuidados curativos e paliativos são iniciados em conjunto, porém com intensidades desproporcionais, tendo um aumento crescente dos cuidados paliativos à medida que esgotam-se as possibilidades de modalidades terapêuticas curativas. Importante observar nas figuras A e B que os cuidados paliativos terminam junto com a morte.

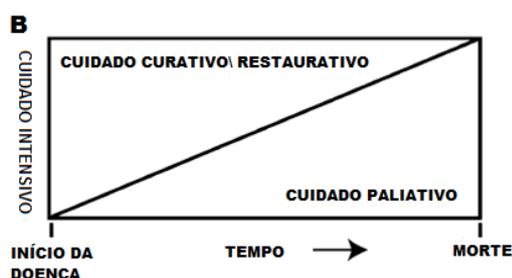


Figura B. Modelo superlotante de implementação de cuidados paliativos.

A figura C apresenta o modelo “integrado individualizado”, que é o modelo sugerido pela ATS. Nesse modelo, o paciente recebe cuidados paliativos no início dos sintomas de uma doença progressiva ao mesmo tempo em que, simultaneamente, os cuidados curativos/restaurativos vão sendo implementados de forma individualizada. Como assinalado anteriormente, a intensidade dos cuidados paliativos varia com as necessidades e preferências do paciente e de sua família. Neste modelo, ao contrário do que se constata na análise das figuras A e B, observa-se que os cuidados paliativos não se encerram após a morte do paciente, permanecendo a fim de atender as necessidades da família.

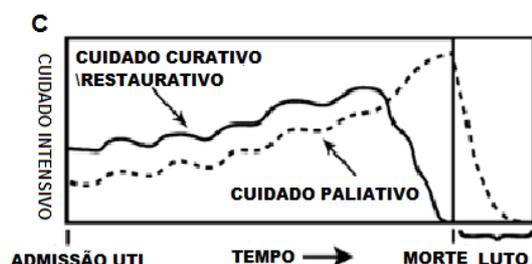


Figura C. Modelo integrado individualizado de implementação de cuidados paliativos.

## CAPÍTULO 2 – ASPECTOS ÉTICOS-LEGAIS NO BRASIL

“Distinta da eutanásia é a decisão de renunciar ao chamado ‘excesso terapêutico’, ou seja, as certas intervenções médicas já inadequadas à situação real do doente, porque não proporcionadas aos resultados que se poderiam esperar ou ainda porque demasiadamente graves para ele e para a sua família[...]

A renúncia a meios extraordinários ou desproporcionados não equivale ao suicídio ou eutanásia; exprime, antes, aceitação da condição humana diante a morte”.

João Paulo II – Evangelium Vitae

A título de comparação com a evolução temporal da implementação de outros avanços na história da Medicina, vale recordar que, apenas em meados da década de 40, surgiria o primeiro antibiótico, a penicilina, mudando o tratamento das doenças infecciosas, enquanto que somente nas décadas de 50 a 60 surgiriam as primeiras Unidades de Terapia intensiva . Como o código Penal Brasileiro é da década de 40, ou seja, anterior à evolução técnico-científica da segunda metade do século XX, dificilmente seria possível (à época) quantificar fatores dessa ordem no processo da morte, como por exemplo, a ortotanásia. Neste sentido, Villas-Boas afirma: “É a interpretação promovida pelos atuais aplicadores do Direito que dará as respostas. Para isso, faz-se mister recorrer a outras fontes, que não apenas o formalismo legal”<sup>10</sup>.

Nessa perspectiva , há um projeto de lei (nº 6.725, de 2009) que tramita na Câmara dos Deputados e prevê alterações no Código Penal, com o objetivo de excluir a ilegitimidade da possível realização da ortotanásia<sup>27</sup>.

Assim, diante do exposto, fica evidente que inexiste uma abordagem expressa da ortotanásia no Código Penal Brasileiro – o que reforça a sua natureza desatualizada – em alinhamento às disposições da Constituição Federal sobre o princípio da dignidade da pessoa humana (art. 1º, III) e o da garantia fundamental de vedação ao tratamento desumano ou degradante (art. 5º, III)<sup>8,10</sup>.

Em 2006, o Conselho Federal de Medicina publicou a Resolução nº 1.805/2006, que trata da suspensão de tratamento pelo médico em pacientes terminais, desde que seja esta a vontade do doente ou, na sua impossibilidade, de seus familiares ou representantes legais. No ano seguinte, o Ministério Público Federal (MPF) ingressou com Ação Civil Pública, com a principal alegação de haver necessidade de uma lei para regulamentação deste assunto. Por este motivo, através de liminar, o MPF suspendeu a resolução 1.805/2006<sup>8,10,28</sup>.

Ainda, em outra análise, cabe destacar que o direito não pode ser considerado mandatário à manutenção da vida de paciente para o qual já se esgotaram os recursos terapêuticos úteis, de forma que reste apenas a

obstinação terapêutica. Esse tipo de reflexão é especialmente pertinente no que tange às UTI's, devido à prevalência local da aplicação de procedimentos invasivos<sup>8,9,10</sup>. Nesse sentido, segundo Villas-Boas, "... Não, não é crime morrer em casa, ou sob cuidados que mais se aproximem dos domiciliares...". Conseqüentemente, a resolução supracitada não se vez necessária, pois "... Ela não permite nada. Só ratifica o que já e permitido..."<sup>9</sup>.

Com esse propósito, em 2010, o juiz Roberto Luís Demo emitiu sentença, tendo considerado o pedido do Ministério Público Federal improcedente. A reflexão do magistrado em sua sentença foi a seguinte: "... à convicção de a resolução, que regulamenta a possibilidade de o médico limitar ou suspender procedimentos e tratamentos que prolonguem a vida do doente na fase terminal de enfermidades graves e incuráveis, realmente não ofende o ordenamento jurídico posto..."<sup>8</sup>.

Em busca do reconhecimento e do apoio à ortotanásia e aos cuidados paliativos, o atual Código de Ética Médica, aprovado pela Resolução CFM 1.931/09, orienta ao médico evitar a obstinação terapêutica, além de propagar a filosofia dos Cuidados Paliativos. Os aspectos pertinentes à matéria no atual Código de Ética Médica que merecem destaque são explorados a seguir<sup>29</sup>.

No Capítulo I, destaca-se o inciso XXII, dispõe que "Nas situações clínicas irreversíveis e terminas, o médico evitará a realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários e propiciará aos pacientes sob sua atenção todos os cuidados paliativos apropriados".

Além do exposto, cabe ressaltar o apregoado no parágrafo único do artigo 41, segundo o qual deve-se levar "...sempre em consideração a vontade expressa do paciente ou, na sua impossibilidade, a de seu representante legal".

Ainda considerando os posicionamentos do Conselho Federal de Medicina acerca da matéria, cabe assinalar que, embora não haja lei específica sobre o testamento vital no Brasil, o Conselho, quando publicou sua Resolução n° 1.995/2012 – que dispõe "sobre as diretivas antecipadas de vontade dos pacientes" –, procurou deixar claro que o médico deve reconhecer e respeitar a vontade expressa do paciente<sup>30</sup>.

Em verdade, há um grande contrassenso em âmbito nacional sobre a permissividade da ortotanásia; enquanto, de um lado, encontra-se o Conselho Federal de Medicina, em busca de preceitos contemporâneos de ordem ética

médica, do outro lado, o Código Penal desatualizado, permitindo a responsabilização criminal do médico que, eventualmente, venha a praticá-la<sup>31</sup>.

### **CAPÍTULO 3 – CUIDADOS PALIATIVOS NA UTI**

Nos Estados Unidos, cerca de 20% das mortes ocorrem nas UTI, sendo crescente a necessidade de mudança de filosofia para um determinado conjunto de pacientes, de uma visam curativa para outra caracterizada pela aplicação de cuidados de conforto<sup>1</sup>.

Como visto anteriormente, a American Thoracic Society apresenta orientações para a instituição de cuidados paliativos nas doenças críticas, descrevendo um modelo integrativo e individualizado, em que o paciente recebe de forma simultânea os cuidados paliativos e os cuidados curativos\restaurativos desde a sua admissão na UTI (vide Figura C, página 6). Nesse sentido, deve-se observar que, na evolução da doença, os cuidados curativos e paliativos devem caminhar em conjunto na busca do controle adequado da doença e do sofrimento presente. A intensidade de cada componente é variável de acordo com as necessidades e preferências do paciente e da sua família. Nesses termos, encerram-se os cuidados curativos um pouco antes da morte, momento em que os cuidados paliativos atingem o seu máximo; estes últimos, continuam mesmo após a morte, atendendo a demanda dos familiares<sup>2</sup>.

Em verdade, é importante assinalar que assume grande importância o conhecimento e a prática dos cuidados paliativos pelos intensivistas, pois todos os pacientes criticamente enfermos, internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI's), devem idealmente receber cuidados paliativos indicados desde o início da sua admissão nessas unidades<sup>2,5</sup>.

É evidente, que os pacientes internados em UTI's com acidente vascular encefálico (AVE) representam uma parcela expressiva dos pacientes hospitalizados que necessitam de cuidados paliativos, visto que, em geral, possuem lesões graves, com risco de morte em curto prazo, e em longo prazo, a incapacidades. Neste sentido, em 2014, a American Heart Association e a American Stroke Association publicaram uma declaração em conjunto, defendendo que os cuidados paliativos primários devem ser oferecidos para todos os pacientes com AVE grave ou com risco de vida, além de suas famílias, durante todo o curso da doença<sup>6</sup>.

Recentemente, o CFM publicou a Resolução 2.156/2016, que estabeleceu critérios de admissão e alta nas UTI's brasileiras, baseando-se em aspectos éticos, na complexidade das unidades e no perfil dos doentes

localmente assistidos, na demanda de investimentos em recursos técnicos e humanos, na escassez de leitos, na inexistência prévia de critérios bem estabelecidos para admissão e na possibilidade de restauração do paciente crítico. Deste modo, devem ser observados os níveis de prioridade, sendo essa classificada numa escala de 1 a 5, em que, quanto menor o valor, maior é a prioridade do paciente. Neste contexto, no nível 5 de prioridade, estão os pacientes com doença terminal; estes devem ser admitidos prioritariamente em unidades de cuidados paliativos, salvo em condições excepcionais, considerando os critérios do médico intensivista<sup>32</sup>.

Já os critérios de alta, descritos no art.10<sup>o</sup> alínea b, reafirmam a importância dos cuidados paliativos, haja vista que a recuperação dos pacientes admitidos nas UTI's é variável e que, não mais havendo benefícios decorrentes da permanência em tais unidades, eles podem ser tratados fora desse cenário, com dignidade e na presença constante dos seus familiares.

#### **CAPÍTULO 4 – TOMADA DE DECISÃO NO FINAL DE VIDA**

Sem dúvida, entre as questões mais frequentemente associadas à tomada de decisões no fim da vida, a ortotanásia e a aplicação dos cuidados paliativos possuem importante destaque <sup>31</sup>. A grande maioria dos pacientes que passam por essa situação o fazem no hospital, mais especificamente na UTI. Existem diversos aspectos que levam à institucionalização da morte nos pacientes terminais, em grande parte devido à fatores sociais<sup>11,33</sup>.

No mundo inteiro, a prática dos cuidados de fim de vida revela uma grande variabilidade dos padrões seguidos, não só de um país para outro, mas também entre as UTI's do mesmo país <sup>34</sup>. Todavia, a falta de um modelo de consenso pode até não ser o principal problema, mas, sim, o desafio de impedir o excesso terapêutico que prolongue o sofrimento em busca de uma cura inalcançável, ao mesmo tempo em que se constata o desafio de evitarem-se decisões precipitadas no sentido da retirada de um tratamento, que podem levar à morte em situações potencialmente evitáveis<sup>1</sup>.

Constantemente, os médicos que atuam nas UTIs são submetidos a esse grande dilema, a obstinação terapêutica, manter ou suspender terapias consideradas fúteis ou inúteis? Por outro lado, os médicos que não trabalham com pacientes graves, setores diferentes das UTIs, normalmente apresentam dificuldade de aceitar a terminalidade, desta forma, solicitando a internação na

UTI de paciente com doença terminal. Por certo, as condutas médicas adotadas durante o morrer são diferentes nas diversas áreas de um hospital<sup>11</sup>.

Assim, pode-se afirmar que, nesse processo de tomada de decisão médica, vigoram dois modelos principais. O primeiro modelo caracteriza-se pelo respeito à autonomia, observando-se que a decisão recai sobre o paciente ou um substituto apropriado, enquanto no segundo, afigura-se um modelo paternalista, sendo o médico portador de autoridade para a tomada de decisões. Na atualidade, estudos bem conduzidos recomendam a implementação de um modelo “compartilhado”, que parece ser o procedimento ideal no processo de tomada de decisão <sup>1,35</sup>.

Nota-se, que desde 2004, as principais sociedades de Medicina Intensiva da Europa e América do Norte, através de consenso sobre cuidados de fim de vida na UTI, recomendam que o processo decisório seja uma abordagem “compartilhada” entre a equipe multiprofissional e o paciente ou, na sua incapacidade, o seu substituto. Acrescenta-se a importância de evitarem-se os excessos terapêuticos, prolongando o sofrimento na procura de uma cura inatingível; desta forma, orienta-se uma abordagem de conforto. Por outro lado, dá-se a devida importância a serem evitadas decisões precipitadas de suspensão do tratamento em situações que poderiam levar a mortes potencialmente evitáveis<sup>1</sup>.

Certamente, a comunicação entre o médico e a família do paciente crítico é um componente central desse processo de tomada de decisões na UTI. Nesse modelo, a comunicação instituída tem influência direta nas decisões, em virtude de, para a maioria dos pacientes graves, faltarem capacidade para a tomada de decisão. Essa comunicação é complexa; para ter qualidade, requer treinamento e colaboração da equipe interdisciplinar<sup>3,35</sup>.

O Conselho Europeu através da sua comissão de bioética que é composta por 47 Estados Membros, elaboraram em 2014 um guia sobre decisões médicas no final de vida que baseia-se em princípios do paradigma da biótica: **a)** o princípio da autonomia: reconhecer o legítimo direito e capacidade da pessoa ter escolhas e **b)** os princípios da beneficência e não maleficência: diz respeito a dupla obrigação médica de procurar potencializar o benefício e consequentemente limitando qualquer tado possível que possa resultar na intervenção<sup>36</sup>.

Nesse contexto, inegavelmente, o Conselho Federal e Medicina proporcionou um grande avanço nos termos dos cuidados de fim de vida com a publicação das Resoluções (CFM 1805/2006 e CFM 1995/2012), de fato, ambas contém como o profissional deve agir nas situações de irreversibilidade da doença terminal. De maneira idêntica, visam o respeito a autonomia do paciente, especialmente no cenário de prolongamento de vida contra a vontade do mesmo ou dos seus familiares na sua incompetência<sup>3</sup>.

## **DISCUSSÃO**

Atualmente, nota-se que uma grande parcela das mortes que ocorrem nas UTI's é precedida por uma tomada de decisão de limitação do suporte de vida. Seguramente, esta é uma decisão complexa, em que temos, de um lado, uma obrigação ética médica de evitar o prolongamento indevido do processo de morte, enquanto, do outro lado, temos a obrigação legal de evitar o encurtamento de uma vida em situação de viabilidade. Isto se revela ainda mais relevante e complexo quando se constata a existência de uma significativa variabilidade na prática relacionada à tomada de decisão sobre limitar ou retirar terapias de suporte à vida, o que inclui a falta de resultados objetivos que demonstrem com clareza os benefícios de tais intervenções<sup>38</sup>.

Godfrey et al. (2012)<sup>14</sup>, em estudo retrospectivo realizado ao longo de 3 anos através do *Australian and New Zealand Intensive Care Society Adult Patient Database*, analisaram a prevalência e a evolução de pacientes portadores de limitações terapêuticas no momento da admissão em UTI's. Da amostra total de 181.412 pacientes, uma quantidade expressiva (5.989 pacientes, 3,2% dos casos) já tinha limitações de tratamento à admissão na UTI, tendo esses casos apresentado uma taxa de mortalidade de 53%. Surpreendentemente, dois terços de tais pacientes (2.836) sobreviveram e cerca de um terço (1.784) recebeu alta diretamente para casa. Além disso, dados suplementares provenientes de única instituição, na qual foram obtidos 100 registros com informações específicas sobre o tipo de limitação de tratamento no momento da admissão na UTI, revelou que em 97% dos casos a limitação teve origem no médico, 20% no paciente e 27% nos membros da família. Deve-se ressaltar que esses últimos dados foram obtidos de um hospital onde trabalhavam quatro dos principais autores do estudo.

Quill et al.<sup>39</sup>, em 2014, diferentemente de Godfrey et al.<sup>14</sup>, encontraram

uma taxa de 11,7%, taxa essa bem mais significativa no que concerne a limitação de tratamento na UTI. Um dado particular desse estudo, porém, foi a detecção de limitações não apenas à admissão na unidade de tratamento intensivo. Cumpre destacar que, assim como no trabalho conduzido com a base de dados da Oceania, este estudo também foi retrospectivo, utilizando banco de dados do Projeto *IMPACT*, de onde foram extraídos dados para avaliar a variação na decisão de renúncia à terapia de sustentação da vida (DRTSV). No total, 269.002 pacientes internados em 153 UTI's dos Estados Unidos tiveram os dados analisados. Após aplicação de regressão logística, foi criado um modelo multivariável para DRTSV, sendo, em seguida, alcançadas taxas ajustadas de DRTSV para cada UTI. De forma sumária, após procedidos todos os ajustes de todos os fatores avaliados nos pacientes, a probabilidade prevista de DRTSV entre as UTI's variou quase seis vezes (mediana = 11,5; intervalo de confiança 3,5% – 20,6%), apesar de, nos pacientes submetidos à ventilação mecânica prolongada, essa variabilidade ter sido significativamente maior (mediana = 32,3%; intervalo de confiança 12,3% - 61,7%). Além disso, foi observada uma maior propensão da UTI de retirar o suporte vital, pela existência de relação direta com um taxa de mortalidade padronizada elevada e, conseqüentemente, uma maior taxa de DRTSV.

Hoel et al.<sup>15</sup>, em 2014, também observaram uma taxa mais significativa de limitação de tratamento na UTI (23%) de um hospital universitário da Noruega. Entretanto, as críticas a esse estudo foram o fato de ter sido realizado em centro único e o pequeno tamanho da amostra, quando comparado a outros estudos observacionais. Tratou-se de estudo retrospectivo, sendo revisados 1.287 registros médicos de todos os pacientes que morreram durante a internação na UTI, incluindo aqueles que tiveram decisão de limitação ao tratamento.

De forma similar aos estudos anteriormente citados, os autores também observaram uma mortalidade mais elevada (79%), embora com grande diferença em relação à encontrada por Quill et al.<sup>39</sup>. Há que se destacar que nenhum paciente sobreviveu após a retirada de qualquer tipo de tratamento de suporte à vida; além disso, entre os pacientes que receberam alta da UTI, em 13%, o tratamento tinha sido retido. A taxa de mortalidade geral na UTI em questão foi de 16%, dado que se opõe à relação imposta por Quill et al.<sup>39</sup> – isto é, uma elevada mortalidade padrão na UTI se relacionaria com uma maior taxa de

limitação do suporte à vida.

No estudo de Lautrette et al.<sup>40</sup>, publicado em 2015, foi encontrada uma taxa de DRTSV de 13%, valor próximo ao observado por Quill et al.<sup>39</sup>. Este também foi um estudo observacional, apesar de tratar-se de um banco de dados multicêntrico, o *Outcomerea Research Group*, instrumento alimentado por 13 UTI's francesas. Os pesquisadores avaliaram um total de 10.080 pacientes, sendo que neste universo, em 1.290 foi procedido DRTSV. Foi constatada uma variabilidade na forma de conduta quanto à limitação do suporte, como nenhum tratamento escalonado e retenção ou retirada dos pacientes com DRTSV (após ajustamento para as variáveis de gravidade). De forma imprevista, os autores constataram que não houve influência da aplicação da estratégia DRTSV sobre as taxas de mortalidade dos grupos estudados aos 30 dias de internação.

Em oposição ao estudo conduzido por Godfrey et al.<sup>14</sup>, no referente à tomada de decisão médica, Phua et al.<sup>41</sup>, em 2015, realizaram estudo com aplicação de questionário auto-administrado, sendo o instrumento de coleta aplicado em 1.029 médicos de 466 UTI's (16 países da Ásia). Neste contexto, 70,2% dos médicos pesquisados relataram que quase sempre ou frequentemente mantém os tratamentos de sustentação de vida; os restantes (20,7%) quase sempre ou muitas vezes retiram essas modalidades de tratamento. Como exemplo para avaliar a tomada de decisão dos profissionais pesquisados, em caso hipotético em que a melhor situação possível de um paciente com choque séptico de foco pulmonar, que não possuía diretriz antecipada (para suspensão dos cuidados de suporte à vida), seria a evolução com um quadro de estado vegetativo persistente, apenas 7,1% dos entrevistados concordaram com a realização de desmame terminal ou extubação terminal.

Destacando esse flagrante contraste representado pela variabilidade nas condutas no final de vida, Mark et al.<sup>34</sup>, em 2015, publicaram uma revisão sistemática em que ficou evidente que tal variabilidade não é apenas global, mas também regional, entre as diferentes UTI's e, até mesmo, entre médicos na mesma UTI. Nesse estudo, a percentagem de morte precedida pela retirada do tratamento de suporte de vida ficou entre 0 e 84%.

Hart et al. (2015)<sup>16</sup>, num estudo de coorte retrospectiva, utilizando base de dados do projeto *IMPACT*, analisaram um total de 77.693 pacientes

internados em 141 UTI's de 105 hospitais dos Estados Unidos. Após ajustes nas características dos pacientes, os autores observaram grande variação nas proporções previstas de admissões de pacientes com limitação de tratamento, variando de 1% a 20,9%, com a mediana (4,0%) mais próxima do estudo de Godfrey et al<sup>14</sup>. De forma análoga, foi observada grande variação na proporção dos pacientes que receberam novas terapias de manutenção da vida, que oscilou entre 6 e 84,2% (mediana de 30,0%), e daqueles que receberam reanimação cardiorrespiratória, que variou entre 3,8% e 92,4% (mediana de 37,7%). Além disso, os pesquisadores observaram uma taxa de mortalidade bem menor (34,6%) que aquela observada em outros estudos, o que provavelmente derivou dos critérios de exclusão, como por exemplo, a admissão para doação de órgãos. De maneira similar ao resultados de Godfrey et al.<sup>14</sup>, quase um terço dos pacientes (33,1%) receberam alta hospitalar diretamente.

Estudo recente, realizado na UTI do Hospital Paulista, teve como objetivo estimular a limitação da aplicação do protocolo de Suporte Avançado de Vida (SAV) em pacientes graves internados na UTI. Este estudo representou uma análise de coorte retrospectiva dos pacientes incluídos no Programa de Cuidados Paliativos na UTI, reunindo um total de 342 pacientes. Os autores observaram que a principal indicação para inserção no programa foram as neoplasias malignas (40,6%), seguidas pelas falências orgânicas crônicas (16,1%). A indicação de limitação do SAV ocorreu desde o 1º dia até o 42º dia após a admissão na UTI, com uma mediana de 2 dias (intervalo de confiança 95% = 1-5); importante destacar que 42,7% pacientes receberam a indicação de limitação do SAV logo no primeiro dia de internação na UTI. As situações que justificaram a limitação do SAV mais observadas foram as possíveis indicações de ressuscitação cardiopulmonar (96,8%) e de suporte ventilatório (73,6%). Os autores concluíram afirmando que há uma necessidade de estudos multicêntricos nacionais para demonstrar a realidade brasileira e sustentar a verdadeira importância da implantação mais precoce dos cuidados paliativos<sup>13</sup>.

Neste ano, Lobo et al.<sup>42</sup> realizaram um estudo de coorte, que foi conduzido ao longo de 1 ano, em 730 UTI's de 84 países, sendo incluídos 9.524 pacientes, com uma mortalidade hospitalar de 24%. Neste universo, a decisão de limitação de tratamento de suporte à vida durante a estadia na UTI foi tomada em 13% dos pacientes, taxa semelhante à encontrada por Lautrette et. al <sup>40</sup>. De outra

forma, similarmente à taxa observada no estudo norueguês anteriormente mencionado, os autores observaram que a mortalidade hospitalar em pacientes com uma decisão para limitar ou retirar o tratamento de suporte de vida foi de 69%. Contudo, entre os continentes analisados, houve uma significativa variação na probabilidade da tomada dessa decisão de final de vida, sendo constatadas taxas de 10% no sul da Ásia e 67% na Oceania, achados similares aos encontrados por Mark et al.<sup>34</sup>. De forma geral, as decisões de limitação de suporte de vida foram menos frequentes nos países com rendimento nacional bruto (RNB) baixo ou médio-baixo do que nos países com RNB elevado (6% *versus* 14%;  $p < 0,001$ ).

## **CONCLUSÃO**

É importante destacar que, embora, numa primeira impressão, pareça controversa a aplicação conjunta de cuidados paliativos e cuidados intensivos nos pacientes admitidos na UTI, para uma adequada administração dos cuidados atualmente validados de Terapia Intensiva, é essencial a existência e aplicação da prática dos cuidados paliativos, independentemente da condição clínica enfrentada pelo paciente, seja aguda ou crônica.

Inquestionavelmente, a tomada de decisão de renunciar à aplicação de terapia de sustentação da vida é processo complexo, devendo-se respeitar valores étnicos e culturais, mas também considerar que sintomas terminais, como dor, dispneia ou agitação, devem ser tratados de forma intensiva, aliviando o sofrimento do paciente e da família. Certamente, podemos concluir que há consenso de que a tomada de decisão pela limitação da aplicação de medidas de suporte à vida deve ser “compartilhada”, sendo essa instrução recomendada pelas principais sociedades médicas do mundo, que reconhecem que a decisão deve ser individualizada e centrada no paciente e na família.

Diversos autores discutem o proceder médica frente a limitação do suporte vital, sendo observada significativa heterogeneidade nas atitudes tomadas em todo o mundo. É evidente, inclusive no Brasil, que os limites entre a preservação da vida e o alívio do sofrimento são tênues. Deste modo, existe a necessidade de mais estudos randomizados e controlados, direcionando, assim, uma melhor conduta médica, e, conseqüentemente, guiando a tomada de decisão do paciente e seus familiares. Aliado a isso, faz-se necessária a criação de leis específicas no ordenado jurídico brasileiro, deste modo, garantindo o

respeito ao desejo do paciente e seus familiares e dando maior respaldo ao médico para a tomada da decisão de limitação na aplicação de cuidados de suporte à vida.

Desta forma, pode-se concluir o quanto é importante, de grande relevância, até mesmo imprescindível, a integração dos cuidados paliativos aos cuidados intensivos. Além disto, neste modelo assistencial, ressalta-se a importância da prática da ortotanásia, que é, de forma simples, o morrer com dignidade.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao exemplar, Professor Dr. Mario Castro Alvarez Perez por ter me aceitado como orientando, pela dedicação, e principalmente paciência e rigor nas correções. Além disso, pelas sugestões e críticas que sem dúvida contribuirão nessa minha nova jornada. Muito obrigado!

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Carlet J, Thijs LG, Antonelli M, Cassell J, Cox P, Hill N et al. Challenges in end-of-life care in the ICU. Statement of the 5TH International Consensus Conference In Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003. *Intensive Care Med.* 2004; 30(5): 770-784.
2. Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir. Crit Care Med.* 2008; 177: 912-927.
3. Curtis JR, White DB. Practical guidance for evidence-based ICU family conferences. *Chest.* 2008; 134(4): 835-843.
4. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Atlas of Palliative Care at the End Life.* England: WHO, 2014.
5. Moritz RD, Deicas A, Capalbo M, Forte DN, Kretzer LP, Lago P et al. II Fórum do “Grupo de Estudos do Fim da Vida do Cone Sul”: definições, recomendações e ações integradas para cuidados paliativos na unidade de terapia intensiva de adultos e pediátrico. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011; 23(1): 24-29.
6. Holloway RG, Arnold RM, Creutzfeldt CJ, Lewis EF, Lutz BJ, et al. Palliative and end-of-life care in stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45(6): 1887–1916.
7. Resolução CFM nº 1.805/2006 (Publicada no D.O.U., 28 nov. 2006, Seção I, pg. 169).
8. CFM - Conselho Federal de Medicina. A ortotanásia na justiça brasileira. *Rev Bioethikos.* 2010; 4(4): 476-486.
9. Evocati Revista [homepage na Internet]. A ortotanásia é legal ou da resolução

CFM no 1.805/2006 numa visão para juristas. *Evocati revista*; 2016, [Acesso em: 05 jan 2016]. Disponível em: [http://www.evocati.com.br/evocati/interna.wsp?tmp\\_page=interna&tmp\\_codigo=97&tmp\\_secao=23&tmp\\_topico=biodireito](http://www.evocati.com.br/evocati/interna.wsp?tmp_page=interna&tmp_codigo=97&tmp_secao=23&tmp_topico=biodireito)

10. Villas-Bôas ME. A ortotanásia e o Direito Penal brasileiro. *Rev Bioética*. 2008; 16(1): 51-83.

11. Moritz RD, Machado FO, Heerdt M, Rosso B, Beduschi G. Avaliação das decisões médicas durante o processo do morrer. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009; 21(2): 141-147.

12. Fumis RR, Deheinzelin D. Respiratory support withdrawal in intensive care units: families, physicians and nurses views on two hypothetical clinical scenarios. *Crit Care*. 2010; 14(6): R235.

13. Mazutti SRG, Nscimento AF, Fumis RRL. Limitação de Suporte Avançado de Vida em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva com cuidados paliativos integrados. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016; 28(3): 294-300.

14. Godfrey G, Pilcher D, Hilton A, Bailey M, Hodgson CL, et al. Treatment limitations at admission to intensive care units in Australia and New Zealand: prevalence, outcomes, and resource use. *Crit Care Med*. 2012; 40(7): 2082–2089.

15. Hoel H, Skjaker SA, Haagenen R, Stavem K. Decisions to withhold or withdraw life-sustaining treatment in a Norwegian intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58(3): 329–36.

16. Hart JL, Harhay MO, Gabler NB, Ratcliffe SJ, Quill CM, et al. Variability Among US Intensive Care Units in Managing the Care of Patients Admitted With Preexisting Limits on Life-Sustaining Therapies. *JAMA internal medicine*. 2015; 175(6): 1019-1026.

17. Pereira, Hélio Assis. A integração dos cuidados paliativos nas unidades de terapia intensiva de adultos: uma reflexão bioética / Hélio Assis Pereira. – Niterói: [s.n.], 2012. 132 f. Dissertação (Mestrado em Bioética, Ética aplicada e Saúde Coletiva) – Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, 2012.

18. Gomes, ALZI and Othero, MB. Cuidados paliativos. *Estud. av.* [online]. 2016, vol.30, n.88 [cited 2017-07-01], pp.155-166.

19. Floriani CA, Schramm FR. Casas para os que morrem: a história do desenvolvimento dos hospícios modernos. *Hist. ciênc. saúde-Manguinhos*. 2010; 17(Supl. 1): 165-180.

20. Figueiredo MTA. A história dos Cuidados Paliativos no Brasil. *Rev. Cien. Saúde*. 2011; 1(2): 36-40 .

21. ANCP – Academia Nacional de Cuidados Paliativos. [homepage na Internet]. Onde existem CP'S: ANCP; 2017, [Acesso em: 05 jul 2017]. Disponível em: <http://paliativo.org.br/ancp/onde-existem/>

22. Resolução CFM nº 1.973/2011 (Publicada no D.O.U., de 1º de agosto de 2011, Seção I, pg. 144-147). Modificada pela Resolução CFM 2005/2012. (Revogada pela Resolução CFM N. 2149/2016).

23. Resolução CFM nº 1.973/2011 (Publicada no D.O.U., de 1º de agosto de 2011, Seção I, pg. 144-147). Modificada pela Resolução CFM 2005/2012.

(Revogada pela Resolução CFM N. 2149/2016).

24. LEI N ° 52/2012 – Lei de bases dos Cuidados Paliativos - DIÁRIO DA REPÚBLICA, 1.ª série – N.º172 – 5 de setembro de 2012.

25. THE ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT. The 2015 quality of death index. Ranking palliative care around the world. London, 2015.

26. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Palliative Care. Cancer control: Knowledge into action: WHO guide for effective programs. Module 05. Geneva: WHO, 2007.

27. Câmara dos Deputados. [homepage na Internet]. Projeto lei 6.715/09 (Do Senado Federal). Câmara dos Deputados; [2017], [Acesso em: 03 jul 2017]. Disponível em: <http://www.camara.gov.br/sileg/integras/730674.pdf>

28. Resolução CFM nº 1.805/2006 (Publicada no D.O.U., 28 nov. 2006, Seção I, pg. 169).

29. Resolução CFM nº 1931/2009 (Publicada no D.O.U., de 24 de setembro de 2009, Seção I, p. 90). (Retificação publicada no D.O.U. de 13 de outubro de 2009, Seção I, p.173).(Alterada pela Resolução CFM nº 1997/2012).

30. Resolução CFM nº 1.995/2012 (Publicada no D.O.U., de 31 de agosto de 2012, Seção I, pg. 269-70).

31. Massola LPG. Ortotanásia no Direito Penal Brasileiro. [dissertação (Mestrado em Direito)]. São Paulo: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; 2012.

32. Resolução CFM nº 2.156/2016 (Publicada no D.O.U., de 17 de novembro de 2016, Seção I, pg. 138-139).

33. Sprung, Charles L. et al. The Durban World Congress Ethics Round Table Conference Report: I. Differences between withholding and withdrawing life-sustaining treatments. *Journal of Critical Care* , Volume 29 , Issue 6 , 890 – 895

34. Mark NM, Rayner SG, Lee NJ, Curtis JR. Global variability in withholding and withdrawal of life-sustaining treatment in the intensive care unit: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2015; 41(9): 1572–1585.

35. Davidson JE, Powers K, Hedayat KM, Tieszen M, Kon AA, Shepard E et al. American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005, Society of Critical Care Medicine. 2007; 35(2): 605-622.

36. Guide on the decision-making process regarding medical treatment in end-of-life situations. Council of Europe, May 2014 Printed at the Council of Europe

37. Lima MLF. Bioética e o fim da vida: O debate sobre a tomada de decisão, às portas infinito. [Dissertação (Mestrado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva)]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Osvaldo Cruz; 2013.

38. Delaney, Jesse W. et al. How is life support withdrawn in intensive care units: A narrative review. *Journal of Critical Care* , Volume 35 , 12 - 18.

39. Quill CM, Ratcliffe SJ, Harhay MO, Halpern SD. Variation in Decisions to Forgo Life-Sustaining Therapies in US ICUs. *Chest.* 2014;146(3):573-582. doi:10.1378/chest.13-2529.

40. Lautrette A, Garrouste-Orgeas M, Bertrand PM, Goldgran-Toledano D, Jamali S, et al. Respective impact of no escalation of treatment, withholding and

withdrawal of life-sustaining treatment on ICU patients' prognosis: a multicenter study of the Outcomerea Research Group. *Intensive Care Med.* 2015; 41(10): 1763–72.

41. Phua J, Joynt GM, Nishimura M, Deng Y, Myatra SN, et al. Withholding and withdrawal of life-sustaining treatments in intensive care units in Asia. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(3): 363–371.

42. Lobo, SM, De Simoni FHB, Jakob SM, Estella A, Vadi S, et al. Decision-Making on Withholding or Withdrawing Life Support in the ICU: A Worldwide Perspective. *CHEST.* 2017; 152(2):321-329.

# MANEJO ANESTÉSICO NA CURA CIRÚRGICA DE FEOCROMOCITOMA POR VIDEOLAPAROSCOPIA. RELATO DE CASO.

*ANESTHETIC MANAGEMENT IN THE SURGICAL CURE OF  
FEOCROMOCYTOMA BY VIDEOLAPAROSCOPY. CASE  
REPORT.*

---

***Gabrielly Soares Almeida<sup>1</sup>; Andreia de Santana Silva Moreira<sup>2</sup>; Guilherme Abreu  
de Brito Comte de Alencar<sup>3</sup>***

---

Descritores: feocromocitoma, videolaparoscopia, manejo anestésico, pré-operatório, intraoperatório.

Keywords: pheochromocytoma, videolaparoscopy, anesthetic management, preoperative, intraoperative.

## RESUMO

**Introdução:** os feocromocitomas são tumores neuroendócrinos raros, secretores de catecolaminas e instituem importante causa de hipertensão arterial grave remediável. O tratamento cirúrgico da ressecção tumoral por via aberta ou laparoscópica constitui-se como tratamento definitivo. O manejo anestésico pré-operatório com drogas antagonistas alfa adrenérgicas, beta bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, entre outras, se faz necessário nesses pacientes, com intuito de normalização da pressão arterial e da frequência cardíaca, precaução de paroxismos pressóricos perioperatório e correção da hipovolemia. **Objetivo:** relatar o caso de um paciente portador de feocromocitoma, submetido à cirurgia videolaparoscópica enfatizando no manejo anestésico pré e intraoperatório, bem como no desfecho do caso. **Metodologia:** estudo observacional, descritivo, transversal do tipo relato de caso. **Resultado:** relato do caso de paciente idosa do sexo feminino com quadro agudo de oscilações pressóricas, além de depressão e ansiedade. Feito o diagnóstico de feocromocitoma, com manejo anestésico adequado e cura cirúrgica. **Discussão:** A suprarrenalectomia total ou subtotal, com preservação da região cortical da

---

<sup>1</sup> . Estudante do curso de Medicina UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. gabyalmeida26@hotmail.com.

<sup>2</sup> Neuropediatra e Professora do curso de Medicina UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. Andreiassm3@hotmail.com.

<sup>3</sup> Anestesiologista e Professor do curso de Medicina UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. guilherme1010@yahoo.com.br.

glândula adrenal, constitui terapêutica resolutive nos casos de feocromocitoma. A via laparoscópica é considerada elegível para o tratamento definitivo do feocromocitoma, por apresentar vantagens em relação a cirurgia aberta. Atualmente, com a introdução de drogas alfa-bloqueadoras adrenérgicas no pré-operatório e os cuidados adequados durante a cirurgia as taxas de mortalidade reduziram drasticamente. **Conclusão:** o manejo anestésico pré-operatório e os cuidados intraoperatório, objetivam maior controle hemodinâmico durante o procedimento, o que neste caso foi eficaz.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Pheochromocytomas are rare neuroendocrine tumors, secreting catecholamines and are an important cause of remediable severe hypertension. The surgical treatment of tumor resection by the open or laparoscopic route constitutes definitive treatment. Preoperative anesthetic management with alpha adrenergic antagonist drugs, beta-blockers, calcium channel blockers, among others, is necessary in these patients, aiming at normalization of blood pressure and heart rate, precaution of perioperative pressure paroxysms, and correction of hypovolemia. **Objective:** To report the case of a patient with pheochromocytoma, submitted to videolaparoscopic surgery emphasizing pre and intraoperative anesthetic management, as well as the outcome of the case. **Methodology:** observational, descriptive, cross-sectional study of the case report type. **Outcome:** case report of elderly female patients with acute pressure oscillations, as well as depression and anxiety. Made the diagnosis of pheochromocytoma, with adequate anesthetic management and surgical cure. **Discussion:** Total or subtotal adrenalectomy, with preservation of the cortical region of the adrenal gland, is a therapeutic solution in cases of pheochromocytoma. The laparoscopic route is considered eligible for the definitive treatment of pheochromocytoma because it presents advantages over open surgery. Currently, with the introduction of pre-operative alpha-blocking adrenergic drugs and adequate care during surgery, mortality rates have drastically reduced. **Conclusion:** preoperative anesthetic management and intraoperative care aim for greater hemodynamic control during the procedure, which in this case was effective.

## **INTRODUÇÃO**

Define-se feocromocitoma como tumor proveniente das células cromafins no eixo simpático adrenomedular <sup>(1,2)</sup>. Possui como principal característica a produção demasiada e autônoma de catecolaminas principalmente adrenalina e noradrenalina, que repercutem sistematicamente, com clínica de hipertensão arterial em até 90% dos pacientes, associada a uma tríade clássica de cefaleia, sudorese profusa e palpitação.<sup>(1-3)</sup>

Feocromocitoma é um tumor de rara incidência, que acomete 0,1 a 0,2% dos pacientes hipertensos. Homens e mulheres são igualmente afetados e apresentam um ápice de incidência em torno da quarta e quinta década de vida.<sup>(1,3)</sup>

Embora inusitado, o diagnóstico do feocromocitoma é de fundamental importância, tendo em vista os paroxismos hemodinâmicos e cardiovasculares produzidos pelas crises adrenérgicas. Além disso, são malignos em cerca de 15% dos casos, apresentando chances de metástases e estão, muitas vezes, associados a outros tumores como o carcinoma medular de tireoide na síndrome NEM 2A e NEM 2B<sup>(3)</sup>. O diagnóstico é feito, principalmente, pela detecção de catecolaminas nos fluidos corporais. Destes, prioriza-se a realização conjunta do teste de urina 24h e de metanefrinas não conjugadas no plasma.<sup>(1,3)</sup>

A ressecção cirúrgica constitui-se como terapia definitiva para o feocromocitoma.<sup>(1)</sup> A abordagem pode ser feita através da laparotomia ou por via laparoscópica, sendo esta elegível na grande maioria dos casos, exceto em situações de metástases, tumores bilaterais, difusamente aderidos a estruturas adjacentes ou em que o manejo hemodinâmico do paciente torna-se inviável devido à confecção do pneumoperitônio durante a cirurgia videolaparoscópica.<sup>(1,4)</sup>

O bom prognóstico terapêutico está intimamente correlacionado ao correto manejo pré-operatório, que é feito na maioria das vezes com o uso de anti-hipertensivos para controle da hipertensão arterial intraoperatória, induzida pela liberação de catecolaminas tanto pela administração de drogas anestésicas, quanto pela manipulação direta do tumor.<sup>(1,2)</sup> Faz-se necessária vigilância clínica pós-operatório em unidade de terapia intensiva dos pacientes submetidos a adrenalectomia<sup>(2)</sup>, visando a prevenção e correção de possível hipotensão e hipovolemia, bem como hipoglicemia, conseqüentes de uma depleção abrupta das catecolaminas na circulação, condições que precisam ser prontamente

corrigidas, com o uso de expansores volêmicos ou vasopressores e correção glicêmica.<sup>(1,2)</sup>

## **OBJETIVO**

Relatar o caso de um paciente portador de feocromocitoma, submetido à cirurgia videolaparoscópica enfatizando no manejo anestésico pré e intraoperatório, bem como no desfecho do caso.

## **METODOLOGIA**

Estudo observacional, descritivo, transversal do tipo relato de caso. Foi realizada breve revisão bibliográfica não sistemática para discussão do caso, para isso foram utilizadas as seguintes bases de dados: Pubmed e Scielo e os seguintes descritores: feocromocitoma, videolaparoscopia, anestesia.

O projeto ao qual se vincula o estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa através da Plataforma Brasil. Foram cumpridas as normas da Resolução 196/96 – revogada – e da Resolução 466/2012 – vigente – do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares.

## **RELATO DE CASO**

S.R.A. 72 dois anos, feminino, 60 Kg, branca, residente de Guapimirim, estado físico P-II, portadora de Diabetes *Mellitus* tipo II, nega hipertensão arterial sistêmica mesmo após realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Refere oscilações pressóricas, com predominância de quadros hipotensivos, associado à cefaleia de leve intensidade, ansiedade e depressão que tiveram início súbito e perduraram por dois anos. Em abril deste ano, foram realizados exames de dosagem das metanefrinas totais e frações na urina de 24 h com os seguintes resultados: metanefrinas totais = 881,0 ug/24h (vr: até 1000 ug/24h), metanefrina = 228 ug/24h (vr: até 320 ug/24h) e normetanefrina = 590 (vr: até 390 ug/24h; catecolaminas livres em urina 24h evidenciando noradrenalina = 162,0 ug/24h (vr: até 97 ug/24h), adrenalina = 23 ug/24h (vr: até 27 ug/24h) e dopamina = 80 ug/24h (vr: até 500 ug/24h). Foram dosadas, também, as catecolaminas plasmáticas, na mesma ocasião com os seguintes resultados: norepinefrina de 5639,0 (vr: até 420,0 pg/ml), epinefrina de 231 (vr: até 84 pg/ml) e dopamina de 13 (vr: até 85 pg/ml).

Foi realizada ressonância magnética de abdome superior em maio de 2017, sugerindo feocromocitoma na adrenal esquerda e adrenal direita sem

alteração. Foi indicada cirurgia videolaparoscópica.

A paciente foi submetida ao preparo medicamentoso com alfa-bloqueio 14 dias retrógrados à cirurgia. O prazosin de 4 mg uma vez ao dia foi a medicação de escolha, sendo suspensa oito horas antes da cirurgia. Midazolam 7,5 mg foi prescrito como medida de ansiólise pré-anestésica. Admitida na sala de operação (SO) moderadamente ansiosa, onde foi monitorizada com cardioscopia em ritmo sinusal; pressão arterial não invasiva (PANI) de 140 x 90 mmHg; oximetria de pulso de 95%; monitor para avaliar a profundidade do bloqueio neuromuscular e instalação de venóclise no membro superior esquerdo (MSE) com cateter jelco 16G. Iniciou-se a hidratação venosa com ringer lactato (RL) 500 ml, administração de antibioticoprofilaxia, gastroproteção, profilaxia de náuseas e vômitos, complementação analgésica com dipirona e clonidina. Iniciou-se a indução anestésica com pré-oxigenação a 100%, infusão venosa de 100 mg de xilocaína 2%; 150 microgramas de fetanil; 100 mg de propofol a 1% e 70 mg de rocurônio. Procedeu-se a laringoscopia e intubação orotraqueal de calibre 7,0 mm com *cuff*. Sequência realizada sem intercorrências, em seguida foi acoplada a ventilação mecânica controlada por volume com oxigênio a 50%; ar comprimido a 50% e sevoflurano a 2%.

Uma punção venosa profunda de jugular interna para possível administração de aminas e punção de artéria radial para monitorização constante da pressão arterial média (PAM). Foram preparadas soluções venosas de nitroprussiato de sódio 0,2 mg/ml e noradrenalina 0,4 mg/ml visando a homeostase pressórica no per-operatório. Após a indução anestésica, a paciente foi posicionada em decúbito lateral direito, assim dando início ao procedimento cirúrgico com a confecção do pneumoperitônio inicial de 12 mmHg com redução para 9 mmHg. Não sendo percebido paroxismo pressórico, no momento. Prosseguiu-se com a colocação dos trocateres, visualização anatômica da suprarrenal, do tumor e demais estruturas, identificação e clipagem da veia adrenal, sem labilidade pressórica. A cirurgia evoluiu com manipulação e ressecção da glândula adrenal e do tumor a ela aderido havendo, neste momento, pico pressórico de 260x120 mmHg, cogitando a possibilidade drenagem venosa adrenal acessória. Neste momento foi iniciado nitroprussiato de sódio em bomba infusora com 5ml/h e ineficácia da terapêutica. Uma terapia alternativa com 2,5 mg de nitroglicerina venosa em bolus foi adotada, e assim

iniciou-se a regressão pressórica de fora gradativa. Estabilizando em 130x70 mmHg. Finalizada a cirurgia, procedeu-se a descurarização específica com sugamadex 240mg baseado no bloqueio neuromuscular profundo e extubação orotraqueal sem intercorrências. A paciente foi encaminhada ao CTI com escala de Aldrete e Kroulik modificada igual a nove. No CTI manteve estabilidade hemodinâmica, pulmonar e glicêmica, mas evoluiu com um provável quadro de síndrome de confinamento do idoso. Após 48h a paciente recebeu alta para o quarto sem queixas.

## **DISCUSSÃO**

Feocromocitomas são tumores de rara incidência, oriundos na medula adrenal, 90% dos casos, ou ao longo da cadeia simpática paravertebral sendo denominados paragangliomas, 10% restantes, e representam importante causa de hipertensão arterial curável cirurgicamente<sup>(4)</sup>. Aproximadamente 90% são benignos e sua malignidade é constatada não pela análise histológica, visto que lesões malignas e benignas são histopatologicamente indistinguíveis, mas pela presença de infiltração neoplásica local ou metástases, principalmente<sup>(3)</sup>. São esporádicos e únicos, em sua maioria, mas podem estar correlacionados a síndromes neuroendócrinas familiares, a saber, Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM) 2A e 2B, tumores cerebrais e renais na síndrome de von Hippel-Lindau, síndrome paraganglioma familiar e neurofibromatose tipo 1 (NF1).<sup>(4,5,6)</sup>

O quadro clínico é consequente de uma liberação exacerbada de catecolaminas pelo tumor. Sinais e sintomas como cefaleia, palpitação, dispneia, tremores, sudorese profusa, perda de peso, dores abdominais, e principalmente as crises hipertensivas paroxísticas contribuem fortemente para a hipótese clínica. A hipertensão, presente em até 90% dos casos pode se apresentar de forma intermitente ou sustentada e as crises hipertensivas podem ser estimulados por exercícios, estresse, defecação, micção, indução anestésica, dilatação uterina durante a gravidez, entre outras ocasiões<sup>(4)</sup>. No caso exposto, a paciente apresentava quadros de hipotensão, intercalados com surtos esporádicos de hipertensão arterial sistêmica.

O diagnóstico dos feocromocitomas e paragangliomas é obtido à partir da anamnese e pela bioquímica, na qual recomenda-se a combinação dos dois métodos disponíveis, que são as catecolaminas plasmáticas, metanefrinas totais ou fracionadas plasmáticas e metanefrinas totais ou fracionadas urinárias. Os

métodos de imagem utilizados são fundamentais para o diagnóstico, mas principalmente para a decisão quanto a abordagem cirúrgica do feocromocitoma. Os recursos mais utilizados são a tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e o mapeamento do corpo inteiro com <sup>131</sup>I meta-iodo-benzil-guanidina (<sup>131</sup>I-MIBG), sendo a RM superiormente mais sensível para visualização de tumores extradrenais e apresentando especificidade superior à TC<sup>(3,7)</sup>. O mapeamento apresenta como vantagem sobre a TC e a RM a possibilidade de fornecer dados funcional e anatômico, impondo-se como um método mais específico<sup>(3)</sup>. O diagnóstico do feocromocitoma foi confirmado através dos métodos indicados pela literatura: dosagem de catecolaminas e metnefrinas na urina de 24 horas e de catecolaminas no plasma, além da realização da ressonância nuclear magnética.

A suprarenalectomia total ou subtotal, com preservação da região cortical da glândula adrenal, constitui terapêutica resolutive nos casos de feocromocitoma<sup>(5,6)</sup>. Em meados da década de 1950 a mortalidade perioperatória era entre 20 e 25%, devido à ausência de controle adequado para os paroxismos hipertensivos e arritmias cardíacas durante a manipulação e ressecção do tumor. Atualmente, com a introdução de drogas alfa-bloqueadoras adrenérgicas no pré-operatório e os cuidados adequados durante a cirurgia as taxas de mortalidade reduziram drasticamente<sup>(7)</sup>. A via laparoscópica é considerada elegível para o tratamento definitivo do feocromocitoma, por apresentar vantagens em relação a cirurgia aberta, tais como: alterações hemodinâmicas mais sutis, liberação diminuta de catecolaminas, estabilidade hemodinâmica mais evidente, menor incidência de infecção na ferida operatória, recuperação e conseqüentemente, período de internação hospitalar menor<sup>(6,8)</sup> e foi a elegível para a abordagem da paciente neste caso relatado. A via aberta é opção, particularmente, em pacientes com doença cardiopulmonar grave, em que a confecção do pneumoperitônio seja inviável e quando há suspeita de malignidade ou na existência de tumores bilaterais e paragangliomas, pois nessas situações podem haver nódulos com invasão metastática e inevitabilidade da exploração abdominal<sup>(4,6)</sup>.

Uma adequada avaliação pré-operatória é de fundamental importância para reduzir complicações intraoperatórias<sup>7</sup>. O objetivo do preparo pré-cirúrgico é avaliar os níveis circulantes de catecolaminas e suas possíveis sequelas

cardiovasculares, normalização da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica, restabelecimento da volemia e o início de medicamentos anti-hipertensivos com o intuito de prevenir instabilidade hemodinâmicas intraoperatórias, inclusive em pacientes que se mantiveram normotensos no período pré-operatório, como é a situação da paciente desse estudo <sup>(8,9)</sup>. São disponíveis alguns critérios que avaliam de maneira objetiva a eficácia do bloqueio alfa-adrenérgico pré-operatório adequado, e incluem nenhuma aferição pressórica intra-hospitalar maior que 160x90 mmHg, nenhuma hipotensão ortostática com pressão arterial menor que 80x45 mmHg, ausência de mudança no seguimento ST ou na onda T no eletrocardiograma durante uma semana e menos que cinco extrassístoles ventriculares em um minuto. Atualmente, estes preceitos são conhecidos como critérios de Roizen<sup>(10)</sup>.

As drogas utilizadas no pré-operatório incluem os antagonistas alfa-adrenérgicos, como a fenoxibenzamina, um antagonista não competitivo dos receptores alfa-1 e alfa-2, que possui uma meia vida de 24 horas<sup>(11)</sup>, tempo aproximado da formação de novos adreno-receptores, o que corrobora para manutenção de hipotensão após a ressecção tumoral. Pode ser administrada ambulatorialmente na dose de 10 mg duas vezes ao dia, aumentando-se gradativamente a dosagem até que haja normalização da pressão arterial e hipotensão ortostática leve. O período é de 7 a 14 dias antes da cirurgia, e apresenta como desvantagens o alto valor monetário e baixa disponibilidade em alguns países<sup>(8,9)</sup>. O prazosin, terasozin ou urapidil são antagonistas seletivos alfa-1 adrenérgico<sup>(11)</sup>, possuem meia-vida mais curta e conseqüentemente, menor duração de hipotensão pós-operatória e necessita de doses diárias mais frequentes, o que pode resultar em um bloqueio alfa-adrenérgico incompleto se houver negligência de uma das doses. Apresentam como vantagem, quando comparado ao fenoxibenzamina menor evidência de taquicardia reflexa por mecanismo de retroalimentação negativa através do receptor alfa-2 adrenérgico sem oposição<sup>(8,9,11)</sup>. O prazosin foi a droga de escolha para o preparo pré-operatório da paciente, na posologia de 4mg uma vez ao dia.

Apresenta-se também como opção terapêutica pré-operatória os antagonistas do canal de cálcio que atuam bloqueando o influxo desse íon mediado por catecolaminas na musculatura lisa dos vasos, levando a vasodilatação coronariana e nas artérias periféricas, controlando hipertensão e

taquiritmias<sup>(9,11)</sup>. São satisfatoriamente administrados em pacientes com hipertensão leve e apresentam como benefícios a proteção renal e cardíaca por meio da prevenção de vasoespasmos<sup>(8)</sup>. Estudos recentes não constataram diferenças quanto a instabilidade hemodinâmica intraoperatória e nos primeiros 30 dias pós-cirurgias quando comparados os pacientes preparados com nicardipina e fenoxibenzamina<sup>(8,9)</sup>.

Os antagonistas beta-adrenérgicos são indicados para o preparo pré-operatório quando há persistência de taquicardia e taquiritmia reflexa, sendo contraindicados como monoterapia ou antes que haja um bloqueio alfa-adrenérgico eficaz. Tal conduta pode acarretar em crise hipertensiva potencialmente fatal por hiperestimulação dos receptores alfa-adrenérgicos sem oposição. As opções farmacológicas incluem atenolol, metoprolol e propranolol<sup>(8,9)</sup>.

A metirosina (4-alfa-para-tirosina) também é uma opção terapêutica no manejo pré-anestésico para os pacientes com feocromocitoma<sup>(8)</sup>. Esta droga reduz a biossíntese de catecolaminas por meio da inibição da enzima tirosina hidroxilase<sup>(11)</sup>. Ocorre redução das catecolaminas e conseqüentemente, menores flutuações hemodinâmicas durante a manipulação do tumor, principalmente quando usada em associação com os alfa-bloqueadores e em casos de tumores metastáticos ou inoperáveis. Seu alto custo, via de administração exclusiva intravenosa e disponibilidade restrita inviabilizam significativamente seu uso<sup>(8,9)</sup>.

Na fase intraoperatória, o manejo anestésico adequado é fundamental e de maior relevância para o sucesso da cirurgia de suprarrenalectomia. Monitoração constante e invasiva da pressão arterial por meio de cateter intrarterial, administração de aminas vasoativas através de um acesso venoso profundo previamente realizado, infusão de hipotensores de ação rápida e de fluidos quando necessário, constituem pilares importantes do manejo anestésico perioperatório<sup>(8,9)</sup>.

A anestesia geral é tipicamente a eleita para pacientes portadores de feocromocitoma submetidos à adrenalectomia, sendo a utilizada neste caso relatado. É de suma importância a escolha dos agentes anestésicos, porém a profundidade da anestesia é fundamental para a eficiência na inibição de respostas adrenérgicas<sup>(8)</sup>. Ainda na pré-indução anestésica, o alívio da

ansiedade dos pacientes antes da cirurgia é componente primordial, tendo em vista a predisposição a surtos de catecolaminas que estes estão sujeitos. Opta-se, preferencialmente, pelos benzodiazepínicos de longa ação, como lorazepam ou diazepam administrados na noite anterior à cirurgia, além de uma dose criteriosa de midazolam intravenosa antes da transferência para o centro cirúrgico. Assim, são reduzidos os riscos de crises hipertensivas secundárias ao estresse pré-operatório<sup>(10)</sup>.

Isoflurano, óxido nitroso, enflurano e sobretudo o sevoflurano se apresentam como drogas inalatórias seguras para indução e manutenção anestésica. O desflurano pode causar hipertensão, taquicardia e irritação das vias aéreas, devendo, por isso ser evitado.

O propofol é o agente intravenoso mais comumente utilizado na indução anestésica e é considerado seguro nos pacientes com feocromocitoma. A indução com etomidato endovenosa é uma boa opção para pacientes com predisposição à hipotensão devido a suas repercussões hemodinâmicas mais acentuadas. A analgesia pode ser alcançada com sucesso por meio do uso de opióides como fentanil, hidromorfona, remifentanil e sufentanil. Em contrapartida, a morfina é desaconselhável devido à sua propensão a liberar histamina. Cetamina, efedrina e meperidina bem como droperidol devem ser evitados por serem agentes que causam aumento indireto dos níveis de catecolaminas ou estimulação simpática e hipertensão<sup>(8)</sup>.

Para o bloqueio neuromuscular, vecurônio, rocurônio e cisatracúrio são amplamente utilizados durante o manuseio anestésico em pacientes com feocromocitoma, pois possuem mínimo ou nenhum efeito autonômico. Em contrapartida, o atracúrio é contraindicado pois está associado a liberação de histamina<sup>(8)</sup>.

Durante a cirurgia, a súbita hipertensão arterial pode ter etiologia nos estímulos nocivos como laringoscopia, intubação orotraqueal, incisão da pele, confecção do pneumoperitônio, ou ainda, secundária à manipulação tumoral<sup>(8,12)</sup>. Nestes casos, a melhor terapêutica para a pressão subitamente aumentada é a administração de anti-hipertensivos intravenosos com rápida ação vasodilatadora<sup>(8,13)</sup>. Comprovou-se diminuição das variações hemodinâmicas e na liberação de norepinefrina, principalmente, quando utiliza-se uma pressão intraabdominal menor, entre 8-10 mmHg<sup>(14)</sup>. Notou-se paroxismo pressórico na

paciente restrito ao momento de manipulação tumoral e clipagem da veia adrenal. O nitroprussiato e a nitroglicerina são considerados a base no manuseio das crises hipertensivas graças as suas características farmacodinâmicas que constitui-se em curta duração e fácil titulação<sup>8</sup>. O esmolol, antagonista Beta 1 adrenérgico, apresenta rápido início de ação, em dois minutos, e curta meia-vida, aproximadamente nove minutos<sup>(11)</sup>. Devido a essas características farmacológicas, é útil nos casos de feocromocitoma para correção de taquicardia, taquiritmias e oscilações pressóricas<sup>8,9</sup>. Os bloqueadores dos canais de cálcio representados pela nicardipina de ação prolongada e clevidipine de ação ultra rápida<sup>(11)</sup>, demonstraram algumas vantagens quando comparadas ao nitroprussiato como menor redução na pré-carga, menor incidência de hipotensão durante a infusão inicial, ausência de hipertensão rebote, menor taquicardia evidenciada e ausência de intoxicação por cianeto<sup>8,11</sup>. O magnésio atua diretamente sobre os receptores de catecolaminas, comportando-se como antagonista destes e ainda, como antagonista endógeno de cálcio<sup>(11)</sup>. Recentemente, tem sido notadas suas claras vantagens na utilização nos casos de adrenalectomia nos pacientes com feocromocitoma como propriedades antiarrítmicas, efetividade vasodilatadora, ampla disponibilidade, baixo custo, alto índice terapêutico e favorável reversibilidade da toxicidade<sup>(8,13)</sup>. No caso descrito, as variações hemodinâmicas foram corrigidas com o uso de nitroglicerina em *bolus*.

No ato cirúrgico, o paciente pode apresentar um volume intravascular inadequado devido a vasoconstrição crônica e como consequência dos efeitos da preparação medicamentosa pré-operatória acarretando em um quadro de hipotensão. No intraoperatório, há um aumento repentino na capacitância venosa secundária a ressecção tumoral bem como possíveis hemorragias, corroborando para a hipotensão<sup>(8)</sup>. Apesar de não ser consenso, a administração de volume no pré e intraoperatório mostrou-se benéfico para os casos de pacientes com feocromocitoma, porém não se constatou diferença quanto a mortalidade quando comparado com pacientes que não receberam fluidos intravenosos<sup>(8,9)</sup>.

No pós-operatório podem ser observadas como principais complicações a hipotensão profunda, hipertensão grave e hipoglicemia rebote<sup>(8)</sup>. Tendo em vista a potencial gravidade desses pacientes, é mandatório o monitoramento em

Unidade de Terapia Intensiva (UTI) após a ressecção cirúrgica tumoral nos pacientes com feocromocitoma<sup>(10)</sup>, tal como foi procedido com a paciente supracitada. É indicada a vigilância pressórica, da glicemia e de eletrólitos bem como da infusão de fluidos apropriados, evitando descompensações hemodinâmicas. É importante ressaltar que até 50% dos pacientes após a ressecção cirúrgica de feocromocitoma podem permanecer hipertensos e que a taxa de recorrência tumoral na doença adrenal primária é de 14% e de 30% quando oriundos de doenças multissistêmicas com origem extradrenal. Isso significa que o acompanhamento a longo prazo deve ser ofertado a todos os pacientes com feocromocitoma após a adrenalectomia<sup>(10,15)</sup>.

## **CONCLUSÃO**

O caso de feocromocitoma relatado apresentou algumas incompatibilidades epidemiológicas, quando comparado à bibliografia utilizada, como a faixa etária e a apresentação clínica da paciente. Por meio desse trabalho podemos concluir que o manejo anestésico pré-operatório e os cuidados intraoperatório, objetivam maior controle hemodinâmico durante o procedimento. Apesar de não haver um consenso, os estudos realizados até o momento, sustentam de maneira sólida a eficácia da instituição das terapias medicamentosas no preparo pré-operatório e intraoperatório, tal qual foi executado na paciente do caso descrito.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Tratado de Cirurgia. 18<sup>a</sup>ed. Rio de Janeiro: Elsevier;2010.
2. Lopes GS, Pinto AS. Um desafio anestésico para o manejo de pacientes diagnosticados e não diagnosticados com feocromocitoma: relato de dois casos. Revista Ciência e Saúde. 2016 Dez;1(2):37-42
3. Pereira MAA, Souza BF, Freire DS, Lucon AM. Feocromocitoma. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004 Out;48(5):751-75
4. Azevedo EC, Isoni NCF, Quintão VC, Trindade CAF, Duarte NL. Anestesia para suprarrenalectomia em pacientes com feocromocitoma bilateral: relato de dois casos e considerações sobre o tema. Rev Med Minas Gerais. 2012; 22(4):3-11.
5. Castilho LN, Medeiros PJ. O tratamento laparoscópico do feocromocitoma. Rev Ciênc Med. 2003 Mar;12(1):63-73.
6. Branco MCA. Artigo de Revisão – Tratamento Cirúrgico do Feocromocitoma [tese de mestrado]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Departamento de Urologia; 2013.
7. Rocha MF, Tauzin-Fin P, Vasconcelos PL, Ballanger P. Assessment of serum catecholamine concentrations in patients with pheochromocytoma undergoing

- videolaparoscopic adrenalectomy. *International Braz J Urol.* 2005 Ago;31(4):299-308.
8. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:1427-39.
9. Challis BG, Casey RT, Simpson HL, Gurnell M. Is there an optimal preoperative management strategy for pheochromocytoma/paraganglioma?. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Fev;86(2):163-7.
10. Ramakrishna H. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015 Set;31(3):317-23.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & Dale Farmacologia.* 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier;2011.
12. Netto JJS, Abrahão R, Tavares M. Alterações hemodinâmicas durante ressecção de feocromocitoma por videolaparoscopia. Relato de caso. *Rev Bras Cancerol.* 2002 Mai;48(4):551-4.
13. Castilho LN, Simoes FA, Santos AM, Rodrigues TM, Junior CAS. Pheochromocytoma: a long-term follow-up of 24 patients undergoing laparoscopic adrenalectomy. *International Braz J Urol.* 2009 Fev;35(1):24-35.
14. Sood J, Jayaraman L, Kumra VP, Chowbey PK. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: is a lower intraabdominal pressure helpful?. *Anesth Analg* 2006;102:637-41.
15. Turkistani A. Anesthetic management of pheochromocytoma. *M E J Anesth.* 2009;20(1):111-4.

# ACNE E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: REVISÃO DE LITERATURA

## ACNE AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: LITERATURE REVIEW

---

*Shahira B. Frutuoso<sup>1</sup>; Denise L. M. Monteiro<sup>2</sup>*

---

Descritores: Acne; Síndrome do Ovário Policístico; Tratamento

Keywords: Acne; Polycystic Ovary Syndrome; Treatment

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome do ovário policístico é a desordem endócrina mais comum em mulheres na menacme, estando frequentemente associada à anovulação crônica. Cursa com hiperandrogenismo, obesidade, resistência à insulina e manifestações cutâneas como acne, hirsutismo, acantose nigricans e alopecia androgênica, o que leva à procura por consulta com um dermatologista para manejo desses sintomas. **Objetivos:** Estudar o tratamento da acne em pacientes portadoras de síndrome dos ovários policísticos (SOP). **Métodos:** Revisão sistematizada a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), SciELO, LILACS e Google Acadêmico, usando como estratégia de busca: ("Acne Vulgaris"[Mesh]) AND "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh], nos últimos cinco anos. **Resultados:** A isotretinoína por via sistêmica foi efetiva na melhora da acne. Todos os anticoncepcionais combinados apresentaram bons resultados, tendo o acetato de ciproterona mostrado maior eficácia nos casos com sintomas androgênicos acentuados. A metformina não aumentou o efeito benéfico do anticoncepcional. **Conclusões:** A avaliação da paciente com acne deve incluir história clínica, exame físico minucioso e exames complementares para identificar sinais de desordens endócrinas, possibilitando tratamento e melhora da qualidade de vida. A isotretinoína assim como os contraceptivos mostraram bons resultados e a adição de metformina não altera a resposta terapêutica.

---

<sup>1</sup> Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

<sup>2</sup> Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas – UERJ; Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO; Coordenadora de Pesquisas do Núcleo Perinatal HUPE-UERJ

## ABSTRACT

**Background:** Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine disorder in women in menacme and is often associated with chronic anovulation. It deals with hyperandrogenism, obesity, insulin resistance and cutaneous manifestations such as acne, hirsutism, acanthosis nigricans and androgenic alopecia. It is common to consult a dermatologist to manage these symptoms. **Aims:** The aim of this review is study the treatment of acne in patients carrier of polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** This systematized review was done by a research on the databases PubMed, Scielo, LILACS and Google Scholar using as search strategy: ("Acne Vulgaris"[Mesh]) AND "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh], in the last five years. **Results:** Isotretinoin, in systemic administration was effective in improving acne. All combined contraceptives showed good results, with cyproterone acetate appearing in the cases with acentuated androgenic symptoms. Metformin did not increase the beneficial effect of contraceptive. **Conclusions:** The evaluation of the patient with acne should include clinical history, physical examination and complementary tests to identify signs of endocrine disorders, allowing treatment and improvement of the quality of life. Isotretinoin and contraceptives have shown good results and the addition of metformin does not alter the therapeutic response.

## INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é a desordem endócrina mais comum em mulheres na menacme<sup>1</sup> e a condição mais frequentemente associada à anovulação crônica<sup>2</sup>. Ao mesmo tempo em que as pacientes apresentam hiperandrogenismo, obesidade e resistência à insulina, frequentemente estão envolvidas manifestações cutâneas como acne, hirsutismo, acantose nigricans e alopecia androgênica. Isso faz com que as mulheres com SOP busquem consultas dermatológicas para manejo desses sintomas<sup>2</sup>.

A prevalência da SOP em mulheres em idade reprodutiva é de 4 a 7%, enquanto a do hiperandrogenismo no mesmo grupo é de 5 a 10%. Aproximadamente 80-85% das mulheres com hiperandrogenismo irão apresentar o diagnóstico de síndrome do ovário policístico<sup>3</sup>.

Apesar da etiologia da SOP permanecer desconhecida, ela é comumente associada à obesidade e à resistência insulínica que promovem elevação do

risco cardiovascular, dislipidemia e diabetes do tipo 2 em pacientes com hiperandrogenismo<sup>4</sup>. Estudos sugerem que há carga genética envolvida em seu surgimento. Isso é explicado pelo hiperandrogenismo, acompanhado ou não de disfunção menstrual, que está presente em cerca de 50% das irmãs de mulheres com a patologia. Filhas de portadoras da SOP têm maior peso e resistência à insulina durante a infância<sup>4</sup>. A predisposição genética para SOP não leva à doença de forma isolada, precisando ser acompanhada de algum evento que inicie a síndrome. Durante a puberdade, a elevação dos níveis de insulina e do hormônio de crescimento culmina no incremento da atividade do fator de crescimento insulina-1 (IGF-1) e/ou no excesso de peso corporal, podendo estimular o hiperandrogenismo e a expressão da SOP<sup>4</sup>. A hiperinsulinemia promove a síntese de andrógenos por meio do receptor de insulina e aumenta os níveis circulantes de testosterona livre a partir da supressão hepática da geração da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG)<sup>5</sup>.

A acne vulgar é a dermatose mais freqüente no Brasil<sup>6</sup>. É decorrente de hiperplasia das glândulas sebáceas acompanhada de seborréia, alteração no crescimento e diferenciação folicular, colonização do pilosebáceo pela bactéria gram-positiva *Propionibacterium acnes* e inflamação<sup>7</sup>. Após a colonização bacteriana, pode-se observar pápulas e pústulas. A conversão de testosterona em dihidrotestosterona pela enzima 5- $\alpha$ -redutase acarreta maior potencial androgênico no estímulo da ceratose folicular e produção de sebo, sendo esse o nutriente utilizado pela bactéria. É mais comumente observada na face, pescoço, porção superior do dorso e região peitoral<sup>8</sup>.

O hirsutismo é a proliferação de pelos em distribuição masculina no buço, mento, periareolar e ao longo da linha alba no abdome inferior. É um problema cosmético que em mais de 50% dos casos advém do hiperandrogenismo<sup>9</sup>.

Acantose nigricans é uma afecção cutânea que cursa com manchas hiperpigmentadas, e espessadas (hiperqueratinização) localizadas em nuca, axila, virilha e fossa antecubital. A proliferação dos queratinócitos é provocada pela hiperinsulinemia e pelo excesso de ligação de insulina sérica aos receptores IGF-1 nos tecidos periféricos<sup>1</sup>.

Alopécia androgênica é caracterizada pelo afinamento do pelo na região sagital do couro cabeludo e os fios tornam-se ralos nas partes frontal e frontoparietal. Sua incidência aumenta com a idade<sup>5</sup>.

O diagnóstico da SOP é baseado no consenso de Rotterdam, sendo esse criado em 2013 pela *European Society of Human Reproduction and Embryology /American Society of Reproductive Medicine*. A presença de dois dos três critérios a seguir é suficiente para o diagnóstico da síndrome: 1. Oligomenorréia (menor que oito episódios menstruais em 12 meses) e/ou anovulação; 2. Evidências clínicas e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo e 3. Presença de ovários policísticos à ultrassonografia (número de folículos maior ou igual a 12, medindo de 2 a 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano aumentado maior que 10 cm<sup>3</sup>)<sup>2</sup>.

É importante que a SOP seja diagnosticada e tratada o mais precocemente possível devido à promoção de riscos cardiovasculares e metabólicos às pacientes. O manejo do tratamento depende da gravidade dos sintomas clínicos apresentados, mas sempre apresenta dois objetivos primários: minimizar os sintomas de hiperandrogenismo e irregularidade do ciclo menstrual e reduzir os riscos de complicações a longo prazo como diabetes tipo 2 e problemas cardíacos provenientes da síndrome metabólica. Alterações no estilo de vida aliadas a medicações podem ajudar a abreviar a sintomatologia<sup>4</sup>.

## **OBJETIVO**

### **Objetivo principal**

- Estudar o tratamento da acne em pacientes portadoras de síndrome dos ovários policísticos

### **Objetivos secundários**

- Elencar quais os tipos de tratamento disponíveis para a acne na mulher portadora de SOP.

- Descrever os efeitos do uso das medicações para a acne de acordo com o perfil da mulher portadora de SOP.

## **MÉTODO**

Para realizar esta revisão sistematizada foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), SciELO, LILACS e Google Acadêmico. A pesquisa no Pubmed foi realizada em 10/05/2017, sendo utilizada a seguinte estratégia de busca: ("Acne Vulgaris"[Mesh]) AND "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh], nos últimos cinco anos, tendo sido encontrados 49 artigos. Nas outras bases de dados foram

adicionados os seguintes descritores à pesquisa: acne e síndrome do ovário policístico, sendo encontrados mais 254 artigos. Obedecendo-se os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (quadro 1), foram eliminados 21 artigos do Pubmed e 249 das demais, restando 33 artigos para nova avaliação. Foram incluídos 18 artigos para auxiliar na confecção da introdução e discussão. A pesquisa totalizou com 27 fontes bibliográficas (figura 1).

Critérios de inclusão:

1. Artigos que abordem pacientes com SOP
2. Artigos que descrevam o tratamento da acne
3. Estudos publicados nos últimos cinco anos

Critérios de exclusão:

1. Artigos sobre aspectos bioquímicos e hormonais
2. Estudos sobre aspectos clínicos do hiperandrogenismo
3. Estudos não disponíveis em versão completa
4. Estudos em línguas de difícil entendimento

A forma de seleção dos artigos utilizados neste estudo se encontra no fluxograma abaixo (figura 1).

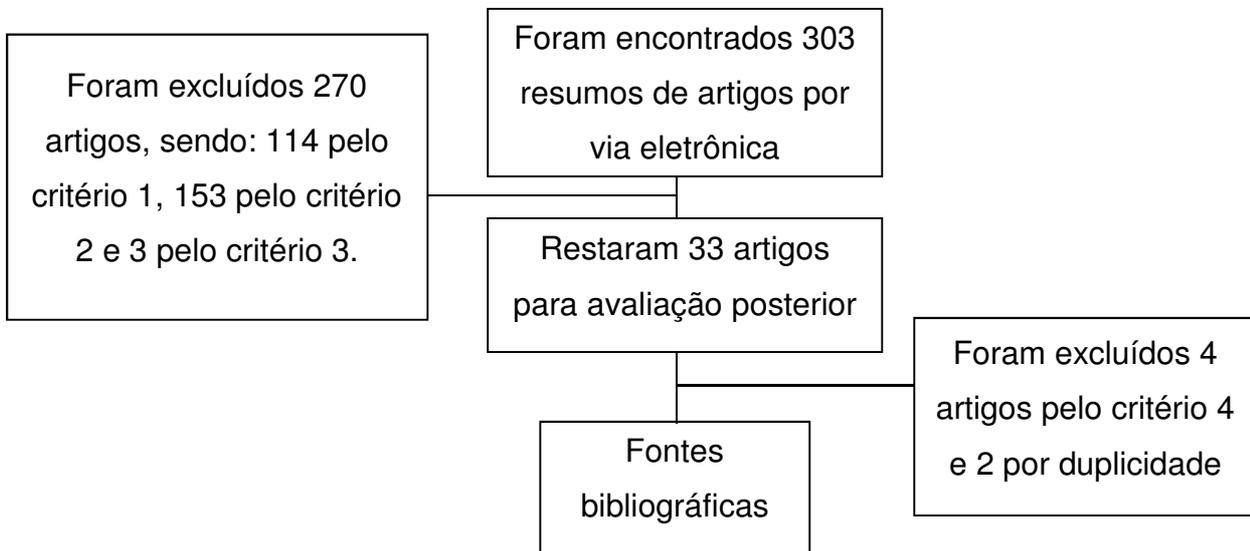


Figura 1. Fluxograma de busca de referências

## RESULTADOS

Dos artigos selecionados, nove estudos satisfizeram os critérios de inclusão e foram incluídos na análise dos resultados desta revisão sistematizada. A descrição do desenho de cada estudo, amostra, substância utilizada, objetivo e resultados estão detalhados na tabela 1.

<b>Autor / ano</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Substância</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados</b>
CakirGA <i>et al.</i> , 2012 <sup>10</sup>	Estudo transversal	96 ♀ de 17-40 anos com acne nodulocística	0,5-1mg/kg/dl de isotretinoína administrada por via sistêmica	Comparar eficácia da isotretinoína sistêmica em acne nodulocística em pacientes com e sem SOP	Eficácia similar nas pacientes com ou sem SOP que possuíam acne nodulocística. Oito pacientes apresentaram recaída no 1º ano de tratamento e 16 no 2º.
HassounLA <i>et al.</i> , 2016 <sup>11</sup>	Estudo de caso	1 ♀ 35 anos com SOP	Óleo de cedro + creme de isotretinoína	Avaliar melhora de acne vulgar	Melhora significativa da acne
AktürkA <i>et al.</i> , 2014 <sup>12</sup>	Caso controle	22 ♀ com acne e 22 ♀ sem acne	Isotretinoína	Investigar os possíveis efeitos da isotretinoína na reserva ovariana pela dosagem de AMH	Níveis aumentados de AMH podem evidenciar hiperandrogenismo em ♀ com acne. Redução de AMH diante da exposição à isotretinoína pode sugerir que ela apresenta efeito prejudicial nos ovários
Colonna L <i>et al.</i> , 2012 <sup>13</sup>	Ensaio clínico	59♀ com acne branda ou severa	DRSP3mg+EE30mcg e EE30mcg+CMA2mg	Avaliar os efeitos das substâncias na elevação dos androgênios séricos e nos parâmetros da pele em ♀ afetadas por acne leve a severa e SOP.	Ambos os tratamentos foram bem tolerados, com significativa melhora da pele e parâmetros hormonais, sendo que EE 30 mcg / DRSP 3 mg mostrou efeito mais potente na acne e seborréia.
Bhattacharya SM <i>et al.</i> , 2012 <sup>14</sup>	Ensaio clínico	171 ♀ com SOP	DRSP3mg+EE30mcg, DSG150mcg+EE30mcg e CPR2mg+EE35mcg	Comparar os efeitos de ACO contendo DSG, CPR e DRSP na SOP após 6 e 12 meses de terapia	DSG, CPR e DRSP foram efetivos no tratamento do hirsutismo e acne após 6 meses. Com sintomas androgênicos mais acentuados, CPR pode ser a terapia de escolha.
Leelaphiwat S <i>et al.</i> , 2014 <sup>15</sup>	Ensaio clínico	36 ♀ com SOP de 20-35 anos	DSG150mcg+EE30mcg+S PR25mg por dia e CPR2mg+EE25mcg	Comparar efeito das substâncias em dois grupos no hiperandrogenismo e metabolismo na SOP	Ambos os grupos obtiveram redução significativa da acne
Lortscher D <i>et al.</i> , 2016 <sup>16</sup>	Caso controle	2147 ♀ com acne	ACO com EE+ LNG/ NE/ DSG/ NGM/ DRSP, anel vaginal EE+ETG, SIU-LNG, implante ETG, AMP injetável	Avaliar os efeitos do uso de contraceptivos hormonais na acne desde a consulta inicial com esse diagnóstico.	Anel vaginal e ACO foram superiores aos outros métodos na melhora da acne, tendo a DRSP melhor ação. O uso de SIU-LNG, implante e AMP piorou a acne.

Di Carlo C <i>et al.</i> , 2013 <sup>1</sup> □	Ensaio clínico	36 ♀ com SOP e acne branda ou moderada	ACO com DNG + E2V	Avaliar efeitos do DNG/ E2V nos níveis de SHBG e T e na acne em mulheres jovens com SOP	Após 12 ciclos de terapia, melhora da acne (52,8%) e agravamento da acne (8,4%).
Iwata MC <i>et al.</i> , 2015 <sup>1</sup> □	Estudo transversal	41 ♀ com SOP	ACO, metformina e ACO associado ametformina	Comparar clínica e laboratório de ♀ com SOP em uso de metformina ou ACO	Uso isolado de ACO comparado à metformina foi melhor para acne

ACO: anticoncepcional oral combinado; SOP: síndrome do ovário policístico; AMH: hormônio anti-mülleriano; EE: etinilestradiol; DSG: desogestrel;

SPR: espirolactona; CPR: ciproterona; DNG: dienogest; E2V: valerato de estradiol; SHBG: globulina de ligação de hormônios sexuais; T: testosterona;

DRSP: drospirenona; CMA: acetato de celulose; IM: intramuscular; ET: etonogestrel; AMP: acetato de medroxiprogesterona; LNG: levonogestrel; NE: noretindrona;

NGM: norgestimato; SIU-LNG: sistema intrauterino de levonogestrel.

Tabela 1. Descrição das substâncias utilizadas, objetivos e resultados encontrados

De acordo com os resultados foi possível verificar que as substâncias utilizadas no tratamento da acne na paciente portadora de SOP foram: isotretinoína, contraceptivos combinados na apresentação oral ou vaginal e metformina. A isotretinoína na administração por via sistêmica foi efetiva na melhora da acne. Todos os anticoncepcionais combinados apresentaram bons resultados, tendo o acetato de ciproterona mostrado maior eficácia nos casos com sintomas androgênicos acentuados. O uso de SIU-LNG, implante e AMP injetável trimestral pioraram a acne. A metformina não aumentou o efeito benéfico do anticoncepcional.

## **DISCUSSÃO**

### **5.1. Isotretinoína**

A isotretinoína é uma opção não hormonal para tratamento da acne nodular severa. Possui efeito teratogênico, por isso, é recomendado associar contracepção efetiva e adequada ao seu uso, com controle de gestação desde um mês antes, durante e um mês após a terapia com isotretinoína<sup>19</sup>. Atua na glândula sebácea, ligando-se a receptores específicos para retinóides, diminuindo sua atividade, seu tamanho e 75% da quantidade de sebo gerada em quatro semanas de uso. Apresentam também potencial imunomodulador e antiinflamatório, além de alterar o crescimento e diferenciação das células da epiderme. Para utilização do retinóide, é necessária realização de exame físico dermatológico detalhado e acompanhamento da paciente com avaliação clínica das lesões e exames laboratoriais<sup>6</sup>. O estudo de caso feito por Hassoun et al.<sup>11</sup> no qual avalia o uso de óleo de cedro associado à isotretinoína em creme para tratamento da acne mostrou efetividade, mas não pode ser considerado como evidência para a revisão por ter sido realizado com amostra de apenas uma mulher.

### **5.2. Contraceptivos combinados orais**

O tratamento hormonal na acne possui algumas indicações, como crises de acne pré-menstrual, contracepção oral desejável e/ou durante tratamento com isotretinoína, SOP, síndrome que cursa com seborréia, acne, hirsutismo e alopecia (SAHA), acne tardia, hiperandrogenismo de causa ovariana comprovada e hiperandrogenismo adrenal comprovado<sup>7</sup>.

É interessante para o dermatologista prescrever os contraceptivos orais por tratarem a acne moderada e por promoverem a contracepção durante o uso

da isotretinoína. São considerados como terapia de primeira linha para acne e hirsutismo na SOP. Geralmente são compostos por um estrogênio (mais comumente etinilestradiol) e um progestagênio. Todo estrogênio diminui a produção de sebo. O efeito antiandrogênico se dá pela supressão da secreção de gonadotrofinas hipofisárias com conseqüente redução dos andrógenos ovarianos, ou pelo aumento da síntese hepática da SHBG, o que diminui a testosterona livre circulante<sup>7</sup>. Na prescrição de anticoncepcionais com estrogênio, deve-se respeitar os critérios e elegibilidade da OMS<sup>20</sup>. A progesterona é útil para contrapor a ação estrogênica, evitando o risco de câncer endometrial<sup>7</sup>.

A drospirenona é um progestagênio derivado da espironolactona. Por apresentar efeito antiandrogênico e antiminerlocorticóide, melhora a acne, hirsutismo e retenção de líquidos relacionados ao componente estrogênico de alguns contraceptivos orais. É superior a um trifásico contendo etinilestradiol / norgestimato no tratamento da acne e sua eficácia é comparável ao da pílula combinada de acetato de ciproterona (2mg) e etinilestradiol (35 µg)<sup>7</sup>.

Os progestagênios de primeira geração como noretindrona e da segunda como levonorgestrel e norgestrel são derivadas da progesterona e podem ativar o receptor androgênico, o que reduziria os benefícios desses no tratamento da acne e hirsutismo. Desogestrel e norgestimato pertencem à terceira geração e possuem menor atividade no receptor, auxiliando na terapia das condições clínicas citadas. Drospirenona, também da terceira, análoga da espironolactona, bloqueia a ligação dos andrógenos ao receptor, sendo opção de medicação a ser utilizada<sup>23</sup>.

O tromboembolismo tem sido apontado como principal efeito adverso do contraceptivo oral combinado, especialmente entre os de terceira geração. O risco de trombose venosa profunda (TEV) aumenta de uma a cada 10.000 mulheres para 3,4/10.000 durante o primeiro ano de uso e apresenta redução após esse período.<sup>21</sup>Existem poucos estudos que abordem o risco com utilização de formulações não-orais, sendo necessário estudos adicionais<sup>22</sup>. Detrês estudos analisados sobre usuárias do anel vaginal em comparação a usuárias de contraceptivo oral combinado contendo levonorgestrel, um deles mostrou aumento do risco para TEV de 1,9 e dois estudos não mostraram associação.

A espironolactona, que apresenta excelente efeito antiandrogênico, pode

ser 50-80% efetiva no tratamento da acne na paciente com SOP, mesmo que ela já tenha sido tratada sem sucesso com contraceptivos orais combinados.<sup>21</sup> Promove redução de acne e crescimento do cabelo corporal ao longo do tempo, atuando na melhora do hirsutismo, mas não é tão eficaz para alopecia<sup>24</sup>. Pode ser usada em monoterapia ou associada aos contraceptivos, sendo essa última ideal para redução de efeitos adversos da terapia somente com espironolactona<sup>21</sup>. Não deve ser prescrita para gestantes ou mulheres que pretendam engravidar por seu efeito teratogênico e deve ser evitada em casos de histórico familiar de câncer de mama<sup>24</sup>.

### **5.3. Contraceptivo combinado vaginal e DIU**

O anel vaginal é utilizado na frequência de uma vez por mês. Inserido pela paciente no interior da vagina, permanece no local por três semanas, sendo removido após esse período para permitir sangramento por privação hormonal. Há fatores que favorecem a escolha pelo anel vaginal em comparação aos anticoncepcionais por parte das pacientes como terem usado pelo menos um produto via vaginal e terem feito no mínimo um exame pélvico. Efeitos adversos como náuseas, acne, irritabilidade e depressão, são minimizados com o uso de anel vaginal<sup>25</sup>.

Um estudo com usuárias de anel vaginal mostrou que 75,7% já usaram contraceptivo oral combinado. Outros métodos utilizados anteriormente foram preservativos, implante, injeção, DIU, diafragma e nenhum método. Os motivos pelos quais o anel vaginal foi escolhido foram a praticidade (32,4%), esquecimento na tomada do contraceptivo oral (32,4%) e sangramento vaginal irregular (13,5%)<sup>26</sup>. Permite bom controle do ciclo, que cursa com 3 a 4 dias de sangramento, e redução da frequência de sangramento de escape. De acordo com a literatura o sangramento é irregular em apenas 2,6 a 6,4% dos ciclos<sup>26</sup>.

O sistema intrauterino (SIU) de levonorgestrel apresenta benefício da prevenção do câncer de endométrio por meio de resposta inflamatória e redução de proliferação endometrial. O SIU de levonorgestrel pode ser usado por até cinco anos e age promovendo espessamento do muco cervical, afinamento do endométrio e supressão da ovulação em algumas mulheres. É benéfico por reduzir sangramentos mensais e por melhorar a dismenorreia. Apresentou piora da acne de acordo com o estudo caso-controle feito por Lortscher et al. evidenciado na tabela de resultados. O DIU de cobre T380A possui formato em

T, feito de polietileno e não contém hormônios. Seu mecanismo de inibição da fertilização é pelo caráter espermicida dos íons de cobre. São de custo efetivo e podem durar por até 10 anos<sup>25</sup>.

#### **5.4. Metformina**

O tratamento apenas com metformina para pacientes portadoras de SOP apresentou melhora na acne, hirsutismo e retorno de ciclos menstruais regulares. Além disso, resolveu a infertilidade e reduziu os níveis de insulina, glicose e andrógenos. Os benefícios da terapia da metformina estão presentes em pacientes sem resistência a insulina pré-tratamento e não obesas, mostrando que esses fatores não são necessários para sua eficácia. Acantose nigricans pode ser tratada com associação de metformina e retinóides tópicos<sup>24</sup>.

#### **5.5. Tratamento individualizado**

O tratamento de escolha deve ser adaptado de acordo com o perfil da paciente com SOP. Nos casos de acne nodulocística e/ou acne associada à hiperandrogenismo, isotretinoína por via sistêmica é eficaz. Para acne branda ou severa, o etinilestradiol associado à drospirenona melhora o aspecto da pele e reduz os parâmetros hormonais, sendo potente na acne e na seborréia. Pacientes que apresentam hirsutismo podem ser submetidas ao uso de desogestrel, ciproterona e drospirenona e, se os sintomas androgênicos forem acentuados, pode-se adicionar etinilestradiol à ciproterona como terapia de escolha. Deve-se estar atento em relação a qual contraceptivo oral combinado escolher, já que os progestagênios de terceira geração como drospirenona, desogestrel, gestodene e ciproterona, aumentam discretamente o risco de tromboembolismo venoso se comparados aos de primeira e segunda geração, como o levonorgestrel. Entretanto, a gestação e puerpério ainda apresentam maior risco de TEV que o uso de ACO.<sup>27</sup> A metformina é interessante para pacientes com resistência insulínica e problemas de infertilidade, também sendo útil na acantose nigricans. Lembrando que o tratamento medicamentoso escolhido pode ser associado a outras formas terapêuticas como alteração de hábito alimentar, atividade física regular e procedimentos como fototerapia, depilação a laser, entre outros, tudo sendo adequado para cada paciente.

O estudo apresentou limitações pela dificuldade de encontrar artigos abordando de forma direta o tratamento da acne e de outros sinais clínicos da mulher com SOP. Muitos focavam em avaliar níveis hormonais por meio de

exames laboratoriais, mas não na efetividade das medicações e sua relação com a SOP. A evidência científica foi baseada em apenas quatro ensaios clínicos, dois estudos caso-controle e dois estudos de corte transversal, não sendo identificado nenhum artigo que relacionava acne com os contraceptivos orais com estrogênio natural. Isso demonstra a necessidade de mais pesquisas a respeito do tema para resultados mais consistentes.

## CONCLUSÃO

A avaliação da paciente com acne deve incluir história clínica, exame físico minucioso e exames complementares para identificar sinais de desordens endócrinas, possibilitando tratamento e melhora da qualidade de vida. A isotretinoína assim como os contraceptivos mostraram bons resultados e a adição de metformina não altera a resposta terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of clinical endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2. Best Practices, Endocr Pract, 2015;21(11).
2. Hong JS, Kwon HH, Park SY, Jung JY, Yoon JY, Min S, Choi YM, Suh DH. Cutaneous manifestations of the subtypes of polycystic ovary syndrome in Korean patients. JEADV. 2015;29:42–47
3. Leerasiri P, Wongwananuruk T, Indhavivadhana S, Techatraisak k, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S. Correlation of clinical and biochemical hyperandrogenism in Thai women with polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res.2016;42,(6):678–83.
4. Alemzadeh R., Kansra AR. New adolescent polycystic ovary syndrome perspectives. Minerva Pediatr, 2011;63:623-36.
5. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: investigations and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;37:98-118.
6. Moraes ED, Coelho FF, Sanches MI. Tratamento da acne vulgar com isotretinoína. Disponível em: [https://www.inesul.edu.br/revista\\_saude/arquivos/arq-idvol\\_5\\_1337870077.pdf](https://www.inesul.edu.br/revista_saude/arquivos/arq-idvol_5_1337870077.pdf). Acesso em 20Nov2017.
7. Katsambas AD, DessiniotiC. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. ClinDermatol. 2010;28(1):17-23.
8. Hacivelioglu S, Gungor ANC, Gencer M, Uysal A, Hizli D, Koc E, Cosar E. Acne severity and the Global Acne Grading System in polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet.2013;123(1):33-6.
9. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Síndrome de

ovários policísticos e hirsutismo/acne. Portaria SAS/MS nº 1.321, de 25 de novembro de 2013.

10. CakirGA, Erdogan FG, Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: efficacy and determinants of relapse. *Int J Dermatol*. 2013;52(3):371-6.

11. HassounLA, Ornelas JN, SivamaniRK. Cedarwood Oil as Complementary Treatment in Refractory Acne. *J Altern Complement Med*. 2016;22(3):252-3.

12. Aktürk AS, Abali R, Yüksel MA, Güzel EÇ, Kiran R. The effects of isotretinoin on the ovarian reserve of females with acne. *GynecolEndocrinol*. 2014;30(1):30-3.

13. ColonnaL, Pacifico V, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G. Skin improvement with two different oestrogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. *J EurAcadDermatolVenereol*. 2012;26(11):1364-71.

14. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *FertilSteril*. 2012;98(4):1053-9.

15. Leelaphiwat S, Jongwutiwes T, Lertvikool S, Tabcharoen C, Sukprasert M, Rattanasiri S, Weerakiet S. Comparison of desogestrel/ethinyl estradiol plus spironolactone versus cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *J ObstetGynaecol Res*. 2015;41(3):402-10.

16. Lortscher D, Admani S, Satur N, Eichenfield LF. Hormonal contraceptives and acne: a retrospective analysis of 2147 patients. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):670-674.

17. Di Carlo C, Gargano V, Sparice S, Tommaselli GA, Bifulco G, Nappi C. Effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest on circulating androgen levels and acne in young patients with PCOS: an observational preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(12):1048-50.

18. IwataMC, Porquere, Sorpreso IC, Baracat EC, SoaresJúnior JM. Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(3):215-9.

19. Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and Systemic Disease. *MedClin N Am*. 2009;93:1161–1181.

20. Harper JC. Use of oral contraceptives for management of acne vulgaris – Practical considerations in real world practice. *DermatolClin*. 2016;34:159-165.

21. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *IntJ Dermatol*. 2012; 51:1162–117.

22. Tepper NK, DragomaMV, Gaffield ME, Curtis KM. Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2017;95(2)130-139.

23. Tyler KH, Zirwas MJ. Contraception and the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2012;68(6):1022-29.

24. Pace JL. Is Acne a Systemic Disease: The Polycystic Ovary Syndrome. *Clin*

Dermatol.2015;33(5):572-8.

25. Lam C, Zaenglein AL. Contraceptive use in acne. Clin Dermatol.2014;32(4):502-15.

26. Monteiro DLM, Bruno RV, Cabral ZAF, Silva CR, Barmpas DBS, Rodrigues NCP. Experience of more than 3000 cycles of Brazilian women using the contraceptive vaginal ring (Nuvaring®). Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014;4:10-15.

27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. Fertil Steril. 2017;107(1):43-51.

# IDENTIFICAÇÃO E CÁLCULO DO RISCO CARDIOVASCULAR DE FRAMINGHAM EM 30 ANOS NOS ESTUDANTES DE MEDICINA DO UNIFESO

## *IDENTIFICATION AND CALCULATION OF FRAMINGHAM CARDIOVASCULAR RISK IN 30 YEARS IN MEDICAL STUDENTS OF UNIFESO*

---

*Diogo Passos de Souza Santana<sup>1</sup>, Flávio Eduardo Frony Morgado<sup>2</sup>*

---

Descritores: doenças cardiovasculares; estudantes de medicina; fatores de risco  
Keywords: cardiovascular diseases; medical students; risk factors

### **RESUMO**

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade no mundo. No ambiente das universidades, a prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares (FRCV) é alta, em particular na área da saúde. Objetivos: Identificar a prevalência dos principais fatores de risco cardiovascular e calcular o risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares (RCV) em 30 anos nos estudantes de medicina do UNIFESO. Métodos: Estudo transversal, observacional, randomizado, realizado com estudantes do curso de medicina através da coleta de dados em formulário e exame físico. Resultados: Um total de 210 estudantes foi avaliado, sendo 110 mulheres (52,0%) e 100 homens (48,0%), em que a prevalência de excesso de peso foi de 33,8%, sendo significativamente maior entre os homens (homens 49,0% e mulheres 20,0%). Na amostra estudada, o total de tabagistas foi de 8,6%, com os homens representando mais do que o dobro de fumantes em relação às mulheres (12,0% homens e 5,5% mulheres). O percentual de indivíduos com RCV aumentado relevou-se significativamente maior nos homens. Conclusões: Os homens com excesso de peso e tabagistas representam o grupo de maior risco cardiovascular. Estes parecem apresentar aumento dos comportamentos de RCV, quando comparados às mulheres, ao longo da graduação em medicina.

---

<sup>1</sup> Estudante do curso de medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

<sup>2</sup> Professor do curso de medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

## **ABSTRACT**

Cardiovascular diseases are a major cause of mortality in the world. In the university environment, a prevalence of risk factors for cardiovascular disease (CVRF) is high, particularly in the health area. Aims: To identify a prevalence of the main cardiovascular risk factors and to calculate the risk for the development of cardiovascular diseases in 30 years in medical students of UNIFESO. Methods: Cross-sectional, observational, randomized study with medical students with data collection through form and physical examination. Results: A total of 210 students, of which 110 were women (52,0%) and 100 men (48,0%), where the prevalence of overweight was 33.8%, and the highest among men (men 49.0% and women 20.0%). In the sample studied, men represent more than twice as many smokers compared to women. Total smokers were 8.6% (12.0% in men and 5.5% in women). The percentage of patients with CVR increased, was significantly higher in men. Conclusions: Overweight men and smokers represent the group with the highest cardiovascular risk. These seem to present less moderate CVR behaviors when compared to women, at enrollment without university means.

## **INTRODUÇÃO**

De acordo com dados de 2015 da Organização Mundial de Saúde (OMS), as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) foram responsáveis pela morte de 40 milhões de pessoas, o que representa 70% do total de óbitos neste ano. Dentre os principais grupos de doenças crônicas não transmissíveis, destacam-se as doenças cardiovasculares (DCVs) (45,0% dos óbitos), neoplasias (22,0%), doenças respiratórias crônicas (10,0%) e diabetes (4,0%).<sup>1</sup> Portanto, as doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade no mundo, sendo que as doenças coronarianas (DCs) predominam em relação aos acidentes vasculares encefálicos (AVCs).<sup>2</sup>

No Brasil, o panorama não difere do que ocorre no mundo. As DCVs representaram 29,4% de todas as mortes em 2011. Esse dado coloca o país no ranking dos 10 países com maior mortalidade por esse grupo de doenças.<sup>3</sup>

Estas doenças possuem em comum o processo aterosclerótico, que se caracteriza pelo acúmulo de placas de gordura (lipoproteínas) na parede dos vasos, levando a obstrução do lúmen vascular com desfechos diversos a depender do grau de oclusão, tempo de evolução e estabilidade das placas ateroscleróticas.<sup>3-4</sup> Esse

processo é iniciado precocemente, já nas primeiras décadas de vida, e pode ser acelerado pelos fatores de risco cardiovascular modificáveis que quando intervistos precocemente podem resultar em alteração da história natural da doença.<sup>5</sup>

Os fatores de risco cardiovascular podem ser divididos em modificáveis (como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemias, obesidade, sedentarismo e tabagismo), e não modificáveis (idade, sexo, etnia e história familiar positiva).<sup>5</sup>

Como forma de monitorar, não somente os fatores de risco para DCVs, mas também para DCNT, o Ministério da Saúde do Brasil criou o Vigitel que trata-se de um sistema de monitoramento anual por inquérito telefônico. Dados de 2016, com 53.210 entrevistados de 18 anos ou mais, ao considerarmos os principais indicadores avaliados (tabagismo, prática de atividade física, excesso de peso e obesidade, consumo de bebidas alcoólicas, diabetes, hipertensão e dislipidemias), revelaram que desde 2006: houve aumento do excesso de peso em 11,2% e obesidade 7,1%; aumento dos diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica em 1,4% e diabetes 3,4%.<sup>6</sup>

### **Fatores de risco cardiovascular e o estudo de Framingham**

Anteriormente à Segunda Guerra Mundial, as doenças infecciosas (doença diarreica, pneumonia pneumocócica e tuberculose) eram as principais causas de morte na população. Dentre os esforços para redução desse quadro devemos destacar a melhora no saneamento básico e a introdução da terapia penicilínica em 1942. Após as décadas de 1940/1950, com o controle das principais doenças infecciosas, as doenças cardiovasculares passaram a ser responsáveis pelo maior percentual das causas de óbito na população.<sup>7</sup>

Diante de um panorama em que a mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) vinha aumentando significativamente e não eram conhecidos os principais fatores de risco relacionados a tais doenças, o NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) dirigiu um estudo epidemiológico (coorte prospectivo), com grande número de participantes nunca acometidos por infarto agudo do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e câncer. Este apresentou como objetivos: identificar fatores de risco e características comuns às doenças cardiovasculares, além de estudar a história natural da doença, quantificar a importância dos fatores individualmente e em conjunto com os outros, para posteriormente elucidar a fisiopatologia e elaborar um plano de

controle.

Em 1948, surge na cidade de Framingham, nos Estados Unidos, o Estudo de Framingham<sup>7</sup> que efetuou o monitoramento desta população ao longo dos anos e definiu a hipertensão arterial, dislipidemias, tabagismo, obesidade, diabetes, sedentarismo, idade e sexo como os maiores fatores para acometimento por DCV.<sup>8</sup>

O estudo continua nos dias de hoje, e os pacientes são avaliados a cada dois anos com anamnese detalhada, exame físico e exames laboratoriais.<sup>8</sup>

### **Panorama no meio universitário e estudantes de medicina**

No ambiente das universidades, a prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares (FRCV) é alta, em particular na área da saúde. A discussão a respeito dos FRCV nesses ambientes é importante, pois os profissionais aí formados devem servir de exemplo de modos de vida saudáveis para a população geral. Estudo realizado na Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande com 234 voluntários de ambos os sexos de idade entre 19 e 37 anos revelou que 52,6% dos participantes eram sedentários, 43,6% apresentavam sobrepeso ou obesidade e em 15,8% foi verificada Hipertensão Arterial Sistêmica.<sup>5</sup>

Estudo da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - SP com 153 alunos de ambos os sexos de idade entre 18 e 31 anos que tinha como objetivo analisar o perfil lipídico e sua correlação com FRCV em estudantes de medicina revelou sedentarismo em 43,1% e tabagismo em 5,9% dos participantes. O histórico familiar de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes foi relatado por 74,5% e 47,7% dos alunos, respectivamente.<sup>9</sup>

Em concordância com as considerações feitas nos parágrafos anteriores, este estudo tem como objetivos identificar a prevalência dos fatores de risco cardiovascular e calcular o risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares em trinta anos nos estudantes do curso de medicina do UNIFESO através de planilha em Microsoft Excel disponível no site do estudo de Framingham.

## **OBJETIVOS**

### **Primários**

Identificar a prevalência dos principais fatores de risco cardiovascular e calcular o risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares em 30 anos

nos estudantes de medicina do UNIFESO através de planilha em Excel disponível no site do estudo de Framingham.

### **Secundários**

Estratificar as variáveis estudadas por idade, sexo e período; identificar os grupos de maior risco cardiovascular; a partir dos resultados, orientar o desenvolvimento de políticas de intervenção específicas e sugerir a realização de uma coorte prospectiva de acompanhamento semestral; comparar os resultados com dados relativos à população brasileira; inferir sobre a saúde do estudante pelo simples fato de estudar medicina.

### **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal, observacional, randomizado, com estudantes do curso de medicina, matriculados do 1º ao 12º períodos, com idades entre 18 e 37 anos, sem doenças cardiovasculares ou câncer, realizado entre agosto de 2016 até novembro de 2017. O estudo faz parte do Programa de Iniciação Científica e Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos – PICPq/UNIFESO. Para cálculo da amostra, foram usados os seguintes dados: 1) Prevalência estimada de Hipertensão em 15%; 2) Erro amostral de 5%. O total da amostra calculada foi de 196 alunos, porém houveram 210 participantes.

#### **Estratégia de coleta de dados**

O grupo de trabalho foi constituído por seis pesquisadores e um orientador científico e estatístico. Ao final do mês de outubro de 2017, um dos pesquisadores deixou o grupo. A coleta foi realizada em dois ambientes: o Laboratório de Habilidades médicas (LH) e o Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) de acordo com a compatibilidade dos horários dos voluntários participantes e do grupo de trabalho. Estes se dividiram em subgrupos pela impossibilidade de conciliação de horários.

Foram coletadas informações através de formulário que continha questionamento sobre variáveis auto referidas (período, idade, sexo, diabetes, hipertensão, tabagismo, dislipidemias, prática de atividade física, consumo de bebida alcoólica) e variáveis aferidas (peso, altura, circunferência abdominal, IMC, relação cintura – estatura, pressão arterial e glicemia capilar) através de exame físico e procedimento de coleta da glicemia capilar.

Após a obtenção dos dados, os estudantes com idades entre 20-37 anos tiveram seus riscos individuais calculados com planilha Excel do estudo de

Framingham, revelando o risco global de desenvolver doenças cardiovasculares em 30 anos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. Os voluntários participaram do trabalho após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **Análise das variáveis**

As variáveis estudadas, para fins de análise, foram divididas em qualitativas (período, idade, sexo, diabetes, hipertensão, tabagismo, dislipidemias, uso crônico de medicamentos, prática de atividade física, uso de drogas ilícitas, consumo de bebida alcoólica) e quantitativas (peso, altura, circunferência abdominal, IMC, pressão arterial e glicemia capilar).

Pelo preenchimento incompleto de muitos formulários e pela necessidade de avaliação mais aprofundada de algumas variáveis qualitativas, os resultados de algumas perguntas foram excluídos da análise. Dentre estes temos, em relação à: a) tabagismo: não foi avaliada a carga tabágica; b) dislipidemias: não foi avaliada a alteração fenotípica; c) consumo de bebida alcoólica: não foi avaliado o tipo, dosagem e frequência de uso. Diante das considerações feitas, declaramos que as variáveis qualitativas foram avaliadas de forma unicamente dicotômica, com resultados obtidos a partir de respostas “sim” ou “não”.

As variáveis quantitativas foram aferidas através de exame físico e procedimento para coleta da glicemia capilar. Para avaliação de sobrepeso e obesidade, foi calculado o índice de massa corporal (IMC), pela fórmula: peso (kg) // altura<sup>2</sup>(m). O sobrepeso foi definido como indivíduo com IMC entre 25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>, obesidade como IMC maior ou igual a 30 Kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso para quaisquer valores acima de 25 Kg/m<sup>2</sup>. Os indivíduos com sobrepeso apresentam risco pouco elevado e os obesos apresentam risco de elevado a muitíssimo elevado em relação ao desfecho desenvolvimento de doenças. Os valores de referência ditados pela Organização Mundial de Saúde são baseados em desfechos como mortalidade e desenvolvimento de doenças crônicas, a partir de estudos realizados com população adulta descendente de europeus. Para a aferição do peso foi utilizada balança ergométrica da marca Filizola, calibrada devidamente. Houve a preocupação de que os participantes retirassem os calçados e outros acessórios, sendo pesados apenas com as suas roupas.

Mesmo não demonstrando a composição corporal, a qual pode variar com idade, sexo, etnia, e diversas outras condições, esse indicador pode ser obtido de forma simples e quando associado à medida da circunferência abdominal (CA), se torna um bom preditor na avaliação do risco para doenças cardiovasculares, diabetes e síndrome metabólica.<sup>10</sup>

A medida da circunferência abdominal é representativa do acúmulo de gordura visceral, a qual é um fator independente da gordura corporal total para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Para a realização desta medida, uma fita métrica inelástica foi posicionada nas proximidades da cicatriz umbilical, entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca. Foram utilizados os pontos de corte da Federação Internacional de Diabetes, em que o risco cardiovascular é considerado aumentado para homens com CA maior ou igual a 94 cm e mulheres maior ou igual a 80 cm. Para fins diagnósticos de Síndrome Metabólica, os valores de referência citados, em que a CA é um critério obrigatório, são de: maior ou igual a 90 cm para homens e maior ou igual a 80 cm para mulheres.<sup>10</sup>

Grandes estudos demonstraram recentemente que a relação cintura – estatura é um melhor preditor de risco cardiovascular, mortalidade e anos de vida perdidos quando comparada a CA. O dado é obtido pela divisão da circunferência abdominal pela estatura em que recomenda-se que tenha como limite superior valores menores que 0,5.<sup>10</sup>

Para a pesquisa de diabetes, além da auto referência no formulário, foi realizada a glicemia capilar ou casual. O exame de aferição da glicemia casual ou capilar consiste na punção de sangue capilar das polpas digitais, apresentando de forma imediata a concentração da glicose sanguínea. É sempre importante alertar o paciente sobre o desconforto causado pela própria punção. A realização do procedimento de forma correta exige materiais adequados e técnica correta, com a lanceta na ponta do dedo escolhido, lateralizando-a, de forma a obter quantidade de sangue suficiente para preencher o campo reagente, além de fazer a antissepsia de forma cuidadosa para evitar que resíduos possam interferir nos resultados<sup>11</sup>. Como critérios diagnósticos, a Sociedade Brasileira de Diabetes define como diabetes, glicemia casual maior ou igual a 200 mg/dl associada a sintomas (poliúria, polidipsia e perda ponderal), em qualquer horário do dia, independente das refeições.<sup>12</sup>

A medida da pressão arterial foi realizada uma única vez, independente dos resultados, com esfigmomanômetro devidamente calibrado, seguindo as recomendações técnicas das Diretrizes de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>13</sup>. O objetivo da aferição não foi o diagnóstico de Hipertensão Arterial, pois para isto seria necessária uma nova aferição em outro momento. Não houve tempo hábil e nem pessoal suficiente para uma investigação mais aprofundada dos níveis pressóricos. Os resultados foram utilizados para cálculo do risco cardiovascular em 30 anos através de algoritmo do estudo de Framingham.

### **Cálculo do risco cardiovascular em 30 anos**

A partir dos resultados individuais das variáveis sexo, idade, tabagismo, IMC, pressão sistólica, diabetes e tratamento para hipertensão, foi calculado o risco para desfechos cardiovasculares em 30 anos de cada participante. Por limitações da planilha, foram excluídos os indivíduos com idade menor do que vinte anos, restando 189 participantes. A planilha fornece o risco pessoal (*your risk*) e o compara com o risco ótimo (*optimal*) e o risco normal para DCVs graves (*hard CVD* - infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico) e DCVs gerais (*general CVD* - infarto do miocárdio, insuficiência coronariana, angina, acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico, ataque isquêmico transitório, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca) (Figura 1). Foram considerados com risco aumentado, os indivíduos com o risco pessoal maior que o normal para DCVs gerais.<sup>14</sup>

O agrupamento de fatores de risco em pessoas mais jovens motivou Pencina et. al a criar algoritmo para cálculo do risco cardiovascular em período prolongado de trinta anos. O estudo mostrou que as razões de chance, com intervalo de confiança de 95%, em modelo simplificado (planilha utilizada neste trabalho), para fatores de risco cardiovasculares, foram de 2,08 (1,77-2,46) para sexo masculino, 2,22 (2,01-2,45) para aumento da idade, 1,26 (1,16-1,36) para PAS (pressão arterial sistólica), 1,48 (1,09-2,58) para uso de antihipertensivos, 2,21 (1,90-2,58) para presença de tabagismo, 2,82 (2,07-3,84) para presença de diabetes e 1,20 (1,10-1,30) para aumento do IMC.<sup>15</sup>

30-year risk score for cardiovascular disease			
WITH BMI			
PLEASE ENTER			
RISK FACTORS	UNITS	THE VALUES	NOTES
SEX	m/f	f	
AGE	years	37	
SBP	mmHg	125	
SMOKE	y/n	y	
TRTBP	y/n	n	
BMI	kg/m <sup>2</sup>	22,5	
DIAB	y/n	n	
<b>Full CVD</b> →		<b>Your Risk</b>	<b>18%</b>
		<b>Optimal</b>	<b>8%</b>
		<b>Normal</b>	<b>10%</b>
<b>Hard CVD</b> →		<b>Your Risk</b>	<b>9%</b>
		<b>Optimal</b>	<b>3%</b>
		<b>Normal</b>	<b>4%</b>
Hard CVD: coronary death, myocardial infarction, fatal or non-fatal stroke Full CVD: hard CVD or coronary insufficiency, angina pectoris, transient ischemic attack, intermittent claudication or congestive heart failure  Calculator prepared by M.J. Pencina and R.B. D'Agostino based on a publication by Pencina et al. in Circulation			

Figura 1 – Exemplificação do cálculo do risco cardiovascular.

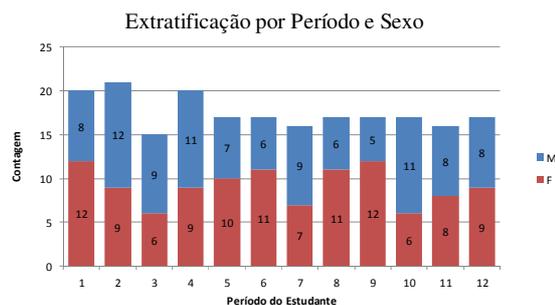
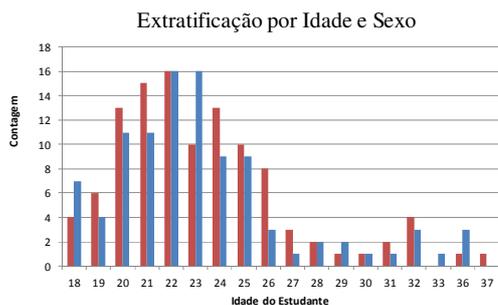
Fonte: Framingham Heart Study 2017. Disponível em <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/30-year-risk.php>

### Análise dos dados

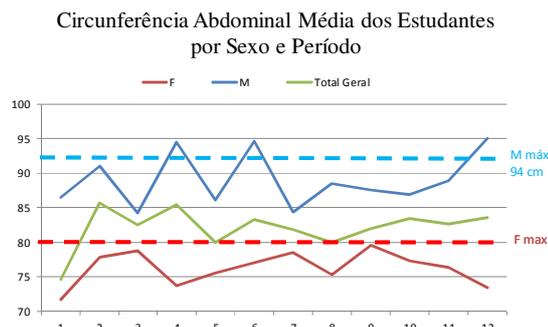
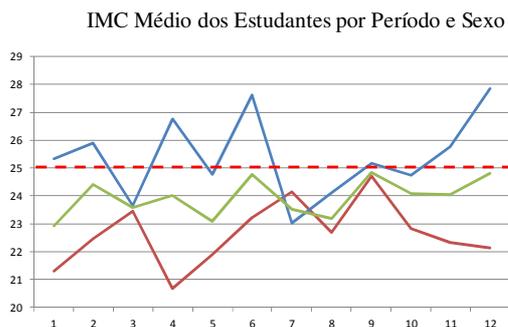
Os dados foram armazenados e processados em tabelas no Excel. Os resultados das variáveis qualitativas foram expressos em frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram expressas em médias.

### RESULTADOS

Um total de 210 estudantes foram avaliados, sendo 110 mulheres (52%) e 100 homens (48%). Foram excluídos 21 para o cálculo do risco cardiovascular, por apresentarem idade inferior a 20 anos. Porém, foram contabilizados nos demais dados. A faixa etária variou entre 18 a 37 anos com média de idade de 23,4 anos (Gráfico 1). Não houve igualdade na amostra por período (Gráfico 2). A PAS média foi de 113,75 mmHg, IMC médio de 23,9 Kg/m<sup>2</sup> (Gráfico 3) e as médias de CA para homens foi de 88,6 cm e mulheres 76,0 cm (Gráfico 4). A média da glicemia capilar foi de 94,2 mg/dl (amplitude de 185 – 49 = 136). Nenhum resultado atingiu ou ultrapassou os valores de referência para diagnóstico de diabetes (maior ou igual a 200 mg/dl).



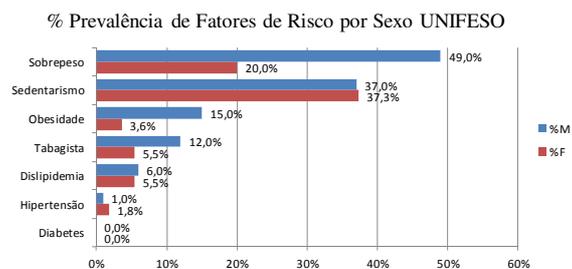
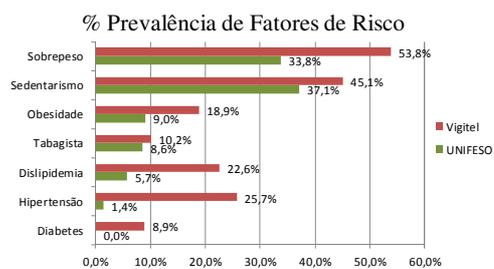
Gráficos 1 e 2



Gráficos 3 e 4

A prevalência de excesso de peso foi de 33,8%, sendo significativamente maior entre os homens (homens 49,0% e mulheres 20,0%). Obesidade foi identificada em 9,0% dos participantes (15,0% nos homens e 3,6% nas mulheres). O sedentarismo foi referido em 37,1% (37,3% nas mulheres e 37,0% nos homens) com diferença pouco importante entre os sexos. Nenhum participante referiu diabetes. O tabagismo foi referido em 8,6% (12,0% nos homens e 5,5% nas mulheres). Dislipidemias acometem 5,7% do grupo estudado (6,0% nos homens e 5,5% nas mulheres) e hipertensão em 1,4% (1,0% nos homens e 1,8% nas mulheres) (Gráficos 5 e 6). O uso de anti-hipertensivos foi referido pelos mesmos três estudantes que se declararam hipertensos. O consumo de bebidas alcoólicas, independente de tipo consumido e frequência do consumo, foi de 82,4% (83,6% mulheres e 81,0% homens).

Dos 189 estudantes em que o risco foi calculado, 64 (aproximadamente 33,9%) apresentaram maior predisposição para eventos cardiovasculares em 30 anos, sendo 49,4% homens e 20,0% mulheres (Gráfico 7). A relação cintura – estatura (RCE) apresentou-se aumentada em 139 participantes (66,2%), sendo 85 homens (85,0%) e 54 mulheres (49,4%) (Gráfico 8).



Gráficos 5 e 6

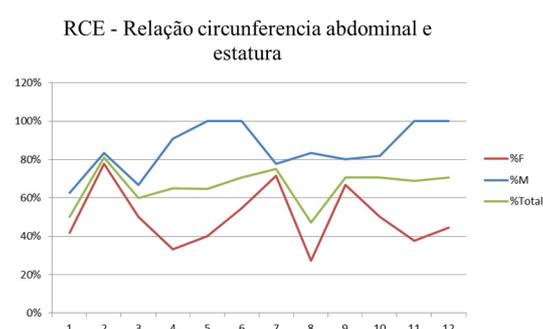
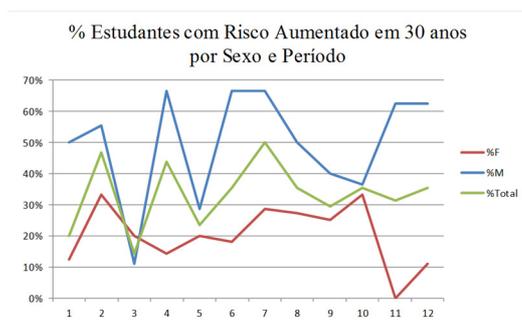


Gráfico 7 e 8

## DISCUSSÃO

Os resultados apontam para discreto acometimento por hipertensão e nulo acometimento por diabetes, o que é esperado, visto que a população estudada é composta principalmente por adultos jovens. O percentual referido de dislipidemias também não apresentou números importantes.

O tabagismo, em particular nos homens, independente da carga tabágica, foi referido em percentuais muito próximos da população brasileira quando comparamos com dados do Vigitel 2016 (Gráfico 9). Na amostra estudada (UNIFESO), os homens representam mais do que o dobro de fumantes em relação às mulheres. Este fato é preocupante, pois esta variável representa um dos fatores de risco de maior peso quando nos referimos a desfechos cardiovasculares. Essa realidade reflete um verdadeiro contra-senso. Os estudantes de medicina são educados na graduação como formadores de opinião para servirem de exemplo à sociedade. À medida que adquirem conhecimento, o lógico e natural seria esperar que cuidassem melhor da própria saúde. Porém, já que comparamos grupos diferentes de diversos períodos em único momento, não é possível inferir sobre a evolução de um grupo sobre adquirir o hábito de fumar ou cessação do tabagismo ao longo do curso de medicina. De um total de 8,6% de fumantes: 94,4% encontraram-se na faixa

etária entre 19 a 25 anos; 44,4% encontraram-se matriculados do segundo ao sexto períodos, sendo que 50,0% destes são do segundo período. Apesar de não ter sido perguntado sobre o início do tabagismo, e o fato de que não houve nenhum fumante do primeiro período, gera importante suspeita de que a entrada no ambiente universitário é facilitadora ao hábito do tabagismo, pois muitos dos estudantes experimentam grandes mudanças nesse momento de suas vidas, maior liberdade e ansiedades. Acreditamos que a recepção destes por parte da instituição, de forma acolhedora, com facilitação do entendimento dos métodos de ensino e incentivo aos bons hábitos de saúde podem modificar precocemente o risco cardiovascular em longo prazo. De acordo com as considerações feitas, parecem ser importantes campanhas e programas antitabagismo voltados principalmente aos alunos que estão ingressando na faculdade. Para melhor definição dos riscos, é necessário acompanhamento semestral dos estudantes.

O excesso de peso mostra-se como sendo o fator de risco mais prevalente entre os estudados. Nos homens, em relação aos dados brasileiros, houve uma diferença de apenas de 8,7% (57,7% - 49,0%) nos percentuais de excesso de peso. Já nas mulheres, essa diferença foi de 30,5% (50,5% - 20,0%) (Gráfico 9). Entre os estudantes do sexo feminino e masculino do UNIFESO, estes apresentaram mais do que o dobro de sobrepeso calculado pelo IMC. É importante destacarmos que os métodos de avaliação do IMC no presente estudo se diferem do Vigitel. Este utiliza de inquérito telefônico em que os entrevistados referem o peso e a altura, podendo ser valores aproximados.

% Prevalência de Fatores de Risco x Vigitel (por sexo)

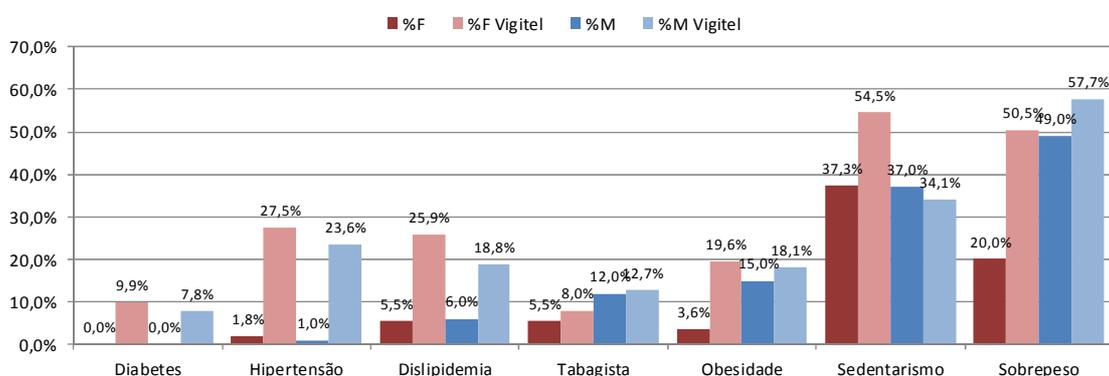


Gráfico 9

Os percentuais de obesidade mostraram-se semelhantes entre os homens no Vigitel e UNIFESO. Já as mulheres do UNIFESO apresentaram valor

significativamente menor quando comparadas ao sexo masculino no UNIFESO e com a população brasileira.

Ao observarmos o gráfico de IMC médio por período, a média das mulheres no nono período se aproxima do limite superior da normalidade (LSN), mas não o toca. As médias de todos os períodos encontram-se abaixo do LSN. Apesar disso, mesmo não sendo o mesmo grupo que foi acompanhado desde o ingresso na universidade, observamos que a média de IMC dos alunos do décimo segundo período é maior do que a dos alunos do primeiro período. Porém, não é possível fazer uma curva evolutiva do peso. Já os homens, apresentam diferença de IMC médio por período muito mais importante, entre o primeiro e décimo segundo períodos, e diferentemente das mulheres, suas médias de IMC por período ultrapassam diversas vezes o LSN. A partir disso, podemos considerar, mas não definir, a possibilidade do ganho de peso importante durante a graduação de medicina pelos homens. Consideração essa, que fica menos evidente entre as mulheres (Gráfico 3).

Mesmo não tendo sido avaliados outros fatores importantes na etiologia do excesso de peso (consumo alimentar, papel da genética, uso de medicamentos relacionados à condição, estilo de vida, dentre outros), os níveis de sedentarismo não apresentaram diferenças importantes entre homens e mulheres como fator contribuinte para explicar tal panorama referido no parágrafo anterior (Gráfico 9). Para fins de comparação, neste estudo, entre a população brasileira e os alunos de medicina, foram considerados como sedentários os que responderam “não” quando questionados sobre a prática de atividade física; e considerada sedentária a parcela da população brasileira que se enquadrou na definição de “atividade física insuficiente” (soma de minutos despendidos em atividades físicas no tempo livre, no deslocamento para o trabalho/escola e na atividade ocupacional não alcança o equivalente à pelo menos 150 minutos semanais de atividades de intensidade moderada ou pelo menos 75 minutos semanais de atividades de intensidade vigorosa). Além de que, apesar do consumo de bebidas alcoólicas ter sido alto, as mulheres predominaram nessa variável avaliada. Porém, as quantidades de álcool ingerido não foram avaliadas, não sendo possível afirmar o grau de ingestão calórica através do consumo de bebidas alcoólicas entre homens e mulheres. Seria necessária uma investigação evolutiva mais aprofundada dos contribuintes

etiológicos da obesidade, para afirmarmos a relação de determinada condição ou comportamento com o ganho de peso.

A avaliação através do IMC se torna mais acurada quando associada à CA como preditores na avaliação do risco para doenças cardiovasculares, diabetes e síndrome metabólica. A cintura abdominal reflete adequadamente o conteúdo de gordura visceral e também se associa muito à gordura corporal total. Analisando os gráficos, as médias de CA das mulheres se mantiveram abaixo do LSN em todos os períodos, com aproximação no nono período em que a média do IMC foi a maior. As médias de CA dos homens por período homens ultrapassaram o LSN principalmente quando comparamos com as médias de IMC acima de 26 Kg/m<sup>2</sup> (Gráfico 4).

Mais recentemente, em grandes estudos, demonstrou-se a superioridade da RCE em relação à CA e o IMC, como preditor para desfechos cardiovasculares. Ao visualizarmos os gráficos, adotando o RCE como principal instrumento de avaliação, os gráficos dos homens e mulheres não se cruzam, em que estas apresentam médias inferiores em todos os períodos. Porém, a sensibilidade para identificação de risco aumenta significativamente. Ou seja, uma estudante que poderia estar com risco normal através da avaliação por IMC e CA, pode estar com risco aumentado quando avaliada através da RCA. Portanto, parecem ser necessárias medidas mais restritivas para que sejam alcançados valores normais da relação citada (Gráfico 8).

O percentual de indivíduos com RCV aumentado, como citado nos resultados, relevou-se significativamente maior nos homens. O sexo masculino (se compararmos com o sexo feminino igualando os outros fatores entre ambos gêneros), por si só já representa um aumento importante do risco cardiovascular. Quando somado às outras variáveis, torna-se indubitável o aumento exponencial do risco (Gráfico 7).

## **CONCLUSÕES**

Os homens com excesso de peso e tabagistas representam o grupo de maior risco cardiovascular. As mulheres parecem apresentar comportamentos mais moderados a partir dos resultados.

Para melhor definição dos comportamentos de risco, assim como para inferir sobre o papel da graduação de medicina nestes, seria necessária uma investigação mais aprofundada das variáveis, com coorte de acompanhamento

semestral, através de apoio institucional.

Como hipótese para uma verificação posterior, temos: os homens apresentam comportamento de aumentar o risco cardiovascular durante o período universitário. Os fundamentos estatísticos dessa hipótese seriam o fato da grande diferença entre as médias de IMC entre grupos de diferentes estudantes do primeiro e décimo segundo períodos, e não houve nenhum fumante do primeiro período.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente ao grupo de pesquisa (Felipe, Thaís, Yolanda, Ralf e Clóvis) pela persistência e pelo trabalho duro realizado ao longo desse ano. Não posso deixar de reconhecer a solidariedade e atenção dos funcionários Bruna e Alex do Laboratório de Habilidades. Obrigado por facilitarem tanto o nosso trabalho. Aos professores Flávio Morgado e Gleyce, agradeço pelo grande incentivo e motivação. O apoio de vocês foi muito importante para que pudéssemos chegar até aqui. À minha namorada Marília, agradeço pela paciência. Andréa e Cris do DPPE, somos gratos pelo acolhimento de braços abertos e grande ajuda com a parte burocrática.

## **REFERÊNCIAS**

1. World Health Organization. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases. World Health Organization, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
3. Ministério da Saúde. Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no país. Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>.
4. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol 2017; 109(2Supl.1):1-76.
5. Mascena GV, Cavalcante MSB, Marcelino GB et. al. Fatores de risco cardiovascular em estudantes da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande. Revista Medicina-Ribeirão Preto/USP-SP, vol. 45, n. 3, abril-junho de 2012.
6. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigilatel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças

crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

7. NHLBI – National Health, Lung and Blood Institute, The Framingham Study. History of the Framingham Heart Study: Epidemiological Background and Design. Disponível em: <https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/background.php>.

8. NHLBI – National Health, Lung and Blood Institute, The Framingham Study. History of the Framingham Heart Study. Disponível em: <https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>

9. Coelho VG, Caetano LF, Cordeiro JA et. al. Perfil Lipídico e Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares em Estudantes de Medicina. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, vol. 85, n. 1, julho de 2005.

10. ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. São Paulo, 2016.

11. COEP-HUCFF – Coordenação de Educação Permanente, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Divisão de Enfermagem. Verificação de Glicemia Capilar. UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.hucff.ufrj.br/download-de-arquivos/category/18-divisao-de-enfermagem?>

12. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

13. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2016; 107(3Supl.3):1-83

14. Framingham Heart Study. Cardiovascular Disease (30 Years Risk). NHLBI – National Health, Lung and Blood Institute. Disponível em: <http://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/30-year-risk.php>.

15. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease. Circulation. 2009;119:3078-3084.

# MOTIVOS DE NÃO REALIZAÇÃO DO EXAME HIV EM GESTANTES DE TERESÓPOLIS

*REASONS FOR NOT DOING THE HIV TEST IN PREGNANT  
WOMEN FROM TERESÓPOLIS*

---

*Beatriz Curty Serrão<sup>1</sup>; Marcus Jose do Amaral Vasconcellos<sup>2</sup>*

---

Descritores: Sorologia da AIDS; Cuidado Pré-natal; Saúde Pública  
Keywords: SIDA testing; Perinatal Care; Health Public

## RESUMO

**Introdução:** o controle da infecção pelo HIV na gestação está diretamente relacionado com a testagem universal e o mais precoce possível. As normas vigentes admitem que quando feita acima de 20 semanas será considerada inadequada. **Objetivos:** completar trabalho já apresentado há 2 anos, quando o percentual de testagem antes de 20 semanas foi de cerca de 40%, e desta vez pesquisar as razões para que esta inadequação acontecesse. **Métodos:** estudo de caso analítico, prospectivo, com aplicação de questionário que somente perguntava qual a razão para não ter feito o exame antes de 20 semanas, em puérperas atendidas na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis. **Resultados:** o primeiro resultado foi que aconteceu uma queda de 50% nas pacientes que não foram rastreadas para o HIV quando grávidas. O segundo resultado mostrou que 80% das falhas estavam relacionadas com o sistema de saúde em todos os seus aspectos: pessoal, material, consultas. E finalmente apreendeu-se que as pacientes solteiras devem receber mais orientações para o exame, quando analisados vários dados epidemiológicos e de qualidade do pré-natal. **Conclusões:** continuar a reforçar a necessidade do rastreamento precoce na cidade, atenção maior para as pacientes sem companheiro, e, principalmente, melhorar o atendimento primário de pré-natal em Teresópolis.

## ABSTRACT

**Background:** the control of HIV infection in pregnancy is directly related to universal testing and the earliest possible. The current regulations admit that when done above 20 weeks will be considered inadequate. **Aims:** complete work

---

1. Aluna de Graduação da Faculdade de Medicina da UNIFESO. [bia\\_serrao@hotmail.com](mailto:bia_serrao@hotmail.com)

2. Professor Titular da Faculdade de Medicina da UNIFESO. [marcusav@globocom](mailto:marcusav@globocom)

already presented two years ago, when the percentage of tested before 20 weeks was about 40%, and this time investigate the reasons for this inadequacy to happen. **Methods:** An analytical, prospective case study with questionnaire application that only asked the reason for not having undergone the exam before 20 weeks, in puerperal patients attended at Maternity Hospital of Clinics of Teresópolis. **Results:** the first result was a 50% drop in patients who were not screened for HIV when pregnant. The second result showed that 80% of the failures were related to the health system in all its aspects: personnel, material, consultations. And finally it was understood that single patients should receive more guidelines for the examination, when analyzed several epidemiological and prenatal quality data. **Conclusions:** continue to reinforce the need for early screening in the city, greater attention for patients without partners, and, especially, improve primary prenatal care in Teresópolis.

## INTRODUÇÃO

A epidemia de HIV/AIDS tornou-se uma preocupação na saúde nas últimas décadas. <sup>(1)</sup> Observa-se uma mudança do padrão de disseminação da infecção com um aumento na prevalência por heterossexuais, o que resulta em significativo aumento de mulheres infectadas, especialmente aquelas em idade reprodutiva e conseqüentemente, no número de transmissões verticais que pode ocorrer durante a gestação, no parto ou na lactação. <sup>(2-3)</sup> Diante disso, a infecção pelo HIV tornou-se comum no cenário obstétrico e motivo de preocupação quanto a prevenção materno-fetal. <sup>(1-2)</sup> A transmissão vertical é responsável pela maioria dos casos de infecção pelo HIV em crianças abaixo de 13 anos e no Brasil, 84% dos casos são decorrentes desse processo.<sup>(3)</sup>

O rastreamento da infecção pelo HIV na gestação deve ser feito na primeira consulta do pré-natal e repetida no 3º trimestre. <sup>(4)</sup> Como a infecção pelo HIV demora de 6 a 12 semanas para aparecer, janela imunológica, a repetição no início do último trimestre é importante. <sup>(4)</sup> É importante estar atento pois a taxa de falso-negativos é alta, mas a viremia também está alta e a chance de transmissão para o feto é grande. <sup>(4)</sup> Vale ressaltar que a transmissão materno-infantil pode chegar a 25,5% sem intervenção mas pode-se reduzir em níveis 0-2% quando medidas preventivas são iniciadas precocemente e que o ideal seria o diagnóstico antes da gestação. <sup>(3-5)</sup>

Em caso de positividade somente no 3º trimestre, deve ser solicitado

carga viral e contagem de CD4+ imediatamente e se a gestante começar o pré-natal tardiamente, o uso do teste rápido está indicado. <sup>(4)</sup> Todas as gestantes HIV positivo devem ser notificadas mesmo que ela já tendo sido notificada previamente como portadora da doença e todas devem ser acompanhadas em uma unidade de referência, estabelecendo um acompanhamento multidisciplinar. <sup>(4)</sup> Os fatores associados a transmissão materno-infantil são a ruptura prolongada das membranas amnióticas, a carga viral, a presença de doenças sexualmente transmissíveis, o tipo de parto, prematuridade e uso de drogas. <sup>(2)</sup>

Estabelecido o diagnóstico, deve ser iniciada orientação sobre medicamentos retrovirais e cuidados no puerpério como amamentação que não pode ser realizada e introdução de fórmula láctea desde o nascimento, além disso devem ser solicitados a contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral da gestante. <sup>(4)</sup> Todas as dúvidas da paciente devem ser esclarecidas e uma boa relação médico-paciente é de extrema importância. Deve-se explicar a importância do Terapia Antirretroviral na evolução da doença, abordar a possibilidade de transmissão vertical e suas medidas de cuidado, disponibilizar ajuda psicossocial se necessário. <sup>(4)</sup> Estudos comprovaram que o tratamento com a terapia antirretroviral é capaz de uma grande redução na carga viral da gestante, fato imprescindível para reduzir o risco de transmissão para o recém-nascido. <sup>(3)</sup>

Quanto ao trabalho de parto e parto, a maioria das transmissões verticais do HIV acontecem nesse momento e em proporções menores intra-útero e na amamentação. Sendo assim, é importante ter os cuidados preconizados. <sup>(4)</sup> A via de parto deve ser escolhida de acordo com a idade gestacional e a carga viral da gestante, assim como avaliação do médico. <sup>(4)</sup> A quimioprofilaxia antirretroviral está indicada em todos os casos de diagnóstico prévio e teste rápido positivo no momento do parto e vai depender da carga viral materna durante o parto e da terapia realizada durante a gestação. <sup>(6)</sup>

A assistência pré-natal é de suma importância quando o assunto é infecção pelo HIV, pois um pré-natal de boa qualidade ajuda a prevenir a transmissão vertical e dá o aconselhamento necessário a gestante. O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza para todos o pré-natal e é necessária uma relação entre os centros de referência e as Unidades Básicas de Saúde da

Família. <sup>(4 - 7)</sup>

Porém, é importante dizer que fatores como uma assistência de boa qualidade, nível socioeconômico, escolaridade e fatores geográficos influenciam no acesso ao serviço de saúde, e muitas vezes impedem a realização de um pré-natal de boa qualidade. <sup>(7)</sup> A avaliação dos cuidados da gestante com infecção pelo HIV apresentou falhas em diversos pontos. Geralmente, o teste de HIV no pré-natal é aceito em larga escala mas há uma falha nos outros pontos na prevenção da transmissão materno-fetal. <sup>(8 - 9)</sup> Entre as falhas no processo de detecção do HIV na gestação, encontra-se ausência de pré-natal ou início tardio, realização do pré-natal, porém sem pedido do exame de HIV pelo médico, resultado tardio da sorologia pelo HIV impedindo a devida intervenção. <sup>(1)</sup>

Diante do exposto, é importante identificar onde está a falha no acesso a saúde e através disso, buscar soluções que melhorem a qualidade do pré-natal, do rastreamento da infecção pelo HIV na gestação e conseqüentemente, diminuição dos casos de transmissão materno-fetal do vírus HIV.

Em 17 de dezembro de 2013, o Ministério da Saúde distribuiu a Portaria 29, que aprovava o Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção HIV em adultos e crianças. O texto deste manual dizia o seguinte: <sup>(10)</sup>

- “ Considerando a necessidade de se criar alternativas para a ampliação do acesso ao diagnóstico da infecção pelo HIV, em atendimento aos princípios da equidade e da integralidade da assistência, bem como da universalidade de acesso aos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS);
- Considerando que a identificação dos indivíduos infectados pelo HIV é importante porque permite o tratamento, o acompanhamento precoce nos serviços de saúde e a melhora na qualidade de vida;
- Considerando que a definição do estado sorológico de um indivíduo infectado pelo HIV é fundamental para sua proteção, controle da infecção e da disseminação do vírus;
- Considerando que não existem testes laboratoriais que apresentem 100% (cem por cento) de sensibilidade e de especificidade, e que resultados falso-negativos, falso-positivos, indeterminados ou discrepantes podem ocorrer na prática diária entre os distintos testes;

- Considerando que existem vários fluxogramas estabelecidos de acordo com o avanço científico e com a experiência mundial consolidada, que permitem o diagnóstico correto da infecção pelo HIV, por meio da combinação dos diferentes testes disponíveis no mercado; e
- Considerando que para o diagnóstico da infecção pelo HIV faz-se necessária a avaliação conjunta da história clínica e do risco de exposição do indivíduo à infecção concomitantemente ao resultado laboratorial, que irá orientar as decisões e a conclusão diagnóstica. E ainda, que a ocorrência de resultados indeterminados ou falso-positivos é maior particularmente em gestantes e/ou portadores de algumas enfermidades autoimunes, resolve:

Art. 1º Aprovar o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças, disponível no endereço eletrônico [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br), que contém os fluxogramas recomendados para diferentes cenários e situações que se adequem à pluralidade de condições e à diversidade de serviços de saúde públicos e privados.

§ único. O Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças será revisto semestralmente e atualizado à luz dos avanços científicos por um comitê composto por profissionais de notório saber.

Art. 2º Fica definido que as amostras podem ser de soro, plasma, sangue total, sangue seco em papel filtro, fluido oral ou de outros fluidos que tenham eficácia diagnóstica cientificamente comprovada.

§ 1º Todas as amostras devem ser coletadas e testadas em conformidade com o que é preconizado pelo fabricante do conjunto diagnóstico a ser utilizado.”

Esta justificativa nos coloca em posição clara e direta: a gestante tem que ser rastreada o mais cedo possível durante seu período gestatório. Considerando esta normativa do Ministério da Saúde, alguma coisa deve estar errada. Com esta finalidade procurou-se os dados reais no município de Teresópolis.

## **OBJETIVOS**

### **Primário**

Determinar as principais razões que fazem uma paciente não realizar a testagem sorológica para o vírus da imunodeficiência adquirida durante sua gestação na cidade de Teresópolis.

### **Secundário**

Correlacionar as diversas razões da não realização do exame com alguns dados epidemiológicos pesquisados durante o trabalho, procurando saber se existe alguma prevalência de algum tipo de paciente que não é rastreada quanto a presença do vírus.

## **MÉTODOS**

Trata-se de estudo descritivo, prospectivo que se iniciou por uma revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e Periódicos CAPES, em artigos dos últimos 10 anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: *AIDS na gestação – Rastreamento do vírus HIV – Pré-natal de alto risco – Pré-natal de portadoras do HIV.*

Com estas informações teóricas, principalmente relacionadas com rastreamento da infecção na gestação, nos capacitou a construir um questionário, que além de apontar alguns parâmetros epidemiológicos da população estudada, faz uma única pergunta a paciente: Porque ela não fez o exame de HIV antes de 20 semanas de gestação?

### **Instrumento de Pesquisa**

#### **Internato – turma 86**

Data do parto \_\_\_\_\_

Idade gestacional no parto \_\_\_\_\_

#### **Dados epidemiológicos gerais**

Estado civil  solteira  união estável  casada

Idade  < 18  18 – 25  26 – 40  > 40

Número de gestações  1  2  3  > 3

Cor  branca  não branca

Renda familiar  < SM  SM  2SM  3SM  > 3SM

Gravidez planejada  sim  não

Pré-natal realizado no HCT  sim  não

Dificuldade de conseguir iniciar pré-natal  sim  não

Número de consultas  até 3  entre 3 e 5  entre 6 e 8  > 8

Início do pré-natal  antes de 12 semanas  entre 12 e 24  após 24 semanas

Qualidade do pré-natal  ótima  razoável  ruim

Porque você fez o teste do HIV somente após 20 semanas de gestação?

---

---

Data da aplicação do questionário \_\_\_\_\_

Pesquisador que aplicou o questionário \_\_\_\_\_

Este questionário foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESO, sendo a aprovação do projeto apresentada no **CAAE**: 65006317.3.0000.5247. Ao final da pesquisa, primeiramente foram agrupadas as respostas dadas pelas pacientes, usando uma lógica comparativa entre as respostas. Estes dados foram percentualizados para categorizá-los do mais importante para o de menor valor.

Em seguida, cada grupo de respostas foi relacionado com os principais fatores epidemiológicos pesquisados, permitindo assim uma percepção de que grupo de mulheres deixam de realizar seus exames.

## **RESULTADOS**

Entre 19 de abril e 21 de outubro de 2017, foram entrevistadas 270 pacientes que tiveram seus filhos vivos na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis. As pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e a abordagem foi feita por somente uma pesquisadora.

Neste grupo de pacientes, 55 (20,3%) só rastrearam a presença do vírus HIV após 20 semanas de gestação, caracterizando um procedimento tardio segundo as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil. <sup>(4)</sup>

A primeira análise dos resultados nestas pacientes, foi grupar as causas, já que o questionário foi aberto permitindo as mais diferentes respostas. Desta forma podemos apresentar as principais razões:

- 30 pacientes descobriram gestação tardiamente;
- 6 pacientes não quiseram fazer o pré-natal antes de 20 semanas;

- 10 pacientes informaram que o profissional de saúde solicitou o exame mais tarde;
- 4 pacientes tiveram dificuldades de procurar laboratório;
- 1 paciente afirmou “que não lembrava “porque não fez o exame pedido;
- 1 paciente não falava português e o marido não soube explicar o motivo;
- 1 paciente disse que o posto “ficou sem médico “;
- 1 paciente mudou seu endereço e custou a se matricular novamente em outro pré-natal;
- 1 paciente referiu “uma perda de memória “e fez exame tardiamente.

Admitindo uma responsabilidade dividida entre o sistema de saúde e seus profissionais, e as pacientes, o passo seguinte foi buscar, nos fatores epidemiológicos, a predominância de algum deles em algum destes grupos. A TABELA 1 distribui estas informações e calcula o qui-quadrado para cada parâmetro. Podemos observar que somente o quesito estado civil mostrou diferença estatística, o que não aconteceu com os demais parâmetros avaliados.

	Falha sistema N = 44	Falha paciente N = 11	Valor de p
Estado civil			
Solteira	34	5	4,31
Casada	10	6	< 0.01
Idade materna			
Menos 18	7	---	-----
Mais de 18	37	11	
Paridade			
Primigesta	14	2	0,79
Mais de 1 filho	30	9	NS

Cor			
Branca	14	5	0,72
Não branca	30	6	NS
Gestação			
Planejada			
SIM	10	2	0,30
NÃO	34	9	NS

TABELA 1 – Comparação de fatores epidemiológicos entre os dois grupos estudados: exame pedido tardiamente por falha do sistema de saúde, e falha da paciente (n = 55 pacientes)

A TABELA 2 faz esta mesma comparação, mas abordando dados do pré-natal. Os resultados são abaixo demonstrados, e nenhum dos tópicos mostrou diferença significativa.

	Falha sistema N = 44	Falha paciente N = 11	Valor de p
Pré-natal no HCT			
SIM	19	2	2,33
NÃO	25	9	NS
Dificuldade de começar	7	11	-----
SIM	37	0	
NÃO			
Número de consultas	21	11	---
< 5	23	0	
5 ou mais			
Início do pré-natal			
Até 12 semanas	6	1	0,16
Após 12 semanas	38	10	NS
Qualidade pré-natal			
Ótima	22	5	0,07
Ruim	22	6	NS

TABELA 2 – Comparação de fatores relacionados com o pré-natal entre os dois grupos estudados: exame pedido tardiamente por falha do sistema de saúde, e falha da paciente (n = 55 pacientes)

## DISCUSSÃO

A primeira crítica que podemos fazer vem da publicação de Carneiro et al<sup>(11)</sup>, que lembram que o rastreamento para o HIV na gestação, mesmo sendo universal e obrigatório pelas normas da Organização Mundial de Saúde, necessita de um aconselhamento completo sobre o significado do exame. Os autores observaram que este procedimento é negligenciado e concluíram que este é um “comprometimento da autonomia das mulheres, criando um mecanismo de poder que não pode ser aceito”.

A transmissão perinatal ou vertical do HIV pode ocorrer tanto intra-útero, como durante o trabalho de parto e no período pós-parto pelo aleitamento. Souza et al<sup>(12)</sup> relacionam a “fuga” do exame de rastreamento aos fatores emocionais, após entrevistar 13 gestantes nesta situação. O medo do resultado e a descrença que seu companheiro não “seria capaz de transmitir o vírus”, foram as principais razões apontadas.

Veloso et al.<sup>(13)</sup> publicaram amostra significativa para estimar as taxas de oferta e de realização do teste HIV durante pré-natal. Em 12 cidades brasileiras, os autores realizaram um estudo transversal com 2.234 gestantes. Os resultados mostraram que 77,5% das pacientes realizou o exame antes de 20 semanas, e os dados epidemiológicos com relação direta com a realização do exame foram: conhecimento da infecção, maior nível de escolaridade, maior número de consultas de pré-natal e cor de pele branca. Os autores sugerem em sua conclusão que quanto mais se falar sobre o HIV, principalmente em mulheres não brancas, maior será a probabilidade de testagem, e conseqüentemente, diagnóstico mais precoce.

Os mesmos resultados foram apresentados por Santos<sup>(14)</sup> em tese de mestrado realizada no Rio de Janeiro. O autor chegou às seguintes conclusões: a aceitação do teste de HIV no pré-natal e no momento do parto é alta e a oferta é o principal fator associado à realização do teste. As chances de as mulheres não brancas e com baixa escolaridade receberem a oferta do teste no pré-natal é significativamente mais baixa quando comparadas às mulheres brancas e com maior escolaridade. Conhecer a importância do teste de HIV para a prevenção da transmissão vertical do HIV e ter frequentado um número maior de consultas de pré-natal também se mostraram associados à maior chance de receber a oferta do teste.

Nosso trabalho é a continuação do trabalho de conclusão de curso apresentado em 2016. Entre fevereiro e dezembro daquele ano, nasceram 881 recém-natos vivos na Maternidade do HCT. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram entrevistadas 587 pacientes (66,62% do total dos partos, qualquer que fosse a via).

As principais informações epidemiológicas e onde foi o pré-natal mostraram a predominância das casadas, sem distinção de cor de pele, com idade entre 18 e 25 anos e em seu 2º filho. A maioria do pré-natal no Sistema Único de Saúde.

Em relação ao rastreamento do vírus HIV, a TABELA 3 resume muito bem o comportamento das pacientes atendidas na maternidade do HCT. Como a cidade tem somente 2 maternidades, e a nossa é responsável por cerca de 90% dos atendimentos cirúrgicos em obstetrícia, podemos fazer uma ilação, que estes números refletem uma amostra quase de toda a população.

Momento da sorologia	Números absolutos	Percentual
Sem cartão	19	3,23
Sem relato no cartão	13	2,21
Fez exame na hora do parto	30	5,11
Até 15 semanas de gestação	311	52,98
Entre 16 e 25 semanas	153	26,06
Mais de 25 semanas	91	15,50

TABELA 3 – Resultados do inquérito sobre o rastreamento do vírus HIV em pacientes que deram a luz na maternidade do HCT (587 pacientes em 2016)

Os resultados mostram que 10,55% das pacientes não teve o contato com o exame do HIV, que 41,56% fez o exame tardiamente, colocando em risco o resultado do tratamento, e que somente 52% fez o exame como é preconizado pelo Ministério da Saúde.

O passo seguinte foi pesquisar as principais razões para que quase a metade das pacientes realizassem seus exames fora do protocolo definido pelo país, chegando ao ponto de realizar o primeiro exame no momento do parto.

Em nosso trabalho, mesmo que o percentual de pacientes rastreadas tardiamente tenha caído pela metade, podemos claramente distinguir as falhas do sistema de atendimento, quer seja focada no profissional de saúde, quer seja

no sistema de saúde como um todo. Neste grupo estavam 80% das respostas que justificavam o exame tardio. Em 20% das pacientes notava-se claramente que a responsabilidade podia ser atribuída à paciente.

Quando comparamos alguns dados epidemiológicos nestes dois grupos (cor, idade, paridade, estado civil e planejamento da gestação) só encontramos diferença no estado civil, caracterizando que ser solteira leva a paciente, com maior frequência, a não realizar o exame no prazo correto.

O que mais chamou a atenção em nosso trabalho, foi que ao avaliar pontos importantes do pré-natal que pudessem estar influenciando o rastreamento inadequado do HIV, observamos que mesmo no ambulatório de nosso hospital, o exame não apresentava melhor performance.

Veloso et al <sup>(13)</sup> apresentaram trabalho com material significativo colhido em 12 cidades brasileiras, com 2.234 puérperas. Amostras probabilísticas foram selecionadas independentemente por cidade, entre puérperas que compareceram a pelo menos uma visita pré-natal. Foram coletados dados sociodemográficos, informações sobre cuidado pré-natal e acesso a intervenções de prevenção do HIV durante a gravidez corrente, com a utilização de um questionário. Foram realizadas análises bivariadas e multivariadas para verificar os efeitos independentes das covariáveis na oferta e realização do teste anti-HIV. Os dados foram coletados no período de novembro de 1999 a abril de 2000.

Os resultados mostraram que a oferta do teste anti-HIV foi positivamente associada a: conhecimento prévio sobre a prevenção da transmissão materno-infantil do HIV; maior número de visitas pré-natal; maior nível de escolaridade e ter cor da pele branca. A taxa de aceitação do teste anti-HIV foi de 92,5 por cento. Os autores concluíram que a disseminação da informação sobre prevenção da transmissão materno-infantil do HIV pode contribuir para aumentar a cobertura da testagem anti-HIV durante a gravidez. Mulheres não-brancas com menores níveis educacionais devem ser priorizadas. Estratégias para aumentar a participação de populações vulneráveis ao cuidado pré-natal e a sensibilização de trabalhadores de saúde são de grande importância. <sup>(15)</sup>

## **CONCLUSÕES**

Em quase dois anos que separaram as duas abordagens relacionadas com percentual de exames de triagem do HIV, aconteceu uma melhora

significativa na cidade, caindo de cerca de 41% para 20% o percentual de pacientes que fizeram seu exame depois de 20 semanas.

As principais causas para que este exame não fosse feito no período recomendado estavam relacionados com o sistema de saúde como um todo.

As pacientes solteiras mostraram uma importância significativa nestes resultados, devendo receber uma abordagem mais ativa.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha família pelo apoio e incentivo, às pacientes pela paciência na aplicação dos questionários, à equipe do hospital pela boa vontade e a todos que me inspiraram para realização desse trabalho.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Zimmermann JB, Neves HS, Souza PB, Pena DMF, Pereira MP, et al. Rastreamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no momento do parto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011; 33(4): 170-5.
2. Souza Júnior PRB, Szwarcwald CL, Barbosa Júnior A, Carvalho MF, Castilho EA. Infecção pelo HIV durante a gestação: estudo-sentinela parturiente, Brasil, 2002. *Rev Saúde Pública.* 2004; 38(6): 764-72.
3. Miranda AE, Pereira GFM, Araujo MAL, Silveira MF, Tavares LDL, et al. Avaliação da cascata de cuidado na prevenção da transmissão vertical do HIV no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2016; 32(9): 1-10.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso. Brasília : Ministério da Saúde, 2007.
5. Vieira ACBC, Miranda AE, Vargas PRM, Maciel ELN. Prevalência de HIV em gestantes e transmissão vertical segundo perfil socioeconômico, Vitória, ES. *Rev Saúde Pública.* 2011; 45(4): 644-51.
6. Fernandes A, Amaral B, Carinhas MJ, Vasconcelos O, Horta A, et al. Transmissão mãe-filho da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1. *Nascer Crescer.* 2014; 23(2): 66-71.
7. Lima BGC, Costa MCN, Dourado MIC. Avaliação da qualidade do rastreamento de HIV/aids e sífilis na assistência pré-natal. *Epidemiol Serv Saúde.* 2008; 17(2): 123-153.
8. Veloso VG, Bastos FI, Portela MC, Grinsztejn B, João EC, et al. HIV rapid testing as a key strategy for prevention of mother-to-child transmission in Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2010; 44(5): 803-11.
9. Gumede-Moyo S, Filteau S, Munthali T, Todd J, Musonda P. Implementation effectiveness of revised (post-2010) World Health Organization guidelines on prevention of mother-to-child transmission of HIV using routinely collected data in sub-Saharan Africa: A systematic literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(40): e8055.

10. Souza CP, Piantino CB, Queiroz CA, Maia MAC, Fortuna CM, et al. Incidência de transmissão vertical do HIV entre gestantes soropositivas cadastradas em um serviço de referência regional. *J res: fundam care.* 2016; 8(2): 4526-4537.
11. Carneiro AJS, Coelho EAC. Aconselhamento na testagem anti-HIV no ciclo gravídico-puerperal: o olhar da integralidade. *Ciência Saúde Col.* 2010; 15(Supl. 1): 1217-1226.
12. Souza NR, Carmo TM, Bernardes EH, Silva AT, Lima AP. Percepções das gestantes na realização do teste anti-HIV (elisa) em um centro de testagem e aconselhamento em DST/AIDS de uma cidade do estado de Minas Gerais. *DST – J bras Doenças Sex Transm.* 2008; 20(1): 24-31.
13. Veloso VG, Portela MC, Vanconcelos MTL, Matzenbacher LA, Vasconcelos ALR, et al. HIV testing among pregnant women in Brazil: rates and predictors. *Rev Saúde Pública.* 2008; 42(5): 859-67..
14. Santos VGV. A testagem anti-HIV na prevenção da transmissão vertical: avaliação do pré-natal e no momento do parto. [Tese (Doutorado em Ciências na área de Saúde Pública)]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Osvaldo Cruz; 2008.
15. Souza SR. Transmissão vertical do HIV no Estado de São Paulo, Brasil: a perspectiva das mulheres. [Dissertação(Mestrado em Saúde Pública)]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 2011.

# PERFIS DOS TRABALHOS DE CONCLUSÃO APRESENTADOS AO CURSO DE MEDICINA DOS ANOS DE 2011 A 2017

*PROFILES OF THE FINAL PROJECTS PRESENTED TO THE  
MEDICAL SCHOOL COURSE FROM 2011 TO 2017*

---

*Vanessa C Moreira<sup>1</sup> ; Carlos P Nunes<sup>2</sup>*

---

Descritores: bibliometria, trabalhos, curso, medicina.  
Keywords: Bibliometrics, Works, Course, Medicine.

## RESUMO

**Introdução:** A produção acadêmica de trabalhos de conclusão de curso (TCC) não é uma obrigatoriedade imposta pelo MEC para cursos de Medicina, embora seja estimulada quando se dá a devida importância à iniciação científica em suas Diretrizes Curriculares Nacionais. Fica a cargo de cada Instituição de Ensino a exigência dessa elaboração. O Centro Universitário Serra dos Órgãos tem como requisito à obtenção de grau, a realização do TCC pelo discente. O conhecimento dos perfis dos trabalhos elaborados até o presente momento auxilia no gerenciamento de futuros projetos. **Objetivos:** Estratificar a preferência dos acadêmicos do curso de Medicina formados entre os anos de 2011 a 2017, no Centro Educacional Serra dos Órgãos, quanto às áreas de atuação e metodologias adotadas nos trabalhos de conclusão de curso. Conhecer o perfil da produção acadêmica dos TCCs de forma que possam auxiliar no gerenciamento das escolhas dos assuntos dos trabalhos futuros. **Métodos:** Foram analisados 833 trabalhos de conclusão de curso realizados a partir de 2011 até 2017. Posteriormente, os mesmos foram classificados de acordo com as modalidades de estudo escolhidas entre Pesquisa de Campo, Relato de Caso e Revisão de Literatura. Os trabalhos também foram separados com relação às áreas de desenvolvimento dos mesmos: Clínica Médica, Cirurgia, Ensino Médico, Ética Médica, Pediatria, Ginecologia/Obstetrícia, Saúde Mental, e Saúde Pública. As divisões em sub-áreas foram realizadas em diversas

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. moreiravc@gmail.com <sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. tccmed@unifeso.edu.br

especialidades, sempre de acordo com a de maior prevalência. Como os objetos de pesquisa deste trabalho são de domínio público, não se fez necessária a submissão do mesmo ao Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** Na avaliação global, 311 (37,33%) trabalhos foram revisões de literatura, 270 (32,41%) foram relatos de caso, enquanto que 252 (30,25%) se encaixaram em pesquisas de campo. A divisão pelas áreas de atuação propostas resultou na grande maioria dos trabalhos concentrados em Clínica Médica, totalizando 328 (39,37%), seguida por Ginecologia e Obstetrícia, responsável por 202 (24,25%) TCC's, 135 (16,20%) para a área de Cirurgia, 113 (13,56%) para Pediatria, 38 (4,56%) para Saúde Pública, 12 (1,44%) para Ensino Médico, 4 (0,48%) concentrados na Saúde Mental, e apenas 1 (0,12%) trabalho na área de Ética Médica. **Considerações finais:** Conhecer a produção científica, realizando sua bibliometria, permite o conhecimento do que já foi elaborado até o momento, bem como auxilia no desenvolvimento de trabalhos futuros. Espera-se que se consiga incentivar pesquisas de áreas que não vem sendo tão bem exploradas na Instituição e que com isso haja um enriquecimento da produção acadêmica. Palavras-chave: Bibliometria, Trabalhos, Curso, Medicina.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The academic production of final projects (TCC) is not a requirement imposed by the MEC for a Medical School Degree, although it is stimulated when it is given the importance to scientific initiation in its national curricular guidelines. Each educational institution should decide whether such projects will be required. The Centro Universitário Serra dos Órgãos requires the completion of TCCs by students. The knowledge of the profiles of works concluded until the present moment assists in the management of future projects. **Objetives:** To stratify the preference among the medical students, graduated between 2011 and 2017, from Centro Educacional Serra dos Órgãos, regarding the areas of practice and methodologies adopted for the final projects. To know the final project academic production's profile in such a way that it may help manage choosing the subjects for future projects. **Methods:** 833 final projects carried out from 2011 until 2017 were analyzed. Subsequently, they were classified according to the kinds of study chosen between Fieldwork, Case Report, and Literature Review. The works were also separated with respect to their areas of interest: Internal Medicine, Surgery, Medical Education, Medical

Ethics, Pediatrics, Gynaecology/Obstetrics, Mental Health, and Public Health. Divisions in sub-areas were held in various specialties, always according to the predominant ones. Since the objects of study of this work are in the public domain, the submission of the same to the Ethics and Research Committee was not required. **Results:** An overall assessment of the projects shows that 311 (37.33%) works were Literature Reviews, 270 (32.41%) were Case Reports, while 252 (30.25%) were embedded in Field research. The division by areas of interest reveals that the vast majority of the works were focused in Internal Medicine, a total of 328 (39.37%), followed by Gynaecology/Obstetrics with 202 (24,25%) TCCs, 135 (16.20%) that were accounted for Surgery, 113 (13.56%) for Pediatrics, 38 (4.56%) for Public Health, 12 (1.44%) for Medical Education, 4 (0.48%) concentrated in Mental Health and only 1 (0.12%) work in the area of Medical Ethics. **Final considerations:** Knowing the scientific production through its bibliometrics allows the comprehension of what has been elaborated so far and helps in the development of future works. This study can encourage research in areas that were not well explored in the Institution, thus generating an enrichment of the academic production.

## INTRODUÇÃO

O curso de graduação em Medicina deve respeitar as Diretrizes Curriculares Nacionais do Ministério da Educação (MEC) para seu funcionamento. A partir delas, verifica-se a preocupação do perfil do profissional formado, em termos de suas capacidades e como estas devem contribuir para a sociedade. O curso deve ser instituído com objetivo da formação deste profissional. A iniciação científica é contemplada como aspecto de alto valor na formação do discente, incentivando, portanto, a busca pela produção acadêmica (1,2).

Porém, a exigência da elaboração de trabalho de conclusão de curso como requisito para que o discente conclua sua graduação se dá de acordo com o Regimento Geral e Projeto Pedagógico do Curso. O Centro Universitário Serra dos Órgãos demanda o cumprimento dessa etapa como um dever do discente para que o mesmo alcance sua colação de grau, não sendo aceita nenhuma outra forma avaliativa em substituição à mesma. Considera que a produção do trabalho faz parte do currículo como atividade integradora de ensino, pesquisa e extensão. A Comissão do Internato da Instituição é a responsável pela avaliação

de novo trabalho caso o discente seja considerado com desempenho insuficiente no primeiro (3).

Embora haja dificuldades inerentes à produção de um trabalho de conclusão de curso, tais como o tempo disponibilizado para a realização do mesmo, ou a fase da formação acadêmica em que se encontra a maioria dos estudantes (em internato), faz-se importante ressaltar que a produção do TCC é uma forma de consolidar o estudante para a sua vida futura. Isto porque visa a busca ativa de pesquisa, a construção de abordagem crítica diante de uma problemática e ainda, há o treinamento para que se consiga construir o próprio trabalho. Todas essas habilidades são exigidas do profissional de saúde em sua carreira (2).

A bibliometria estuda a produção científica, através de análises estatísticas da mesma. Auxilia, desta forma, no maior conhecimento do que já foi produzido e por consequência, facilita o gerenciamento de futuras publicações (4).

## **OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo primário:**

Estratificar a preferência dos acadêmicos do curso de Medicina formados entre os anos de 2011 a 2017, no Centro Educacional Serra dos Órgãos, quanto às áreas de atuação e metodologias adotadas nos trabalhos de conclusão de curso.

### **2.2. Objetivo secundário:**

Conhecer o perfil da produção acadêmica dos TCCs de forma que possam auxiliar no gerenciamento das escolhas dos assuntos dos trabalhos futuros.

## **MÉTODOS**

Foram avaliados 833 trabalhos de conclusão de curso (TCCs) realizados pelos acadêmicos de Medicina formados entre os anos de 2011 e 2017 no Centro Universitário Serra dos Órgãos, com objetivo de estratificar a preferência dos discentes quanto à temática e tipo de estudo utilizados. Os TCCs estão disponíveis para acesso no acervo da Biblioteca Central, no HCTCO, em CDs de Jornadas Científicas do UNIFESO e nas versões online pelo site do Centro Universitário e sua revista eletrônica.

Importante ressaltar que entre os anos de 2011 e 2013 havia a

possibilidade de que a confecção dos trabalhos fosse realizada em dupla, o que resultou na menor quantidade dos mesmos nos períodos em questão.

Os trabalhos foram estratificados e classificados, e para isso, dispostos em planilhas do Microsoft Excell® 2013. Foram tabulados os nomes dos autores, os títulos dos trabalhos, as modalidades de estudo, as áreas e sub-áreas de atuação, para que posteriormente esses dados pudessem ser utilizados para análise estatística simples. Essa divisão foi alcançada mediante a leitura dos resumos e métodos de todos os trabalhos envolvidos na pesquisa.

A maior dificuldade nesta etapa do trabalho foi classificar os TCCs avaliados em suas áreas e sub-áreas de atuação de forma direta, sem margem para subjetividade. Em trabalhos que geraram dúvida, houve a preocupação de entender as áreas dominantes.

A classificação das modalidades escolhidas foi realizada com a divisão dos trabalhos em pesquisa de campo, relato de caso e revisão de literatura. As áreas de atuação foram separadas em Clínica, Cirurgia, Ginecologia e Obstetrícia, Pediatria, Saúde Mental, Saúde Pública, Ética Médica e Ensino Médico. Já as divisões em sub-áreas foram realizadas em diversas especialidades, sempre de acordo com a mais prevalente encontrada.

Como os objetos de pesquisa deste trabalho são de domínio público, não se fez necessária a submissão do mesmo ao Comitê de Ética em Pesquisa.

## **RESULTADOS**

Foi realizada a análise de 833 trabalhos apresentados à Instituição como trabalhos de conclusão de curso para cumprimento de requisito presente do regimento, necessário para que os discentes obtivessem o grau. Apenas um trabalho do primeiro semestre de 2014 não foi encontrado porque o autor o retirou do acervo da Biblioteca Central com intuito de realizar alterações e não foi realizada a devolução até o presente momento.

Na escolha das modalidades do estudo, em avaliação global, 311 (37,33%) trabalhos foram revisões de literatura, 270 (32,41%) foram relatos de caso, enquanto que 252 (30,25%) se encaixaram em pesquisas de campo. A evolução desses tipos de estudo com o passar dos anos pode ser melhor visualizada no gráfico 1.

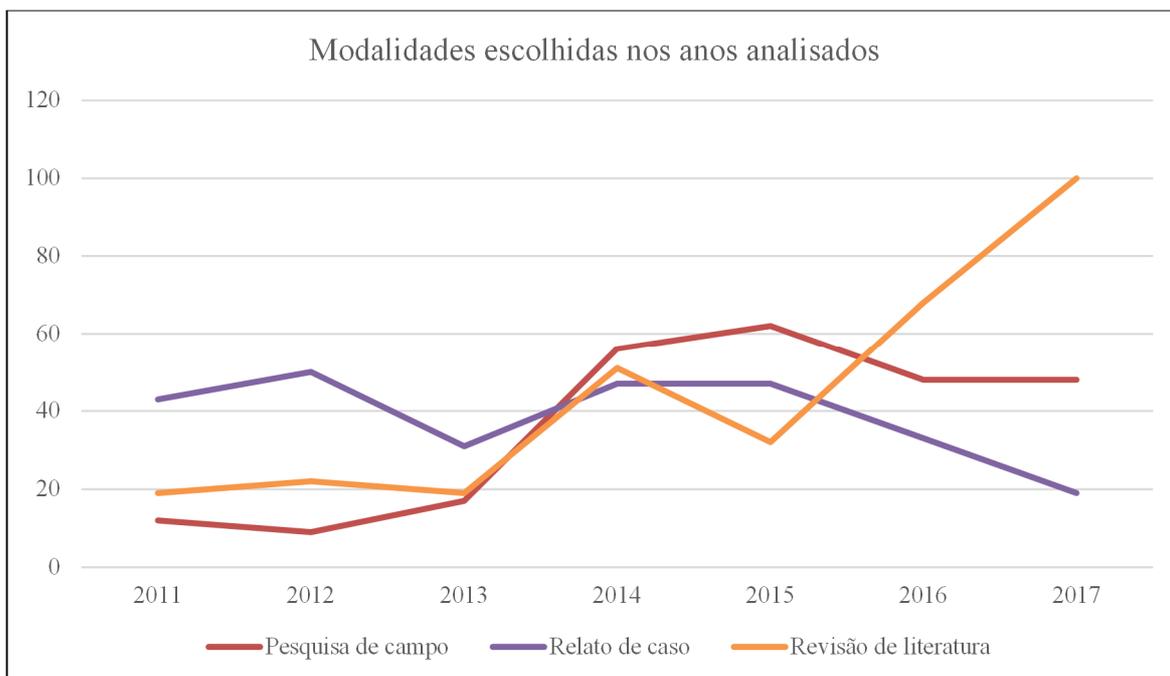


Gráfico 1

Observou-se que a divisão pelas áreas de atuação propostas resultou na grande maioria dos trabalhos sendo concentrados na Clínica Médica, totalizando 328 (39,37%). A segunda área de preferência foi a Ginecologia e Obstetrícia, que foi responsável por 202 (24,25%) dos TCCs. Em seguida, foram contabilizados 135 (16,20%) para a área de Cirurgia, 113 (13,56%) para Pediatria, 38 (4,56%) para Saúde Pública, 12 (1,44%) para Ensino Médico, 4 (0,48%) concentrados na Saúde Mental e apenas 1 (0,12%) trabalho na área de Ética Médica. O gráfico 2 evidencia as preferências das áreas de atuação com o passar do tempo.

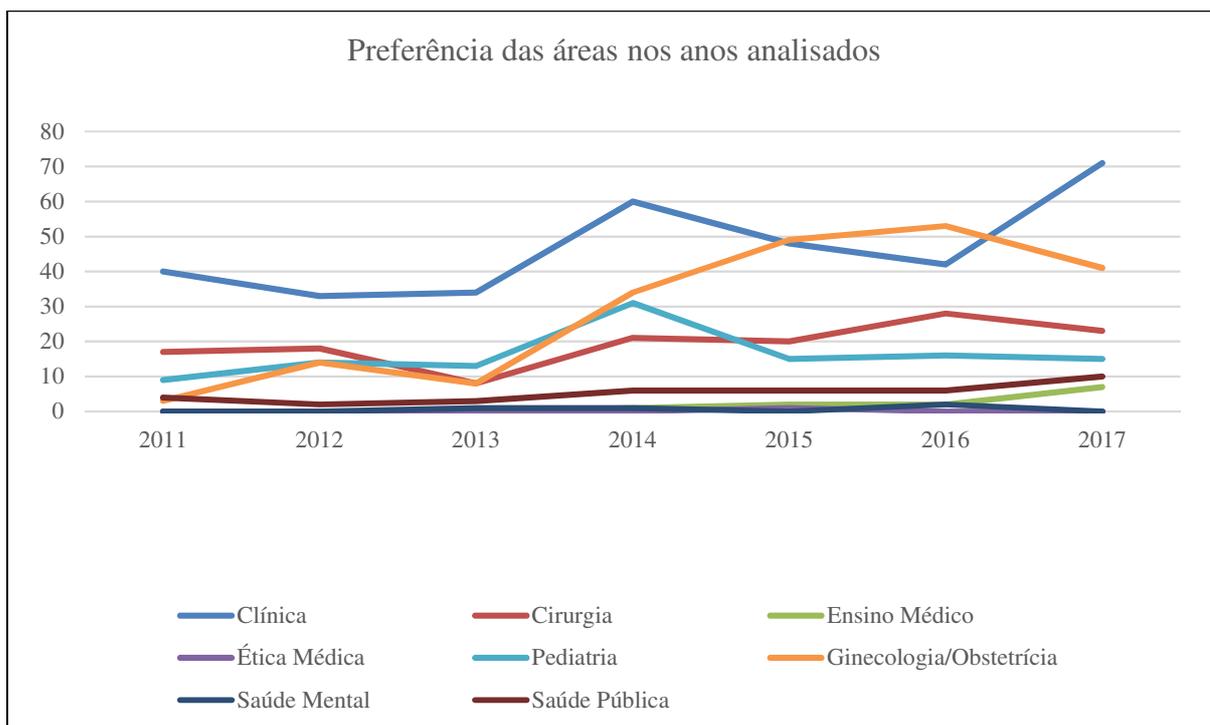


Gráfico 2

As sub-áreas observadas não foram fixas, respeitando sempre a mais prevalente em cada trabalho. A classificação da preferência de sub-área com a quantidade total de trabalhos em cada uma fica evidenciada na tabela 1.

Obstetrícia	151	Dermatologia	23	Angiologia	7	Cir. plástica	2
Neurologia	61	Clínica Médica	22	Pediatria	7	Anatomia	1
Cardiologia	51	Ortopedia	22	Mastologia	6	Farmacologia	1
Oncologia	47	Oftalmologia	20	Neonatologia	6	Geriatria	1
Epidemiologia	45	Saúde Mental	15	Cirurgia vascular	6	Med. Legal	1
Pneumologia	44	Radiologia	12	Microbiologia	5	Gineco/Obst.	1
Endocrinologia	40	Gastroenterologia	11	Otorrinolaringologia	4	Hepatologia	1
Ginecologia	30	Hematologia	11	Ética Médica	3	Homeopatia	1
Genética	29	Ensino Médico	9	Medicina do Esporte	3		
Infectologia	26	Nefrologia	8	Nutrologia	2		
Reumatologia	24	Saúde Pública	8	Emergência	2		
Anestesiologia	23	Terapia intensiva	8	Parasitologia	2		

Preferências de sub-áreas em avaliação global

Tabela 1- Relação da quantidade de cada sub-área escolhida em avaliação global

Foi realizada a correlação da modalidade de estudo e a quantidade de trabalhos por área de atuação. Com isso, quando foram analisadas somente as pesquisas de campo, ocorreram os seguintes resultados: 120 trabalhos em Ginecologia e Obstetrícia, 66 em Clínica Médica, 21 em Saúde Pública, 18 em Pediatria, 15 em Cirurgia, 9 em Ensino Médico e 3 em Saúde Mental. Ainda não foi realizado nenhum trabalho na modalidade Pesquisa de Campo na área de Ética Médica até o momento. Esses resultados podem ser melhor visualizados no gráfico 3.

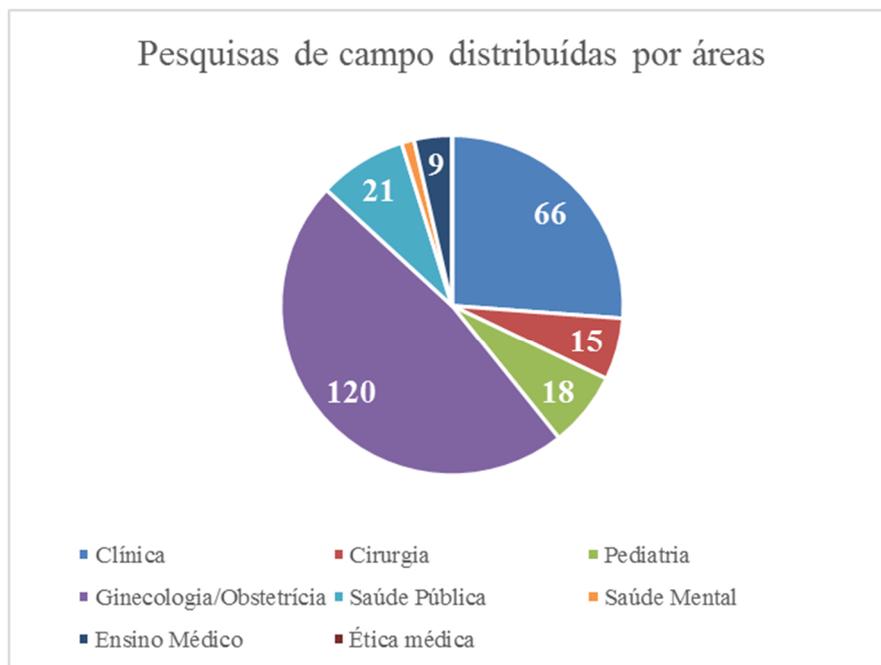


Gráfico 3

Da mesma maneira, foi feita a análise dentro da modalidade Relato de Caso. Com isso, foram observadas as seguintes conclusões: 115 trabalhos de conclusão de curso na área de Clínica Médica, 70 na Pediatria, 68 na Cirurgia e 17 trabalhos na Ginecologia e Obstetrícia. Não foram contempladas as áreas de atuação de Saúde Pública, Saúde Mental, Ensino Médico e Ética Médica nos trabalhos realizados no período. Evidencia-se esses resultados visualmente no gráfico 4.

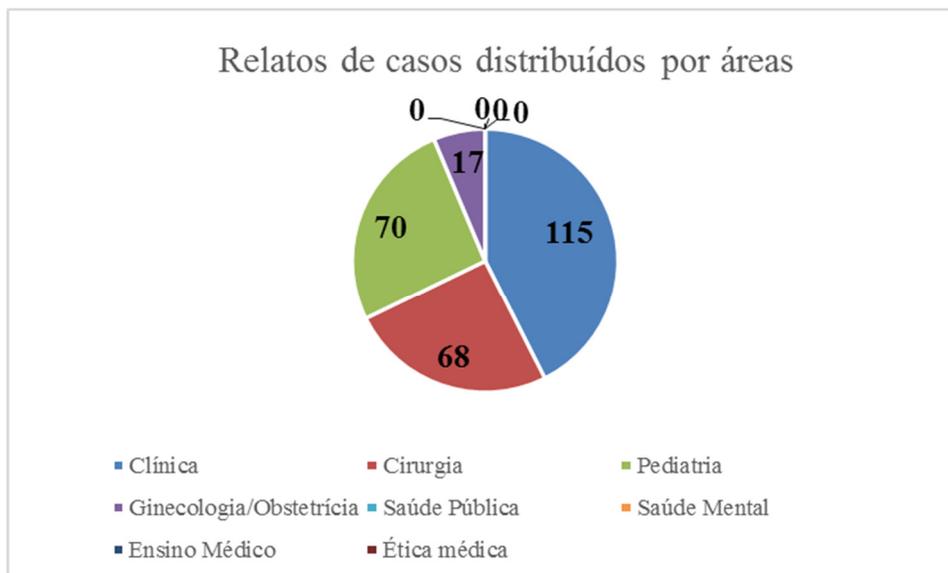


Gráfico 4

Quando realizado o estudo com as Revisões de Literatura, foi possível observar que as oito áreas foram utilizadas da seguinte forma: 147 trabalhos em Clínica Médica, 65 em Ginecologia e Obstetrícia, 52 em Cirurgia, 25 em Pediatria, 17 em Saúde Pública, 3 em Ensino Médico, 1 em Ética Médica e 1 em Saúde Mental, totalizando os 311 trabalhos. Estes resultados podem ser observados no gráfico 5.

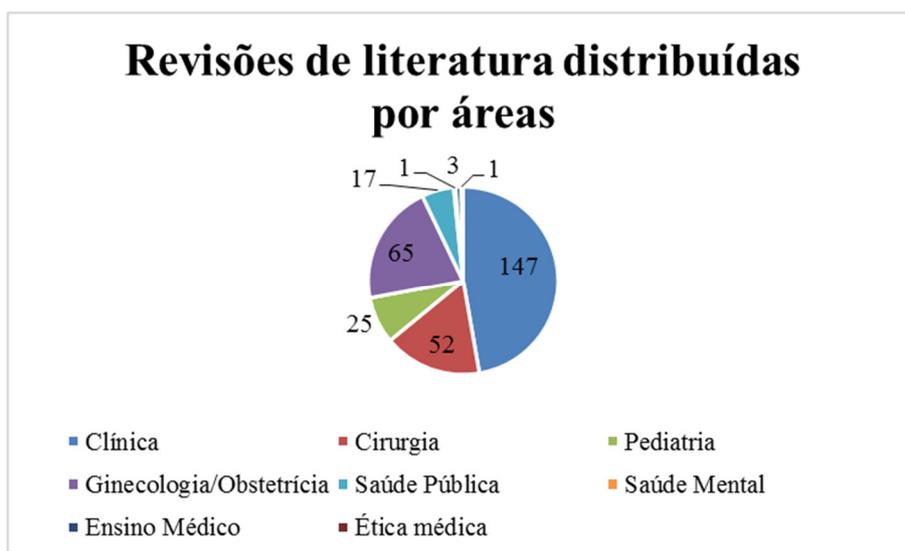


Gráfico 5

## DISCUSSÃO

As Diretrizes Curriculares Nacionais instituídas pelo MEC para o curso de Medicina referem-se a importância que o egresso seja um profissional com capacidade crítica, além de saber se atualizar com intuito de oferecer o melhor

serviço possível como promotor de saúde da população. Apesar da produção do trabalho de conclusão de curso na graduação não ser uma etapa obrigatória pelo MEC, há a consideração clara da importância dos programas de iniciação científica para a formação do médico, já que torna o profissional apto a desenvolver pesquisas, escrever artigos, e além de com isso, ter maior capacidade para encontrar trabalhos de qualidade que possam servir de substrato para sua atualização na vida profissional (1).

A produção do trabalho de conclusão de curso faz com que o discente se torne familiarizado com os métodos de pesquisa e adquira um perfil mais crítico e questionador (5).

Diante dessa necessidade, a maioria dos cursos de graduação em Medicina e outros cursos da área da saúde adotam em seu regimento, a produção de trabalho científico como exigência para a formação do profissional egresso. O Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) é uma das instituições de ensino que adotam essa exigência na grade curricular. (3).

A forma como esse trabalho de conclusão foi sendo desenvolvido sofreu mudanças ao longo dos anos. Entre os anos de 2011 a 2013 havia a possibilidade que o trabalho fosse realizado em dupla, e com isso, somente 25,67% aproximadamente dos discentes realizaram trabalhos individuais. Isso implica diretamente na menor produção durante esse período, resultando em 222 trabalhos. Atualmente, o projeto final deve ser realizado individualmente (3).

Além disso, em anos anteriores o formato de apresentação do trabalho escrito era o de monografia. Hoje, o formato do TCC preconizado é o de artigo científico. Ao ser feita essa escolha de formatação, assim como se observa em outras Instituições de ensino, como a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, por exemplo, há o objetivo da produção de trabalhos que já se encaixam em modelo para publicação em periódicos. Portanto, com isso há a preocupação de facilitar a divulgação dos resultados obtidos (6).

Uma maneira adotada anteriormente pelo UNIFESO para a divulgação dos trabalhos produzidos era a publicação dos mesmos na Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis, que tinha seu formato impresso e foi publicada entre os anos de 1995 a 2008. Atualmente há a Revista eletrônica do curso de Medicina da Instituição, que foi lançada em junho de 2016. O propósito foi o incentivo à produção científica, e tanto os estudantes quanto os professores de

todos os cursos do Centro de Ciências de Saúde podem submeter seus trabalhos em formato de artigo científico, facilitando com isso, a divulgação do conhecimento do que está sendo produzido (7). Entende-se, portanto, que a adoção do formato de artigo científico para o TCC estimula a publicação em revistas científicas e desta maneira, facilita o aumento da produção acadêmica.

O presente trabalho buscou conhecer a preferência dos discentes com relação à modalidade de estudo, áreas e sub-áreas contempladas nos trabalhos de conclusão. Quando se faz um estudo sobre a produção científica e análises estatísticas da mesma é o que se chama de bibliometria ou análise bibliométrica. Há com isso, maior compreensão do que já foi realizado e uma facilidade para gerenciar futuros projetos (4).

Observou-se que, em análise global, houve maior produção de trabalhos na modalidade de revisão de literatura, assim como foi observado em análise semelhante realizada na Universidade do Extremo Sul Catarinense, no curso de graduação em Educação Física, entre os anos de 2006 a 2014. Porém, houve uma produção de 50% dos trabalhos de conclusão do curso nesta modalidade (8), uma prevalência muito superior comparativamente ao que foi observado na análise dos TCCs do UNIFESO, que chegou a abranger 37,33% do total.

Em trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina com os TCCs apresentados até o ano 2016 no curso de Odontologia, foram obtidos resultados diferentes. Constatou-se uma superioridade expressiva dos trabalhos classificados como Pesquisa, alcançando 71% do total, enquanto que 26% foram revisões de literatura e somente 3% foram relatos de caso (9).

Quando há prevalência maior de revisão de literatura geralmente é justificada pelo período de tempo de produção do trabalho acabar sendo curto, o que favorece essa metodologia em detrimento aos trabalhos que envolvem pesquisas de campo (10).

A revisão de literatura é a modalidade que busca a resposta para uma determinada pergunta específica, realizada pelo autor. Para que responda de maneira satisfatória é realizada uma pesquisa em material de relevância para o assunto que está sendo abordado, que pode ser em dissertações, teses, artigos científicos, livros, dentre outros (11,12).

O relato de caso foi a segunda modalidade mais prevalente entre os trabalhos de conclusão analisados, sendo escolhido em 32,41% das vezes. O

relato de caso é uma forma de produção científica simples, em que há a descrição de um ou alguns casos clínicos. É a forma de apresentação mais comum em congressos. Na maior parte das vezes, para a comunidade científica, o relato de um caso torna-se significativo quando há raridade de sua ocorrência, ou o desfecho não ocorre como o esperado, de forma que haja alguma contribuição para o entendimento maior do assunto abordado (13).

Neste tipo de trabalho, deve-se ter também cuidado nas considerações finais, já que ao se tratar de um ou alguns poucos casos, se consegue conclusões acerca daquele caso referenciado, contudo não há peso estatístico para que se construa certezas diante do que foi observado (13).

Por fim, a modalidade menos abordada foi a de pesquisa de campo, ainda assim sendo apresentada em 30,25% dos trabalhos de conclusão. Caracteriza-se pela realização de um projeto que abrange pesquisa em literatura, documental e a investigação do campo. Não há a tentativa da resolução imediata do problema em questão, mas se busca caracterizá-lo diretamente com as informações oriundas da população estudada. Para que se consiga esse objetivo, é necessário que o autor tenha uma aproximação maior com o foco da pesquisa do que nas outras modalidades (14).

Com relação às áreas de atuação, em trabalho que realizou análise bibliométrica dos TCCs de um curso de Odontologia no Nordeste brasileiro, em 2015, houve um predomínio em torno de cinco vezes maior na área Clínica em comparação com Saúde Pública. Foi obtido resultado em concordância no presente trabalho, em que se observou que a grande maioria dos projetos optaram pela área Clínica (39,37%), enquanto que Saúde Pública foi elegida em número quase 9 vezes menor (4,56%). Este fato pode ser explicado pela história e modelos de ensino que foram adotados nos cursos de ciências de saúde por muito tempo no país (15).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conhecer a produção acadêmica de determinada Instituição permite que haja uma análise do que foi realizado até o momento e auxilia a nortear futuros trabalhos acadêmicos.

Na análise dos relatos de caso submetidos como trabalhos de conclusão do curso de Medicina da Instituição, verificou-se que na maior parte dos mesmos não foi realizada a tentativa de apresentar novidades acerca de determinado

tema ou relatar caso raro. Somente em parte desses, o que se espera de um Relato de caso foi apresentado. A escolha dessa metodologia foi realizada na maior parte das vezes provavelmente pela abordagem mais simples, com menor tempo de execução.

Observou-se uma tendência de crescimento dos trabalhos com áreas e sub-áreas abordando Saúde Pública com o passar dos anos. Espera-se que, com as novas DCNs para o curso de Medicina, a quantidade de trabalhos tanto em Saúde Pública como em Saúde Mental aumente, já que os discentes estarão em maior contato com essas áreas no decorrer da sua graduação em comparação com o que se teve até o momento.

Com relação aos trabalhos que foram classificados como Pesquisa de Campo, grande parte dos mesmos foram realizados na área de Ginecologia/Obstetrícia. Isso se deve ao fato de que estes trabalhos trazem benefícios para o serviço de Ginecologia/Obstetrícia na Maternidade do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano, já que o maior conhecimento da população atendida ali confere a possibilidade de agregar melhorias para o atendimento, com discussões sobre condutas clínicas e implementação de protocolos.

Não foi possível entender o motivo das preferências dos alunos por modalidades e áreas escolhidas, de forma que a avaliação seria subjetiva. Como o presente estudo é retrospectivo e observacional, qualquer discussão neste sentido torna-se especulativa. Como hipóteses, podem ser citadas a empatia e facilidade em trabalhar com determinados orientadores ou ainda a preferência por área em que há pretensão por parte do discente em continuar estudando após a graduação.

Espera-se que o presente trabalho sirva de auxílio para produções científicas futuras, com o conhecimento do que já foi contemplado em trabalhos anteriores e incentivo às pesquisas de áreas que não vem sendo tão bem exploradas na Instituição, e que com isso haja um enriquecimento da produção acadêmica da mesma.

## REFERÊNCIAS

1. BRASIL, Ministério da Educação. Diretrizes curriculares nacionais do curso de graduação em Medicina. Disponível em [portal.mec.gov.br/cne/arquivos/pdf/med.pdf](http://portal.mec.gov.br/cne/arquivos/pdf/med.pdf) Acesso em 03/12/2017, às 15:02h.
2. Guedes HTV, Guedes JC. Avaliação, pelos estudantes, da atividade "Trabalho de Conclusão de Curso" como integralização do eixo curricular de iniciação à pesquisa científica em um curso de Medicina. *Revista Brasileira de Educação Médica*, [S.l.], v. 36, n. 2, p. 162-171, jul. 2012.
3. UNIFESO. Projeto Pedagógico do curso de Medicina (2017). Disponível em <http://www.unifeso.edu.br/graduacao/documentos/med/ppc-med.pdf>. Acesso em 26/09/2017, às 17:22h.
4. Medeiros APSC, Faria LIL. Análise bibliométrica da produção científica da UNESP. In: Seminário Nacional de Bibliotecas Universitárias, 13., Salvador, Bahia, 2006. Anais...Salvador, 2006.
5. Chisini LA, Silva HG, Nóbrega KHS, Conde MCM, Corrêa MB, Demarco FF. Análise descritiva dos trabalhos de conclusão de curso da Faculdade de Odontologia, UFP el. *Revista da ABENO*, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 8-15, 2017.
6. Costa RM, Vieira RS, Cavalcanti AN, Tunes UR, Ribeiro EDP, Oliveira VMB. Perfil da pesquisa acadêmica odontológica da EBMSP. *Revista da ABENO*, [S.l.], v.15, n.1, p. 70-76, 2015.
7. UNIFESO. UNIFESO lança revista eletrônica do curso de Medicina. Disponível em: <http://www.unifeso.edu.br/noticias/index.php?not=5046>. Acesso em: 10 jul. 2017.
8. Borges JL, Cardoso AL. Análise dos trabalhos de conclusão do curso de licenciatura em Educação Física: reflexões iniciais acerca da produção de 2006 a 2014. Disponível em: <http://repositorio/unesc.net/handle/1/3131>. Acesso em: 10 jul. 2017.
9. Vieira S. Produção Científica na graduação em odontologia da UFSC: análise bibliométrica dos TCC apresentados até 2016: Trabalho de Conclusão de Curso. Disponível em: <http://repositorio/ufsc.br/xmlui/handle/123456789/176574>. Acesso em: 09 out. 2017.
10. Camilo APT, Souza FEG, Araujo LHL, Barbosa JAG. Tendências temáticas e metodológicas dos trabalhos de conclusão de curso de acadêmicos de enfermagem. *Revista de Enfermagem do Centro Mineiro, Minas Gerais*, v. 5, n. 3, p. 1722-1740, set. 2015.
11. USP – Universidade de São Paulo (Instituto de Psicologia) O que é revisão da literatura?. Disponível em: <http://www.ip.usp.br/portal/images/biblioteca/revisao.pdf>. Acesso em: 03 dez. 2017.
12. UNESP / Campus de Botucatu. Tipos de Revisão de Literatura. Disponível em: <http://www.fca.unesp.br/home/Biblioteca/tipos-de-revisao-de-literatura.pdf>. Acesso em: 03 dez. 2017.
13. Yoshida WB. Redação do relato de caso. *Jornal Vascular Brasileiro*, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 112-113, jan. 2007.
14. Piana MC. A construção do perfil do assistente social no cenário educacional

[online]. São Paulo: Editora UNESP; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2009. 233p (capítulo 5). ISBN 978-85-7983-038-9. Disponível em: SciELO Books <<http://books.scielo.org>>. Acesso em: 03 dez. 2017.

15. Leite BDF, Menezes TB, Novo LRA. Análise bibliométrica de Trabalhos de conclusão de um curso de Odontologia no nordeste brasileiro. Revista da ABENO, [S.l.], v. 15, n. 3, p. 16-25, jan. 2015.

# TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR NA SÍNDROME DE KLIPPEL-FEIL

## TRAUMATIC SPINAL CORD INJURY IN KLIPPEL-FEIL SYNDROME

---

*Murillo Cunegatto Maçullo Braga<sup>1</sup>; Ari Boulanger Scussel Junior<sup>2</sup>*

---

Descritores: síndrome de Klippel-Feil ; Traumatismos da medula espinhal ; Síndrome medular central

*Keywords: Klippel-Feil syndrome ; spinal cord injuries ; central cord syndrome*

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de Klippel-Feil é caracterizada pela fusão congênita de duas ou mais vertebbras cervicais. Associado a isto pode haver a tríade de baixa implantação capilar posterior, comprimento curto do pescoço e limitação de movimentos da coluna cervical, além de outras malformações congênitas. A fusão de vertebbras cervicais pode gerar sobrecarga em níveis vertebrais adjacentes, propiciando alterações degenerativas. Essas alterações no paciente portador da síndrome de Klippel-Feil podem o tornar mais susceptível a lesões medulares graves decorrentes de trauma cervical, ainda que o trauma seja leve.

**Objetivo:** descrever a relação da Síndrome de Klippel-Feil com o Traumatismo Raquimedular. **Métodos:** Revisão não-sistemática da literatura sobre a relação da síndrome de Klippel-Feil e traumatismo raquimedular. **Conclusão:** Portadores da síndrome de Klippel-Feil frequentemente desenvolvem alterações degenerativas da coluna cervical que podem aumentar o risco de traumatismo raquimedular.

### ABSTRACT

**Background:** Klippel-Feil syndrome is characterized by congenital fusion of two or more cervical vertebrae. Besides, the patient might have congenital abnormalities and the triad of low hair line, short neck and decreased cervical range of motion. The cervical vertebrae fusion could cause overload on adjacent levels precipitating degenerative changes. These cervical spine degenerative changes in Klippel-Feil syndrome increase the risk of severe spinal cord injuries following cervical trauma, of any intensity. **Aims:** Describe the association between Klippel-Feil syndrome with traumatic spinal cord injuries. **Methods:** Non-systematic review of the literature about Klippel-Feil syndrome association

with traumatic spinal cord injuries. **Conclusions:** Klippel-Feil syndrome patients often develop cervical spine degenerative changes that could pose a greater risk of traumatic spinal cord injuries.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Klippel-Feil(SKF) é classicamente descrita como a tríade de baixa implantação capilar posterior, comprimento curto do pescoço e limitação de movimentos da coluna cervical, porém esta apresentação pode estar presente em 34-74% dos casos. (1) Atualmente sabe-se que é uma síndrome heterogênea, que a principal característica é a fusão congênita de vertebrae cervicais e pode ser classificada conforme Samartzis em 3 tipos de acordo com o padrão de fusão. A classificação visa estratificar os pacientes principalmente para o risco de desenvolvimento de sintomas futuros. (1) A explicação para a fusão congênita das vértebras é que ocorre falha na segmentação de sômitos durante o desenvolvimento embrionário, o que pode se associar a outras anomalias congênitas e em alguns casos pode ser identificado algum tipo de alteração genética que pode ou não ter padrão de transmissão hereditária.(2)

A SKF tem prevalência estimada em 0,71%(3), sendo a maior parte destes pacientes assintomáticos, portanto este número pode ser subestimado. (4) É possível que os portadores tornem-se sintomáticos tanto pela doença na coluna cervical, quanto por outras anomalias congênitas que podem estar associadas, como escoliose congênita, disacusias, malformações genitourinárias e/ou cardiovasculares, entre outras. (1,5) Trabalhos com pacientes com SKF assintomáticos evidenciaram que a maior parte manteve-se sem sintomas após 10 anos: Theiss(1997) observou que 7 dos 32(22%) pacientes com escoliose cervical congênita desenvolveram sintomas neurológicos neste período e 2 destes foram submetidos a cirurgia(6) e Rouvreau(1998) relata que 5 de 19(26%) crianças e adolescentes com SFK desenvolveram sintomas neurológicos durante o follow-up médio de 12.5 anos e destes 4 foram submetidos a cirurgia. (7)

A fusão congênita de vertebrae cervicais faz com que os níveis adjacentes sejam expostos a sobrecarga biomecânica, devido a hipermobilidade dos mesmos. Esse processo de forma crônica pode levar a alterações espondilóticas e discogênicas, de forma análoga a que ocorre na doença do nível adjacente.

(3,8) A doença do nível adjacente é uma complicação tardia que ocorre em pacientes submetidos a fusão cirúrgica de vertebrae. É descrita como alterações degenerativas de espaços discais adjacentes ao nível fusionado cirurgicamente, onde alguns autores hipotetizam haver mudanças na distribuição biomecânica de cargas e aumento da mobilidade no nível adjacente que potencializam processos degenerativos nesses segmentos. Enquanto que na SKF esse processo fisiopatológico seja bem aceito pela literatura, na doença do nível adjacente ainda é considerado controverso e não há um consenso. (9,10)

As alterações degenerativas da coluna cervical da SKF aumentam o risco de lesões graves na medula espinhal se estes indivíduos são expostos a trauma cervical, mesmo que o trauma seja leve. (8,11,12) O traumatismo raquimedular consiste em alteração funcional da medula espinhal decorrente de um trauma, podendo causar disfunções motoras, sensitivas e autonômicas. É uma condição que pode gerar grande morbidade por incapacitar o indivíduo, podendo impedir de realizar suas atividades laborais, gerar grande perturbação psicológica, além de algumas lesões apresentam um risco importante de mortalidade. Assim, é de fundamental importância reconhecer precocemente lesões deste tipo(13), classifica-las com escalas padronizadas e tratá-las. (13,14)

## **OBJETIVOS**

Principal: Pesquisar na literatura a associação da síndrome de Klippel-Feil com o traumatismo raquimedular.

Secundários: Pesquisar os principais mecanismos de lesão medular aguda traumáticas na síndrome de Klippel-Feil. Buscar na literatura se existem recomendações sobre o melhor tratamento para portadores da Síndrome de Klippel-Feil que sofrem traumatismo raquimedular

## **MÉTODOS**

Este trabalho apresenta um relato de caso que foi previamente submetido na forma de projeto de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa(CEP) da Fundação Educacional Serra dos Órgãos em novembro de 2017 via Plataforma Brasil. No mesmo mês foi liberado parecer pelo CEP aprovando o projeto. Com o consentimento do paciente expressado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a aprovação do CEP, foram colhidas informações do prontuário médico do paciente e exames complementares utilizados neste trabalho.

A revisão da literatura foi feita de maneira não-sistemática em novembro de 2017 buscando artigos científicos no PubMed com os descritores “Klippel-Feil syndrome”; “spinal cord injury”; “spinal cord injuries” e “trauma” no período dos últimos 20 anos associando o primeiro descritor aos 3 últimos, sendo encontrados 9 artigos que tratavam especificamente sobre o tema traumatismo raquimedular na síndrome de Klippel-Feil.

## **RELATO DE CASO**

Paciente masculino, 72 anos, sem comorbidades, deu entrada no serviço de emergência vítima de queda da própria altura. Apresentava síndrome central da medula com tetraparesia mais intensa em membros superiores(MMSS) além de parestesia e hiperalgesia em MMSS, com preservação da sensibilidade da coluna posterior, classificado como ASIA C.

À Tomografia computadorizada (Figura 1) e Ressonância magnética (Figura 2) de coluna cervical fica evidente a fusão congênita C5-6 com compressão medular em C4-5 e C6-7, além de outras alterações degenerativas.

**Tratamento:** Foi proposta ao paciente a abordagem cirúrgica dos complexos disco-osteofitários que comprimiam o saco dural em C4-C5 e C6-C7, níveis adjacentes a fusão congênita de corpos vertebrais do paciente(C5-6). 14 dias após o trauma, foi realizada por via anterior a discectomia dos níveis C4-5 e C6-7. No peri-operatório observou-se dificuldade técnica pela presença de importantes formações osteofitárias anteriores e posteriores foram removidas proporcionando descompressão adequada do saco dural. Para aos discos abordados, que realizar a fusão dos níveis abordados foram posicionados espaçadores interssomáticos com colocação de placa cervical e parafusos (Figuras 3 e 4). Não houve qualquer intercorrência durante a cirurgia.

**Pós-operatório:** O paciente apresentou melhora parcial da parestesia e manteve o déficit motor inicial no pós-operatório imediato.

**Follow-up:** Com 6 meses após a cirurgia o paciente apresenta melhora significativa do quadro inicial. É capaz de deambular sem auxílio, apresenta melhora parcial da força motora em MMSS, sendo classificado ASIA D.



Figura 1:TC de coluna cervical com janela óssea evidenciando fusão congênita de C5-6 e osteófitos posteriores em C4-5 e C6-7 promovendo estenose de canal medular, entre outras múltiplas anormalidades degenerativas. Figura 2: RM de coluna cervical evidenciando abaulamentos discal em C3-4 e compressão

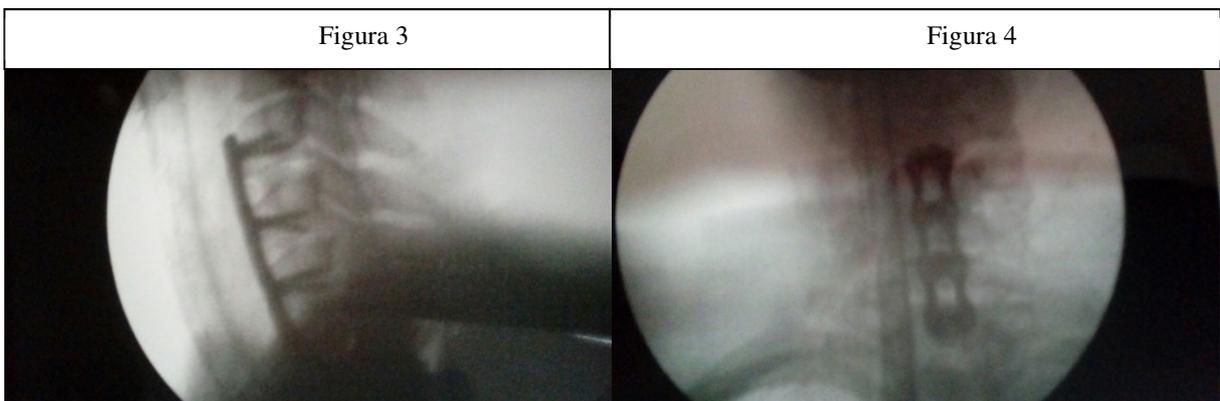


Figura 3: Fluoroscopia intraoperatória em perfil evidenciando espaçadores interssomáticos em C4-5 e C6-7, bem como placa cervical fixada por parafusos. Figura 4: Fluoroscopia intraoperatória em antero-posterior evidenciando o mesmo que a figura 3.

## DISCUSSÃO

Em revisão feita da literatura a respeito do traumatismo raquimedular na síndrome Klippel-Feil foram encontrados 9 estudos com pacientes sobre o tema, sendo 8 relatos de caso (tabela 1) e 1 estudo retrospectivo. Neste último, dos 14 casos estudados 5 sofreram trauma cervical leves e 9 graves, enquanto que nos relatos de caso encontramos 1 sendo leve (queda da própria altura) e os outros 9 moderados ou graves, com variados mecanismos de trauma. Observamos que em todos os relatos de casos os pacientes apresentam

sinal medular e/ou estenose do canal medular aos exames de imagem em níveis adjacentes a fusão congênita. Esta informação reforça que os segmentos adjacentes as fusões parecem ter maior predisposição a alterações degenerativas, especialmente formação de hérnias discais e osteófitos que associados ao trauma podem levar ao traumatismo raquimedular. Isto porque estes segmentos não-fusionados adjacentes podem estar cronicamente sofrendo sobrecarga biomecânica que gera as alterações degenerativas e um trauma cervical pode levar ao brusco agravamento da estenose nestes níveis, mesmo que fugaz, pode causar compressão medular que tem como consequência a lesão medular aguda. (3,8) Acredita-se que o número de vértebras fundidas seja diretamente proporcional a chance de alterações degenerativas e conseqüentemente a chance de traumatismo raquimedular. (15) Portanto, é importante explicar ao paciente portador da SKF relação da síndrome com o risco de lesão medular, visando a prevenção primária do traumatismo raquimedular nestes pacientes. (12)

Clinicamente o paciente que descrevemos neste trabalho apresentou síndrome central da medula que se caracteriza por uma lesão medular incompleta com déficit neurológico mais severo nos membros superiores do que nos membros inferiores, com o componente motor mais prejudicado. É mais frequente em pacientes idosos, com doença degenerativa da coluna cervical prévia que sofrem trauma com mecanismo de hiperextensão cervical. (16) Identificamos esta síndrome em 5 dos 10 pacientes dos casos relatados previamente (11,17,18) e Karasick(1998) descreve em 1 dos 14 pacientes relatados em sua série(15).

Apesar deste último trabalho, que é a maior série publicada ao nosso conhecimento sobre traumatismo raquimedular na SKF, apresentar somente 1 caso de síndrome central da medula, os pacientes portadores da SKF apresentam risco significativo de alterações degenerativas na coluna cervical que estão diretamente associadas a síndrome central da medula em consequência de um trauma cervical.

A literatura carece de informações a respeito do melhor tratamento para a síndrome central da medula traumática, com boa parte dos estudos sendo retrospectivos, sujeitos a vieses. Porém, com as informações disponíveis atualmente, havendo instabilidade da coluna a indicação cirúrgica é absoluta e

quando há compressão medular persistente, piora neurológica ou falha na melhora motora o paciente pode se beneficiar da cirurgia. (16)

Em 4 dos 10 casos encontrados, os pacientes não foram submetidos a cirurgia para tratamento da compressão medular aguda. Dos 4 pacientes, 2 foram submetidos a tração de Crutchfield e administração de metilprednisolona(11) e outros 2 a tratamento clínico com metilprednisolona (11,17), droga atualmente não recomendada para tratamento de lesão medular traumática(19). Nos pacientes submetidos a abordagem cirúrgica(8,12,18,20–22), em todos foram realizadas discectomia cervical anterior dos níveis em compressão medular associada a fusão por diferentes técnicas, além disso em três casos desses casos foram associados à discectomia por via anterior a artroplastia cervical(20), fixação de odontóide com parafuso(18) e a fusão cervical posterior(21,22). Somente 1 paciente apresentou complicação pós-operatória que se tratava do *pull out* de parafuso de placa interssomática e teve todo o sistema removido, uma vez que foi constatada a fusão do segmento. (8) Nós optamos pela discectomia dos 2 níveis adjacentes e a fusão interssomática usando espaçador interssomático, visto que o paciente apresentava estenose de canal medular e sinal medular em ambos os níveis adjacentes.

O nosso paciente manteve o quadro neurológico inalterado em todo pré-operatório, apresentando melhora parcial no pós-operatório. Karasick (1998) em sua série de 14 casos e Vaidyanathan(2002) não relataram follow up e Yi et al.(2007) abordou um paciente sintomático 20 meses após um acidente automobilístico e não relata de forma clara se houve melhora do déficit neurológico ou se não houve diferença após a abordagem cirúrgica(20).

Tabela 1 – Relatos de caso sobre traumatismo raquimedular na síndrome de Klippel-Feil

up	Autor, ano	Achados radiológicos	Tratamento	Último Follow
	Vaidyanathan et al. 2002	Fusão C2-3 e C4-5, hérnia discal C4-5 com compressão medular	Cirúrgico	Não relatado
	Matsumo et al., 2006	Fusão C4-5, hérnia discal C5-6 com compressão medular e sinal medular	Tração de Crutchfield	32 meses resolução completa déficit neurológico
	Matsumo et al., 2006	Fusão de C2-3, osteófitos C3-4 com compressão medular e sinal medular	Tração de Crutchfield	53 meses: C3-4 com resolução neurológica parcial
resolução deficit	Matsumo et al., 2006	Fusão de C5-6, hérnia discal C6-7 com compressão medular	Clínico	29 meses: completa do neurológico
assintomático	Samartzis et al., 2006	Occipitalização de C1, fusão C2-3, C4-T1, hérnia discal C3-4 e mielomalácia C3-4	Cirúrgico	39 meses:
neuroológica	O'Donnel e Seupaul, 2007	Fusão de occipital-C1, C2-4; contusão medular aos níveis de C3-6	Clínico	Recuperação mínima
déficits ou	Yi et al., 2007	Fusão de C2-3, C4-6 e múltiplos corpos vertebrais torácicos; estenose de canal medular em C3-4 e compressão medular em C6-7	Cirúrgico	Sem dor outros
melhora parcial	Agrawal et al., 2009	Fusão C3-4, C5-7, hérnia discal C4-5 com contusão medular	Cirúrgico	4 meses: da força e
resolução sintomas	Graillon et al., 2012	Fusão C4-5 e C6-7; sinal medular C5-6, fratura de odontóide	Cirúrgico	3 meses: completa dos
recuperação completa	Al-Tamiami et al. 2014	Fusão C3-4, separação e distração de corpos vertebrais de C4-C5 e compressão medular neste nível	Cirúrgico	1 ano: neurológica
resolução	Presente estudo	Fusão de C5-6, com compressão medular em C4-5 e C6-7 com sinal medular	Cirúrgico	6 meses: do déficit neurológico

Nos 7 casos restantes, 5 obtiveram melhora neurológica completa(11,18,22) e 3 de forma parcial com tratamentos variáveis(8,11,17). Assim, conclui-se que a literatura ainda não apresenta de forma consistente qual é o tratamento que mais beneficia pacientes portadores da SKF que sofrem traumatismo raquimedular.

## CONCLUSÃO

A síndrome de Klippel-Feil é frequentemente associada a alterações degenerativas crônicas da coluna cervical que, em consequência de um trauma cervical, podem gerar compressão medular aguda. É importante o reconhecimento desta síndrome nos portadores, uma vez que pode estar acompanhada de outras anomalias congênitas que devem ser investigadas e eventualmente tratadas, além de orientar os pacientes a respeito da associação dessas alterações degenerativas crônicas da coluna cervical com o traumatismo raquimedular. A experiência da literatura ainda é escassa sobre o manejo de pacientes portadores da síndrome que se apresentam com traumatismo raquimedular e mais estudos são necessários para avaliar qual o melhor tratamento para estes pacientes.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Samartzis D, Herman J, Lubicky JP, Shen FH. Classification of Congenitally Fused Cervical Patterns in Klippel-Feil Patients: Epidemiology and Role in the Development of Cervical Spine-Related Symptoms. *Spine*. outubro de 2006;31(21):E798–804.
2. Karaca E, Yuregir OO, Bozdogan ST, Aslan H, Pehlivan D, Jhangiani SN, et al. Rare variants in the notch signaling pathway describe a novel type of autosomal recessive Klippel-Feil syndrome. *Am J Med Genet A*. novembro de 2015;167(11):2795–9.
3. Nouri A, Martin AR, Lange SF, Kotter MRN, Mikulis DJ, Fehlings MG. Congenital Cervical Fusion as a Risk Factor for Development of Degenerative Cervical Myelopathy. *World Neurosurg*. abril de 2017;100:531–9.
4. Samartzis D, Kalluri P, Herman J, Lubicky JP, Shen FH. The Extent of Fusion Within the Congenital Klippel-Feil Segment: *Spine*. julho de 2008;33(15):1637–42.
5. Tracy MR, Dormans JP, Kusumi K. Klippel-Feil Syndrome: Clinical Features and Current Understanding of Etiology. *Clin Orthop*. julho de 2004;424:183–90.
6. Theiss SM, Smith MD, Winter RB. The long-term follow-up of patients with Klippel-Feil syndrome and congenital scoliosis. *Spine*. 1º de junho de 1997;22(11):1219–22.
7. Rouvreau P, Glorion C, Langlais J, Noury H, Pouliquen JC. Assessment and neurologic involvement of patients with cervical spine congenital synostosis as in Klippel-Feil syndrome: study of 19 cases. *J Pediatr Orthop Part B*. julho de 1998;7(3):179–85.

8. Agrawal A, Badve A, Swarnkar N, Sarda K. Disc prolapse and cord contusion in a case of *Klippel-Feil syndrome* following minor trauma. *Indian J Orthop.* 2009;43(2):210.
9. Malakoutian M, Volkheimer D, Street J, Dvorak MF, Wilke H-J, Oxland TR. Do in vivo kinematic studies provide insight into adjacent segment degeneration? A qualitative systematic literature review. *Eur Spine J.* setembro de 2015;24(9):1865–81.
10. Xu R, Bydon M, Macki M, De la Garza-Ramos R, Sciubba DM, Wolinsky J-P, et al. Adjacent Segment Disease After Anterior Cervical Discectomy and Fusion: Clinical Outcomes After First Repeat Surgery Versus Second Repeat Surgery. *Spine.* janeiro de 2014;39(2):120–6.
11. Matsumoto K, Wakahara K, Sumi H, Shimizu K. Central Cord Syndrome in Patients with Klippel-Feil Syndrome Resulting from Winter Sports: Report of 3 Cases. *Am J Sports Med.* outubro de 2006;34(10):1685–9.
12. Vaidyanathan S, Hughes PL, Soni BM, Singh G, Sett P. Klippel-Feil syndrome – the risk of cervical spinal cord injury: A case report. *BMC Fam Pract [Internet].* dezembro de 2002 [citado 6 de outubro de 2017];3(1). Disponível em: <http://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-3-6>
13. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). *J Spinal Cord Med.* novembro de 2011;34(6):535–46.
14. Maynard FM, Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF, Donovan WH, Ducker TB, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord.* maio de 1997;35(5):266–74.
15. Karasick D, Schweitzer ME, Vaccaro AR. The traumatized cervical spine in Klippel-Feil syndrome: imaging features. *Am J Roentgenol.* janeiro de 1998;170(1):85–8.
16. Nowak DD, Lee JK, Gelb DE, Poelstra KA, Ludwig SC. Central cord syndrome. *J Am Acad Orthop Surg.* dezembro de 2009;17(12):756–65.
17. O'Donnel DP, Seupaul RA. Klippel-Feil syndrome. *Am J Emerg Med.* fevereiro de 2008;26(2):252.e1-252.e2.
18. Graillon T, Pech-Gourg G, Adetchessi T, Metellus P, Dufour H, Fuentes S. Double lésion traumatique du rachis cervical (fracture de l'odontoïde et contusion médullaire C5–C6) et syndrome de Klippel-Feil. *Neurochirurgie.* dezembro de 2012;58(6):372–5.
19. Bydon M, Lin J, Macki M, Gokaslan ZL, Bydon A. The Current Role of Steroids in Acute Spinal Cord Injury. *World Neurosurg.* novembro de 2014;82(5):848–54.
20. Yi S, Kim SH, Shin HC, Kim KN, Yoon DH. Cervical arthroplasty in a patient with Klippel-Feil syndrome. *Acta Neurochir (Wien).* agosto de 2007;149(8):805–9.
21. Samartzis D, Lubicky JP, Herman J, Kalluri P, Shen FH. Symptomatic Cervical Disc Herniation in a Pediatric Klippel-Feil Patient: The Risk of Neural Injury Associated With Extensive Congenitally Fused Vertebrae and a Hypermobility Segment. *Spine.* maio de 2006;31(11):E335–8.

22. Al-Tamimi YZ, Sinha P, Ivanov M, Robson C, Goomany A, Timothy J. Fracture through fused cervical segments following trauma in a patient with Klippel–Feil syndrome. *Br J Neurosurg.* junho de 2014;28(3):408–10.

# COMO SÃO DADAS AS INSTRUÇÕES PARA O PARTO NO PRÉ-NATAL EM TERESÓPOLIS

*HOW THE INSTRUCTIONS ABOUT DELIVERY DURING PRENATAL CARE ARE MADE IN TERESOPOLIS*

---

*Maitê Maia dos Santos Nunes<sup>1</sup>; Marcus José do Amaral Vasconcellos<sup>2</sup>*

---

Descritores – Pré-natal; Saúde coletiva; Parto humanizado  
Keywords – Perinatal care; Public health; Humanized delivery

## RESUMO

**Introdução** - A literatura é unânime em aceitar que o pré-natal não é só uma avaliação clínica e laboratorial da gestante. As informações que esta paciente recebe sobre o que vai acontecer com ela e seu filho são fundamentais para que o desfecho – o parto – seja exitoso. **Objetivo** – trabalho para avaliar em grupo de gestantes com seu parto na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis, qual o grau de informações recebidas durante seu pré-natal. Além disso verificar se existem diferenças entre os diversos locais de atendimento na cidade. **Método** – questionário aplicado em puérperas com seis perguntas relacionadas a informações sobre pré-natal, parto e puerpério. **Resultados** – os resultados mostraram que o grau de informações é satisfatório, com exceção do puerpério, onde a taxa de respostas positivas foi baixa. Quando separadas as respostas pelos locais onde foi realizado o pré-natal, estes resultados mostraram que os piores resultados foram no CEMUSA, e os melhores resultados no ambulatório da UNIFESO. **Conclusões** - Em média o grau de informação sobre eventos que vão acontecer no pré-natal e parto entre as gestantes da cidade de Teresópolis, não é muito ruim, mas não atingem a necessidade total que se desejaria. A falha maior, em todos os setores de pré-natal na cidade, está nas instruções sobre o puerpério. A literatura reconhece que a forma mais efetiva para transmitir conhecimentos sobre o desfecho da gestação são os grupos de gestantes sob a supervisão de um profissional de saúde.

## ABSTRACT

**Introduction** - The literature is unanimous in accepting that prenatal care is not only a clinical and laboratorial evaluation of the pregnant woman. The information that this patient receives about what will happen to her and her child are

fundamental for the outcome - the birth - to be successful. **Aim**- work to evaluate in a group of pregnant women with their birth in the maternity hospital of the Hospital de Clínicas de Teresópolis, how much information they received during their prenatal care. Also check if there are differences between the various service locations in the city. **Method** - a questionnaire applied to puerperal women with six questions related to information about prenatal care, delivery and puerperium. **Results** - the results showed that the degree of information is satisfactory, with the exception of the puerperium, where the rate of positive responses was low. When the answers were separated by places where prenatal care was performed, these results showed that the worst results were at CEMUSA, and the best results at the UNIFESO outpatient clinic. **Conclusions** - On average, the degree of information about events that will happen in prenatal and delivery among pregnant women in the city of Teresópolis, is not very bad, but does not reach the total need that would be desired. The biggest flaw, in all prenatal sectors in the city, is in the instructions on the puerperium. The literature recognizes that the most effective way to transmit knowledge about the outcome of pregnancy are the groups of pregnant women under the supervision of a health professional.

## **INTRODUÇÃO**

A gestação é um momento único na vida de uma mulher; são inúmeras transformações, tanto físicas quanto emocionais, que alteram o modo como a mulher enxerga a vida e como se relaciona com as pessoas à sua volta. Desta forma, torna-se imprescindível uma assistência pré-natal voltada à saúde materno-fetal, mas também à saúde psicológica e emocional no contexto em que a mãe e o pai estão inseridos.

O Ministério da Saúde elaborou, em 2016, uma caderneta da gestante que preconiza uma boa orientação sobre a gestação, o desenvolvimento do bebê, cuidados de saúde, parto, pós-parto e amamentação. Nela, são pontuadas algumas dúvidas frequentes das mães, ressaltados cuidados importantes e sinais de alerta durante a gravidez. Associada à uma boa assistência pré-natal, elas constituem a base para uma gestação e um puerpério sem complicações. <sup>(1)</sup>

Apesar destes recursos, ainda sim, existe um grande número de intercorrências gestacionais e perinatais devido à falta de informação. Um exemplo clássico é a prematuridade, que cursa com sinais e sintomas preditivos

que a complicação tem uma probabilidade muito grande de acontecer. <sup>(2)</sup>

Várias auditorias foram realizadas no mundo sobre cuidados nas informações dadas no pré-natal. Kongnyuy & Uthman <sup>(3)</sup> publicaram uma delas, e criticam, em suas conclusões, os serviços de assistência pré-natal que somente focam sua preocupação nos aspectos técnicos de diagnóstico e tratamento. Entre nós Stein et al. <sup>(4)</sup> seguem a mesma linha de pensamento.

Promover a amamentação, indiscutivelmente, tem influência positiva nas prevalências de aleitamento materno, em especial entre as primíparas. As orientações preliminares podem ser dadas no pré-natal, inclusive com apoio psicológico, pois alguns autores consideram momento de suma importância emocional para o ciclo gestatório. <sup>(5)</sup>

O acompanhamento pré-natal é uma excelente oportunidade para motivar as mulheres a amamentarem e é importante que pessoas significativas para a gestante, como companheiro e mãe, sejam incluídas no aconselhamento. <sup>(6)</sup>

Amamentar é muito mais do que nutrir a criança! É um processo que envolve interação do binômio mãe-filho. Além disso, o leite materno durante os primeiros 6 meses de vida é o alimento fundamental e deve ser exclusivo, assegurando à criança um desenvolvimento necessário do sistema imune, cognitivo e emocional. <sup>(6)</sup>

Todo profissional de saúde deve ser capaz de orientar e incentivar às gestantes em seu pré-natal à amamentar, além de compreender o processo de amamentação, visando assegurar os 10 passos para o sucesso do aleitamento materno.

Em 2013, um trabalho de conclusão de curso na Faculdade de Medicina da UNIFESO, estudou o grau de informações que um grupo de pacientes tinha recebido durante seu pré-natal. A autora também se preocupou com os diversos locais de realização do acompanhamento. <sup>(7)</sup>

No sistema de atendimento particular foram atendidas 23 pacientes, e 15 não receberam quaisquer orientações. Já no Sistema Universitário foram atendidas 47 pacientes, sendo que somente 14 receberam orientações. No Sistema Único de Saúde (SUS) foram atendidas 238 pacientes, e 120 receberam orientações nas consultas de pré-natal. Analisando qualitativamente a porcentagem de pacientes não orientadas foi maior, surpreendentemente, no sistema de atendimento particular, totalizando 65,2%, seguido do universitário

com 70,2% e, por fim, SUS com 50,4%.

Outro dado já estudado em nossa maternidade há cerca de 3 anos, foi o desconhecimento das pacientes sobre os principais acontecimentos que obrigatoriamente iriam acontecer durante sua parturição. <sup>(8)</sup>

Bittencourt et al. <sup>(9)</sup> já disseram que o grande medo de nossa gestante é a cesariana em si, apesar de com muita frequência fazer a opção pela cirurgia abdominal. O receio é “acontecer alguma coisa na operação“. Este realmente é um paradoxo difícil de explicar: o que assusta mais – a dor da contração uterina ou a cirurgia?

Qualquer que seja o tipo de parto, os sinais e sintomas sempre acontecerão, como por exemplo, a dor na contração uterina com suas características próprias. A episiotomia e sua anestesia locorregional, a hemorragia das primeiras horas, a dor no pós-operatório da cesariana, o procedimento anestésico da cesariana, o prurido da morfina, a necessidade de deambulação, a NECESSIDADE de higiene rigorosa no puerpério.

Explicar o passo a passo do procedimento cirúrgico, quer seja vaginal quer seja abdominal, precisa ser explicado para que a paciente faça a sua parte com colaboração e entendimento do processo. A autora admitiu que este é o melhor caminho para um bom parto.

O Quadro 1 está relacionado com o percentual de pacientes que recebeu informação sobre o desfecho de sua gestação nos mãos diversos serviços de pré-natal da cidade de Teresópolis. Podemos notar que o percentual de falta de informações foi maior.

Nº de pacientes com informações no parto vaginal	Nº de pacientes com informações na cesariana
SIM = 127 ( 45,6% )	SIM = 112 ( 40,2% )
NÃO = 151 ( 54,3% )	NÃO = 166 ( 59,7% )

QUADRO 1 – Inquérito sobre o percentual de informações que as pacientes atendidas na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis sobre o desfecho de sua gestação.

## OBJETIVOS

### 2.1. Primário

Determinar o grau de informações que as pacientes atendidas nos serviços de pré-natal da cidade de Teresópolis levam para o seu parto e

puerpério.

## 2.2. Secundários

Comparar estas informações entre as diversas formas de atendimento que existem na cidade.

### MÉTODOS

Foi aplicado um questionário com as puérperas com parto na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis entre 13 de Julho e 03 de Novembro de 2017. As pacientes assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido que está abaixo apresentado, e o projeto foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESO em 22 de agosto de 2017, e até a data de entrega do trabalho de conclusão de curso, o parecer ainda não havia sido emitido (CAAE: 74357417.2.0000.5247 ).

O questionário, além de tabular a idade, a paridade e o local onde foi feito o pré-natal, envolvia 7 perguntas relacionadas com o grau de informação que as pacientes receberam durante seu acompanhamento. Está apresentado abaixo:

- 1) Qual a sua idade?
- 2) Quantas vezes engravidou? Quantos partos normais? E cesáreas?
- 3) Onde realizou o pré-natal?
- 4) Durante o pré-natal você foi orientada sobre quais os sinais e sintomas esperados em cada trimestre?

( ) Sim

( ) Não

- 5) No final da gestação, explicaram à você sobre como seria o trabalho de parto?

( ) Sim

( ) Não

- 6) Você sabe quais os sinais de urgência de uma gravidez?

( ) Sim

( ) Não

- 7) Foi esclarecido para você quais medicações poderiam ser usadas durante a gestação?

( ) Sim

( ) Não

- 8) Você teve dúvidas durante o pré-natal?

( ) Sim

( ) Não

Se sim, elas foram devidamente explicadas pelo(a) médico(a)?

( ) Sim

( ) Não

- 9) Em algum momento, o(a) médico(a) lhe explicou a cerca do que é esperado durante o período do puerpério?

( ) Sim

( ) Não

10) Você teve alguma intercorrência durante a gestação? Se sim, qual? Você acha que ela influenciou em algo no nascimento do seu bebê?

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE**

Você está sendo convidada a participar da pesquisa: **“A importância da orientação durante o pré-natal”**.

Sua participação é voluntária e você poderá se retirar da pesquisa a qualquer momento que desejar. Não lhe é conferida situação de risco pois esta pesquisa compreende a aplicação de um questionário nas enfermarias obstétricas do HCTCO, visando analisar a qualidade da atenção dada às gestantes durante o período gestacional.

A finalidade desta pesquisa envolve destacar a importância que o profissional de saúde que realiza o pré-natal tem em tirar dúvidas frequentes das gestantes, bem como orientá-las da melhor forma, para prevenção de complicações gestacionais, durante o parto e no período pós-parto.

Declaro ter sido informada sobre o objetivo desta pesquisa com clareza e concordo em participar do projeto e estou ciente de que:

1. Que toda e qualquer informação a meu respeito será mantida sob sigilo;
2. Que qualquer dúvida poderá ser esclarecida pelo pesquisador responsável;
3. Que poderei ter acesso aos resultados da pesquisa a qualquer momento;
4. Que o resultado da pesquisa se for publicado em trabalhos e revistas científicas, terá garantido o sigilo pessoal dos meus dados.
5. Que poderei retirar este consentimento a qualquer momento.

Para qualquer outra informação, você poderá entrar em contato com a aluna Maitê Maia dos Santos Nunes, ou com o Professor Marcus José do Amaral Vasconcellos no Campus Sede da UNIFESO ou pelo telefone 21 2641-7000.

Teresópolis, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Assinatura do Entrevistado

Rubrica do Entrevistador

### **RESULTADOS**

Foram entrevistadas 104 pacientes e as características principais estão descritos na Tabela 1.

Características da população	Nº absoluto	Percentual ( % )
Idade materna ( anos )		
15 - 20	13	12,5
21 - 25	30	28,8
26 - 30	23	22,1
31 - 35	22	21,1
36 - 40	10	9,6
41 - 43	6	5,6
Paridade		
1ª gestação	33	31,7
2ª gestação	30	28,8
>2 gestações	41	39,4
Tipo de parto		
Vaginal	53	50,9
Cesariana	51	49,0
Local de pré-natal		
Particular	15	14,4
PSF	37	35,5
Cemusa	10	9,6
UNIFESO	37	35,5
Outros	5	4,8

Tabela 1 – Características das pacientes entrevistadas na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis (104 pacientes).

As principais intercorrências clínicas nestas pacientes foram: pré-eclâmpsia (15 casos), diabetes gestacional (12 casos), infecção urinária (30 casos), sofrimento fetal agudo (5 casos) e descolamento prematuro de placenta (4 casos).

A Tabela 2 apresenta o percentual de respostas para cada uma das perguntas construídas para a pesquisa de grau de informações.

Perguntas	SIM	NÃO
Sinais e sintomas de cada trimestre	72 ( 69,2% )	32
Como será trabalho de parto	62 ( 59,6% )	42

Principais sinais e sintomas de urgências	76 ( 73,0% )	28
Medicações permitidas	80 ( 76,9% )	24
Dúvidas sobre pré-natal	36 ( 34,6% )	68
Estas dúvidas foram explicadas	27 ( 75% )	9
Explicações sobre puerpério	38 ( 36,5% )	66

Tabela 2 – Distribuição das respostas ao questionário proposto para avaliar o grau de informações recebidas durante o pré-natal (104 pacientes).

Observamos que com exceção das informações sobre puerpério, o grau de informações é bastante razoável, com percentuais mínimos de 75% de respostas positivas.

A Tabela 3 apresenta a distribuição de respostas pelas diversas formas de atendimento pré-natal na cidade. Podemos observar que o grau mais elevado de informações foi feito pelo ambulatório da UNIFESO, enquanto o local onde menos valor foi dado a este quesito foi no CEMUSA. Os planos de saúde da família se preocuparam com alguns detalhes (trabalho de parto, urgências e medicamentos), esquecendo as outras informações (pré-natal, sinais e sintomas e puerpério).

Forma de pré-natal	Tipo de informação	% de informações
Programa de Saúde da Família	Sinais/sintomas trimestre	41,1
	Trabalho de parto	73,5
	Urgências	70,5
	Medicações permitidas	82,3
	Dúvidas pré-natal	32,3
	Puerpério	41,1
UNIFESO	Sinais/sintomas trimestre	91,8
	Trabalho de parto	72,9
	Urgências	81,0
	Medicações permitidas	81,0
	Dúvidas pré-natal	37,8
	Puerpério	40,5
Particular	Sinais/sintomas trimestre	71,4
	Trabalho de parto	42,8

	Urgências	64,2
	Medicações permitidas	92,8
	Dúvidas pré-natal	35,7
	Puerpério	75,0
CEMUSA	Sinais/sintomas trimestre	10,0
	Trabalho de parto	0
	Urgências	40,0
	Medicações permitidas	40,0
	Dúvidas pré-natal	50,0
	Puerpério	0
OUTROS	Sinais/sintomas trimestre	50,0
	Trabalho de parto	25,0
	Urgências	100,0
	Medicações permitidas	62,5
	Dúvidas pré-natal	37,5
	Puerpério	25,0

Tabela 3 – Distribuição das respostas do questionário de acordo com a forma de pré-natal realizado pelas pacientes (n = 104)

## DISCUSSÃO

A qualidade no setor de Saúde é dada por um grupo de características que englobam o nível de excelência dos profissionais, eficácia no uso dos recursos e um risco mínimo ao usuário somado a um alto grau de satisfação por parte dos usuários. <sup>(10)</sup>

Um dos maiores indicadores de qualidade de vida em um país, é a mortalidade materna e perinatal. O início da vida tem que ser bem conduzido, e dificuldades nestes momentos trarão reflexos no futuro desta família e deste cidadão.

E válida a obtenção de indicadores da qualidade, através da utilização de questionário para avaliação da satisfação dos pacientes na assistência hospitalar. Esse podendo ser aplicado de forma geral ou numa determinada área específica. <sup>(11)</sup>

A apreciação da satisfação de pacientes compõe um meio indispensável na avaliação da performance das organizações. Além disso, os pacientes de hospitais de serviços públicos devem ser caracterizados como clientes, ou

consumidores de seus serviços, cuja a sua procura, saúde, deve ser satisfeita. O tema gera diversos estudos, no qual o reconhecimento de que a satisfação do consumidor é um dos objetivos das organizações públicas e privadas. ( 12 )

Um pré-natal de qualidade, com gestantes bem orientadas e conscientes da importância dessa fase única de suas vidas diminui a prevalência de comorbidades e intercorrências durante a gestação, resultando em desfechos favoráveis peri e pós-natais. A falta de comprometimento das gestantes no acompanhamento pré-natal e diversos erros de conduta danosos tanto para a mãe como para o filho, motivaram a abordagem dessa temática. Este estudo é um projeto de intervenção voltado para as gestantes, sua rede de apoio e os profissionais da Estratégia de Saúde da Família. As informações foram compartilhadas através da metodologia de intervenção em um grupo de gestantes, com o objetivo de troca de experiências e criação de vínculo entre as futuras mães e os profissionais da unidade de saúde. Os temas foram abordados através de palestras, rodas de conversas e dinâmicas. Os assuntos tratados foram relacionados à rotina de acompanhamento pré-natal, modificações características da gestação e cuidados principalmente no primeiro ano de vida do bebê. ( 13 )

Santos et al. ( 14 ) lembram que o profissional de saúde deve avaliar inclusive o modo como a mulher está se adaptando à gestação, os suportes e recursos que dispõe, além do estilo de vida, sistema de crenças e valores pessoais da gestante e de sua família, conhecendo a realidade em que vivem.

Recomendam evitar palestras com metodologias tradicionais, e sim estimular espaços para troca de informações, experiências e expressão de sentimentos. Concluem que toda ação planejada para as gestantes sejam valorizados os seus conhecimentos, sua realidade, seus saberes, suas necessidades e suas experiências prévias, enfatizando que o cuidado humanizado no pré-natal é o primeiro passo para um nascimento mais saudável, repercutindo em outras fases do processo de nascimento, formação da nova família e estruturação da personalidade do novo ser.

Cunha ( 15 ) em região mais carente do país, o Maranhão, enfatiza a importância dos “ grupos de mães e gestantes “ como a melhor metodologia que deve ser implantada, com a desmistificação de informações errôneas que são veiculadas pelos meios de comunicação. A mesma linha de sugestão vem do

trabalho de Gomes et al. (16)

## **CONCLUSÕES**

Em média o grau de informação sobre eventos que vão acontecer no pré-natal e parto entre as gestantes da cidade de Teresópolis, não é muito ruim, mas não atingem a necessidade total que se desejaria.

A falha maior, em todos os setores de pré-natal na cidade, está nas instruções sobre o puerpério.

O melhor ambulatório de pré-natal, em relação ao quesito informações, é o da UNIFESO.

A literatura reconhece que a forma mais efetiva para transmitir conhecimentos sobre o desfecho da gestação são os grupos de gestantes sob a supervisão de um profissional de saúde.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer, primeiramente, às puérperas que, com paciência e boa vontade, permitiram que este trabalho tomasse forma; e à equipe médica obstétrica do Hospital das Clínicas de Teresópolis, que me incentivou na realização desta pesquisa, buscando melhorar o serviço que presta.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Melo KL, Vieira BDG, Alves VH. O comportamento expresso pela parturiente durante o trabalho de parto: reflexos da assistência do pré-natal. *Rev Pesq Cuid Fundam.*2014;6(3):1007-20.
2. Silva AA, Simões VM, Barbieri MA. A protocol to identify non-classical risk factors for preterm births: the Brazilian Ribeirão Preto and São Luis prenatal cohort. *Reprod Health.*2014;11(1):79.
3. Kongnyuy EJ, Uthman OA. Use of criterion-based audit to improve the quality of obstetric care: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(8):873-881
4. Stein PI, Ongaratto R, Stein SC. Implantação do acolhimento com classificação de risco no Centro Obstétrico do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Tese Mestrado. Porto Alegre, 2010.
5. Machado MCM, Assis KF, Oliveira FCC. Determinants of the exclusive breastfeeding abandonment psychosocial factors. *Rev Saúde Publica.*2014;48(6):985-94.
6. Guyton & Hall. Tratado de Fisiologia Médica – São Paulo, 12ª Ed., 2010.
7. Rodrigues CJ. Pesquisa do grau de informações recebidas por nossas gestantes em relação ao término da gestação [trabalho de conclusão de curso]. Teresópolis: Centro Universitário Serra dos Órgãos, Curso de Medicina:2015.

8. Curti I. Grau de satisfação de pacientes submetidas a parto vaginal na Maternidade do Hospital Univesitário de Teresópolis. [trabalho de conclusão de curso]. Teresópolis: Centro Universitário Serra dos Órgãos, Curso de Medicina:2015.
9. Bittencourt F, Vieira JB, Almeida ACCH. Concepção de gestantes sobre o parto cesariano. *Cogitare enferm.*2013;18(3):515-20.
10. Goldman RE, Barros SMO. O acesso às maternidades públicas no município de São Paulo: procedimentos no pronto-atendimento obstétrico e opinião das mulheres sobre a assistência. *Acta Paul Enferm.*2003;16(4):9-17.
11. Leoncine M. XXVIII Encontro Nacional de Engenharia de Produção (ENEGP 2008). Proposta de avaliação da satisfação dos pacientes na assistência hospitalar através de indicadores.
12. Marchetti R, Prado PHM. Um Tour pelas Medidas de Satisfação do Consumidor. *Revista de Administração de Empresa.*2001;41(4):56-67.
13. Oliveira LBF. Grupo de gestantes como intervenção educativa no município de Arambaré/RS. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA[Internet].2017 Jul [citado em 7 jul 2017] Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/9172>.
14. Santos EKA, Zampieri MFM, Oliveira MC, Carcereri DI, Correa AP, Tognoli H. Atividades educativas e gestação. Universidade Federal de Santa Catarina – [Internet].2013 set [citado 18 de set 2013] Disponível em <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/775>
15. Cunha VB. Grupo de mães e gestantes: uma orientação da mulher quanto aos cuidados na gravidez, puerpério e da criança em uma Unidade Básica de Saúde de Viana – MA. Universidade Federal do Maranhão [Internet]2016. Disponível em <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/8047>
16. Gomes RPC, Silva RS, Oliveira DCC, Manzo BF, Guimarães GL, Souza KV. Plano de parto em rodas de conversa: escolha das mulheres. *Rev Min Enferm.*2017;21e:1033.DOI:10.5935/1415-2762.20170043.

# APRENDIZADO EM ELETROCARDIOGRAFIA ENTRE ALUNOS DA UNIFESO

*ELECTROCARDIOGRAPHIC LEARNING BY STUDENTS OF  
UNIFESO*

---

*Ana Carolina Moraes<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>*

---

Descritores: eletrocardiografia; estudantes de medicina; aprendizagem  
Keywords: Electrocardiography; students, medical; learning

## RESUMO

**Intrudução:** O eletrocardiograma é uma das mais importantes ferramentas de diagnóstico e de estabelecimento de condutas para doenças cardiovasculares. Sendo esperado e exigido que todos os médicos, independente de sua especialidade, tenham habilidade e acurácia na interpretação deste exame. **Objetivos:** O presente trabalho tem como objetivo avaliar a capacidade dos alunos do oitavo período de medicina da UNIFESO de ler e interpretar eletrocardiografias. **Métodos:** A avaliação foi realizada através de questionário aplicado aos estudantes cursando o oitavo período de medicina na UNIFESO. **Resultados:** Os alunos da UNIFESO demonstraram uma baixa capacidade em ler e interpretar eletrocardiografias bem como em identificar parâmetros básicos em um eletrocardiograma. A maioria dos estudantes aponta a UNIFESO como fonte exclusiva de conhecimento.

## ABSTRACT

**Background:** The electrocardiogram is one of the most important tools for diagnosis and establishment of conducts for cardiovascular diseases. It is expected and required that all physicians, regardless of their specialty, have skill and accuracy in interpreting this exam. **Aims:** This study aims to evaluate the ability of the students of the eighth medical period of UNIFESO to read and interpret electrocardiographs. **Methods:** The evaluation was performed through a questionnaire applied to students attending the eighth medical period at UNIFESO. **Results:** UNIFESO students demonstrated a poor ability to read and interpret electrocardiograms as well as to identify basic parameters on an

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

<sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO  
tccmed@unifeso.edu.br

electrocardiogram. Most students point to UNIFESO as an exclusive source of knowledge.

## **INTRODUÇÃO**

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo, segundo dados de 2016. O que traduzido em números representa 31% de todas as mortes em nível global.<sup>1</sup> Resultados que se repetem no Brasil. As doenças cardiovasculares foram responsáveis por 28,73% dos óbitos registrados no país no período de 2004-2014. Ou seja, aproximadamente 3,5 milhões de brasileiros.<sup>2</sup> Estima-se que em 2015 e 2016 a mortalidade por DCV, ainda crescente, represente aproximadamente 695 mil óbitos.<sup>3</sup>

O eletrocardiograma pode ser caracterizado como uma das mais importantes ferramentas de diagnóstico e estabelecimento de condutas para doenças cardiovasculares.<sup>4,5,6</sup> O que o torna um exame de grande relevância quando consideramos a incidência dessas doenças.<sup>4,7</sup> Isso se faz realidade não só dentro da especialidade cardiologia mas também em serviços de emergência, no acompanhamento de pacientes na clínica médica ou na medicina da família.<sup>8</sup>

O ECG (eletrocardiograma) é uma ferramenta única, simples de ser realizada, segura, que pode ser reproduzida e de baixo custo.<sup>3,9</sup>

É exigido e esperado que médicos, estejam eles inseridos em qualquer especialidade, saibam interpretar de maneira acurada eletrocardiogramas.<sup>9,10</sup> E, de maneira ainda mais específica, em serviços de emergência já que sabemos que é onde a maioria dos estudantes recém-formados busca trabalho.<sup>11</sup> E onde uma acurada capacidade de interpretação do ECG contribui de maneira significativa com a boa evolução do paciente.<sup>12</sup>

São encontrados na literatura estudos que demonstram deficiências nas habilidades de interpretação do ECG nos estudantes de medicina em diversos países <sup>2,5,13</sup>. No entanto, muitos médicos já em sua vida profissional não tem consciência de suas limitações quando se trata de interpretar este exame.<sup>3,9</sup>

Esta deficiência pode encontrar justificativa na dificuldade do ensino desse conteúdo. Tanto por parte dos professores, que encontram obstáculos nos métodos de ensino, quanto por parte dos alunos, que muitas vezes se desinteressam frente à dificuldade de aprendizagem.<sup>1</sup>

Deve-se levar em conta ainda que a orientação prática na formação médica pode influenciar diretamente a capacidade de decisões em situações de

urgência, bem como a habilidade em procedimentos médicos.<sup>14</sup> O que pode ser relacionado com o fato de que a falta de contato com o eletrocardiograma na prática, e a ausência de aplicação da habilidade adquirida durante a formação do aluno pode causar a perda do conhecimento.<sup>15</sup>

Logo, podemos concluir que o aprendizado acerca deste método diagnóstico é de suma importância na formação médica.<sup>3</sup> Aprendizado este que deve englobar as habilidades de leitura, interpretação e identificação do que é uma alteração patológica e o que é esperado em um eletrocardiograma normal<sup>1,9</sup>.

Este trabalho se justifica na deficiência apresentada por muitos estudantes de medicina e muitos profissionais médicos em ler e interpretar eletrocardiogramas, tanto no ambiente de emergência como na clínica médica e medicina da família.<sup>5</sup> Deficiência essa que pode levar a julgamentos errados quanto ao diagnóstico de muitos pacientes e decisões de condutas terapêuticas indevidas.<sup>1</sup>

## **OBJETIVOS**

### **2.1- Primário**

Avaliar a capacidade dos alunos do oitavo período de medicina da UNIFESO de ler e interpretar eletrocardiogramas.

### **2.2- Secundários**

Identificar deficiências na aprendizagem.

Avaliar os métodos de ensino utilizados pela faculdade.

Promover a discussão, elaboração de propostas e estratégias de resolução.

## **MÉTODOS**

Foi feito um estudo investigativo e qualitativo através da aplicação de questionário (anexo 1) com a finalidade de investigar o nível de conhecimento em eletrocardiograma nos alunos do 8º período de medicina da UNIFESO.

A escolha pelo 8º período justifica-se por ser a última turma antes de os estudantes iniciarem o internato, em que os alunos poderiam sofrer diferentes influências, adquirindo níveis de conhecimento também diferentes.

O questionário utilizado tem 03 grupos de questionamentos.

O primeiro grupo foi formado com o objetivo de adquirir informações gerais

sobre o estudante. Com o intuito de indicar um possível interesse pela cardiologia, foi solicitado que apontassem a especialidade pretendida o que poderia justificar um conhecimento diferenciado dos demais estudantes. Além disso um questionamento sobre como consideram que seu aprendizado em ECG ocorreu até o momento da pesquisa: se frequentou cursos fora do ambiente da faculdade, grupos de estudo, ligas acadêmicas, se considera que foi por auto-aprendizagem ou se foi exclusivamente por frequentar as aulas oferecidas pelo curso de medicina da UNIFESO. E por fim, um questionamento sobre como o aluno classificaria seu nível de conhecimento em eletrocardiograma.

O segundo grupo de questões foi composto por eletrocardiogramas que foram analisados pelos estudantes e que continham achados comuns no atendimento na emergência. Tais como: fibrilação atrial, infarto agudo do miocárdio, assisolia, entre outros.

No mesmo conjunto de questões foram apresentados outros eletrocardiogramas com achados como hipertrofia ventricular, bloqueios atrioventriculares. Possíveis anormalidades eletrocardiográficas encontradas comumente na rotina médica.

O terceiro e último grupo de questões solicitou ao aluno que determinasse em uma eletrocardiografia dados básicos como a frequência cardíaca.

Os eletrocardiogramas utilizados no questionário foram selecionados no banco de dados do Ambulatório de Cardiologia da UNIFESO. Estes exames foram analisados por um especialista e só foram utilizados aqueles em que não havia dúvidas em sua interpretação.

Os questionários foram aplicados para toda a turma em grupos de 10 a 11 alunos, durante as sessões tutoriais, sob a supervisão da autora e dos tutores responsáveis. Os questionários da pesquisa foram aplicados a todos os alunos ao mesmo tempo e com testes idênticos.

Os alunos participantes também assinaram um termo de consentimento e esclarecimento sobre sua participação na pesquisa.

Os dados encontrados foram analisados utilizando o software Microsoft Excel.

## **RESULTADOS**

Participaram da pesquisa um total de 61 alunos do oitavo período de medicina da UNIFESO. Dentre as cadeiras básicas, 11 alunos (18%) tem como

especialidade pretendida a clínica médica, 10 alunos (16%) pretendem ingressar na residência de cirurgia geral, 6 alunos (10%) optariam por ginecologia e obstetrícia enquanto pediatria seria a escolha de 8 dos estudantes participantes (13%). Ainda entre os acadêmicos que participaram da pesquisa encontram-se aqueles que escolheram outra especialidade médica, 13 (21%) e os que ainda não se decidiram, 9 alunos (15%). Podemos destacar a participação de apenas um aluno com pretensão em especializar-se em cardiologia. A questão quanto à especialidade pretendida não foi respondida por 3 alunos. (Gráfico 1)



Gráfico 1

Quando questionados quanto à forma de aprendizado em eletrocardiografia durante sua formação, 56 alunos, correspondendo a 92% dos participantes, responderam que seu aprendizado se deu exclusivamente através do ensino oferecido pela UNIFESO. Não responderam à essa questão um total de 4 alunos, representando 6,6%. Apenas um acadêmico participante acredita que seu conhecimento foi adquirido através de auto-aprendizagem. (Gráfico 2)

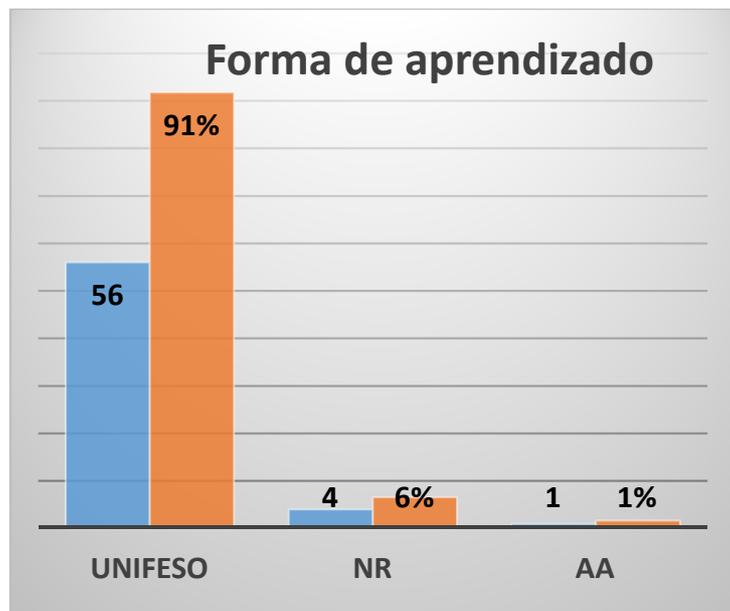


Gráfico 2

Quando solicitado que os estudantes classificassem seu nível de conhecimento em eletrocardiografia, 29 alunos (48%) consideraram-se ruins, 9 alunos (15%) avaliaram-se como péssimos, e ainda 18 participantes (30%) classificaram-se como regulares. À essa questão 5 alunos não forneceram nenhuma resposta, representando 8% dos entrevistados. (Gráfico 3)

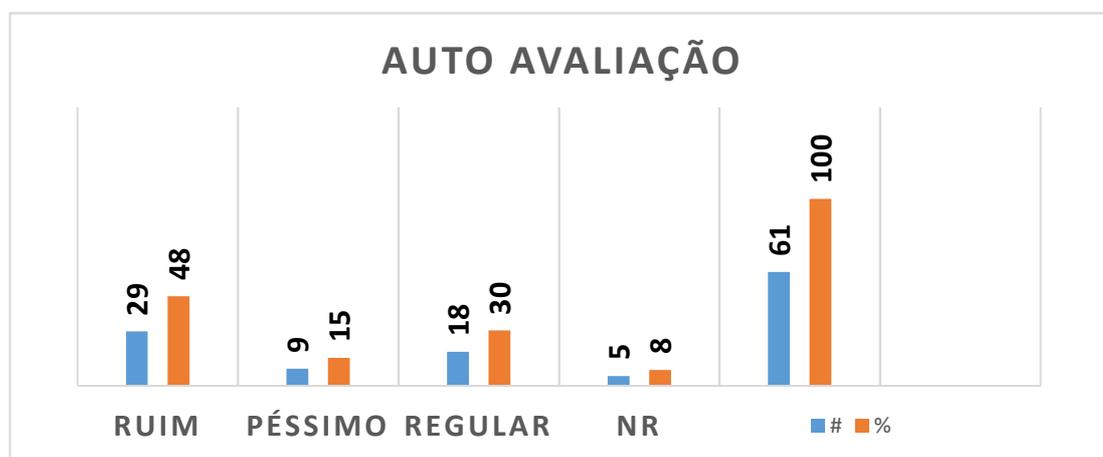


Gráfico 3

Uma vez estabelecidas as características gerais do grupo de acadêmicos participantes da pesquisa, fizemos a efetiva análise do conhecimento em relação à eletrocardiografia, através da exposição de traçados eletrocardiográficos e solicitação de seus laudos. Um total de 10 eletrocardiografias foram apresentadas durante a pesquisa com possibilidade de 15 acertos já que alguns ECGs pediam mais de uma resposta. E ainda a solicitação de dois parâmetros

básicos (ritmo e frequência cardíaca), totalizando-se 17 possíveis acertos. Multiplicando-se 61 alunos participantes pelo número possível de acertos tínhamos um total de 1051 respostas corretas. (Gráfico 4) Dentre as respostas fornecidas pelos alunos houveram 15% de acertos, 32% encontravam-se incorretas e 53% das questões não foram respondidas.

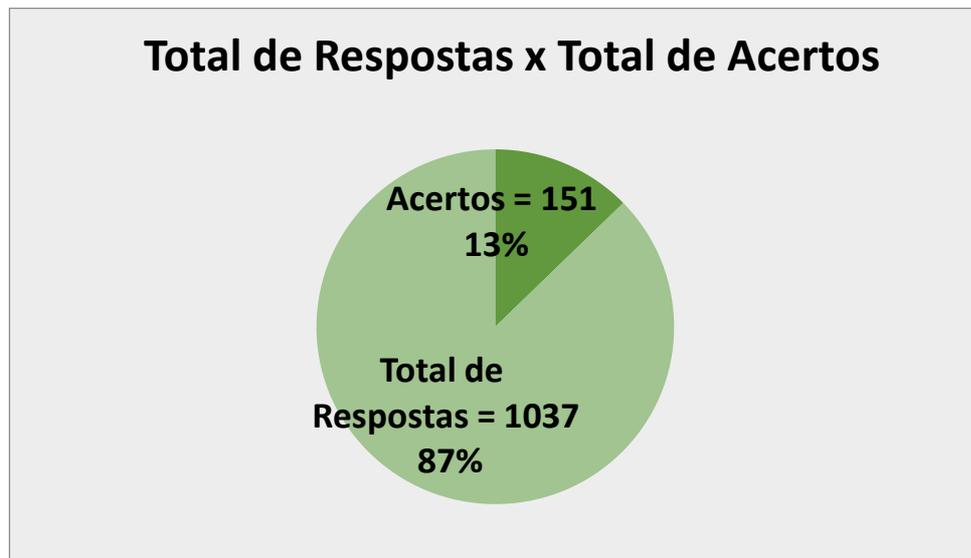


Gráfico 4

Foi observado que dos 61 estudantes, 20 (32%) foram capazes de reconhecer uma extrassístole ventricular; 17 (27%) capazes de reconhecer uma extrassístole supraventricular; 14 alunos (23%) identificaram uma fibrilação atrial; 11 (18%) alunos identificaram um bloqueio de ramo esquerdo e o mesmo número foi capaz de identificar uma bradicardia sinusal. Apenas 9 alunos (15%) reconheceram um infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST. A sobrecarga de ventrículo esquerdo foi reconhecida por 6 alunos (10%), sendo que essa alteração apareceu em dois momentos no teste sendo reconhecida por 5 alunos (8%) em uma das eletrocardiografias e por apenas um aluno em outra. A presença de marca-passo foi observada por 3 dos alunos (5%). O bloqueio de ramo total foi identificado por apenas um aluno. A presença de doença coronariana e zona inativa não foi reconhecida por nenhum dos participantes da pesquisa. (Gráfico 5)

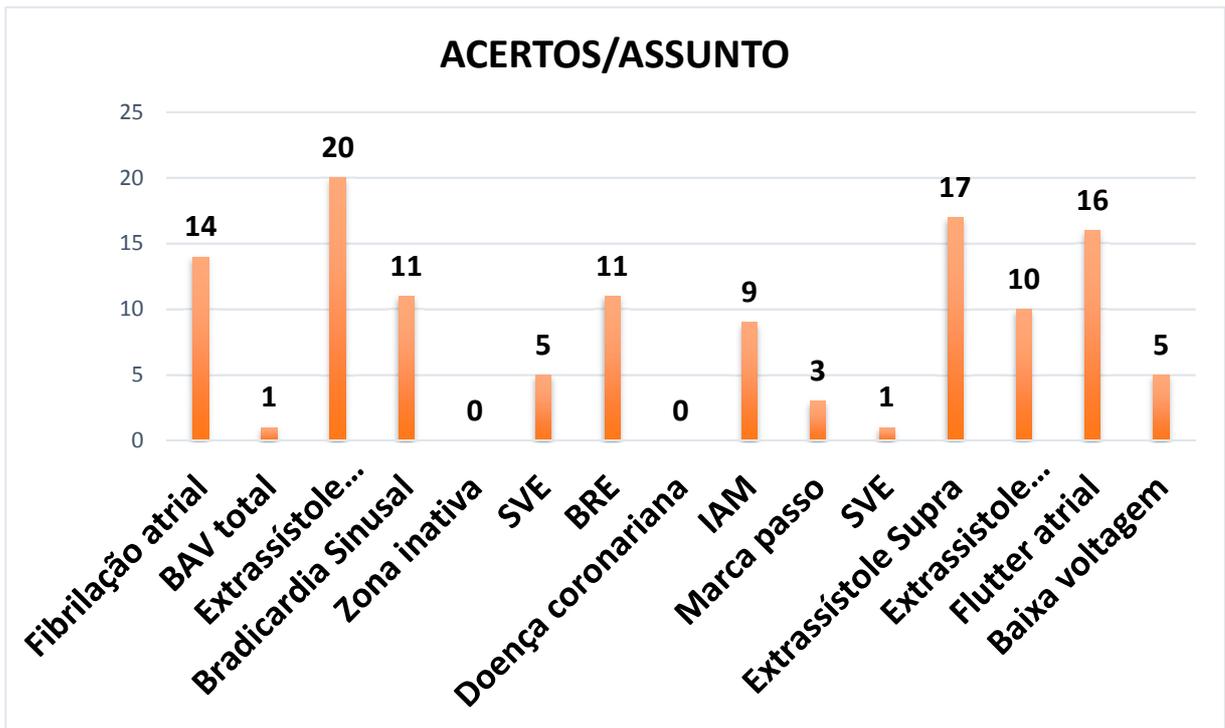


Gráfico 5

Quanto ao número total de acertos por estudante temos a seguinte relação: 4 alunos (7%) não obtiveram nenhuma pontuação, com zero acertos; 15 alunos (25%) conseguiram apenas um acerto; 17 alunos (28%) acertaram duas questões; 8 alunos (13%) acertaram três questões; 13 alunos (21%) obtiveram quatro acertos; 2 alunos (3%) com seis acertos; 2 alunos (3%) com sete acertos, sendo esse o máximo de acertos dentre os estudantes. (Gráfico 6)

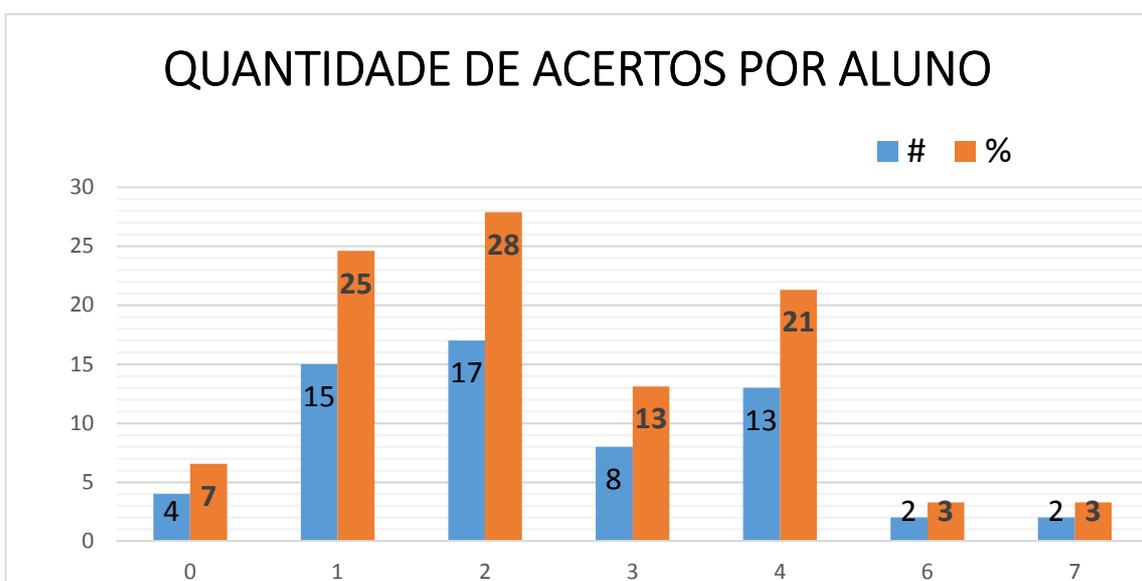


Gráfico 6

Quando relacionamos o número de acertos com a especialidade

pretendida, encontramos uma média de: 3,1 acertos para os alunos que pretendem especializar-se em pediatria; 2,5 acertos para clínica médica; 1,9 acertos para cirurgia geral; 1,3 acertos para ginecologia e obstetrícia. Alunos que não optaram ainda pela especialidade a ser seguida fizeram uma média de 3 acertos, enquanto alunos que optaram por outra especialidade não citada no questionário obtiveram média de 2,3 acertos. E ainda uma média de 2,7 entre os alunos que não responderam sobre a especialidade que pretendem. O único aluno que respondeu pretender ingressar na residência de cardiologia obteve 7 acertos, sendo um dos dois alunos com o maior número de acertos. Vale destacar a participação do único aluno que considera que seu aprendizado se deu de maneira auto-dirigida, este estudante respondeu à apenas uma questão corretamente, errou 7 questões e não respondeu a 9 delas.

Dentre os alunos que se auto-avaliaram como péssimos a média de acertos foi de 2,1; os que se auto-avaliaram como ruins obtiveram 2,27; os que se auto-avaliaram como regulares obtiveram uma média de acertos de 2,5 acertos.

Ao analisarmos a habilidade dos alunos em estabelecer parâmetros básicos como a frequência cardíaca do paciente através de uma eletrocardiografia, observamos que 12 alunos, 20%, obtiveram êxito. Quanto à determinação da regularidade do ritmo cardíaco, 16 alunos, 27%, chegaram à conclusão correta.

## **DISCUSSÃO**

Para a construção desta pesquisa foram utilizados como referência estudos que abordaram a avaliação do nível de conhecimento em eletrocardiografia em alunos de medicina. Alguns dos estudos tiveram como alvo estudantes que já se encontram em programas de residência médica mas que apresentaram resultados que corroboraram a necessidade de rever os métodos de ensino de ECG, tanto para estudantes ainda não graduados quanto para médicos não especializados.

O presente estudo pôde demonstrar que os alunos do oitavo período da UNIFESO apresentam habilidades limitadas em interpretar eletrocardiografias. A baixa capacidade dos estudantes se estende à interpretação de parâmetros básicos, achados eletrocardiográficos comuns à emergências e achados comuns à rotina ambulatorial. A maioria dos estudantes, 92%, tem como única

fonte de conhecimento as aulas fornecidas pela faculdade. E não foi observado melhores resultados no aluno que considera que seu aprendizado se deu de maneira auto-dirigida. Destaca-se porém a participação do aluno com interesse em cardiologia como especialização médica que obteve melhor pontuação embora seu resultado também seja sofrível com somente 41% de acertos.

Este estudo possui resultados que corroboram os achados na literatura, demonstrando a baixa competência dos estudantes de medicina em interpretação e análise de eletrocardiogramas.

Em trabalho semelhante realizado na Polônia foram avaliadas as faculdades deste país com um total de 536 estudantes de medicina. Dos alunos reunidos, 387, a maioria portanto, eram estudantes entre o quarto e sexto ano (período clínico dessas universidades). Como resultados mais relevantes a pesquisa encontrou que 70% dos entrevistados declararam frequência regular em aulas de eletrocardiografia, porém 80% considerou que o número de aulas oferecidas pelo curso era pequeno. Cerca de metade dos estudantes, 55%, responderam que seu conhecimento em ECG era proveniente de estudos auto-dirigidos. E ainda, somente 31% dos alunos participantes classificaram suas habilidades em eletrocardiografia como boa. Quanto as habilidades testadas na pesquisa, 86% dos alunos se mostraram capazes de interpretar as bases de um eletrocardiograma, ritmo cardíaco por exemplo. Quanto à habilidades mais avançadas: 69% dos alunos se mostraram capazes de encontrar achados comuns à emergências médicas e 58% conseguiram interpretar achados não emergenciais. O estudo ainda comparou a capacidade de interpretação entre homens e mulheres, achando resultados bastante semelhantes, exceto quando consideramos a capacidade de interpretação em parâmetros básicos. Neste momento do teste homens obtiveram melhores resultados que mulheres ao analisarem: frequência cardíaca (homens 80%; mulheres 76%), ritmo cardíaco (homens 96%; mulheres 93%) e eixo elétrico (homens 90%; mulheres 83%). Os melhores resultados foram encontrados entre os alunos que declaram que seus conhecimentos em ECG foram adquiridos por auto-aprendizagem. A maioria dos estudantes entrevistados tinha consciência de suas habilidades e acertaram ao classificar sua capacidade de interpretação em eletrocardiogramas.<sup>5</sup>

Um estudo com um foco diferenciado realizado no Hospital da Universidade George Washington reuniu 148 estudantes e 35 residentes de

Emergência no ano acadêmico de 2012-2013. A pesquisa demonstrou o baixo conhecimento dos estudantes em eletrocardiografia e se deu a partir da realização de um pré-teste e um pós-teste para avaliar a eficiência de treinamentos online para esses estudantes. A pontuação média do pré-teste foi de 5.9 e sofreu significativa melhora após o treinamento assíncrono online, com uma pontuação média de 7.3 no pós-teste. Este estudo aponta uma opção de melhora nas formas de ensino deste conteúdo bem como a necessidade de ajustes na educação médica.<sup>3</sup>

Na faculdade de medicina da Universidade de Atenas, na Grécia, foi aplicado questionário desenvolvido pelos próprios estudantes com o apoio do Primeiro Departamento de Cardiologia desta universidade. Com o intuito de avaliar as habilidades dos estudantes não só em realizar e interpretar eletrocardiogramas mas também suas habilidades em cardiologia de uma maneira geral consideraram também a ausculta cardíaca, aferição de pressão arterial e desfibrilação. O estudo foi realizado através da comparação entre estudantes que já teriam concluído a fase de aprendizado em cardiologia em sua formação e aqueles que ainda não o tinham feito. Quanto aos resultados acerca de eletrocardiografia, os estudantes pós-treino classificaram melhor suas habilidades em relação aos estudantes pré-treino. No grupo pós-treino 89.8% dos alunos se julgaram capazes de interpretar um eletrocardiograma em comparação com 33.1% dos alunos pré-treino. Analisando de maneira geral os resultados, a pesquisa chegou à conclusão de que há uma falta de treinamento para quase todas as habilidades avaliadas no estudo. A maior diferença nos resultados, entre estudantes pré e pós treino, foi encontrada na avaliação das habilidades em ECG. Os melhores resultados dos estudantes foram em habilidade de interpretação de parâmetros básicos deste exame. Parte do ensinamento que é mais exaustivamente abordada pelo curso de cardiologia da universidade mas que, segundo os critérios da instituição, ainda não atingiu os níveis desejados.<sup>14</sup>

Em Victoria, na Austrália foi realizado estudo em todos os hospitais com treinamento em emergência médica pela ACEM (Faculdade Australásia de Medicina em Emergência), com estudantes durante o período de março e maio de 2006. Dos 300 alunos em treinamento, 122 foram recrutados a participar da pesquisa, sendo que 69 deles já se encontravam em treinamento avançado, 49

em treinamento intermediário e 4 em treinamento básico. A média de tempo em que os estudantes se graduaram em medicina foi de 9,29 anos. A média de acurácia em interpretação em ECG entre os estudantes mais avançados foi de 67,5% e 49.6% para os demais estudantes. Em conjunto os participantes demonstraram uma capacidade de interpretação de 56.6% dos exames apresentados. Concluindo, o estudo demonstra o quanto a interpretação em ECG pode melhorar com os anos de treinamento em emergências médicas. No entanto ainda existe um nível baixo de conhecimento acerca de alguns diagnósticos considerados críticos e que necessitam uma educação mais formal e regular a ser iniciada mais precocemente no treinamento desses estudantes.<sup>16</sup>

Seguindo a mesma direção dos estudos citados acima, foram analisados os residentes do Programa de Residência Médica em Emergência da Arábia Saudita. Um total de 132 residentes participaram da pesquisa. Foi solicitado aos participantes que classificassem seu nível de confiança em uma escala de 1 a 5 em leitura e interpretação de ECG, sendo 1 completamente desconfortável e 5 totalmente confiante e confortável. A média por ano de residência foi: 2.77 para o primeiro ano, 3.41 para segundo ano, 3.81 no terceiro ano e 4,26 no último ano de residência. Com objetivo de comparar sua auto-avaliação com sua real habilidade foi solicitado que os alunos interpretassem eletrocardiografias e dessem significado aos achados relatados. De uma maneira geral a competência entre os residentes foi de 16.4%. Os resultados demonstraram uma baixa capacidade de interpretação do exame entre os residentes, porém foi notado que estudantes do último ano obtiveram melhores resultados que os do primeiro ano.<sup>17</sup>

## **CONCLUSÕES**

Este estudo permitiu a avaliação da competência dos estudantes da UNIFESO quanto a interpretação de eletrocardiografias e, mais profundamente, nos permitiu questionar a forma de transmissão do conhecimento aos alunos de medicina desta instituição.

Podemos demonstrar, a partir dos resultados encontrados, uma grave deficiência em interpretação e análise de eletrocardiografias. Pelo fato de que a maioria dos estudantes indicam a UNIFESO como fonte exclusiva de conhecimento, este estudo consegue demonstrar a ineficiência dos métodos de ensino utilizados pela faculdade.

Apesar de nenhum estudante ter classificado seu nível de conhecimento como bom ou excelente, os participantes não possuem uma crítica acertada quanto sua competência, já que os alunos que se identificaram como regulares não obtiveram uma pontuação significativamente melhor do que aqueles que se classificaram como péssimos. No entanto, apesar de pequena, a diferença entre seus resultados existe e acompanhou o nível de classificação dado pelos estudantes. Ou seja, aqueles que se julgaram como regulares obtiveram uma pontuação minimamente maior do que os que se julgaram ruins, e esses últimos uma nota maior do que os que se julgaram péssimos.

Quando analisamos as pontuações obtidas por especialidade pretendida, observamos que os alunos que pretendem ingressar na residência de clínica médica e que supostamente poderiam ter um maior interesse em eletrocardiografia durante sua formação, não possuem pontuação de destaque quando comparada a outras especialidades. Sendo a maior média alcançada pelo grupo de alunos que pretendem cursar pediatria. Como apenas um aluno selecionou cardiologia, os dados são insuficientes para o estabelecimento de relação entre interesse e resultados de maneira relevante. Vale destacar, no entanto, que o aluno em questão obteve maior pontuação, apesar de demonstrar deficiência de conhecimento como os demais estudantes.

Destaca-se ainda, a baixa pontuação dos estudantes ao ser solicitada a identificação de anormalidades eletrocardiográficas comuns à emergências médicas, como infarto agudo do miocárdio e fibrilação atrial. Anormalidades extremamente comuns à rotina médica e que necessitam identificação e conduta imediatas.

Podemos apontar como limitações deste trabalho o tempo limitado disponibilizado aos alunos para preenchimento do questionário.

Fica evidente a necessidade de mudança nos métodos de ensino utilizados pela UNIFESO, já que é de suma importância o aprimoramento da competência dos estudantes em interpretar eletrocardiografias.

## **ANEXO 1**

### **QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DO APRENDIZADO EM ELETROCARDIOGRAFIA NOS ALUNOS DA UNIFESO**

Especialidade Médica pretendida:

- Ginecologia/Obstetrícia  Cirurgia  Pediatria  Cardiologia  Outra  
 Ainda não fiz minha escolha.

1. Como foi adquirido o conhecimento em eletrocardiografia que você possui até o momento em sua formação médica?
  - a) Exclusivamente através do ensino oferecido pela UNIFESO.
  - b) Através de auto-aprendizagem.
  - c) Através de cursos especializados fora do ambiente da faculdade.
  - d) Através de grupo de estudos.
  - d) Através de ligas acadêmicas.
2. Como você classificaria seu nível de conhecimento em eletrocardiografia?
  - a) Excelente.
  - b) Bom.
  - c) Regular.
  - d) Ruim.
  - e) Péssimo.
3. Identifique as alterações nos seguintes eletrocardiogramas: (Abaixo listados os achados que deveriam ter sido identificados pelos alunos)
  - a) Fibrilação atrial
  - b) Bloqueio atrioventricular total
  - c) Extrassístole Ventricular
  - d) Bradicardia sinusal
  - e) Zona inativa
  - f) Sobrecarga Ventricular Esquerda
  - g) Bloqueio de Ramo Esquerdo
  - h) Doença Coronariana
  - i) Infarto Agudo do Miocárdio
  - j) Marca-passo
  - k) Sobrecarga de Ventriculo Esquerdo
  - l) Extrassístole Supraventricular
  - m) Extrassístola Ventricula
  - n) Flutter Atrial
  - o) Baixa Voltagem
4. No eletrocardiograma apresentado identifique:

- a) Ritmo cardíaco
- b) Regularidade do ritmo

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde/Organização Pan-americana de Saúde. Determinantes Sociais e Risco para saúde, Doenças não transmissíveis e saúde mental. Doenças Cardiovasculares. [Acesso em: 11 jul 2017]. Disponível em: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839)
2. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas. [Acesso em: 01 nov 2015]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade>
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Mortes por Doenças Cardiovasculares no Braisl. [Acesso em: 27 abril 2017]. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br>
4. Zeng R, Yue RZ, Tan CY, Wang Q, Kuang P, Tian PW. et al. New ideas for teaching electrocardiogram interpretation and improving classroom teaching content. *Adv Med Educ Pract.* 2015; 6: 99-104.
5. Bojsen SR, Rader SBEW, Holst AG, Kayser L, Ringsted C. et al. The acquisition and retention of ECG interpretation skills after standardized web-based ECG tutorial – a randomized study. *BMC med. educ.*2015; 15: 36.
6. Pourmand A, Tanski M, Davis S, Shokoohi H, Lucas R, Zaver F. Educational technology improves ECG interpretation of acute myocardial infarction among medical students and emergency medicine residents. *West J Emerg Med.* 2015 Jan;16(1):133-7.
7. Maia JA. O Ensino de Cardiologia na Graduação Médica: Desafios Atuais. *Arq. Bras. Cardiol.* 2004; 82(3): 302-6.
8. Kopeć G, Magoń W, Hołda M, Podolec P. Competency in ECG Interpretation Among Medical Students. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 3386-3394.
9. Eslava D, Dhillon S, Berger J, Homel P, Bergmann S. Interpretation of electrocardiogram by first-year residents: the need for change. *J Electrocardiol.* 2009; 42(6): 693-742.
10. Rubinstein J, Dhoble A, Ferenchick G. Puzzle based teaching versus traditional instruction in electrocardiogram interpretation for medical students: a pilot study. *BMC Med Educ.* 2009; 9: 4.
11. Campos MCG, Senger MH. O trabalho do médico recém-formado em serviços de urgência. *Rev Bras Clin Med São Paulo.* 2013; 11(4): xx-xx.

12. Ginde AA, Char DM. Emergency Medicine Residency Training in Electrocardiogram Interpretation. *Acad Emerg Med*. 2003; 10(7): 738-42.
13. Dong R, Yang X, Xing B, Zou Z, Zheng Z, Xie X. et al. Use of concept maps to promote electrocardiogram diagnosis learning in undergraduate medical students. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(5): 7794-801.
14. Lavranos G, Koliaki C, Briasoulis A, Nikolaou A, Stefanadis C. Effectiveness of current teaching methods in Cardiology: the SKILLS (medical Students Knowledge Integration of Lower Level clinical Skills) study. *Hippokratia*. 2013; 17(1): 34-37.
15. Barros MNDS, Silva MCA Oliveira Neto NR, Escarião AG, Albuquerque ALT. Nova metodologia de Ensino do ECG: Desmistificando a Teoria na Prática – Ensino Prático do ECG. *Rev. bras. educ. med*. 2016; 40(4): 751-756.
16. Hoyle RJ, Walker KJ, Thomson G, Bailey M.. Accuracy of electrocardiogram interpretation improves with emergency medicine training. *Emerg Med Australas*. 2007; 19(2): 143-50.
17. Hamam AH, AlNofaiey YH, AlAlayani AM. Adequacy of Electrocardiogram Reading and Interpretation Among Emergency Medicine Residents. *Am R J Emergd Int Crit care*. 2000; 32(5): 315-9.

# CIRURGIA ABERTA *VERSUS* REPARO ENDOVASCULAR NOS ANEURISMAS DE AORTA ABDOMINAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

*OPEN CIRGURY VERSUS ENDOVASCULAR REPAIR FOR  
ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM: A SYSTEMATIC REVIEW*

---

*João Pedro Nascimento Carvalho<sup>1</sup>; Luis Claudio de Souza Motta<sup>2</sup>*

---

Descritores: aneurisma da aorta abdominal; procedimentos cirúrgicos vasculares; procedimentos endovasculares

Keywords: abdominal aortic aneurysm; vascular surgical procedures; endovascular procedures

## RESUMO

**Introdução:** O Aneurisma de Aorta Abdominal (AAA) é definido como o alargamento permanente, irreversível e localizado. A causa mais comum é a degeneração da parede pela doença aterosclerótica. **Objetivos:** O objetivo do trabalho foi comparar a técnica do reparo endovascular com a cirurgia convencional no tratamento dos pacientes com aneurisma de aorta abdominal.

**Métodos:** Foi realizada busca na base de dados PubMed, sendo selecionados 49 artigos para serem lidos na íntegra e 24 para a confecção dessa revisão bibliográfica. **Discussão:** O AAA acomete 4% dos homens e 1% das mulheres, sendo mais frequente na faixa etária dos 60 aos 70 anos de idade. Os principais fatores de risco incluem idade avançada, sexo masculino, tabagismo, etnia branca, história familiar. A evolução natural do AAA é o crescimento contínuo culminando com a ruptura<sup>34</sup>, complicação mais frequente com uma alta letalidade. Os principais exames que detectam os aneurismas incluem a ultrassonografia de abdome, que é o mais utilizado, e a angio-TC. O tratamento eletivo é realizado devido ao alto risco de ruptura. O tratamento intervencionista pode ser realizado pela cirurgia aberta convencional ou reparo endovascular (RE). **Conclusão:** O reparo endovascular apresenta inúmeros benefícios a curto prazo, no entanto, no longo prazo apresenta maior risco de reabordagem devido a falhas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) is defined as permanent, irreversible and localized enlargement. The most common cause is the

degeneration of the wall by atherosclerotic disease. **Objectives:** The aim of this study was to compare the technique of endovascular repair with conventional surgery in the treatment of patients with abdominal aortic aneurysm. **Methods:** We searched the PubMed database, selecting 49 articles to be read in their entirety and 24 for the preparation of this bibliographic review. **Discussion:** AAA affects 4% of men and 1% of women, being more frequent in the age group from 60 to 70 years of age. The main risk factors include advanced age, male gender, smoking, white ethnicity, family history. The natural course of AAA is continuous growth culminating with rupture<sup>34</sup>, a more frequent complication with high lethality. The main tests that detect aneurysms include abdominal ultrasound, which is the most commonly used, and CT angiography. Elective treatment is performed because of the high risk of rupture. Interventional treatment can be performed by conventional open surgery or endovascular repair (ER). **Conclusion:** Endovascular repair has many benefits in the short term, however, in the long term it presents a greater risk of re-boarding due to failures.

## INTRODUÇÃO

O termo aneurisma deriva da palavra grega *aneurysma* que significa “ampliação”<sup>1</sup>.

O Aneurisma de Aorta Abdominal (AAA) é definido como o alargamento permanente, irreversível<sup>1</sup> e localizado<sup>2</sup> em pelo menos 50% diâmetro do vaso ou ainda de 3,0cm nos indivíduos adultos<sup>3</sup>.

Pode se desenvolver em qualquer ponto da artéria, mas cerca de 80-85% dos aneurismas se localizam entre as artérias renais e a bifurcação da aorta<sup>3</sup>.

A artéria é constituída de três túnicas: íntima, média e externa<sup>4</sup>.

A túnica interna ou íntima encontra-se forrando o vaso internamente, em contato com o sangue circulante. Na parte mais interna da túnica interna, encontramos o revestimento endotelial dos vasos. O restante da túnica é constituído de tecido conjuntivo frouxo e algumas poucas células musculares. Nas artérias, dividindo a túnica interna e a média, existe uma membrana chamada *limitante elástica interna*. O limite da túnica interna com a luz do vaso, apresenta-se nas lâminas bastante ondulado, devido à contração dos vasos por ocasião da morte do animal.<sup>4</sup>

A túnica Média é formada basicamente por células musculares lisas, envoltas por colágeno e elastina. Nas artérias existe uma membrana separando

a túnica média e a externa (adventícia), a *membrana limitante elástica externa*.<sup>4</sup>

A túnica Adventícia apresenta grande quantidade de fibras colágenas e elásticas. Essas fibras penetram no tecido conjuntivo adjacente, tornando o limite externo do vaso não muito definido.<sup>4</sup>

O AAA geralmente resulta de uma degeneração da túnica média arterial, gerando um aumento lento e contínuo do lúmen do vaso.

A causa mais comum, e dita primária, é a degeneração da parede pela doença aterosclerótica, estando presente em mais de 90% dos casos<sup>1</sup>. Outras causas incluem infecção, necrose cística da túnica média, artrite, trauma, doença do tecido conjuntivo e degeneração anastomótica. O desenvolvimento de AAAs está associado a alterações no tecido conjuntivo da parede da aorta<sup>1</sup>.

Atualmente há um consenso que a interação de múltiplos fatores, e não um único processo, seja responsável pela alteração na camada media da parede da aorta, levando ao aneurisma.

## **OBJETIVOS**

O objetivo geral do presente trabalho foi comparar os benefícios ou não da técnica do reparo endovascular com a cirurgia convencional no tratamento dos pacientes com aneurisma de aorta abdominal. Os objetivos específicos são: 1) Apresentar a fisiopatologia e gravidade do aneurisma de aorta abdominal; 2) Revisar, segundo a literatura científica, as principais indicações e/ou contra indicações das técnicas de reparo endovascular e cirurgia aberta em pacientes com aneurisma de aorta abdominal. 3) comparar os benefícios da técnica de reparo endovascular com a cirurgia convencional em pacientes com aneurisma de aorta abdominal.

## **MÉTODOS**

Foi realizada busca na base de dados PubMed com os seguintes descritores “aortic abdominal aneurysm”, “surgery”, “terapy”, “mortality” e “economics”. Foram colocados filtros para artigos dos últimos 10 anos, revisão bibliográfica ou ensaio clínico randomizado, somente com estudos feitos com humanos. Foram encontrados 2784 artigos, sendo excluídos aqueles que tratavam de ruptura de aorta abdominal. Destes, foram selecionados 49 artigos que foram lidos na íntegra, sendo escolhidos 24 para a confecção dessa revisão bibliográfica.

## **DISCUSSÃO**

### **Epidemiologia**

Os AAA são comuns<sup>1</sup>. Desde 1970 observou-se um aumento significativo na incidência e isto se deve ao envelhecimento da população e ao uso mais frequente da modalidade<sup>1</sup>. O AAA acomete 4% dos homens e 1% das mulheres<sup>2</sup>, sendo mais frequente na faixa etária dos 60 aos 70 anos de idade<sup>5</sup>. No Brasil estima-se uma prevalência entre 1,8- 3% em pacientes com 50 anos ou mais e entre 4,3-8% naqueles com mais de 60 anos.

### **Fatores de Risco**

Vários fatores de risco foram identificados como contribuintes no desenvolvimento do AAA, sendo os principais: idade avançada, sexo masculino, tabagismo, etnia branca, história familiar. Alguns fatores também contribuem para o surgimento do AAA: aterosclerose, doença arterial periférica, estenose de carótida, hipertensão arterial, hérnia inguinal.

Outros fatores parecem proteger o paciente do desenvolvimento do AAA, como é o caso do diabetes mellitus<sup>34</sup>, idade menor que 60 anos, sexo feminino, cessação do tabagismo, controle pressórico adequado, sem história familiar, perda de peso, uso de beta bloqueador e estatinas<sup>3</sup>.

### **História Natural da Doença**

A evolução natural do AAA é o crescimento contínuo culminando com a ruptura<sup>1</sup>, complicação mais frequente com uma alta letalidade, variando em torno de 65 a 85%<sup>2</sup>. A maioria dos pacientes desconhece o aneurisma até a ruptura deste<sup>1</sup>. Cerca de 15 mil óbitos são causados por AAAs rotos a cada ano, tornando essa a 13ª causa de morte, nos EUA<sup>3</sup>. A taxa de crescimento do aneurisma varia conforme seu tamanho, sendo mais rápida naqueles maiores que 5 cm<sup>1</sup>.

### **Manifestações Clínicas**

A maioria dos AAA é assintomática<sup>3</sup>, sendo geralmente detectados por exame físico de rotina, com a palpação de massa abdominal pulsátil<sup>1</sup> ou de forma ocasional em exames de diagnóstico por imagem realizados com outros objetivos ou através de métodos de rastreamento na população mais idosa<sup>6</sup>. A ruptura pode ser o seu sintoma inicial, sendo um sinal que apresenta alta mortalidade quando não tratada adequadamente<sup>1</sup>.

### **Diagnóstico**

De acordo com dados da literatura, o diagnóstico é feito em 1,3% dos homens entre 45-54 anos e 12,5% nos homens com idade maior que 75 anos<sup>7</sup>. Em mulheres os números são de 0% e 5%, respectivamente<sup>7</sup>. Os principais exames que detectam os aneurismas incluem a ultrassonografia de abdome, que é o mais utilizado, e a angio-TC que apresenta a maior acurácia<sup>1</sup>. O número de diagnósticos vem aumentando recentemente, principalmente em idosos<sup>7</sup>. A aterteriografia é um exame importante para a avaliação pré-operatória ao fornecer ao cirurgião informações precisas sobre a doença arterial<sup>34</sup>. O método preferível para a triagem é o ultrassom<sup>1</sup>.

### **Tratamento**

O tratamento conservador é indicado nos casos precoces, quando o risco de ruptura é relativamente baixo<sup>1</sup>, ou seja, naqueles com diâmetro pequeno sem outros fatores de risco para ruptura<sup>34</sup>. Isso pode ser feito com modificações dos fatores de risco, incluindo cessação do tabagismo, controle da pressão arterial e redução nos níveis de colesterol, triglicerídeos e das lipoproteínas<sup>34</sup>. Estudos recentes mostraram bons resultados em pacientes que utilizaram antiinflamatórios não esteroidais (AINES), inibidores da metaloproteinases da matriz (MMP) e doxíciclina<sup>34</sup>.

O tratamento eletivo é realizado devido ao alto risco de ruptura<sup>8,5</sup>. É recomendado quando o tamanho do AAA atinge entre 5 e 5,5 cm de diâmetro<sup>9</sup>, quando ocorre um crescimento de 0,5 a 1 cm por ano<sup>3,8</sup> ou ainda quando são sintomáticos<sup>1</sup>.

Todo ano cerca de 40.000 pacientes são submetidos a cirurgia eletiva para reparo de AAA nos EUA, resultando em cerca de 1.200 mortes perioperatorias, ficando atrás somente da colectomia como cirurgia com maior mortalidade perioperatoria<sup>10</sup>.

O tratamento intervencionista pode ser realizado pela cirurgia aberta convencional ou reparo endovascular (RE)<sup>11,7, 8,2</sup>.

Atualmente o RE representa a primeira linha de tratamento no reparo do AAA<sup>12,1</sup>.

### **Cirurgia Aberta**

Por mais de 50 anos, os AAA foram eletivamente tratados com reparo cirúrgico aberto, uma cirurgia de grande porte<sup>7</sup>.

Este tratamento cirúrgico convencional exige uma laparotomia e

substituição da aorta abdominal por uma prótese, com clampeamento da aorta por pelo menos 30 minutos. Com o tratamento endovascular a laparotomia é evitada. Está associada a uma maior mortalidade perioperatória, principalmente nos primeiros 30 dias<sup>9</sup>. Além disso pode ser contraindicada em certas comorbidades ou em pacientes com idades avançadas<sup>9</sup>, o que limita o alcance da técnica para esses pacientes.

No paciente jovem, por ainda apresentar um longo tempo de vida, há uma preferência pela utilização da cirurgia convencional, por esta apresentar uma alta durabilidade<sup>14</sup>.

Cerca de 20% dos pacientes que são submetidos a cirurgia aberta apresentam redução na função renal pós operatória<sup>12</sup>.

### **Reparo Endovascular**

Devido à alta mortalidade associada com ruptura, à morte intraoperatória, à morbidade e comorbidades dos pacientes, pesquisas foram realizadas na procura de alternativas para o procedimento aberto clássico. Parodi & Palmaz foram os primeiros a relatarem o uso de técnica endovascular em 1991<sup>14,15,10,5</sup>. O reparo endovascular tem sido muito utilizado como alternativa<sup>1,4</sup>, mudando radicalmente o manejo do AAA<sup>16,6,17</sup>. Cerca de 32-74% dos reparos realizados no mundo atualmente são pela via RE<sup>3, 14,18,17</sup>.

Esse procedimento baseia-se em duas pequenas incisões que expõem a artéria femoral por onde é introduzida, através de cateteres e fio guia, uma prótese no segmento aneurismático da aorta<sup>1</sup>.

Inicialmente o reparo endovascular era reservado para pacientes que apresentavam um baixo *performance status*, sendo as indicações expandidas com o passar do tempo<sup>7</sup>. Desde então, essa opção de tratamento obteve ampla aceitação por ser uma alternativa menos invasiva e com potencial para reduzir a morbidade perioperatória, a mortalidade e o tempo de recuperação, principalmente em pacientes com alto risco cirúrgico para cirurgia clássica. Apresenta uma sobrevida e diminuição na mortalidade a curto prazo<sup>16,19,8,6,2,9,15,17,20,10,12,5,21,13</sup>, chegando a apresentar uma redução de até três vezes<sup>14</sup>, principalmente nos primeiros três meses<sup>22</sup>. A longo prazo, entre um e dois anos, os números são similares quando comparados aos da cirurgia convencional<sup>22,14,16,2,9,15,17,20,10,12,5,21,13</sup>. Ainda apresenta vantagem na redução do tempo de hospitalização pela recuperação mais rápida<sup>16</sup>. Além disso, estudos

apontam uma maior necessidade de reabordagem<sup>2,9</sup>, devido a vazamento, migração ou oclusão de prótese<sup>19</sup>. Os números podem chegar a 17% de reabordagem, comparado a 9% com a cirurgia convencional<sup>8</sup>. Apresenta ainda um maior risco de ruptura<sup>18,16,5</sup>.

O RE ainda apresenta dificuldades técnicas que dependem do conhecimento do cirurgião e esbarra em altos custos para sua realização<sup>3,16,8</sup>, ainda que os mais recentes estudos apontem uma redução nos custos gerais com o paciente<sup>19</sup>. Apesar disso nem todo paciente apresenta anatomia favorável para realização do RE<sup>2,15</sup>.

Por essa constante controvérsia acerca da escolha do tratamento, outros marcadores, como a qualidade de vida a longo, são utilizados para a escolha do tipo de reparo no AAA<sup>22</sup>.

De acordo com dados recentes da literatura, os pacientes de alto risco se beneficiam do TE, ao passo que, em pacientes de baixo risco, ambas as técnicas têm resultados similares. Atualmente há serias dúvidas quanto a durabilidade, ao índice de complicações em médio e longo prazo, à necessidade de reintervenção e aos custos do reparo endovascular, preocupações que ganham importância à medida que, cada vez mais pacientes jovens com elevada expectativa de vida, se mostram candidatos ao tratamento do AAA.

Em pacientes de algo risco, o uso do RE está bem estabelecido, sendo necessária uma maior avaliação em pacientes de alto risco<sup>13</sup>.

Desde a introdução do RE a disfunção renal se tornou uma preocupação<sup>23</sup>. Durante o RE, a disfunção renal é uma preocupação pelo uso de contraste e pela manipulação da aorta justarrenal<sup>23,19</sup>. A nefropatia por contraste é uma importante complicação, sendo a 3<sup>o</sup> causa de insuficiência de insuficiência renal hospitalar<sup>23</sup>. Comparada com a cirurgia convencional, o reparo endovascular por ser menos invasivo, apresenta uma redução no risco de disfunção renal no pós operatório imediato<sup>23</sup>. A longo prazo, a vantagem inicial do reparo endovascular é perdida, podendo ser explicado pela alta taxa de reabordagem e uso de tomografias com contraste no acompanhamento<sup>23,19</sup>. Esse decréscimo é mais relevante em pacientes com insuficiência renal previa<sup>19</sup>. Em geral há um aumento de 10% na creatinina sérica em um ano<sup>12</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Pelo exposto, podemos concluir que apesar dos avanços nas técnicas

cirúrgicas, a cirurgia aberta não pode ser descartada da prática médica, pois apresenta bons resultados a longo prazo, sendo muito útil naquelas pacientes que apresentam uma expectativa de vida alta, fato cada vez mais comum no nosso meio. O reparo endovascular apresenta inúmeros benefícios a curto prazo, desde fatores intra-hospitalares como menos tempo de hospitalização e menos riscos intraoperatorios, como os extra-hospitalares como recuperação mais rápida e retorno a rotina precocemente. Entretanto, no longo prazo apresenta maior risco de reabordagem devido a falhas. Além disso, deve-se estar atento, pois nesses procedimentos intravasculares o uso de contraste, seja na própria cirurgia ou nos exames necessários no pós-operatórios, podem ser prejudiciais nos pacientes que apresentam algum tipo de patologia renal. Por fim, se percebe que é fundamental a avaliação de cada paciente, reservando o RE para os pacientes de alto risco e a cirurgia aberta quando se deseja uma sobrevida aumentada.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimento especial ao meu orientador Luís Claudio pela paciência e determinação. Ao meu irmão, Pedro Alexandre, pelos ensinamentos e ajudas. Pelos profissionais do setor de cirurgia vascular, médicos, residentes, enfermeiros e demais, da Fundação Beneficente Hospital de Cirurgia, em Aracaju/SE, por me receberem tão bem e estimularem em mim o gosto por essa área magnífica. Muito obrigado a todos!

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Townsend CD, Beuchamp RD., Evers BM., Mattox KL. Sabiston: Tratado de Cirurgia, A Base da Prática Cirúrgica Moderna. 18<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Vol I e II.
2. Epstein D, Sculpher MJ, Powell JT, Thompson SG, Brown LC, Greenhalgh RM. Long-term cost-effectiveness analysis of endovascular versus open repair for abdominal aortic aneurysm based on four randomized clinical trials. *BJS* 2014; 101: 623–631
3. Kulig P, Lewandowski K, Ziaja D, Zaniewski M, Kulig J. Endovascular aneurysm repair or open aneurysm repair for the treatment of abdominal aortic aneurysm – the latest update. *Polskiprzegląd chirurgiczny*. 2016, 88, 3, 166–174.
4. Junqueira, L.C.; Carneiro, J. *Biologia Celular e Molecular*. 9<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012, 376p. ISBN-10:85-277-2078-7
5. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM, for the EVAR trial investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial

- 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 2366–74.
6. Coughlin PA, Jackson D, White AS, Bailey MA, Farrow C, Scott DJA, Howell SJ. Meta-analysis of prospective trials determining the short- and mid-term effect of elective open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms on quality of life. *British Journal of Surgery* 2013; 100: 448–455.
7. Gnus J, Ferenc S, Dziewiszek M, Rusiecki L, Witkiewicz W. Comparison of Endovascular Aneurysm Repair with Open Repair in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm in Our Own Material in Years 2002–2011. *Adv Clin Exp Med* 2015, 24, 3, 475–479.
8. Burgers LT, Vahl AC, Severens JL, Wiersema AM, Cuypers PWM, Verhagen HJM, W.K. Redekop. Cost-effectiveness of Elective Endovascular Aneurysm Repair Versus Open Surgical Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 1-12.
9. Ferwana M, Hasan R, Alpert MA, Faries P, Dangas G, Gluud C. Open Versus Endovascular Stent Graft Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: Do We Need More Randomized Clinical Trials Belal Firwana. *Angiology*. 2014, Vol. 65(8) 677-682
10. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Matsumura JS, Padberg FT, Kohler TRJ, Kougiass P, Jean-Claude JM, Cikrit DF, Swanson KM, for the OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Long-Term Comparison of Endovascular and Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med* 2012;367:1988-97.
11. Van Beek SC, Vahl A, Wisselink W, Reekers JA, Legemate DA, Balm R, on behalf of the Amsterdam Acute Aneurysm Trial Collaborators. Midterm Re-interventions and Survival After Endovascular Versus Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 49, 661-668.
12. Nguyen BN, Neville RF, Rahbar R, Amdur R, Sidawy AN. Comparison of Outcomes for Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair and Endovascular Repair in Patients With Chronic Renal Insufficiency. *Ann Surg* 2013;258:394–399.
13. Siracuse JJ, Schermerhorn ML, Meltzer AJ, Eslami MH, Kalish JA, Rybin D, Doros G, Farber A and the Vascular Study Group of New England. Comparison of outcomes after endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysms in low-risk patients. *BJS* 2016; 103: 989–994
14. von Meijenfeldt GCI, Ultee KHJ, Eefting D, Hoeks SE, ten Raa S, Rouwet EV, Hendriks JM, Verhagen HJM, Bastos Goncalves FM. Differences in Mortality, Risk Factors, and Complications After Open and Endovascular Repair of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2014; Volume 47 Issue 5 p. 479-486.
15. Khan S, Lombardi JV, Carpenter JP, Trani J, Alexander JB, Caputo FJ, Camden, NJ. Open abdominal aortic aneurysm repair is still necessary in an era of advanced endovascular repair. *J Vasc Surg* 2016;:-:1-5.
16. Al-Jubouri M, Comerota AJ, Thakur S, Aziz F, Wanjiku S, Paolini D, Pigott JP, Lurie F. Reintervention after EVAR and Open Surgical Repair of AAA A 15-Year Experience. *Annals of Surgery* \_ Volume 258, Number 4, October 2013.
17. Kontopodis N, Antoniou SA, Georgakarakos E, Ioannou CV. Endovascular vs

Open Aneurysm Repair in the Young: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endovascular Therapy*. 2015; 1–8

18. Reinecke H, Donas KP. Endovascular or open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Vasa* 2016; 45 (4), 342.

19. Antonello M, Menegolo M, Piazza M, Bonfante L, Grego F, Frigatti P. Outcomes of endovascular aneurysm repair on renal function compared with open repair. *J Vasc Surg* 2013;58:886-93.

20. Lee HG, Clair DG, Ouriel K. Ten-year Comparison of All-Cause Mortality after Endovascular or Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: A Propensity Score Analysis. *World J Surg* 2013; 37:680–687.

21. Menezes FH, Ferrarezi B, de Souza MA, Cosme SL, Molinari GJDP. Results of Open and Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair According to the E-PASS Score. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016;31(1):22-30.

22. de Bruin JL, Groenwold RHH, Baas AF, Brownrigg JR, Prinssen M, Grobbee DE, Blankensteijn JD, for the DREAM Study Group. Quality of life from a randomized trial of open and endovascular repair for abdominal aortic aneurysm. *BJS* 2016; 103: 995–1002.

23. de Bruin JL., Vervloet MG, Buimer, Baas AF, Prinssen M, Blankensteijn JD, for the DREAM Study Group. Renal function 5 years after open and endovascular aortic aneurysm repair from a randomized trial. *British Journal of Surgery* 2013; 100: 1465–1470.

# TRATAMENTO DE SÍFILIS COM CEFTRIAXONA E SUA EFICÁCIA NA PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA.

*TREATMENT OF SYPHILIS WITH CEFTRIAXONE AND ITS EFFICACY IN THE PREVENTION OF CONGENITAL SYPHILIS.*

---

*Luciana Figueiredo Coelho<sup>1</sup>; Cláudia Miguel Coelho<sup>2</sup>*

---

Descritores: Sífilis congênita; Ceftriaxona; Penicilina.  
Key words: Congenital syphilis; Ceftriaxone; Penicillin

## RESUMO

**Introdução:** A sífilis congênita é uma patologia que ocorre através da transmissão hematogênica do *Treponema pallidum* da mãe para o concepto durante a gestação e parto. A sífilis congênita pode ser classificada em neonatal e pós-natal, apresentando diferentes manifestações clínicas e esquemas de tratamento. O tratamento eficaz na erradicação do treponema baseia-se na utilização de penicilina nas suas três apresentações: benzatina, procaína e cristalina, com suas indicações baseadas nas manifestações clínicas da criança e no tratamento realizado pela mãe. Em casos de indisponibilidade ao tratamento penicilínico ou a alergia a seus componentes, a opção terapêutica muitas vezes utilizada é a ceftriaxona. Além disso, esta tem sido muito utilizada em coinfeção sífilis e HIV e em pacientes imunoincompetentes, uma vez que possui a capacidade de penetrar o Sistema Nervoso Central, se mostrando eficaz no tratamento da neurosífilis. **Objetivo:** Esse estudo objetiva analisar trabalhos que comparem a eficácia da ceftriaxona e da penicilina no tratamento da sífilis em diferentes grupos populacionais e analisar a utilização da ceftriaxona como alternativa ao tratamento da sífilis materna e sua profilaxia na transmissão placentária e, por conseguinte na sífilis congênita. **Métodos:** A metodologia aplicada se enquadra em uma revisão sistemática especializada de trabalhos publicados nas plataformas Pubmed, Cochrane Library, SciELO, Lilacs e Google Acadêmico **Resultados:** A ceftriaxona tem se mostrado uma alternativa

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

<sup>2</sup> Professora do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO  
tccmed@unifeso.edu.br

interessante ao tratamento da sífilis em casos de indisponibilidade ou alergia à penicilina. No entanto ainda se faz necessários novos estudos para aventar sua substituição.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Congenital syphilis is a pathology that occurs through the hematogenous transmission of *Treponema pallidum* from the mother to the concept during pregnancy and childbirth. Congenital syphilis can be classified as neonatal and postnatal, presenting different clinical manifestations and treatment regimens. The effective treatment in the eradication of treponema is based on the use of penicillin in its three presentations: benzathine, procaine and crystalline, with its indications based on the clinical manifestations of the child and the treatment performed by the mother. In cases of non-availability to penicillinic treatment or allergy to its components, the therapeutic option often used is ceftriaxone. In addition, it has been widely used in syphilis and HIV coinfection and in immuno-incompetent patients, since it has the capacity to penetrate the Central Nervous System and is effective in the treatment of neurosyphilis.

**Objective:** This study aims to analyze studies comparing the efficacy of ceftriaxone and penicillin in the treatment of syphilis in different population groups and to analyze the use of ceftriaxone as an alternative to the treatment of maternal syphilis and its prophylaxis in placental transmission and, consequently, in congenital syphilis . **Results:** Ceftriaxone has been shown to be an interesting alternative to the treatment of syphilis in cases of non-availability or allergy to penicillin. **Methods:** The methodology applied is based on a specialized systematic review of works published in the platforms Pubmed, Cochrane Library, SciELO, Lilacs and Google Scholar. However, new studies are still needed to promote its substitution

## **INTRODUÇÃO**

A sífilis é uma patologia causada por uma bactéria, o *Treponema pallidum*, a qual é transmitida por via sexual ou disseminação hematogênica, através de via transplacentária por gestante infectada.

A transmissão placentária pode ocorrer nos diversos estágios da doença, acometendo entre 50 a 100% dos casos em sífilis primária ou secundária. Esta alta transmissão relaciona-se ao grau elevado de treponemas circulantes. Nos

estágios da sífilis latente precoce, a transmissão ocorre em 40 a 80 %, enquanto que na fase latente tardia as cifras estão entre 10 e 30 %<sup>1, 2</sup>.

A patologia é caracterizada por sífilis congênita precoce, quando acomete até os 2 anos de idade, e em sífilis tardia, que ocorre após os 2 anos de idade<sup>1, 2, 3</sup>.

A sífilis precoce geralmente é assintomática, porém algumas complicações perinatais podem ocorrer, como prematuridade, recém-nascido com baixo peso, restrição do crescimento intrauterino, leucopenia ou leucocitose, osteocondrite, periostite, lesões cutâneas, sofrimento respiratório, hepatomegalia, esplenomegalia.<sup>1, 3</sup>

Em 40% dos casos de sífilis congênita, ocorre progressão para abortamento espontâneo, natimortos e casos de óbitos neonatais<sup>1</sup>.

Quando confirmada a infecção neonatal ou há provável infecção deve-se indicar a terapia medicamentosa. O tratamento de escolha baseia-se no penicilínico, podendo empregar penicilina benzatina, procaína e em casos confirmados de lues, a penicilina cristalina<sup>4,5</sup>.

Algumas drogas como ampicilina e ceftriaxona foram aventadas como um tratamento alternativo em casos de indisponibilidade ao tratamento penicilínico<sup>4,5</sup>. Estas drogas são utilizadas como forma alternativa de tratamento, em gestantes que possuem alergia à penicilina ou em situações onde esta não se encontra disponível. Alguns estudos sugerem tratamento efetivo com ceftriaxona em gestante e sua não transmissão neonatal<sup>6</sup>.

Este estudo visa revisar diversos trabalhos que aventam o uso de ceftriaxona para o tratamento da sífilis e avaliar sua eficácia na profilaxia da sífilis congênita, comparando a ceftriaxona ao tratamento de eleição, o penicilínico.

## **OBJETIVOS**

### **2.1- Objetivos primários**

Compreender a eficácia do tratamento de sífilis com Ceftriaxona.

Compreender o prejuízo da indisponibilidade de penicilina G cristalina, procaína e benzatina.

Reconhecer a importância da ceftriaxona no tratamento de pacientes imunoincompetentes, sobretudo HIV positivos.

### **2.2- Objetivos secundários**

Compreender os desafios da erradicação da sífilis congênita.

Avaliar os antecedentes epidemiológicos da gestante bem como o diagnóstico de sífilis na gestação e seu tratamento.

## **MÉTODOS**

Para a realização deste trabalho foram realizadas coletas e análises de artigos em bases de dados PubMed, Cochrane Library, SciELO e Google Acadêmico, que abordam a utilização de ceftriaxona no tratamento da sífilis. Utilizou-se os seguintes descritores para seu progressimento: Ceftriaxona; Sífilis congênita, Penicilina. Encontrou-se 5869 artigos disponíveis. Foram selecionados apenas artigos com textos completos. Além disso, foram excluídos artigos com mais de 20 anos de publicação, em idiomas diferentes de inglês, português e espanhol. Por fim, foram eliminados os artigos que não abordavam as evidências da temática a ser trabalhada, chegando a uma amostra final de 24 artigos.

## **DISCUSSÃO**

Sabe-se que o tratamento penicilínico é o de eleição para a sífilis nos mais diversos grupos de indivíduos. No entanto, em situações como alergias à penicilina ou na sua indisponibilidade, opções têm sido aventadas como alternativas terapêuticas. Inicialmente, recomenda-se uma dessensibilização do indivíduo à penicilina para posteriormente realizar o tratamento penicilínico. Em situações onde não se realiza a dessensibilização da alergia, alguns medicamentos são indicados, como a eritromicina, azitromicina e ceftriaxona <sup>6</sup>.

Um estudo realizado na China, na cidade de Juangsu, na China, avaliou a utilização de ceftriaxone e de penicilina G benzatina no tratamento da sífilis. Esse estudo avaliou grupos populacionais, como adultos imunocompetentes e indivíduos não gestantes que possuem sífilis primária. A penicilina benzatina é considerado o tratamento inicial para a sífilis primária, entretanto alguns indivíduos apresentam alergia aos seus componentes. Além disso, é entendido que a penicilina G benzatina não é eficaz no tratamento da neurosífilis. Em contrapartida, a Ceftriaxona consegue penetrar o sistema nervoso central e em outros estudos mostrou-se eficaz no tratamento da sífilis primária, secundária em indivíduos imunoincompetentes, como aqueles infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Esse estudo avaliou 340 pacientes diagnosticados com sífilis primária. Dentre estes, 39 indivíduos foram eliminados

da análise por apresentarem alergia à penicilina ou ao ceftriaxona, sendo então tratados com doxiciclina. Outros 301 indivíduos foram divididos em 151 tratados com penicilina benzatina e 150 tratados com ceftriaxona. Dos indivíduos tratados com penicilina, 33 foram eliminados da análise por perderem a evolução do estudo ou por apresentarem níveis iniciais negativos de RPR. Em relação ao grupo tratado com ceftriaxona, 38 indivíduos também não entraram na análise pelas mesmas razões apresentadas naqueles eliminados do grupo de tratamento penicilínico. O tratamento com ceftriaxone foi realizado por 10 dias, enquanto o penicilínico foi realizado por 2 semanas e se comparou os títulos não treponêmicos. Um acompanhamento dos títulos foi feito por 6 meses e um ano após o tratamento. A conclusão obtida foi uma igualdade de eficácia medicamentosa entre penicilina e ceftriaxona, no tratamento da sífilis em pacientes imunocompetentes, não grávidos que possuam sífilis primária <sup>7</sup>.

Seguindo a mesma linha de investigação, outro trabalho buscou comparar a eficácia medicamentosa entre penicilina e ceftriaxone através da análise de diversos estudos clínicos randomizados controlados. Dois pesquisadores fizeram buscas independentes e encontraram 969 artigos potenciais, destes apenas 80 foram considerados potenciais estudos a serem incluídos. Por fim, 73 foram excluídos e somente 7 foram considerados elegíveis ao trabalho. Três destes, acompanharam a resposta aos tratamentos com ceftriaxona e penicilina 3 e 6 meses depois, não apresentando diferenças. Cinco meta-análises acompanharam após 12 meses de tratamento, demonstrando não apresentar diferenças significativas entre os tratamentos. Além disso, não foi observado discordância em relação às diferentes doses de ceftriaxone, como também não foram observados efeitos adversos. Por fim, o estudo sugere que novas pesquisas duplo-cego sejam realizados para, assim, poder substituir com segurança a penicilina pelo ceftriaxone <sup>8</sup>.

Um estudo clínico randomizado controlado, feito pelas Universidade de Frankfurt e Universidade de Munich, analisou 28 pacientes com sífilis, sendo que 9 apresentavam sífilis primária e 19 apresentavam sífilis secundária. Metade dos pacientes analisados recebeu o tratamento penicilínico e a outra metade foi medicada com ceftriaxona. A pesquisa informa que o ceftriaxona, uma cefalosporina, é bem tolerada pelo organismo e se mostra uma alternativa interessante à penicilina. O ensaio demonstrou que em ambos os grupos os

pacientes responderam à terapia, apresentando pelo menos dois decréscimos nos títulos de VDRL 3 meses após o tratamento. Após 12 meses o IGM que inicialmente se encontrava positivo, negativou-se, com exceção de um paciente que fora tratado com ceftriaxona, porém foi reinfectado. O estudo concluiu então, que a ceftriaxona é apropriada ao tratamento de sífilis primária e secundária e apresenta o conforto de um menor tempo de tratamento <sup>9</sup>.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) afirma que o ceftriaxona é eficaz contra o *Treponema pallidum* in vitro, apresentando efetividade clínica. Porém, ainda não existe um consenso quanto à sua posologia. Para obter melhores dados quanto à utilização de ceftriaxona nas diversas regiões dos Estados Unidos, realizou-se uma pesquisa com os profissionais médicos participantes do EIN (Sociedade de Doenças Infecciosas da América de Rede de Infecções Emergentes), um programa da CDC. Os participantes foram questionados quanto à indicação da ceftriaxona para tratamento de sífilis aos seus pacientes, em qual estágio da doença indicavam e qual a dosagem e via de administração aplicada. 444 médicos foram questionados, com apenas 70% de adesão à pesquisa. Destes, 19% utilizaram ceftriaxona em pacientes HIV positivos, 4% usaram na sífilis primária. Nestes pacientes a dose administrada foi 2 gramas intravenosa ou intramuscular com duração de 2 a 10 dias, sendo a alergia penicilínica o motivo citado. 6% usaram na sífilis secundária, com dosagem variando entre 1 a 2 gramas intravenosa ou intramuscular, de uma a duas vezes por dia durante 3 a 21 dias. A causa da escolha pelo ceftriaxone se deveu à gestantes possuidoras de alergia penicilínica, sendo relatada uma falha clínica em paciente não gestante. 13% relataram uso na sífilis latente precoce, com doses de 1 a 2 gramas, por via intravenosa uma vez ao dia entre 10 a 21 dias. A razão dada para seu uso foi a alergia à penicilina e apresentaram 5 falhas terapêuticas. A pesquisa concluiu que muitos dos profissionais entrevistados indicaram a ceftriaxona como alternativa medicamentosa, no entanto, estes profissionais são especialistas em infectologia e esta indicação pode ser superestimada dentre a população médica. Entretanto, é salientado que este medicamento pode ser uma alternativa justificada para o tratamento da sífilis. Além disso reforça a necessidade de novos estudos, sobretudo em gestantes <sup>10</sup>.

Como citado em estudos acima, alguns autores preconizam o uso da

ceftriaxona no tratamento da sífilis em pessoas HIV positivas. Isto se deve ao fato de que neste grupo de pacientes, o *Treponema pallidum* invade o sistema nervoso central (SNC) precocemente. Neste estágio da doença, o tratamento recomendado é a penicilina benzatina, que como frisado em estudos acima, não penetra no SNC, impossibilitando o tratamento da neurosífilis. A ceftriaxone por sua vez, penetra a barreira hematoencefálica e inativa o *Treponema pallidum*<sup>11,12</sup>.

Uma publicação da Clinical Infectious Diseases, relatou um ensaio clínico randomizado comparando prospectivamente o efeito da ceftriaxona e da penicilina em pacientes HIV positivos no tratamento da neurosífilis. Este ensaio continha 36 participantes, 18 foram tratados com ceftriaxone e outros 18 com penicilina. A conclusão apresentada foi que a penicilina em altas doses possui eficácia clínica, porém não deve ser utilizada em pacientes com sífilis tardia ou com história prévia de neurosífilis. Além disso, afirma que a ceftriaxona possa ser uma alternativa interessante ao tratamento da neurosífilis em pessoas infectadas pelo HIV, porém não deva ser preconizado como tratamento de eleição<sup>12</sup>.

Ainda se tratando da coinfeção sífilis e HIV, um estudo retrospectivo observacional foi realizado no Hospital Escola de doenças tropicais e infecciosas de Montpellier, na França. Este, avaliou pacientes diagnosticados com sífilis primária, secundária ou latente precoce, entre outubro de 1993 e dezembro de 2007. Este estudo avaliou se o paciente apresentava infecção pelo HIV, qual medicamento escolhido para o tratamento entre ceftriaxona, penicilina benzatina e doxicilina, assim como suas posologias. O estudo analisou se o paciente apresentou queda nos valores do VDRL, definindo como uma resposta sorológica positiva a uma queda do VDRL igual a 1 :4, enquanto que recidiva foi estabelecido com um aumento de 4 vezes ou um VDRL maior que 1:4. 44,8% dos pacientes foram tratados com penicilina benzatina IM, 42,2% tratados com ceftriaxone IV e 12,9% tratados com Doxiciclina. Observou-se que o ceftriaxona foi mais utilizado em casos com acometimento neurológico, oftalmológico ou quando o paciente apresentava diversos sintomas de sífilis secundária. A conclusão obtida pelo estudo foi que a doxiciclina e a ceftriaxona são alternativas eficazes no tratamento da sífilis primária, sobretudo em relação à coinfeção HIV e sífilis, onde essas alternativas medicamentosas se mostraram adequadas<sup>13</sup>.

Um estudo realizado no Brasil, demonstra a importância do tratamento penicilínico, considerando a penicilina o único medicamento comprovadamente eficaz no tratamento materno e na transmissão vertical. Além disso, demonstra que há uma insuficiência na distribuição de penicilina no Brasil e refere a Ceftriaxona como opção terapêutica. Preconiza seu tratamento por dez dias e aconselha posterior acompanhamento sorológico, clínico e nova coleta para avaliação do líquido céfalo-raquidiano (LCR). A importância de novos estudos que demonstrem eficácia de outros medicamentos no tratamento da sífilis e sua eficácia na transmissão perinatal é elencada, justificando-se a partir de possíveis consequências futuras na vida de um neonato decorrentes de um tratamento ineficaz <sup>14</sup>.

A sífilis congênita é considerada uma patologia evitável, o qual um pré-natal adequado com realização de teste não treponêmico como o VDRL no primeiro e terceiro trimestre e no trabalho de parto, e posterior tratamento dessas gestantes, se fazem suficientes para evitar a transmissão fetal. No Brasil, no ano de 2013, 92,7% dos casos de sífilis congênita foram de sífilis congênita recente, 3,4% evoluíram para abortamento e 3,9% em natimortos. Em relação ao diagnóstico, 18,5% das mães não tiveram acompanhamento pré-natal, 74,8% das mães realizaram ao menos uma consulta de pré-natal. Destas últimas, 58,7% foram diagnosticadas durante o acompanhamento pré-natal, 27,8% no trabalho de parto e 9,4% após o parto. Em relação ao tratamento, 12,5% não receberam tratamento, 5,3% foram adequadamente tratadas e 71,5% foram inadequadamente tratadas <sup>15</sup>.

Na Universidade de Chicago foi feita uma revisão sobre as diretrizes de acompanhamento e tratamento da sífilis congênita. A revisão refere que a transmissão placentária tem relação com o estágio de sífilis apresentado pela mãe. Na fase de sífilis primária e secundária, a transmissão ocorre em cerca de 60 a 100%, na sífilis latente precoce em 40 a 83% e na sífilis tardia abaixo de 10%. A sífilis congênita é dividida em precoce e tardia de acordo com o momento de surgimento de manifestações. Quando estas surgem antes de 2 anos de idade, a sífilis é considerada precoce. Após 2 anos, é considerada tardia. O diagnóstico muitas vezes é feito baseado na sorologia apresentada pela mãe, ou mesmo quando o neonato apresenta sintomas sugestivos. Deve-se então realizar um teste não treponêmico, associado à uma microscopia em campo

escuro ou imunofluorescência. Outros exames como reação da cadeia de polimerase podem ser feitos no líquido amniótico, líquido cérebro-espinhal. No entanto, estes testes apresentam elevados custos. O estudo avança que a Diretriz da Academia Americana de Pediatria e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças preconizam para todos recém-nascidos de mães que foram inadequadamente tratadas ou que apresentem sintomas, a realização de hemograma, VDRL, coleta de LCR. Exames oftalmológico, radiografia de osso longos, testes de função hepática podem ser exames adicionais que auxiliam o diagnóstico. Para o tratamento da sífilis congênita, preconiza-se a penicilina G, por esta ser efetiva na eliminação do treponema e apresentar poucos efeitos colaterais. O Tratamento pode ser realizado pela penicilina G cristalina por via intravenosa e pela penicilina G procaína por via intramuscular. Esta última possui pequena concentração no líquido cérebro-espinhal. Entretanto, este estudo afirma que ela possa ser utilizada para o tratamento da neurosífilis nos estágios iniciais da sífilis congênita. Após os dois anos de idade, o tratamento sugerido para a sífilis congênita baseia-se na penicilina G cristalina. Sugere também, que crianças que apresentem alergia penicilínica seja inicialmente dessensibilizada para posterior tratamento <sup>16</sup>.

Em um trabalho feito na China, tratou-se a sífilis em gestantes utilizando a ceftriaxona e objetivou-se avaliar sua eficácia curativa. O tratamento baseou-se na fase clínica da doença. Em gestantes com sífilis primária foi empregado Ceftriaxona 250 mg intramuscular por 7 dias, até 28 semanas de gestação. Em pacientes com sífilis secundária, usou-se Ceftriaxona 250 mg intramuscular por 10 dias, antes de 28 semanas. Após o nascimento, os neonatos destas gestantes foram acompanhados, sendo que nenhum apresentou manifestações clínicas de sífilis congênita e nem desenvolveram nos 2 anos subsequentes. Neste estudo o número de indivíduos participantes foi modesto, com apenas 11 gestantes. Por tudo isso, o estudo não pode concluir a eficácia da Ceftriaxona como tratamento da sífilis, porém devido aos resultados satisfatórios, sugere sua utilização como forma alternativa em casos de alergia e indisponibilidade <sup>6</sup>.

Na cidade de Belo Horizonte foi realizado um estudo transversal em um centro de referência, entre março de 2012 e abril de 2013. Durante esse período, foram coletados dados quanto ao número de mulheres grávidas com sífilis diagnosticadas e tratadas neste centro de referência. 31 pacientes com sífilis foram

analisados, destas 4 gestantes se infectaram durante a gravidez, 8 pacientes apresentavam infecção latente e em 19 mulheres não foi possível definir quando a infecção materna ocorreu. 23 mulheres foram tratadas com penicilina benzatina durante a gestação, 17 receberam a dose proposta, 5 foram tratadas ao menos 30 dias antes do parto e 14 de 18 tiveram diminuição dos títulos de VDRL. Dentre os filhos dessas mulheres, dois apresentaram prematuridade e alterações físicas, apenas um apresentou hepatomegalia. Em 13 crianças foram relatadas alterações sanguíneas e em uma, alterações na radiografia de ossos longos. Nenhuma criança mostrou alterações no LCR. As 28 crianças foram tratadas para sífilis congênita, algumas com penicilina benzatina e outras com procaína. 3 crianças não receberam tratamento. Das crianças tratadas, apenas 15 negataram os valores de VDRL em duas amostras. Em 50% dos casos, a sífilis congênita pode se apresentar assintomática ao nascimento, por isso é preconizado um acompanhamento sorológico dos valores de VDRL em 1, 3, 6 e 12 meses após o nascimento. A criança só é considerada efetivamente tratada quando apresentar 2 resultados consecutivos negativos. Neste estudo, o percentual de eficácia curativa ficou em aproximadamente 50%, o que os autores justificam através de um não monitoramento contínuo destas crianças ao longo do primeiro ano <sup>17</sup>.

Um trabalho realizado no Japão, relatou dois casos onde gestantes receberam diferentes tratamentos para sífilis. Uma recebeu amoxicilina e probenecida e a outra paciente, recebeu ceftriaxona. A primeira paciente, com 13 semanas de gestação foi diagnosticada com sífilis e apresentava positividade no teste rápido de reação plasmático (RPR), com valores de 1:16. Ela foi tratada com amoxicilina (6g por dia) e probenecida (1 g por dia) durante 14 dias. Seu filho não apresentou ao nascimento nenhum sinal clínico de sífilis congênita, apesar de apresentar no PRP título de 1:1, que se negataram aos 15 meses de vida. A segunda paciente, foi diagnosticada com sífilis com 6 semanas de gestação, apresentando títulos de RPR 1:32. Inicialmente foi medicada com amoxicilina, apresentando reação de Jarisch- Herxheimer algumas horas após o início da medicação. Associou-se então à amoxicilina a probenecida, apresentando muita hiperêmese gravídica. O tratamento então foi modificado para a ceftriaxona intravenosa 2 gramas por dia durante 8 dias, apresentando títulos de RPR de 1:4 após 6 meses da realização do tratamento. Seu filho não

apresentou nenhum sinal de sífilis congênita e valores negativos de RPR. O estudo admite que amoxicilina, pobraecida e ceftriaxona conseguem atuar no líquido cerebrospinal, sendo consideradas boas alternativas ao tratamento da neurosífilis. Em relação à ceftriaxona ainda não há estudos suficientes que comprovem a sua eficácia no tratamento materno e na prevenção da sífilis congênita. Porém, sugere-se que amoxicilina e a ceftriaxona sejam utilizadas como alternativas ao tratamento penicilínico <sup>18</sup>.

## **CONCLUSÃO**

O trabalho apresentado possibilitou demonstrar, a partir da análise de vários artigos de diferentes partes do mundo, algumas das principais utilizações da ceftriaxona e como esta vêm sendo pesquisada como uma alternativa ou mesmo uma substituição à penicilina no tratamento da sífilis em suas diversas apresentações.

O estudo conseguiu abordar algumas de suas principais indicações, configurando alguns grupos populacionais como pessoas HIV positivas, gestantes e neonatos. A ceftriaxona possui uma ação importante no tratamento da neurosífilis, muito presente em pacientes imuno incompetentes, como HIV positivos e neonatos. Ela possui a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, com concentração suficiente para agir no treponema presente no líquido cérebro-espinhal. A penicilina, por sua vez, apesar de ser considerada o medicamento de escolha somente é capaz de tratar neurosífilis nas suas apresentações penicilina procaína e cristalina.

Ainda, foi possível compreender a sífilis congênita como uma patologia que possui um potencial evitável quando o pré-natal e dosagens de VDRL durante o primeiro e terceiro trimestre e no momento do parto são realizadas. O tratamento efetivo da gestante infectada diminui consideravelmente o risco de transmissão transplacentária.

A sífilis congênita causa repercussões importantes na vida da criança. Filhos de mães não tratadas ou inadequadamente tratadas devem fazer um acompanhamento mesmo que se mostrem assintomáticos, uma vez que a sífilis congênita pode ter manifestações sistêmicas ocorrendo precocemente (até os 2 anos de vida) e tardiamente (após os 2 anos de vida). O tratamento da criança é preconizado com penicilina. Estudos randomizados que avaliem a ação da ceftriaxona no tratamento da sífilis congênita necessitam ser realizados para

poder ter sua indicação assegurada.

Por tudo isso, conclui-se que o uso da ceftriaxona no tratamento da sífilis nos mais diversos grupos populacionais (indivíduos imunocompetentes, imunoincompetentes, gestantes e neonatos) pode ser considerada uma alternativa interessante quando não há possibilidade de utilização da penicilina, como casos de alergia e indisponibilidade medicamentosa. Para profilaxia da sífilis congênita, através do tratamento materno, ela se mostrou sugestivamente eficaz. Entretanto, até o momento a ceftriaxona não pode ser aventada como substituto ao tratamento penicilínico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serviço de Vigilância Epidemiológica. Coordenação do Programa Estadual DST/Aids-SP. Coordenadoria de Controle de Doenças - CCD. Secretaria de Estado da Saúde - SES-SP. Sífilis congênita e sífilis na gestação. Rev Saúde Pública. 2008; 42(4): 768-72.
2. De Lorenzi DRS, Madi JM. Sífilis Congênita como indicador de assistência Pré-natal. RBGO. 2001; 23(10): 647-652.
3. Sonda EC, Richter FF, Boschetti G, Casasola MP, Krumel CF, et al. Sífilis Congênita: uma revisão da literatura. Rev Epidemiol Control Infect. 2013; 3(1): 28-30.
4. Guinsburg R, Santos AMN. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. 2010; 1-17.
5. Porvén CP, Lado FLL, Barrón ACO, Aguilar DS. Sífilis: perspectivas terapéuticas actuales. AN. MED. INTERNA (Madrid). 2002; 19(2): 89-95.
6. Zhou P, Gu Z, Xu J, Wang X, Liao K. A Study Evaluating Ceftriaxone as a Treatment Agent for Primary and Secondary Syphilis in Pregnancy. Sex transm dis. 2005; 32(8): 495– 498.
7. Cao Y, Su X, Wang Q, Xue H, Zhu X, et al. A Multicenter Study Evaluating Ceftriaxone and Benzathine Penicillin G as Treatment Agents for Early Syphilis in Jiangsu, China. Clin Infect Dis. 2017; 65(10): 1683-1688.
8. Liang Z, Chen YP, Yang CS, Guo W, Jiang XX, et al. Meta-analysis of ceftriaxone compared with penicillin for the treatment of syphilis. Int J Antimicrob Agents. 2016; 47(1): 6-11.
9. Schöfer H, Vogt HJ, Milbradt R. Ceftriaxone for the treatment primary and secondary syphilis. Chemotherapy. 1989; 35: 140-145.
10. Augenbraun M, Workowski K. Ceftriaxone Therapy for Syphilis: report from the Emerging Infections Network. Clin Infect Dis. 1999; 29(5): 1337-8.
11. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. Am J Med. 1992; 93: 481-488.
12. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson G, et al. A Pilot Study Evaluating Ceftriaxone and Penicillin G as Treatment Agents for Neurosyphilis in

Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(3): 540-4.

13. Psomas KC, Brun M, Causse A, Atoui N, Reynes J, et al. Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis. *Med Mal Infect.* 2012; 42(1): 15-9.

14. Cooper JM, Michelow IC, Wozniak PS, Sánchez PJ. Em tempo: a persistência da sífilis congênita no Brasil - Mais avanços são necessários! *Rev Paul Pediatr.* 2016; 34(3): 251-253.

15. Costa CV, Santos IAB, Silva JM, Barcelos TF, Guerra HS. Sífilis congênita: repercussões e desafios. *ACM arq. catarin. med.* 2017; 46(3): 194-202.

16. Kwak J, Lamprecht C. A review of the guidelines for the evaluation and treatment of congenital syphilis. *Pediatr Ann.* 2015; 44(5): e108-14.

17. Romanelli RMC, Carellos EVM, Souza HC, Paula AT, Rodrigues LV, et al. Management of syphilis in pregnant women and their newborns: is it still a problem? *J bras Doenças Sex Transm.* 2015; 27(1-2): 35-39.

18. Katanami Y, Hashimoto T, Takaya S, Yamamoto K, Kutsuna S, Takeshita N. et al. Amoxicillin and Ceftriaxone as Treatment Alternatives to Penicillin for Maternal Syphilis. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(5): 827-829.

19. Johnson RC, Bey RF, Wolgamot SJ. Comparison of the Activities of Ceftriaxone and Penicillin G Against Experimentally Induced Syphilis in Rabbits. *Antimicrob. agents chemother.* 1982; 21(6): 984-989.

20. Kenyon CR, Osbak K, Tsoumanis A. The Global Epidemiology of Syphilis in the Past Century – A Systematic Review Based on Antenatal Syphilis Prevalence. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(5): e0004711.

21. Korting HC, Walther D, Riethmüller U, Meurer M. Comparative in vitro susceptibility of *treponema pallidum* to Ceftizoxime, Ceftriaxone and Penicillin G. *Chemotherapy.* 1986; 32(4): 352-5.

22. Zhou P, Qian Y, Xu J, Gu Z, Liao K. Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. *Sex Transm Dis.* 2007; 34(7): 472-4.

23. Lee V, Kinghorn Syphilis G. Syphilis: an update. *Clin Med June 2008;* 8(3): 330-3.

24. Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, Pereira MG. et al. Safety of benzathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56463.

# A SÍNDROME DA SOBREPOSIÇÃO ASMA-DPOC ENTIDADE NOSOLÓGICA OU MODISMO SEMÂNTICO?

*THE ASTHMA-COPD OVERLAP SYNDROME NOSOLOGICAL  
ENTITY OR SEMANTIC MODERNITY?*

---

*Cleber Flores Farias<sup>1</sup>; Paulo Cesar de Oliveira<sup>2</sup>*

---

Palavras-chave: Asma; DPOC; Síndrome de sobreposição asma-DPOC;  
Keywords: Asthma; COPD; Overlap syndrome asthma-COPD;

## RESUMO

**Introdução:** Recentemente têm sido publicados estudos com considerações acerca do comportamento clínico e espirométrico de determinados pacientes que sofrem de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e Asma Brônquica (AB), que não permitem uma definição diagnóstica clara, criando dificuldades para definir os limites entre as mesmas. Estes casos estão sendo rotulados como portadores de um fenótipo alternativo que recebe a denominação de “Síndrome de Sobreposição AB-DPOC” ou “Overlap Syndrome BA-COPD”. **Objetivos:** Revisar a literatura científica acerca dos conhecimentos atuais sobre a “Síndrome de Sobreposição AB-DPOC”, com ênfase para as informações sobre fisiopatologia e avaliação funcional respiratória, com o sentido de melhor entender esta nova entidade nosológica descrita. **Metodologia:** Uma revisão bibliográfica foi realizada com base em diferentes bancos de dados, tais como LILACS, SciELO Brasil, MEDLINE e o Portal de Periódicos CAPES, em complemento aos documentos publicados pela GINA e GOLD, acerca dos conhecimentos atuais sobre AB, DPOC e a Síndrome de Sobreposição AB-DPOC. **Conclusão:** A Síndrome de Sobreposição AB-DPOC tem sido descrita como mais um dos múltiplos fenótipos encontrados ao se estudar os portadores da AB e da DPOC. A definição deste fenótipo é importante, pois os pacientes portadores desta Síndrome têm tendência a ter exacerbações mais frequentes e mais graves e uma maior mortalidade. À luz dos conhecimentos científicos atuais não é possível formular conceitos incontestáveis acerca do tema. Mais pesquisas sobre o tema devem ser realizadas para o esclarecimento definitivo.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Recently studies have been published with considerations about the clinical and spirometric behavior of certain patients suffering from Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and bronchial asthma (AB), which do not allow a clear diagnostic definition, creating difficulties to define the limits between the same. These cases are being labeled as having an alternative phenotype that is referred to as "Overlap Syndrome BA-COPD". **Objectives:** To review the scientific literature on current knowledge about "ABCDD Overlap Syndrome", with emphasis on information on pathophysiology and functional respiratory evaluation, with a view to better understand this new nosological entity described. **Methodology:** A bibliographic review was carried out based on different databases, such as LILACS, SciELO Brazil, MEDLINE and the CAPES Journal Portal, in addition to the documents published by GINA and GOLD, about current knowledge about AB, COPD and AB-COPD Overlap Syndrome. **Conclusion:** AB-COPD overlap syndrome has been described as one of the multiple phenotypes found when studying AB and COPD patients. The definition of this phenotype is important, since patients with this syndrome tend to have more frequent and more severe exacerbations and higher mortality. In the light of current scientific knowledge it is not possible to formulate incontestable concepts on the subject. Further research on the subject should be carried out for definitive clarification.

## **ASMA BRÔNQUICA (AB)**

### **1.1 Conceito:**

A AB é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, manifestando-se clinicamente por dispneia, aperto no peito, episódios recorrentes de sibilância e tosse, sendo reversível espontaneamente ou com o uso de medicações. É resultado da interação de fatores ambientais e genéticos e fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas.<sup>1</sup>

A AB é uma enfermidade muito comum e se constitui em um problema mundial de saúde. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem atualmente 300 milhões de asmáticos no mundo, incluindo crianças e adultos. Anualmente ocorrem aproximadamente 350.000 internações por AB no

Brasil, segundo o DATASUS, sendo ela a quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde.

### **1.2 Epidemiologia:**

É estimado que a AB acometa cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, afetando tanto crianças quanto adultos. No Brasil, existem cerca de 20 milhões de asmáticos. Sabe-se que o número mundial de casos aumentou nas últimas décadas, bem como o número de internações hospitalares. Esse fato pode ser devido a elevação da urbanização.<sup>2</sup>

O número de mortes por AB é difícil de ser determinado, principalmente entre adultos e idosos. Foi estimado, que no Brasil morrem cerca de 6 pessoas por dia devido a AB, sendo que 16% foram crianças com idade inferior a 5 anos e 58% de indivíduos com mais de 55 anos. É observado na AB uma influência da predisposição genética, sendo a atopia o principal fator de risco identificado. É visto também que a doença não é comum em indivíduos não atópicos. Há, também, a presença de outros agentes determinantes como os alérgenos, o tabagismo, a poluição atmosférica, o uso de drogas e a obesidade. Postula-se que o aumento dos casos de AB nos últimos anos esteja relacionada a alterações no estilo de vida das pessoas. Como exemplo, a mudança na alimentação, introduzindo na dieta mais alimentos industrializados; a elevação do sedentarismo, tornando as pessoas mais obesas e, com isso, resultando em um maior estado inflamatório do organismo. Com o desenvolvimento industrial as populações se tornaram mais urbanas, convivendo mais em ambientes fechados com o uso de carpetes e ar condicionado, tornando mais suscetível a presença dos alérgenos, que desencadeia a resposta imune da AB.<sup>3</sup>

### **1.3 Fisiopatologia:**

Sabe-se atualmente, que a fisiopatologia da AB está relacionada com uma inflamação crônica das vias aéreas inferiores. A reação inflamatória nos indivíduos apresenta um caráter variável, mas sempre presente, mesmo naqueles assintomáticos. Há um envolvimento da via aérea proximal (traqueia, brônquio e brônquios maiores) e via aérea distal (brônquios menores e bronquíolos), porém os alvéolos não estão envolvidos. Essa resposta inflamatória é resultado de uma hiperresponsividade brônquica que envolve interações com mediadores químicos. Com isso, alterações ambientais, tabagismo, alérgenos, entre outros, permite que haja uma redução do calibre das

vias aéreas. Esta é acompanhada de broncoespasmo, edema da mucosa e a presença de uma maior quantidade de muco.<sup>4</sup>

Atualmente, a teoria mais difundida, é que haja uma perda de equilíbrio imune entre os linfócitos da linhagem T, que é formado por Th1 e Th2. Nestes pacientes, há uma maior quantidade de Th2 em relação ao Th1. O Th2 é o principal envolvido na secreção de citocinas específicas da AB, esta ocorre com: elevação do número de mastócitos; formação de IgE pelos linfócitos B e; agrupamento de eosinófilos nas vias aéreas. A eosinofilia está relacionada principalmente com alterações na arquitetura das vias aéreas dos asmáticos. Os mastócitos são responsáveis pela sinalização imune por meio de receptores de IgE em sua superfície, o que pode determinar a degranulação destas células com liberação de citocinas, que resulta no broncoespasmo.<sup>4</sup> Como estes pacientes possuem brônquios inflamados de forma crônica, caso não seja instituído um tratamento de forma correta, pode ocorrer mudanças em sua arquitetura de forma irreversível, conhecida como remodelamento brônquico. Esta é um resultado de hipertrofia da musculatura lisa, depósito de colágeno na lâmina reticular.<sup>5</sup>

#### **1.4 Quadro Clínico:**

Na história clínica do paciente deve haver a tríade clássica da AB: dispneia, tosse e sibilância e, eventualmente, os pacientes podem referir aperto no peito ou desconforto torácico. Esses sintomas são mais relatados no período noturno e/ou nas primeiras horas do dia. Geralmente é desencadeado por exposição à alérgenos, infecções das vias respiratórias, exercício físico, tabagismo, etc.<sup>6</sup>

Os sintomas da crise asmática podem variar tanto pela sua frequência quanto intensidade. Também sofre influência de acordo com a estação do ano, conhecida com AB sazonal. Esse tipo pode estar relacionado com os alérgenos de cada estação, como o pólen da primavera e a presença dos fungos em períodos mais chuvosos.<sup>4</sup> Nos pacientes que possuem sintomas mais brandos, no período intercrise, o exame físico costuma não apresentar alterações. Entretanto naqueles que possuem uma AB mais severa e de longa data, desenvolvem uma sintomatologia parecida com a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).<sup>4</sup>

Nas crises graves, a tosse pode ser seca ou com presença de muco, o

paciente pode utilizar da musculatura acessória para auxiliar na ventilação, podendo ter uma redução na relação V/Q (ventilação/perfusão), gerando uma hipoxemia importante, que manifesta com cianose de extremidades. Os sibilos podem estar ausentes, sendo um sinal de gravidade, decorrente de uma fadiga respiratória. Estima-se que 10% desses pacientes podem evoluir para o óbito.<sup>6</sup>

### **1.5 Diagnóstico:**

A AB quando presente em sua forma clássica possui um diagnóstico com pouca dificuldade de ser feito baseado na clínica do paciente. Entretanto, como “nem tudo que sibila é asma”, este deve ser confirmado com testes da função pulmonar, permitindo que o diagnóstico seja baseado em dados clínicos e funcionais.<sup>7</sup>

Os exames que podem ser solicitados são os laboratoriais, a radiografia de tórax e as Provas de Função Pulmonar (PFP). Entre os exames laboratoriais deve ser solicitada a contagem de eosinófilos, que quando elevado pode ser indicativo de um estado inflamatório mediado por linfócitos Th2, entretanto, esse quadro também está presente na vasculite de Churg-Strauss. Pode ser feita a dosagem de IgE contra antígenos específicos, permitindo identificar agentes relacionados à atopia, que auxilia além do diagnóstico mas também no tratamento. A radiografia de tórax na AB leve não possui alterações, mas permite afastar condições como a pneumonia, na AB grave ela pode apresentar sinais de hiperinsuflação. As PFP são baseadas na espirometria antes e após o uso de broncodilatadores, em testes provocativos de broncoconstrição e avaliação em série do Pico de Fluxo Espiratório (PFE).<sup>2,7</sup>

A espirometria além de fazer o diagnóstico, permite um acompanhamento da evolução do quadro do paciente. Com ela são avaliados o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1), a Capacidade Vital Forçada (CVF) e a relação VEF1/CVF. O VEF1 pode ser usado para avaliar a gravidade da doença. (1) AB leve: VEF1 > 80% do previsto; (2) AB moderada: VEF1 entre 60-80% do previsto; (3) AB grave < 60% do previsto. O PFE pode ser utilizado ambulatorialmente para gravidade da doença, sendo semelhante ao VEF1. A CVF é a quantidade total de ar que sai dos pulmões após uma inspiração forçada seguida de expiração, sendo normalmente alterada nos indivíduos com AB grave, pela limitação da saída do ar determinada pela broncoconstrição encontrada. A relação VEF1/CVF conhecida como índice de *Tiffenau* está

reduzido na AB, sendo <75% em adultos e <86% crianças.<sup>2,8</sup>

O VEF1 também é útil para realização da prova broncodilatadora, sendo um critério diagnóstico da AB de maior valor. Este é positivo quando há um aumento do VEF1  $\geq 200$  ml e  $\geq 12\%$  do valor pré-broncodilatação ou  $\geq 200$  ml e  $\geq 7\%$  do valor previsto.<sup>2</sup>

É importante ressaltar, que nem sempre a espirometria estará alterada, podendo ser normal nos pacientes com AB leve, nos períodos intercrise. Com isso, pode ser feito um teste provocativo com baixas doses de um agente broncoconstritor por inalação (metacolina, histamina ou carbacol) ou por meio de atividades físicas. O valor é dito positivo quando há uma queda  $\geq 20\%$  no VEF1 com teste provocativo ou  $\geq 10\%$  com atividade física. Por este teste possuir um alto valor de sensibilidade, um valor negativo em pacientes sintomáticos exclui a possibilidade do paciente ter AB.<sup>2</sup>

O médico deve se atentar aos diagnósticos diferenciais da AB, que pode ser insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, traqueomalácia e presença de corpo estranho (comum em crianças). Algumas patologias também podem conter o componente da AB, como a angéite de Churg-Strauss e aspergilose broncopulmonar alérgica.<sup>7</sup>

## **DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)**

### **2.1 Conceito:**

A DPOC é caracterizada por uma limitação do fluxo aéreo geralmente irreversível e progressivo, sendo resultado de uma resposta inflamatório contra gases nocivos, tais como a fumaça da queima de biomassa ou do tabaco, sendo importante assinalar que é uma enfermidade absolutamente prevenível e tratável. Estão incluídas nesta conceituação das entidades nosológicas com algumas características distintas - a bronquite crônica obstrutiva e o enfisema pulmonar. A bronquite crônica pode ser definida como a presença de secreções e tosse com expectoração ao menos por 2 anos consecutivos em 3 meses ao ano. O enfisema pulmonar é definido por alteração anatômica sustentada decorrente destruição e alargamento das paredes bronquiolares e de vias aéreas distais com hiperinsuflação.<sup>9</sup>

### **2.2 Epidemiologia:**

A DPOC atualmente está entre as principais causas de morte no mundo, representando cerca de 5% do total, sendo estimado em 3 milhões de mortes

por ano. Há um acometimento maior dos homens, porém essa diferença tem reduzido nos últimos anos, sendo explicado pelo aumento do número de mulheres tabagistas. A principal etiologia do DPOC é o tabagismo, sendo que aproximadamente 20% dos pacientes que fumam por longa data desenvolvem esta patologia. Também há uma associação com os fumantes passivos. Inclui nos fatores de risco a poluição atmosférica, como o uso de fogões a lenha, presentes em áreas rurais do Brasil; a exposição a minas de carvão e a associação destas com o tabagismo.<sup>10</sup>

### **2.3 Fisiopatologia:**

A DPOC pode se manifestar, via de regra, como uma bronquite obstrutiva típica ou como um enfisema pulmonar padrão. Em ambos a inspiração não apresenta limitações, pois a força gerada é proveniente da musculatura respiratória. Entretanto a expiração necessita da elasticidade pulmonar, que é perdida na DPOC, somado com a resistência encontrada com a redução do lúmen dos brônquios. Esses fatores somados resultam em um aprisionamento do ar nos pulmões, fazendo com que essa patologia seja caracterizada pela hiperinsuflação pulmonar, podendo ser observada em radiografia de tórax. Esses pacientes passam a ter um esforço respiratório maior, necessitando de utilizar a musculatura acessória (esternocleidomastoideo, intercostais e abdominais) para realizar a ventilação.<sup>4,12</sup>

### **2.4 Quadro Clínico:**

Uma das primeiras manifestações é a tosse, principalmente nos pacientes com a bronquite crônica. Esta é acompanhada de expectoração, sendo mais comum pela manhã, mas podendo ocorrer ao longo do dia. A tosse pode estar presente ao longo de anos antes do desenvolvimento da dispneia nesses pacientes, isso pode permitir que seja negligenciado este sintoma, deixando de procurar um atendimento especializado. Com a evolução do quadro surge a dispneia, que inicia aos esforços podendo progredir para uma sintomatologia em repouso, sendo mais grave principalmente em indivíduos sedentários, os quais limitam as suas atividades diárias, dificultando o diagnóstico.<sup>4</sup>

Nos pacientes com bronquite obstrutiva crônica, a ausculta pulmonar mostra a presença de estertores, sibilos e roncos. Nos enfisematosos a ausculta pulmonar revela uma redução do murmúrio vesicular. Na doença mais avançada pode ser possível observar mais estereótipos da doença, no caso do bronquítico

os pacientes ficam cianóticos, devido uma troca gasosa dificultada, gerando uma hipoxemia, que resulta no *cor pulmonale*, causando uma insuficiência ventricular direita, manifestando com uma congestão. Esses pacientes são conhecidos como “blue bloaters” (inchados azuis).<sup>13</sup>

## **2.5 Diagnóstico:**

Como dito anteriormente, o principal sintoma do paciente com DPOC é a tosse. Porém, como a maioria dos casos está relacionado com o tabagismo, os pacientes acreditam que a tosse seja uma consequência de um “pigarro do cigarro”, fazendo com que seja retardado a busca de um atendimento médico. Com o decorrer da doença, surge a dispneia, que é um sintoma incapacitante, e que auxilia no diagnóstico desta patologia.<sup>14</sup> Com base na história do paciente e sua clínica apresentada, o diagnóstico de DPOC é confirmado pela espirometria. Neste, as principais medidas que são avaliadas são o VEF1 e a relação VEF1/CVF (índice de Tiffenau). A DPOC é confirmada quando o VEF1/CVF se manter inferior a 70% após uma prova broncodilatadora. O VEF1 é utilizado para quantificar o grau de obstrução, e serve para avaliar a sua progressão, por isso a necessidade de uma avaliação regular de seu valor. Também é utilizado para uma acompanhar o prognóstico da doença, ou seja, quanto menor o valor do VEF1, maior a chance de exacerbações e risco de hospitalização.<sup>15</sup>

Outro teste é a capacidade de difusão do monóxido de carbono este é o primeiro parâmetro a se alterar na DPOC, portanto o mais sensível. Ele avalia a extensão da superfície alveolar disponível para troca gasosa especialmente naqueles com enfisema. Em pacientes com bronquite e naqueles com asma, não é observado alterações neste exame.<sup>15</sup> A radiografia de tórax é um exame pouco sensível em quadros iniciais da doença, em casos mais avançados é possível observar sinais da bronquite obstrutiva e do enfisema. No primeiro com espessamento brônquico e infiltração em torno dos feixes broncovasculares. O enfisema se apresenta com retificação das hemicúpulas diafragmáticas, hiperinsuflação pulmonar (maior número de costelas visualizadas) e hipertransparência. Entretanto, este exame é útil para afastar outras comorbidades como a pneumonia, pneumotórax e tumorações.<sup>16</sup> A tomografia computadorizada (TC) permite fechar o diagnóstico e avaliar o prognóstico da DPOC enfisematosa com bastante precisão, dada à qualidade deste exame,

podendo diferenciar as áreas de enfisema com o parênquima pulmonar. Entretanto, não é muito utilizado na prática, sendo a preferência para a radiografia simples de tórax por ter uma melhor relação custo-benefício. A TC pode ser utilizada para esclarecer dúvidas deixadas pela radiografia, como massas e abscessos.<sup>17</sup>

### **SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO ASMA-DPOC.**

A AB e a DPOC são doenças das vias aéreas de caráter crônico, inflamatório e obstrutivo, que se distinguem quanto a sua fisiopatologia e terapia. Os médicos em sua maioria conseguem distinguir as duas devido as diferentes apresentações. A asma, geralmente, se inicia na infância sendo relacionada com quadros atópicos. A DPOC se desenvolve tardiamente, após um longo período de exposição a gases nocivos. Entretanto, alguns indivíduos podem ter uma evolução da asma ao longo de anos, levando ao fenômeno do remodelamento das vias aéreas, que gera uma obstrução crônica e progressiva por mecanismos fibrinogênico, podendo estes pacientes terem sintomas das duas doenças, sendo essa condição chamada de Síndrome da Sobreposição Asma e DPOC (ACOS). Estes pacientes são mais suscetíveis a terem exacerbações além de maior mortalidade, porém, tem uma melhor resposta com o uso de corticoides. Estas crises estão relacionadas com infecções das vias aéreas inferiores, sendo importante a sua prevenção para uma melhor qualidade de vida do paciente.<sup>18</sup>

Esta é uma condição pouco estudada, uma vez que os pacientes com asma que fumam geralmente são excluídos dos estudos que envolvem corticosteroides e DPOC, pela dificuldade de separar os sintomas. Sabe-se que esses medicamentos tem uma resposta reduzida nos pacientes que tem asma e fumam.<sup>19</sup>

O diagnóstico da síndrome da sobreposição não há um consenso entre a maioria dos autores, grande parte deles defende que pode ser feito quando a relação  $VEF1/CVF < 0,70$  após uso de broncodilatador; aumento de 15% do VEF1 e maior que 400 ml ou elevação do VEF1 em 12% e maior que 200 ml após uso de broncodilatador.<sup>20</sup>

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

AB e DPOC são duas entidades nosológicas distintas que possuem como ponto de convergência o componente inflamatório crônico que afeta as vias

aéreas do sistema respiratório. Quando elas são combinadas, o termo síndrome de sobreposição se aplica e está incluído nos últimos Consensos Internacionais de Doenças Respiratórias. A síndrome é encontrada em indivíduos com asma e tabagismo presente e que evoluem da obstrução reversível das vias aéreas dos asmáticos mais jovens, para obstrução irreversível dos pacientes mais velhos, apresentando uma redução progressiva da função pulmonar, decorrente do remodelamento das vias aéreas. Por outro lado esta síndrome é encontrada em pacientes com DPOC que exibem inflamação eosinofílica das vias aéreas. Algumas características clínicas e a utilização de critérios diagnósticos bem definidos podem ajudar na diferenciação de indivíduos com a síndrome de sobreposição. A definição deste fenótipo é importante, pois os pacientes portadores desta Síndrome têm tendência a ter DPOC com exacerbações mais frequentes e mais graves e maior mortalidade. À luz dos conhecimentos científicos atuais não é possível formular conceitos definitivos e incontestáveis acerca do tema. Novas pesquisas são necessárias para se identificar com mais precisão estes pacientes e assim definir que cuidados terapêuticos devem ser adotados para o tratamento dos mesmos. Este TCC pretende ser uma contribuição para este necessário esclarecimento

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais por todo apoio durante minha vida acadêmica. Sou grato aos meus professores por todo conhecimento adquirido ao longo da minha formação, contribuindo muito além dos conhecimentos teóricos e práticos.

Ao meu orientador, professor Dr. Paulo Cesar de Oliveira, pelo qual tenho grande apreço, que me incentivou e apoiou nesse trabalho.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Fiterman J, Pereira CAC Diagnóstico e Tratamento da Asma Brônquica. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/diagnostico-e-tratamento-da-asma-bronquica.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/diagnostico-e-tratamento-da-asma-bronquica.pdf)
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. J Bras Pneumol. 2012;38(supl.1):S1
3. Soriano JB, Campos HS . Epidemiology of Asthma Pulmao- RJ 2012;21(2):3-10
4. LONGO, Dan L. et al. Medicina interna de Harrison. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 2 v.

5. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. J. bras. pneumol. 2006, vol.32, suppl.7, pp.S447-S474. ISSN 1806-3713.
6. Silva ECF. Asma brônquica. Revista hospital universitário Pedro Ernesto 2008.
7. Hopkin JM . The Diagnosis of Asthma. Pulmao RJ 2012;21(2):25-32
8. Lopes AJ, Faria AC, Bartholo TP. Definições funcionais de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica Revista. HUPE, Rio de Janeiro, 2013;12(2):41-53.
9. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponível em: <http://goldcopd.org>.
10. Rabahi MF. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios. Pulmao RJ 2013;22(2):4-8.
11. Tarantino AB. Doenças pulmonares. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 806-13.
12. Rodrigo Athanazio. Alberto Cukier ;Fenótipos na DPOC- Pneumologia Paulista Vol. 29, No.3/2016
13. Loivos LP. DPOC - definições e conceitos. Pulmão RJ - Atualizações Temáticas 2009;1(1):34-37
14. Matos F. "Caracterização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) – Definição, Epidemiologia, Diagnóstico e Estadiamento". J Bras Pneumol. 2004;30(5):10-4.).
15. Azevedo KRS. Avaliação Funcional Pulmonar na DPOC. Pulmao RJ 2013;22(2):24-29.
16. Marchiori1 RC, Susin CF, Dal Lago L, et Al. Diagnóstico e tratamento da DPOC exacerbada na emergência. Revista da AMRIGS, Porto Alegre, 54 (2): 214-223, abr.-jun. 2010.
17. Machado DC, Camilo GB, Noronha AJ et al . Diagnóstico Radiológico da DPOC- Pulmão RJ 2013;22(2):45-49.
18. Reis AP & Stirbulov R. Síndrome de sobreposição asma e DPOC -- Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 1. N° 2, 2017.
19. P G Gibson , J L Simpson- The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?- Thorax 2009; 64 i-i Published Online First: 28 Jul 2009. doi: 10.1136/thx.2009.
20. Figueira F, Manuel A, Raposo L. Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica: síndrome de sobreposição asma-DPOC. Revista de Ciências da Saúde da ESSCVP-Vol.8 Março 2016.

# TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO NA INFÂNCIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

*TRAUMATIC BRAIN INJURY IN CHILDHOOD: A LITERATURE  
REVIEW.*

---

*Ana Clara C. Campanati<sup>1</sup>; Andréia de Santana S. Moreira<sup>2</sup>*

---

Descritores: Traumatismos cranioencefálicos; Propensão a acidentes, Crianças.

Keywords: Cranioencephalic trauma; Susceptibility to accidents, Children.

## RESUMO

**Introdução:** O traumatismo cranioencefálico (TCE) resulta de qualquer agressão traumática que acarrete dano anatômico ou comprometimento funcional na criança. Essa condição é considerada uma causa frequente de morbidade e mortalidade na infância. **Objetivos:** O presente trabalho tem por objetivo através de uma revisão bibliográfica discutir os acidentes que ocasionam TCE na infância. **Resultados:** As crianças são mais suscetíveis ao TCE, em parte, devido à grande proporção do crânio em relação ao corpo, espessura do crânio, espaço subaracnóideo amplo e uma relativa fraqueza muscular. **Conclusões:** Existem diversos mecanismos de TCE; em crianças menores de dois anos de idade são devido à queda da própria altura; já na idade escolar predominam os acidentes por práticas esportivas. Outra causa comum de TCE em crianças são o abuso ou maus-tratos, principalmente em crianças abaixo de dois anos de idade.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cranioencephalic trauma (TBI) results from any traumatic aggression that causes anatomical damage or functional impairment in the child. This condition is considered a frequent cause of morbidity and mortality in childhood. **Objectives:** The objective of this work is to review the literature on the accidents that cause TBI in childhood. **Results:** Children are more susceptible to TBI, in part because of the large proportion of the skull to the body, skull thickness, ample subarachnoid space and relative muscle weakness. **Conclusions:** there are several mechanisms of TBI; in children under two years of age are due to the fall of one's height; already in the school age predominate the accidents by sports practices. Another common cause of TBI in children is

abuse or maltreatment, especially in children under two years of age.

## **INTRODUÇÃO**

O traumatismo cranioencefálico constitui um problema de saúde pública, responde por alto índice de internação hospitalar e é uma das principais causas de morte e sequelas em crianças e adolescentes pelo mundo (SANTOS et al., 2010).

O mesmo se conceitua como qualquer agressão causada por força física que acarrete lesão anatômica ou comprometimento funcional do couro cabeludo, crânio, meninges ou encéfalo (BRASIL, 2015).

O TCE é classificado de acordo com os seguintes critérios: segundo o tipo de lesão encefálica, que pode ser focal ou difusa; a integridade meníngea, aberta ou fechada; local da fratura se ocorreu na base ou na extremidade e grau de comprometimento neurológico aplicando a escala de coma de Glasgow, classificação de maior relevância clínica que permite o manejo adequado dessa enfermidade (PEREIRA, OLIVEIRA e LIMA, 2013).

A lesão encefálica definitiva que se estabelece após o TCE é o resultado de mecanismos fisiopatológicos que se iniciam com o acidente e se estendem por dias ou semanas. Esses mecanismos fisiopatológicos são bem particulares a cada tipo de trauma e dependem diretamente de sua etiologia (ANDRADE et al, 2009).

Entre as principais causas de TCE estão os acidentes de via pública (atropelamentos e acidentes automobilísticos, ciclísticos e motociclísticos), as agressões físicas, as quedas e as lesões por arma de fogo (MELO, LEMOS-JÚNIOR e MATOS, 2005).

Os menores de um ano são as principais vítimas, em decorrência de sua fase de desenvolvimento, marcada pela curiosidade e pela dependência do adulto (AMARAL et al., 2009).

Crianças na faixa etária de 0 a 9 anos, ainda estão desenvolvendo habilidades motoras, intelectuais e possuem uma enorme curiosidade com relação ao ambiente, por isso, são mais susceptíveis a se envolverem em acidentes como quedas em virtude da sua imaturidade, sendo indefesas e vulneráveis (ALMEIDA, LIMA E SILVA, 2013).

Nesse contexto, estudos sobre as causas de traumas cranioencefalicos na infância tornam-se essenciais para que os profissionais da saúde que atuam

tanto na atenção básica, como na área hospitalar possam conhecer a realidade destes eventos e possibilitar a elaboração, a implementação e a avaliação de estratégias específicas de prevenção.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo primário:** Realizar uma revisão bibliográfica sobre traumatismo cranioencefálico (TCE) na infância e debater sobre acidentes que podem levar a esse quadro.

**Objetivo secundário:** Discutir os acidentes na infância que levam ao TCE.

## **MÉTODOS**

Empregou-se a pesquisa bibliográfica não sistemática por meio da análise de artigos publicados em revistas científicas, nacionais e internacionais nos últimos 16 anos, relacionados com a temática de traumatismo cranioencefálico na infância. Desses artigos, 24 são em português e 4 em inglês. As bases de indexação de dados utilizadas foram: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Medline/ PubMed (Library of Medicine National, Institutes of Health) e SciELO (Scientific Eletronic Library Online). Os descritores obedeceram às seguintes combinações: traumatismos cranioencefalicos, acidentes por quedas na infância, etiologia do TCE na infância, epidemiologia do TCE e sequelas do TCE. Como critério de inclusão dos descritores, foram considerados os temas: fisiopatologia, etiologia, epidemiologia e sequelas do TCE.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Epidemiologia**

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é definido como qualquer agressão gerada por forças externas capazes de ocasionar lesão anatômica ou comprometimento funcional de estruturas do crânio ou do encéfalo. Pode ser causado pelo impacto de um objeto ou por aceleração e desaceleração rápida da cabeça, gerando movimentos bruscos do tecido encefálico dentro da caixa craniana (MIRANDA et al., 2017).

O trauma cranioencefálico (TCE) continua sendo um dos principais responsáveis pelas elevadas taxas de morte e sequelas em suas vítimas. No Brasil, apesar do número crescente de crianças e adolescentes vítimas de TCE,

ainda existem poucos estudos sobre o tema. As agressões físicas, as quedas e os acidentes com meios de transporte destacam-se como principais causas (MELO, 2014).

Estatísticas apontam os acidentes na infância como importante causa de atendimento emergencial e como responsáveis por altas taxas de mortalidade em países como: França, Bélgica, Áustria, Canadá, Estados Unidos da América, Portugal, México, Coréia e Brasil, em que crianças e adolescentes são frequentemente vítimas de acidentes de trânsito, afogamento, queda, queimadura e intoxicação (MARTINS, 2006).

O grupo de pacientes na faixa pediátrica (crianças e adolescentes) é o segundo grupo mais atingido em alguns estados brasileiros, precedido apenas pelos adultos em idade produtiva (MELO, SILVA & MOREIRA JR, 2004).

O percentual de acidentes entre crianças menores de seis meses de idade, sendo a queda o mais comum, sendo responsável pelo grande número de atendimentos em pronto-socorro e óbitos (PEREIRA et al., 2010; MARTINS e ANDRADE, 2010).

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é o principal determinante de morbidade, incapacidade e mortalidade. O mesmo está associado a uma taxa de mortalidade de 30% a 70%, e a recuperação dos sobreviventes é marcada por sequelas neurológicas graves e por uma qualidade de vida muito prejudicada (OLIVEIRA, IKUTA & REGNER, 2008).

### **Etiologia**

O uso do termo trauma craniano violento é recente e será utilizado no presente artigo de acordo com recomendação feita em abril de 2012 pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos. Entretanto, cabe destacar que podem ser encontrados outros termos na literatura que descrevem a mesma condição, tais como síndrome do bebê sacudido, trauma craniano abusivo, trauma craniano não acidental ou trauma craniano infligido (LOPES, EISENTEIN & WILLIAMS, 2013).

Quanto às causas do trauma, destacam-se três grandes grupos, a saber: Agressões físicas e violência urbana (com ou sem o uso de armas brancas ou de fogo), as quedas (da própria altura ou de uma altura maior) e os acidentes com meios de transporte (incluindo os acidentes automobilísticos, atropelamentos, motociclísticos, ciclísticos e outros transportes não

motorizados) (MELO, 2004).

Em crianças, principalmente até os dois anos de idade, torna-se fundamental averiguar os ditos “traumatismos não acidentais” conhecidos também como “traumas cranianos por abuso” ou “maus tratos”, incluídos neste grupo a síndrome do bebê sacudido ou chacoalhado, síndrome da criança espancada e síndrome da criança sacudida seguida de impacto, ou seja, aqueles que ocorrem por violência física proposital, destacada por alguns autores como principal causa de óbito na população pediátrica (JACOBI et al., 2010).

Habitualmente o mecanismo envolvido neste tipo de trauma (síndrome do bebê sacudido ou chacoalhado) ocorre por um movimento de aceleração e desaceleração do crânio, enquanto o agressor segura a criança pelo tórax ou braços. Esta sucessão de movimentos de impulsão propiciados pelo agressor ainda podem resultar na colisão do crânio contra outro objeto. As lesões mais frequentemente associadas a este tipo de trauma são: hemorragias retinianas bilaterais (com variação entre 47 e 85%) e hematomas subdurais presentes em 80 a 90% dos casos (SCAVARDA et al., 2010).

Foi realizado um estudo quantitativo na cidade de Recife, estado de Pernambuco, com o objetivo de analisar o perfil epidemiológico das crianças acometidas por Trauma Cranioencefálico. Incluíram-se prontuários de crianças de um a quatro anos de idade, de ambos os sexos, atendidas em um hospital público, com diagnóstico fechado de TCE. A coleta foi realizada em dois meses. Dos 142 prontuários analisados, prevaleceram um e dois anos de idade (64,08%); sexo masculino (62,67%); todos de Pernambuco; ocasionados por queda (87,31%); acometidos por TCE leve (59,85%). Este estudo possibilitou a atualização dos profissionais de saúde e novas pesquisas sobre TCE infantil, subsidiando, assim, a implementação de protocolos institucionais para atender essa clientela (AMORIM et al, 2017).

As lesões cerebrais e suas coberturas ocorrem em aproximadamente 200 por 100.000 pessoas por ano e respondem por 14 a 30 mortes por 100.000 pessoas por ano nos Estados Unidos. Os homens são comprometidos duas ou três vezes mais frequentes que as mulheres, e a faixa de idade mais comumente comprometida é a dos 15 aos 24 anos, com um pico secundário depois dos 65 anos de idade. A gravidade do problema é complicada pelas sequelas comportamentais até mesmo das lesões cranianas relativamente pequenas. A

baixa idade das vítimas magnifica as perdas pessoais e sociais relacionadas com a lesão craniana (GOLDMAN & AUSIELLO, 2005).

Foi realizado um estudo na cidade de Pelotas, Rio grande do Sul- Brasil, com o objetivo de conhecer as causas e o perfil das vítimas com traumatismo cranioencefálico (TCE) atendidas em um Pronto-Socorro. Estudo de caráter quantitativo, retrospectivo e descritivo, no qual os dados foram coletados de Fichas de Atendimento (FA) das vítimas de TCE atendidas no ano de 2008. Foram analisadas 496 fichas de vítimas de TCE, com predomínio do sexo masculino. A faixa etária mais acometida foi de zero a 15 anos e a maioria residia no perímetro urbano de Pelotas. Quanto à gravidade, o TCE leve foi mais evidenciado, embora 56,3% das vítimas de TCE não apresentassem esse registro. Do total da população que apresentou TCE ignorado, 36% tinham zero a 15 anos e 28% de 16 a 30 anos. As etiologias predominantes foram as quedas, com 47%, seguidas pelas agressões, quando comparadas com todas as faixas etárias. A idade mais atingida por TCE foi a de um ano. Percebe-se que o TCE acomete mais as crianças, fato que pode ser explicado pelo comportamento e desenvolvimento infantil e também pela supervisão inadequada. Frente aos dados desta pesquisa, é pertinente a elaboração de um protocolo de atendimento a essas vítimas, realização de programas de prevenção e mais estudos sobre o tema (SANTOS et al., 2013)

Foi realizado um estudo transversal no município de Cuiabá (MT) em 2011, com o objetivo de analisar o perfil dos acidentes domésticos nos seis primeiros meses de vida, entre crianças consideradas de risco na ocasião do nascimento. Foram estudados 113 recém-nascidos de risco. Destes, 31,0% sofreram acidente nos seis primeiros meses de idade. O acidente mais comum foi a queda (80,0%), especialmente da cama. A lesão mais frequente foi o traumatismo cranioencefálico (82,8%). Houve sequela em 5,7% dos casos. A maior proporção de acidentes ocorreu entre crianças que moram com os pais (54,3%), entre filhos de mães adolescentes (57,1%), de mães que não trabalham fora (74,3%) e de mães com oito a 11 anos de estudos (54,3%). Os resultados revelam alto índice de quedas com sequelas entre crianças consideradas de risco ao nascer, apontando para a necessidade de se adotar estratégias que minimizem os riscos de ocorrência destes eventos (MARTINS et al., 2013).

As autoridades competentes, governamentais e de Saúde Pública

deveriam desenvolver ações mais rigorosas para diminuir essa nefasta casuística que além de onerar os cofres públicos com internações e tratamentos tem um componente socioeconômico importantíssimo, pois acaba ceifando muitas vidas numa fase de franca produção intelectual e potencial de trabalho, e ainda o que talvez seja o mais importante acabam desestruturando várias famílias pela perda ou pelas sequelas irreversíveis que podem causar (ROSA & RYU, 2011).

Segundo dados do Ministério da Saúde (2016), 54.258 crianças da faixa etária de 0 a 14 anos foram hospitalizadas vítimas de quedas e são hoje a principal causa de internação por motivos acidentais. Acidentes podem acontecer a qualquer momento, por isso é bom saber evitá-los. As crianças necessitam de proteção o tempo todo. Entre um e dois anos, elas são muito ativas e curiosas. Escalam, abrem portas e gavetas, retiram coisas do lugar, adoram brincar com água e levam objetos à boca, sem consciência dos perigos a que estão sujeitas. Entre dois e três anos, elas são ágeis, rápidas, imprevisíveis, gostam de escalar, jogar bola, correr e, apesar de já entenderem algumas coisas, ainda não têm noção do perigo. Algumas ações simples são muito úteis a fim de evitar acidentes, como por exemplo: identificar móveis com bordas pontiagudas ou cortantes e usar protetores quando necessário. Evitar usar tapetes ou utilizar os antiderrapantes. Não permitir que as crianças subam em móveis. Instalar grade ou rede de proteção em todas as janelas acima do primeiro andar e também nas portas, principalmente próximo às escadas.

De zero a quatro anos de idade, algumas características físicas e psicológicas próprias do desenvolvimento da criança podem favorecer as quedas, como: não reconhecem os perigos, ainda estão desenvolvendo sua coordenação motora e o peso de sua cabeça possui uma proporção muito alta em relação ao peso total do corpo, o que favorece o desequilíbrio (a cabeça de um adulto equivale a 6% de sua massa corpórea; em crianças, essa proporção é de 25%) (CRIANÇA SEGURA BRASIL, 2017).

### **Fisiopatologia**

As lesões cranioencefálicas pós-traumáticas podem ser divididas em primária e lesão secundária. A primária é decorrente de lesão anatômica direta sobre o crânio no momento do impacto, enquanto a secundária ocorre ao nível de célula nervosa devido a uma resposta inflamatória caracterizada pela

produção de radicais livres e neurotransmissores excitatórios (MELO, 2004).

Os traumatismos cranioencefalicos compõem-se numa causa importante de morte e incapacidade. Existem três tipos para sua classificação, de acordo com a natureza do ferimento do crânio: traumatismo craniano fechado, fratura com afundamento do crânio, e fratura exposta do crânio. Esta classificação é importante, pois ajuda a definir a necessidade de tratamento cirúrgico (ROWLAND, 2002).

Nos traumatismos cranianos abertos, com fratura exposta do crânio, ocorre laceração dos tecidos pericranianos e comunicação direta do couro cabeludo com a massa encefálica através de fragmentos ósseos afundados ou estilhaçados. Este tipo de lesão é, em geral, grave e há grande possibilidade de complicações infecciosas intracranianas. Podemos afirmar que o TCE é um processo dinâmico, pois as sequelas que ele deixa podem progredir e evoluir com o tempo. Quanto ao traumatismo craniano fechado caracteriza-se por ausência de ferimentos no crânio ou, quando muito, fratura linear. Quando não há lesão estrutural macroscópica do encéfalo, o traumatismo craniano fechado é chamado de concussão. Contusão, laceração, hemorragias, e edema (inchaço) podem acontecer nos traumatismos cranianos fechados com lesão do parênquima cerebral (SARAH, 2001).

### **Prognóstico**

Os traumatismos cranianos com fraturas com afundamento caracterizam-se pela presença de fragmento ósseo fraturado afundado, comprimindo e lesando o tecido cerebral adjacente. O prognóstico depende do grau da lesão provocada no tecido encefálico. Estas se associam com á ruptura, compressão ou trombose de seios venosos subjacentes (ROWLAND, 2002).

O TCE é capaz de levar a uma série de complicações que podem iniciar desde o momento do trauma até semanas depois do mesmo. Estas complicações podem ser de ordem estrutural, fisiológica ou neuropsíquica (RODRIGUES et al. 2008).

O traumatismo cranioencefálico encontra-se dividido, segundo sua intensidade, em grave, moderado e leve. É considerado como processo dinâmico, já que as consequências de seu quadro patológico podem persistir e progredir com o passar do tempo. As incapacidades podem ser físicas, cognitivas e comportamentais/ emocionais. As incapacidades físicas são

diversificadas, podendo ser visuais, motoras, entre outras; as incapacidades cognitivas, frequentemente, incluem diminuição da memória, dificuldades de atenção e aprendizagem, entre outras; e as comportamentais/emocionais são a perda de autoconfiança, comportamento infantil, motivação diminuída, e mais comumente, irritabilidade e agressão (VIEIRA & PICOLI, 2013).

Conhecer os mecanismos de lesão secundária subsequente ao TCE é fundamental para o cuidado da criança vítima de trauma cerebral a fim de prevenir e/ou tratar precocemente os eventos deletérios (SILVEIRA, 2013).

Segundo MIRANDA et al., (2017), o traumatismo cranioencefálico (TCE) é definido como qualquer agressão gerada por forças externas capazes de ocasionar lesão anatômica ou comprometimento funcional de estruturas do crânio ou do encéfalo. Pode ser causado pelo impacto de um objeto ou por aceleração e desaceleração rápida da cabeça, gerando movimentos bruscos do tecido encefálico dentro da caixa craniana. O mesmo continua sendo um dos principais responsáveis pelas elevadas taxas de morte e sequelas em suas vítimas. No Brasil, apesar do número crescente de crianças e adolescentes vítimas de TCE, ainda existem poucos estudos sobre o tema. As agressões físicas, as quedas e os acidentes com meios de transporte destacam-se como principais causas e o grupo de pacientes na faixa pediátrica (crianças e adolescentes) é o segundo grupo mais atingido em alguns estados brasileiros, precedido apenas pelos adultos em idade produtiva. (MELO, 2014; MELO, SILVA & MOREIRA JR, 2004).

Para OLIVEIRA, IKUTA & REGNER (2008), o trauma é a principal causa de morte em pessoas entre 1 e 44 anos. O traumatismo cranioencefálico (TCE) é o principal determinante de morbidade, incapacidade e mortalidade dentro deste grupo. O TCE grave está associado a uma taxa de mortalidade de 30% a 70%, e a recuperação dos sobreviventes é marcada por sequelas neurológicas graves e por uma qualidade de vida muito prejudicada.

## **CONCLUSÃO**

O impacto das complicações do TCE para a sociedade é evidenciado pelas estatísticas mundiais de morbimortalidade. O estudo do TCE na atualidade traz como perspectivas o melhor entendimento da biomecânica do trauma e suas consequências, além da promoção de melhorias educacionais, de legislação e de saúde pública através de intervenções planejadas neste âmbito. O

conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico é fundamental para o estabelecimento de medidas terapêuticas clínicas e cirúrgicas diante dos quadros emergenciais geralmente envolvendo decisões rápidas e fundamentadas. A melhor forma de evitar acidentes é prevenir. Entre as orientações que dizem respeito à Primeira Infância destacam-se: instalar portões e grades nas escadas e telas em janelas; manter móveis longe de janelas; supervisionar de perto a brincadeira em parquinhos; e não utilizar andadores para bebês.

## AGRADECIMENTOS

-----

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA J, LIMA M, SILVA R. Acidentes domésticos na infância. Escola superior de saúde, Universidade do Mindelo, 2013.
2. AMARAL SEM, SILVA CLM, PEREIRA ERR, GUARNIERI G, BRITO GSS, OLIVEIRA LM. Incidência de acidentes com crianças um pronto-socorro infantil. Rev Inst Ciênc Saúde. 2009; 27 (4): 313-7.
3. AMORIM ES, SILVA AR DA, LIMA EO ET AL. Perfil epidemiológico de crianças vítimas de trauma cranioencefálico. Rev enferm ufpe on line., recife, 11(supl. 10):4150-6, out., 2017.
4. ANDRADE AF, PAIVA WS, AMORIM RLO, FIGUEIREDO EG, NETO ER, TEIXEIRA MJ. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. Rev Assoc Med Bras 2009; 55(1): 75-81.
5. BRASIL. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com traumatismo cranioencefálico. Brasília, 2015.
6. CRIANÇA SEGURA BRASIL, 2017. <http://criancasegura.org.br/dicas/dicas-de-prevencao-queda/>
7. GOLDMAN L, AUSIELLO D. Cecil: Tratado de medicina interna. 22 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2005, 3000 p.
8. JACOBI G, DETTMAYER R, BANASCHAK S, BROSIG B, HERRMANN B. Child Abuse and Neglect: Diagnosis and Management. Dtsch Arztebl Int. 2010; 107: 231-240.
9. LOPES, NR, EISENSTEIN, E, WILLIAMS, LC. Trauma craniano violento pediátrico: uma revisão da literatura . Jornal de Pediatria [Internet]. 2013;89 (5):426-433. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=399738202003>
10. MARTINS CBG. Acidentes na infância e adolescência: uma revisão bibliográfica. Rev Bras Enferm. 2006; 59 (3): 344-8.
11. MARTINS CBG, ANDRADE SM. Estudo descritivo de quedas entre menores de 15 anos no município de Londrina (PR, Brasil). Ciênc. saúde coletiva. 2010; 15 (S2): 3167-73.
12. MARTINS CBG, BARCELON AA, LIMA FCA, GAÍVA MAM. Perfil dos acidentes domésticos nos seis primeiros meses de vida em crianças consideradas de risco ao nascer. Rev. Bras. Pesq. Saúde, Vitória, 15(4): 102-109, out-dez, 2013.

13. MELO JR, LEMOS-JUNIOR LP, MATOS LT. Principais causas de traumatismo cranioencefálico na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Arq Bras Neurocir*, 24:93-7, 2005.
14. MELO JRT. Estudo descritivo das características do traumatismo cranioencefálico no Hospital Geral do Estado da Bahia/Salvador [Dissertação de Mestrado]. Salvador, Bahia, Brasil: Universidade Federal da Bahia; 2004.
15. MELO JRT, SILVA RA, MOREIRA ED, JR. Characteristics of patients with head injury at Salvador City (Bahia--Brazil). *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(3A):711-714.
16. MELO JRT, DI ROCCO F, BOURGEOIS M, PUGET S, BLAUWBLOMME T, SAINTE-ROSE C, ET AL. Surgical options for treatment of traumatic subdural hematomas in children younger than 2 years of age. *J Neurosurg Pediatrics*. 2014;21:456-461.
17. MIRANDA AS, MAGALHÃES ALG, SOUZA LC, FALEIRO RM, TEIXEIRA AL. Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico no Brasil. *Revista Brasileira de Neurologia*. Volume 53, Nº 2, Abr/Mai/Jun 2017.
18. OLIVEIRA CO, IKUTA N, REGNER A. Biomarcadores prognósticos no traumatismo crânio-encefálico grave. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008;20:411-21.
19. PEREIRA AS, LIRA SVG, MOREIRA DP, BARBOSA IL, VIEIRA LJS. Determinação de fatores de risco para a queda infantil a partir do Modelo Calgary de avaliação familiar. *Rev Bras Pesq Saúde*. 2010; 23 (2): 101-8.
20. RODRIGUES TP, DIAS MA, HOHL A, MAZZUCO TL. Bases fisiopatológicas do traumatismo cranioencefálico e insuficiência hipofisária pós-traumática. *Biosaúde, Londrina*, v. 10, n. 2, p. 129-146, jul./dez. 2008
21. ROSA MI, RUY EL. Perfil epidemiológico de pacientes com traumatismo crânio encefálico. *Arquivos Catarinenses de Medicina* Vol. 40, no. 3, de 2011.
22. ROWLAND, Lewis p. Tratado de neurologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
23. SARAH (Rede Hospitalar SARAH), 2001. Acesso em 26/03/2010.
24. SANTOS BGM, HAYASHI FCM, SILVA AVO, SILVA CF, EUSTÁQUIO R. Trauma Cranioencefálico na Infância. *Rev. de Saúde, Vassouras*, v. 1, n. 1, p. 07-14, jan./mar., 2010.
25. SANTOS F, CASAGRANDA LP, LANGE C ET AL. Traumatismo cranioencefálico: causas e perfil das vítimas atendidas no pronto-socorro de Pelotas/Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Min Enferm*. 2013 out/dez; 17(4): 882-887.
26. SILVEIRA AG. Trauma encefálico na criança: uma revisão integrativa. Trabalho de conclusão de curso. Escola de enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
27. SCAVARDA D, GABAUDAN C, UGHETTO F, LAMY F, IMADA V, LENA G, ET AL. Initial predictive factors of outcome in severe non-accidental head trauma in children. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26:1555-1561.
28. VIEIRA AAP, PICOLI RL. Reabilitação de crianças com traumatismo cranioencefálico e o processo de aprendizagem sob a teoria de vygotsky. Núcleo interdisciplinar de pesquisa- ICESP, Faculdades Promove de Brasília, 2013.

# ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES NA SÍNDROME DE MARFAN

## CARDIOVASCULAR ALTERATIONS IN MARFAN SYNDROME

---

*Matheus Guideroli Dela Marta<sup>1</sup>; Luís Cláudio de Souza Motta<sup>2</sup>*

---

Descritores: Síndrome de Marfan; Alterações Cardiovasculares; Manejo.  
Keywords: Marfan syndrome; Cardiovascular Alterations; Management.

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de Marfan é uma afecção sistêmica de amplo espectro clínico que acomete o tecido conjuntivo sendo causada por mutações no gene FBN1 que codifica a proteína da matriz extracelular fibrilina 1. Afeta múltiplos sistemas orgânicos, principalmente o musculoesquelético, o ocular e o cardiovascular. As alterações cardíacas são as principais responsáveis pela morbimortalidade da síndrome, sendo a causa de 95% das mortes prematuras.

**Objetivo:** Descrever, dentre os artigos pesquisados, a síndrome de Marfan como doença genética com ênfase nas repercussões cardiovasculares, bem como seu manejo clínico e cirúrgico. **Métodos:** Estudo na modalidade revisão bibliográfica através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas, sendo selecionados 21 artigos entre 2005 e 2017, de idiomas inglês, português e espanhol, por meios dos descritores Marfan syndrome, cardiovascular alterations e management. Com esse intuito, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, JOURNAL ENGLISH OF MEDICINE e SCIELO.

**Conclusão:** A síndrome de Marfan é uma doença genética de grande prevalência, suas manifestações clínicas atingem vários sistemas orgânicos, com alterações potencialmente fatais no cardiovascular, devendo ser de conhecimentos de todos os profissionais de saúde. Seu diagnóstico precoce é fator determinante para o início de um suporte clínico adequado, refletindo diretamente no aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes.

### ABSTRACT

**Background:** Marfan syndrome is a broad spectrum systemic disorder affecting the connective tissue being caused by mutations in the FBN1 gene that encodes

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

<sup>2</sup> Professor do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

the extracellular matrix protein fibrillin 1. It affects multiple organ systems, especially the musculoskeletal, ocular and cardiovascular. Cardiac alterations are the main factors responsible for the morbimortality of the syndrome, accounting for 95% of premature deaths. **Aims:** To describe, among the researched articles, Marfan syndrome as a genetic disease with emphasis on cardiovascular repercussions and its clinical and surgical management. **Methods:** Study in the bibliographic review mode through the search of articles in research platforms and electronic journals, selecting 21 articles between 2005 and 2017, in English, Portuguese and Spanish languages, by means of the descriptors Marfan syndrome, cardiovascular alterations and management. For this purpose, the following platforms were used: PUBMED, JOURNAL ENGLISH OF MEDICINE and SCIELO. **Conclusion:** Marfan syndrome is a highly prevalent genetic disease. Its clinical manifestations affect several organic systems, with potentially fatal changes in the cardiovascular system, and should be known to all health professionals. Its early diagnosis is a determining factor for the beginning of adequate clinical support, directly reflecting the increase in the patients' health expectancy and quality of life.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Marfan (SM) é uma afecção sistêmica de amplo espectro clínico que acomete o tecido conjuntivo, é decorrente majoritariamente de mutações, geralmente missense, no gene FBN1 localizado no cromossomo 15 que codifica a proteína fibrilina 1, e que consiste em uma rara desordem pleiotrópica cujo padrão de transmissão é autossômico dominante, atualmente a incidência estimada é de 1:5000 pessoas.<sup>1,2</sup>

A fibrilina é a principal proteína constituinte das microfibrilas extracelulares do tecido elástico<sup>3</sup>, estando também relacionada a regulação da biodisponibilidade do fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ )<sup>1</sup>. Anormalidades na sua tradução geram repercussões que podem afetar diversos sistemas orgânicos, principalmente o cardiovascular, o musculoesquelético e o visual <sup>4,5,6</sup>.

Em se tratando das afecções do sistema cardiovascular as mais observadas na síndrome são a dilatação e aneurisma da raiz da aorta em sua porção ascendente, aumento do ventrículo esquerdo e prolapso da valva mitral <sup>1,5,7</sup>. A ectasia progressiva da aorta e suas possíveis complicações como

dissecção e rotura são as principais causas de morbimortalidade nesses pacientes <sup>6</sup>, sendo responsáveis por 95% dos casos de morte prematura <sup>7</sup>.

No âmbito das doenças genéticas a síndrome de Marfan é relativamente comum e seu diagnóstico precoce e manejo clínico-cirúrgico adequado traz grande ganho em qualidade e expectativa de vida ao paciente<sup>8</sup>. Dessa forma, é de suma importância a abordagem do diagnóstico precoce da síndrome, seus aspectos genéticos, moleculares e o reconhecimento das principais afecções cardiovasculares, bem como seu manejo <sup>9</sup>.

## **OBJETIVOS**

Descrever, conforme literatura científica, a Síndrome de Marfan como doença genética com ênfase em suas repercussões cardiovasculares, bem como seu manejo clínico e cirúrgico.

## **METODOLOGIA**

Estudo na modalidade revisão bibliográfica através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Com esse intuito, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, JOURNAL ENGLISH OF MEDICINE e SCIELO. Foram selecionados 21 artigos entre 2005 e 2017, de idioma inglês, português e espanhol.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **4.1. Sistema elástico, microfibrilas e fibrilina**

Entende-se por sistema elástico um conjunto de diferentes tipos de fibras dispostas na matriz extracelular de diversos tecidos que confere a esses a capacidade de esticar e encolher, o que é vital para pulmões e vasos sanguíneos por exemplo <sup>7</sup>. Há três tipos principais de fibras, as elásticas, as elaunínicas e as oxitalânicas. As estruturas dessas fibras são semelhantes, caracterizadas por um arcabouço de microfibrilas com diferentes quantidades de material amorfo composto pela proteína elastina, responsável pela capacidade elástica das fibras. A quantidade de elastina é a principal diferença entre os três tipos de fibra, sendo nula nas oxitalânicas e abundantes nas fibras elásticas, tendo as elaunínicas quantidade intermediária de elastina <sup>3,10</sup>.

As microfibrilas constituem fibras de diâmetros diminutos que formam uma matriz na qual a elastina é posteriormente depositada, também é responsável por fazer a ligação entre a elastina e a membrana basal de outros tecidos, como

na junção dermoepidérmica <sup>3,10</sup>. Além disso, parece ser a responsável por ancorar o cristalino ao corpo ciliar no olho <sup>3,7</sup>.

A fibrilina é a principal proteína constituinte da microfibrila, distribui-se em todo o tecido conjuntivo com concentração mais elevada em ligamentos osteoarticulares, ligamentos de suspensão do cristalino e camada média das artérias de grande calibre <sup>7</sup>. Além da fibrilina há outros componentes na microfibrila como as glicoproteínas associadas à microfibrila (MAGP 1-4), fibulinas 1 e 2, emilinas, proteoglicanos e proteínas que podem se ligar ao TGF-beta latente (LTBP) <sup>3</sup>. A fibrilina além de sua importância estrutural também interage com as proteínas LTBP na matriz extracelular contribuindo para o ancoramento de unidades de TGF- $\beta$  latentes. Estudos em modelos murinos mostraram que a diminuição ou ausência da fibrilina está relacionada ao aumento da ativação do TGF- $\beta$  e este fato contribuiria para as diversas manifestações da doença, sobretudo o prolapso de valva mitral e dilatação da raiz da aorta <sup>7,9,11</sup>.

#### **4.2. Aspectos genéticos**

O padrão de herança característico da síndrome é o autossômico dominante, o que implica risco de transmissão para a prole de 50%, com penetrância completa e expressão que pode variar tanto intra quanto interfamiliar. A taxa de prevalência da doença é a mesma em todo o globo, sem diferenças entre etnias e gênero, afetando cerca de 1/5000 indivíduos. A grande maioria dos casos é de cunho familiar, porém cerca de 20-30% deles são esporádicos <sup>1,4-6,9,11,12</sup>.

Há cerca de 1700 mutações do gene FBN1, que codifica a fibrilina 1 e se localiza no cromossomo 15q21.1, associadas à SM. Este fato implica uma variabilidade de gravidade do fenótipo elevada <sup>1,7,12</sup>. Tanto podem ocorrer mutações do tipo missense, mais comum, que resulta na formação de uma fibrilina defeituosa que pode ser capaz de interagir com fibrilinas normais e ocasionalmente amplificar a falha, quanto do tipo nonsense que resulta da troca de um aminoácido por um códon de parada <sup>12</sup>. Além disso, há casos de pacientes que se enquadram no critério diagnóstico para a SM, mas não possuem mutações no gene FBN1, nessas situações é mandatória a pesquisa de outros dois genes que podem estar implicados na síndrome, o TGFBR1 e 2 <sup>7,12</sup>.

#### **4.3. Manifestações musculoesqueléticas e oftalmológicas:**

A SM é tipicamente caracterizada por um quadro clínico bastante diverso, que pode variar entre casos intra e interfamiliares. Não raro um filho de pai com doença branda apresenta um quadro grave, e o contrário também é verdadeiro. Esse fenômeno ocorre pelas características genéticas da síndrome, marcada por uma expressividade variável. Classicamente as manifestações oculares, musculoesqueléticas e cardiovasculares são as mais marcantes da síndrome, sendo de grande importância para compor os critérios diagnósticos <sup>1,4,7,8</sup>.

O paciente possui altura média mais elevada que a população geral, membros desproporcionalmente longos em relação ao tronco (dolicoestenomelia), aracnodactilia, frouxidão ligamentar, fraqueza muscular, deformidades torácicas pelo crescimento excessivo das costelas como *pectus excavatum* ou *carinatum*. Deformidades na coluna vertebral atingem cerca de 75% dos portadores sendo a mais comum a escoliose, também podem ocorrer alterações como meningocele, ectasia dural e espondilolistese. Além disso, a SM cursa frequentemente com densidade óssea diminuída <sup>7,8,13</sup>.

Semiologicamente há dois sinais que podem ser pesquisados no âmbito ortopédico nesses pacientes, o sinal do polegar (Steinberg) que é positivo quando a falange distal do polegar ultrapassa a borda ulnar da mão quando dobrado, e o sinal do punho (Walker-Murdoch), que é a sobreposição das falanges distais do polegar e quinto dedo quando esses contornam o punho contralateral <sup>7,13</sup>.

A afecção ocular mais frequente é a subluxação do cristalino (*ectopia lentis*), que atinge cerca de 65% dos pacientes, é geralmente bilateral e lentamente progressiva. Ocasionalmente o cristalino pode descolar-se para a câmara anterior causando glaucoma agudo, geralmente decorrente de trauma <sup>7,8,13,14</sup>.

A córnea dos pacientes tende a ser mais plana e a íris hipoplásica com conseqüente maior dificuldade de dilatação pupilar. O globo ocular pode ter comprimento axial aumentado e levar a miopia. Há maior risco para catarata precoce, estrabismo, ambliopia e deslocamento de retina <sup>7,14</sup>.

#### **4.4. Alterações cardiovasculares e diagnóstico:**

As afecções cardiovasculares são as mais impactantes na expectativa de vida do paciente com SM, atingindo cerca de 80% desses, dentre elas se destacam a dilatação progressiva e aneurismática da aorta com risco de

dissecção e ruptura e o prolapso da valva mitral com diferentes graus de refluxo<sup>1,7,8</sup>. A falha na tradução da fibrilina e na regulação do TGF- $\beta$  leva a uma suscetibilidade maior da parede vascular ao estresse hemodinâmico com posterior perda da distensibilidade do vaso, especialmente nas regiões mais proximais da aorta. Nessa região há aumento da atividade dos receptores de angiotensina II, o que estaria associado ao dano vascular<sup>11,13,15</sup>.

A dilatação é mais aguda na altura dos seios de Valsalva com paulatina diminuição, geralmente poupando o terço distal da aorta ascendente, caracterizando o típico formato de “moringa”, em pacientes que não são medicados o diâmetro da raiz aórtica pode crescer cerca de 2,1 mm ao ano, especialmente quando atinge o ponto crítico de 50 mm de diâmetro<sup>7,8,13</sup>.

Entre as complicações mais temidas da dilatação aórtica destaca-se a dissecção, separação da camada íntima da aorta do resto da parede, sendo geralmente um evento agudo que cursa com importante dor torácica e sobrevida de 10% nos primeiros três meses<sup>16</sup>. O tipo mais comum é o A na classificação de Stanford e suas principais complicações são a rotura da aorta com hemorragia maciça, hemopericárdio com eventual tamponamento cardíaco, insuficiência valvar aórtica e oclusão das coronárias. Na população geral é mais prevalente na sexta e sétima década de vida. Por outro lado os pacientes com SM usualmente são acometidos com menos de 40 anos.<sup>7,8,13,16</sup>

No portador da síndrome os folhetos da valva mitral são mais longos e finos, favorecendo regurgitação e o prolapso mitral, ou seja, a projeção dos dois folhetos que compõem essa valva em direção ao interior do átrio esquerdo durante a sístole ventricular<sup>7</sup>. Da mesma maneira a valva tricúspide pode ser afetada, geralmente em conjunto com a mitral. A valva aórtica também é afetada à medida que ocorre a ectasia da raiz, gerando insuficiência aórtica. Também é aumentado o risco de dilatação ventricular esquerda, geralmente discreta, e arritmias nesses pacientes<sup>7,8,16</sup>.

O diagnóstico da SM é realizado com base nos critérios de GHENT revisados em 2010, essa nosologia traz como critérios maiores as manifestações mais marcantes da síndrome como a dilatação da raiz da aorta medida nos seios de Valsalva  $Z \geq 2$ , a subluxação do cristalino e história familiar da doença ou mutação detectada no gene FBN1. Além disso, há um escore de sinais e sintomas menores que indicam acometimento sistêmico compatível com a

síndrome, a saber: o sinal do punho e do polegar, a ectasia dural, escoliose tóracolombar, assimetria de tórax e prolapso da valva mitral. A dilatação aórtica satisfaz o diagnóstico quando associada a um dos seguintes: subluxação do cristalino; mutação no gene FBN1; soma de no mínimo sete pontos no escore sistêmico; história familiar em parentes de primeiro grau. A subluxação do cristalino associada à história familiar ou mutação detectada no FBN1 também contempla o diagnóstico 4, 7, 12, 17,18.

#### **4.5. Manejo clínico e cirúrgico**

Pelo seu caráter sistêmico e crônico, os portadores da SM necessitam de um amplo acompanhamento clínico multidisciplinar. Dentre os pilares do manejo do paciente está esclarecimento quanto à natureza genética da síndrome e seu risco de transmissão aos descendentes <sup>1,12,13</sup>. Além disso, é vital a realização de consultas com psicoterapeuta visando uma monitoração mais acurada da saúde mental desses pacientes, visto que a incidência de depressão e ansiedade é mais elevada que na população geral <sup>19</sup>.

Outro aspecto importante é a assistência fisioterapêutica, já que as deformidades torácicas frequentemente cursam com dificuldade respiratória e risco aumentado de pneumotórax inerente ao defeito da fibrilina, nesse sentido a fisioterapia respiratória auxilia no conforto dos pacientes <sup>7,8,13</sup>. Ademais a assistência deve ser feita de maneira global, porquanto a aplicação de exercícios fisioterapêuticos melhoram a força muscular e propriocepção e pode diminuir a pressão arterial, melhorando a qualidade de vida do paciente <sup>7</sup>.

No que tange ao acompanhamento cardiovascular o tabagismo deve ser evitado, pois leva ao aumento da pressão arterial. Da mesma forma, exercícios extenuantes, de contato físico intenso e de duração prolongada são proscritos, pois levam a um aumento constante da frequência cardíaca e conseqüentemente do estresse hemodinâmico. Além do fator cardíaco há outros fatores proibitivos para esses esportes, como a predisposição à *ectopia lentis*, que pode ser desencadeada por traumas, e luxações articulares <sup>5,7</sup>. Todavia, um programa de exercícios físicos adequados é extremamente benéfico ao paciente pelos seus potenciais efeitos antirremodelamento cardiovascular, contudo alguns cuidados são recomendados como a realização de um teste ergométrico e a avaliação do grau de ectasia aórtica preferencialmente por ecocardiograma ou ressonância magnética, as atividades mais recomendadas são caminhadas

pouco intensas ou natação, desde que sejam caracterizados por níveis de consumo máximo de oxigênio de 50% e frequência cardíaca máxima de 100 bpm para pacientes em uso de beta bloqueadores e 110 bpm para os que não fazem uso desse medicamento<sup>5,7,20,21</sup>.

Quanto à terapia medicamentosa as primeiras drogas a terem comprovado efeito de retardar a ectasia aórtica no paciente com SM são os beta bloqueadores (BB), esse efeito se dá pela diminuição da frequência cardíaca e consequente redução do estresse hemodinâmico na raiz da aorta<sup>7,8,11,13,17,20,22</sup>. É recomendado que todo o paciente diagnosticado seja medicado com atenolol ou propranolol, desde que não possua contra indicações como asma brônquica, as doses devem ser progressivas até que seja atingida a frequência alvo de 60 bpm<sup>7,8,20</sup>. A periodicidade das consulta com cardiologista e solicitação de ecocardiograma varia de acordo com o paciente, sendo anual em casos de dilatação leve e trimestral nos casos em que haja dilatação moderada a grave e refluxo mitral importante. Em alguns pacientes a janela acústica não é adequada, sendo nesses casos indicado a ressonância magnética.<sup>5-8, 9, 20,21</sup>

Além dos betabloqueadores há outras drogas que podem ser usadas na diminuição da raiz aórtica, como por exemplo, os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)<sup>11,17</sup>. Apesar da expectativa de que os BRA seriam mais eficientes que os BB por conta justamente do bloqueio dos receptores de angiotensina, em estudo de coorte realizado com crianças e adultos jovens com SM não houve diferença significativa na taxa de dilatação da raiz da aorta entre pacientes que fizeram uso de atenolol e pacientes que fizeram uso de losartana<sup>11</sup>. Outras drogas também vêm sendo testadas para diminuição da ectasia aórtica, como doxiciclina, pravastatina e resveratrol, porém ainda são necessários mais estudos que comprovem sua eficácia<sup>20, 22</sup>.

A maioria dos estudos aponta que a intervenção cirúrgica para a correção eletiva da ectasia na SM é indicada quando o diâmetro externo da raiz da aorta ultrapassa 5.0 cm, visto que nesses casos o risco de uma complicação aguda como dissecação e rotura supera o risco cirúrgico<sup>7,8,17,21</sup>. A técnica operatória mais utilizada é a de Bentall, que consiste na substituição da raiz da aorta e sua porção ascendente, incluindo a valva aórtica, por prótese artificial. Nos casos de intervenção eletiva a mortalidade gira entre 2,6 a 5%, já nas cirurgias de urgência, geralmente por dissecação, a mortalidade salta para 25%. Além disso,

cerca de metade dos pacientes operados vão necessitar de reintervenção ao longo da vida, esses dados corroboram a importância da avaliação clínica periódica nesses pacientes <sup>7, 8, 23,24</sup>.

Nos últimos anos técnicas de tratamento endovascular tem se mostrado uma alternativa menos invasiva nos aneurismas e dissecções elegíveis ao procedimento. Contudo ainda restam dúvidas quanto à eficácia e durabilidade dessa alternativa terapêutica nos portadores de SM, visto que é uma condição crônica e o defeito no sistema elástico continuará <sup>7,8,23,25</sup>.

Os pacientes que possuem lesão cardíaca ou se submeteram à intervenção cirúrgica cardíaca necessitarão receber a profilaxia para endocardite bacteriana antes de qualquer tipo de tratamento dentário. A droga de escolha é a amoxicilina 2g via oral de 30 a 60 minutos antes do procedimento, caso o paciente possua prótese valvar ou tubular a via passa a ser parenteral e a droga de escolha a ampicilina <sup>7</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Sendo uma doença genética de grande prevalência e repercussões sistêmicas é de fundamental importância o conhecimento básico de suas manifestações clínicas e diagnóstico por parte dos profissionais de saúde. O tratamento medicamentoso, as consultas médicas, o suporte psicológico e os exames de imagem devem sempre ter início precoce, visto que essas medidas impactam significativamente na expectativa e qualidade de vida do paciente.

A maior parte dos autores enfatiza a terapia medicamentosa como pedra fundamental no manejo adequado do paciente, dando suporte ao uso de BB ou BRA como terapia de escolha. Os esportes de alta intensidade e contato físico devem ser evitados, pois elevam o estresse hemodinâmico e facilitam traumas que podem levar a um evento agudo como dissecção. Novas drogas vêm sendo testadas, porém as pesquisas ainda estão em estágios que não dão suporte ao uso clínico. A expectativa é que em alguns anos esses novos medicamentos possam ser utilizados e melhorarem ainda mais o retardo da ectasia aórtica, além disso, há grande perspectiva quanto a uma correlação genótipo-fenótipo mais bem definida e que possa direcionar melhor o tratamento.

Logo, fica clara a importância do diagnóstico precoce, da instituição da terapia medicamentosa e do acompanhamento multidisciplinar, bem como do esclarecimento aos pacientes e familiares quanto a sua condição e

aconselhamento genético.

## REFERÊNCIAS

1. Pepe, G; Giusti, B; Sticchi, E; Abbate, R; Gensini, GF; et al. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016;9:55-65.
2. Carande, EJ; Bilton, SJ; Adwani, S. A Case of Neonatal Marfan syndrome: A Management Conundrum and the Role of a Multidisciplinary Team. 2017; 217(8952428): 1-6.
3. Fink, GM. Estudo da distribuição diferencial das fibras do sistema elástico no ventrículo esquerdo do coração de ratos normais. São Paulo. Dissertação [Mestrado] - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2008.
4. Araújo, MR; Marques, C; Freitas, S; Santa-Bárbara, R; Alves, J; Xavier, C. Síndrome de Marfan: novos critérios diagnósticos, mesma abordagem anestésica? Relato de caso e revisão. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016; 66(4):408-413.
5. Medeiros, WM; Peres, PA; Carvalho, AC; Gun, G; De Luca, FA. Efeitos de um programa de exercício físico em portador da Síndrome Marfan com disfunção ventricular - relato de caso. *Arq. Bras. Cardiol.* 2012; 98(4): e70- e73.
6. Amaral, PI; Campos, A; Patricio, L. Pregnancy in Marfan Syndrome: two case reports. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2016; 10(1): 74-77.
7. Carvalho, AC; Perez, ABA. Síndrome de Marfan. São Paulo: Atheneu, 2014.
8. Dormand, H; Mohiaddin, RH. Cardiovascular Magnetic Resonance in Marfan syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013; 15(1): 1-28.
9. Achelrod, D; Blankart, CR; Linder, R; von Kodolitsch, Y; Stargardt, T. The economic impact of Marfan syndrome: a non-experimental, retrospective, population-based matched cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9(90): 1-12.
10. Junqueira, LC; Carneiro, J; Histologia básica. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
11. Lacro, RV; Dietz, HC; Sleeper, LA; Yetman, AT; Bradley, TJ; Colan, SD; et al. Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 2061-2071
12. Sandoval, JM; Saldarriaga-Gil, W; Sleeper, LA; Lourido, CI. Síndrome de Marfan, mutaciones nuevas y modificadas del gen FBN1. *IATREIA* 2013; 27: 206-2015.
13. Judge, DP; Dietz, HC. Marfan's syndrome. *Lancet.* 2005; 366(9501):1965-1976.
14. Beene, LC; Traboulsi, EI; Seven, I; et al. Corneal Deformation Response and Ocular Geometry: A Non-invasive Diagnostic Strategy in Marfan syndrome. *Am J ophthalmol.* 2016; 161: 56-64e1.
15. Ágg, B; Benke, K; Szilveszter, B; Pólos, M; Daróczy, L; et al. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2014; 14(47): 1-11.
16. Creager, MA; Loscalzo, J. Doenças da aorta. In: Longo, DL; Kasper, DL; Jameson, JL; Fauci, AS; Hauser, SL; et al. *Medicina Interna de Harrison.* Porto Alegre: AMGH; 18.ed. vol. 2. 2013. p. 2060-2066.
17. Sarr, SA; Djibrilla, S; Aw, F; Bodian, M; Babaka, K; et al. Marfan syndrome and cardiovascular complications: results of a family investigation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17(193): 1-6.
18. Kodolitsch, YV; De Backer, J; Schüler, H; Bannas, P; Behzadi, C; et al. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl Clin Genet.* 2015; 8: 137–155.

19. Benke, K; Ágg, B; Pólos, M; Sayour, AA; Radovits, T; et al. The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. *BMC Psychiatry*. 2017; 17: 253.
20. Sartor, L; Forteza, A. Strategies to prevent aortic complications in Marfan syndrome. *J Thorac Dis*. 2017; 9(Suppl 6): S434–S438.
21. Li-Wan-Po, A; Loeys, B; Farndon, P; Latham, D; Bradley, C. Preventing the aortic complications of Marfan syndrome: a case-example of translational genomic medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(1): 6–17.
22. Doyle, JJ; Doyle, AJ; Wilson, NK; Habashi, JP; Bedja, D; et al. A deleterious gene-by-environment interaction imposed by calcium channel blockers in Marfan syndrome. *eLife*. 2015; 4(e08648): 1-18.
23. Braverman, AC; Thmpson, RW. Doenças da aorta. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby, P. *Braunwald Tratado de doenças cardiovasculares*. Rio de Janeiro: Elsevier; 9.ed. vol. 2. 2013. p. 1336-1366.
24. Geiger, J; Hirtler, D; Gottfried, K; Rahman, O; Bollache, E; et al. Longitudinal Evaluation of Aortic Hemodynamics in Marfan Syndrome: New Insights from a 4D Flow Cardiovascular Magnetic Resonance Multi-Year Follow-Up Study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017; 19(33): 1-11.
25. Kim, HW; Stansfield BK. Genetic and Epigenetic Regulation of Aortic Aneurysms. *Biomed Res Int*. 2017; 2017(7268521): 1-12.

# PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE ACIDENTE COM EXPOSIÇÃO À MATERIAL BIOLÓGICO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS CONSTANTINO OTAVIANO (HCTCO) DE 2012-2016

*EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF CASES OF ACCIDENT WITH  
EXPOSURE TO BIOLOGICAL MATERIAL IN THE HOSPITAL OF  
THE CLINICS OF TERESÓPOLIS CONSTANTINO OTAVIANO  
(HCTCO) DE 2012-2016*

---

*Cidinê Jr. G. Caldeira<sup>1</sup>; Margarete D. Ribeiro<sup>2</sup>; Sebastião A. Filho<sup>3</sup>; Patrícia D.  
Ribeiro<sup>4</sup>*

---

Descritores: Exposição a agentes biológicos; saúde do trabalhador; Acidentes de trabalho.  
Keywords: Exposure to biological agents; occupational health; Accidents at work

## RESUMO

**Introdução:** Os acidentes de trabalho com exposição à agentes biológicos são considerados emergências médicas de agravo e notificação compulsória. As medidas padrão e de profilaxia pós-exposição são importantes na saúde do trabalhador para impedir o risco biológico de transmissão em casos de acidentes com material biológico. **Objetivos:** Identificar e analisar o perfil epidemiológico dos casos de acidente de trabalho com exposição à material biológico no HCTCO entre 2012 e 2016. **Materiais e Métodos:** Pesquisa quantitativa e descritiva que utilizou como instrumento de coleta de dados as fichas de investigação de acidente de trabalho com exposição à material biológico do HCTCO entre 2012 e 2016, além de uma planilha com informações de 62 casos de acidentes biológicos ocorridos em 2015 e 2016 no HCTCO. **Resultados:** Dentre 200 fichas de notificação analisadas, 67% eram mulheres; a média de idade dos profissionais foi 38,4 anos; estudantes (25%) e técnicos de enfermagem (28%) somam mais da metade dos casos; a via mais comum foi a percutânea; o sangue e a agulha com lúmen foram o agente e a circunstância

---

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

<sup>2</sup>Professora do curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

<sup>3</sup> Médico do Trabalho do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO

<sup>4</sup> Enfermeira do Trabalho do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO

mais envolvidos. **Conclusão:** Os acidentes de trabalho envolvendo material biológico ainda são uma frequente realidade no HCTCO, o que traduz a necessidade de implantar medidas de conscientização para os profissionais do hospital na tentativa de prevenção destes acidentes.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Occupational accidents with exposure to biological agents are considered medical emergency and compulsory notification. Standard and post-exposure prophylaxis measures are important in worker health to prevent the biological risk of transmission in cases of accidents with biological material.

**Objectives:** To identify and analyze the epidemiological profile of work-related accidents with exposure to biological material in the HCTCO between 2012 and 2016.

**Materials and Methods:** Quantitative and descriptive research that used as a data collection instrument the work accident investigation sheets with exposure to the HCTCO biological material between 2012 and 2016, as well as a worksheet with information on 62 cases of biological accidents occurred in 2015 and 2016 in the HCTCO.

**Results:** Out of 200 reporting cards analyzed, 67% were women; the mean age of the professionals was 38.4 years; students (25%) and nursing technicians (28%) account for more than half of the cases; the most common route was percutaneous; the blood and the lumen needle were the most involved agent and circumstance.

**Conclusion:** Work accidents involving biological material are still a frequent reality in the HCTCO, which translates into the need to implement awareness measures for hospital professionals in an attempt to prevent these accidents.

## **INTRODUÇÃO**

Acidente de trabalho é caracterizado como o acidente que ocorre durante as atividades relacionadas com o ambiente de trabalho do profissional, levando temporariamente ou definitivamente a lesões funcionais ou corporais que causem morte, perda ou diminuição da capacidade de trabalhar. Entre os acidentes ocupacionais, os acidentes com materiais biológicos são de grande importância na saúde coletiva, e são definidos como os acidentes com profissionais envolvendo exposição a fluidos orgânicos que causem risco de contaminação.<sup>1</sup>

A exposição à material biológico submete os profissionais da saúde

acidentados ao risco de contaminação, por meio do paciente fonte, com diversos patógenos, entre eles os de maior relevância são os vírus que causam hepatite B (HBV), hepatite C (HCV), e o vírus causador da Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV).<sup>2</sup>

O risco ocupacional após um acidente de trabalho envolvendo material biológico varia de acordo com o tipo de exposição (percutânea, mucosas, pele íntegra e pele não íntegra, etc.), o material biológico envolvido (sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico, líquido pleural, fluído com sangue, etc.), as circunstâncias do acidente (administração de medicação endovenosa, lavagem de material, descarte inadequado de material perfurocortante, reencape de agulhas, procedimentos cirúrgicos, etc.), o agente em questão (agulha com lúmen, agulha sem lúmen, vidros, etc.), Equipamento de Proteção Individual (EPI), além das condições clínicas do paciente-fonte e a adequada indicação da profilaxia pós-exposição.<sup>1</sup>

A prevenção dos acidentes envolvendo material biológico, seja pré-exposição ou pós-exposição, é a medida mais eficaz para impedir contaminação por microrganismos através de acidentes com material biológico no ambiente hospitalar. As precauções básicas ou precauções padrão são normas que devem ser seguidas em todos os procedimentos que ofereçam risco ocupacional para o profissional de saúde, destacando-se o uso de EPIs recomendados pelas diretrizes que compõe a Norma Regulamentadora 32 (NR32) associado a recomendações como máxima atenção durante realização dos procedimentos, não utilização de dedos como anteparo, descarte adequado de todo material perfurocortante em coletores específicos que não devem ser preenchidos acima de 2/3 do limite total e não reencapar, entortar, quebrar ou retirar agulhas das seringas com as mãos.<sup>2</sup>

Juntamente com as precauções padrão a Profilaxia Pós-exposição (PEP) de risco se insere nas estratégias de Prevenção Combinada, que tem como objetivo evitar novas infecções pelo HIV e HBV no mundo.<sup>3</sup>

A PEP relacionada ao HIV segue uma sequência de passos, sendo indicada quando o material biológico e o tipo de exposição são de risco para transmissão do HIV, o tempo transcorrido entre a exposição e o atendimento é menor que 72 horas e quando a pessoa exposta não é reagente para o HIV no teste rápido realizado no atendimento inicial. Quando dois testes rápidos

diferentes são positivos no profissional acidentado é feito o diagnóstico de HIV, sendo a PEP contraindicada e o profissional deve ser encaminhado para iniciar tratamento. Além disso, quando paciente-fonte é conhecido o seu status sorológico influencia na indicação de PEP, uma vez que o teste rápido não reagente para HIV pode excluir a indicação de PEP, desde que haja ausência de exposição de risco nos últimos 30 dias, devido à possibilidade de o paciente estar no período de janela imunológica que pode dar falso-negativo nos testes de diagnóstico. Quando recomendada a PEP é feita preferencialmente com o esquema Tenofovir (TDF) com Lamivudina (3TC) e Dolutegravir (DTG) por 28 dias. A pessoa exposta em uso de PEP deve fazer um acompanhamento clínico e laboratorial com testagem para o HIV em 30 e 90 dias. <sup>4</sup>

Em relação ao HBV, a principal medida pré-exposição é a vacinação, por ser segura e eficaz, devendo ser feita em três doses. Em caso de acidente com exposição à material biológico de potencial risco para transmissão do vírus HBV o profissional acidentado e o paciente-fonte devem realizar testagem para hepatite B. É recomendado vacinar todo indivíduo susceptível à hepatite B, que é aquele com antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg) não reagente, que não foi vacinado ou que recebeu a vacina mas não apresenta títulos de anti-HBs superiores a 10mUI/ml. Além disso, é indicado completar o esquema de três doses naqueles pacientes com vacinação incompleta. A PEP com Imunoglobulina Humana Específica Anti-Hepatite B (IGHAHB) é indicada quando paciente-fonte é HBsAg reagente e paciente acidentado é não vacinado, com vacinação incompleta ou sem soroconversão após vacinação. Quando paciente-fonte desconhecido e paciente acidentado sem resposta vacinal após segunda série (seis doses) a PEP também está indicada. A IGHAHB em casos de exposição percutânea pode ser administrada com benefício comprovado até no máximo sete dias, embora seja indicada preferencialmente nas primeiras 48 horas. <sup>4</sup>

Quanto ao vírus da hepatite C (HCV) as medidas preventivas são apenas as medidas de precauções padrão, uma vez que diferente dos casos do HIV e HBV, não existem condutas de PEP específica para diminuir a transmissão deste vírus. Entretanto, recomenda-se realizar testagem sorológicas na pessoa exposta e no paciente-fonte a fim de fazer diagnósticos precoces de possíveis infecções pelo HCV. <sup>4</sup>

Em casos de acidente com material biológico o risco de transmissão é maior com relação ao HBV que pode levar à hepatite clínica em 22-31% e evidência sorológica de transmissão em 37-62% dos casos onde paciente fonte possui HbsAg positivo e alta taxa de replicação viral. Quando paciente não possui indicador de replicação viral, apresentando apenas HbsAg positivo, o risco de soroconversão é de 23-37% e o de hepatite clínica 1-6%. Já o HIV reflete um risco de 0,3% (IC 95%= 0.2-0.5%) em acidentes percutâneos e 0,09% (IC 95% = 0.006 – 0.5%) quando ocorre exposição em mucosas. O HCV é transmitido para o profissional acidentado em 1.8%(0-7%) quando paciente fonte possui Hepatite C confirmada.<sup>2</sup>

Levando em consideração que as intervenções profiláticas da infecção pelo vírus da hepatite B e HIV devem ser realizadas logo após a ocorrência do acidente com o profissional da saúde, os acidentes de trabalho com material biológico potencialmente contaminado devem ser considerados emergências médicas.<sup>5</sup>

Os acidentes de trabalho envolvendo material biológico são considerados agravos médicos de notificação compulsória.<sup>6</sup> A notificação dos acidentes com material biológico feita no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foi assegurada pela Portaria nº777/GM de 28 de abril de 2004. Esta portaria foi revogada e incluída na Portaria nº2.472 de 31 de agosto de 2010 que também foi revogada e inserida na Portaria nº 104 de 25 de janeiro de 2011.<sup>7</sup>

Neste contexto, a pesquisa realizada neste projeto se justifica pela importância epidemiológica de reconhecer os casos de acidentes com material biológico do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Otaviano, como forma de subsidiar ações de conscientização sobre essa temática.

## **OBJETIVOS**

Os objetivos deste trabalho são identificar e analisar o perfil epidemiológico dos casos de acidente de trabalho com exposição à material biológico no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano entre 2012 e 2016.

## **MÉTODOS**

De acordo com o firmado pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, respeitando os princípios éticos envolvendo seres humanos ao

assegurar os direitos dos sujeitos acerca dos princípios de autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética na Pesquisa do UNIFESO (CAAE 70055717.5.0000.5247).

O trabalho é uma pesquisa quantitativa e descritiva que utilizou como instrumento de dados a Ficha de Investigação de Acidente de Trabalho com Exposição à Material Biológico fornecida pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Foram analisadas as 200 fichas de pacientes vítimas de acidentes com exposição à materiais biológicos notificados no hospital universitário HCTCO entre os anos de 2012 e 2016.

Após a coleta dos dados contidos nas Fichas de Notificação do SINAN, estes foram categorizados de acordo com o perfil dos acidentes de trabalho com exposição à material biológico em: ocupação; tipo de exposição; material orgânico; circunstâncias do acidente; agente; uso de equipamento de proteção individual; situação vacinal do acidentado em relação à hepatite B (3 doses); resultados de exames do acidentado (no momento do acidente); paciente fonte conhecido ou não; resultado dos testes sorológicos do paciente fonte; conduta no momento do acidente; e evolução do caso.

Além dos dados obtidos através das fichas do SINAN foi analisada uma planilha de dados do Departamento de Medicina do Trabalho do HCTCO que apresentava informações de 62 acidentes com exposição à materiais biológicos ocorridos no HCTCO nos anos de 2015 e 2016 com relação aos resultados de exames do acidentado, resultado dos testes sorológicos do paciente fonte, conduta no momento do acidente e evolução do caso.

Posteriormente, estes dados foram tabulados utilizando gráficos e planilhas do Microsoft Excel, sendo obtidos valores absolutos e a porcentagem de cada critério utilizado.

Para embasamento científico deste estudo foi feita uma revisão bibliográfica na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando os descritores: exposição a agentes biológicos; acidentes de trabalho; e saúde do trabalhador. Foram encontrados 47056 artigos e quando selecionados apenas os com textos completos disponíveis a amostra foi para 14522 artigos. Os critérios de exclusão foram: tempo de publicação maior que nove anos, não fossem estudos com seres humanos, idioma diferente do português. Após aplicação dos critérios de

inclusão e exclusão foram selecionados 15 artigos que abordavam a temática do presente trabalho. Além disso, foram utilizados como instrumento teórico quatro manuais do Ministério da Saúde publicados nos anos de 2006, 2007, 2015 e 2017, que possuíam recomendações acerca do tema.

## RESULTADOS

No período entre os anos de 2012 e 2016 foram notificados, através da Ficha de Investigação de Acidentes de Trabalho com Exposição à Material Biológico fornecida pelo SINAN, um total de 200 casos de acidentes de trabalho com material biológico no HCTCO. O número total de acidentes sofreu variações entre os anos de 2012 e 2016, sendo o ano de 2014, com 49 casos, o ano com mais ocorrência de acidentes biológicos. Estas variações são ilustradas no Gráfico1.

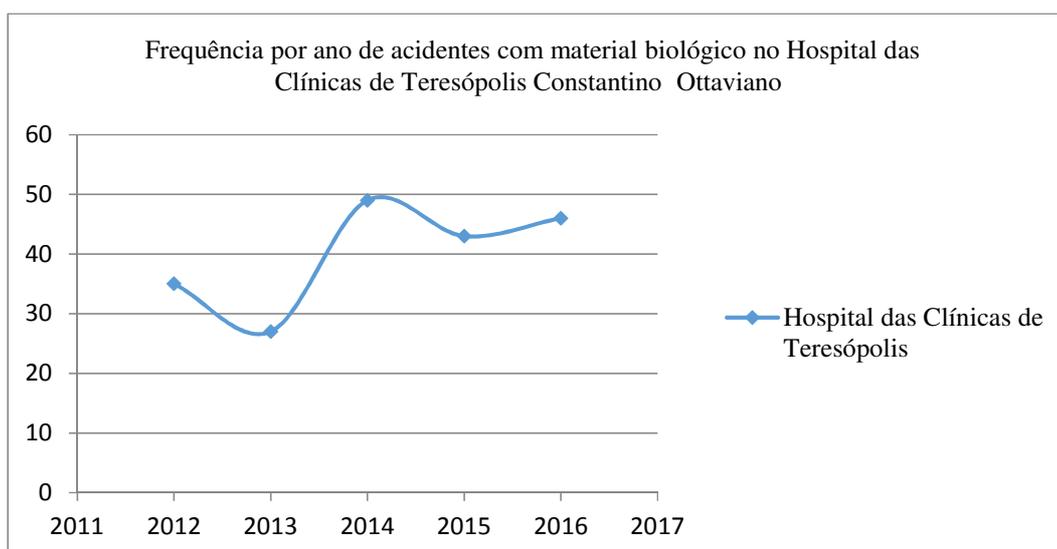


Gráfico1.

A mediana e média de idade dos acidentados foi de 37,5 e 38,4 anos, respectivamente. Entre os 200 casos, 67% (n=133) eram mulheres e 33% (n=67) eram homens. A maioria dos acidentados se autodeclarou como sendo da raça branca (67%; n=135).

A distribuição dos acidentados, segundo a Classificação Brasileira de Ocupações, está representada no Gráfico2. Na categoria “outros” (n= 26; 13%) foram agrupadas as ocupações dona de casa, comerciante varejista, biólogo, médico clínico, médico ortopedista e traumatologista, cirurgião dentista-clínico geral, farmacêutico, fisioterapeuta, técnico de laboratório de análises físico-químicas, instrumentador cirúrgico, auxiliar geral de conservação de vias

permanentes (exceto trilhos), técnico de imobilização ortopédica, faxineiro, auxiliar de laboratório de análises clínicas, motorista de furgão ou veículo similar.

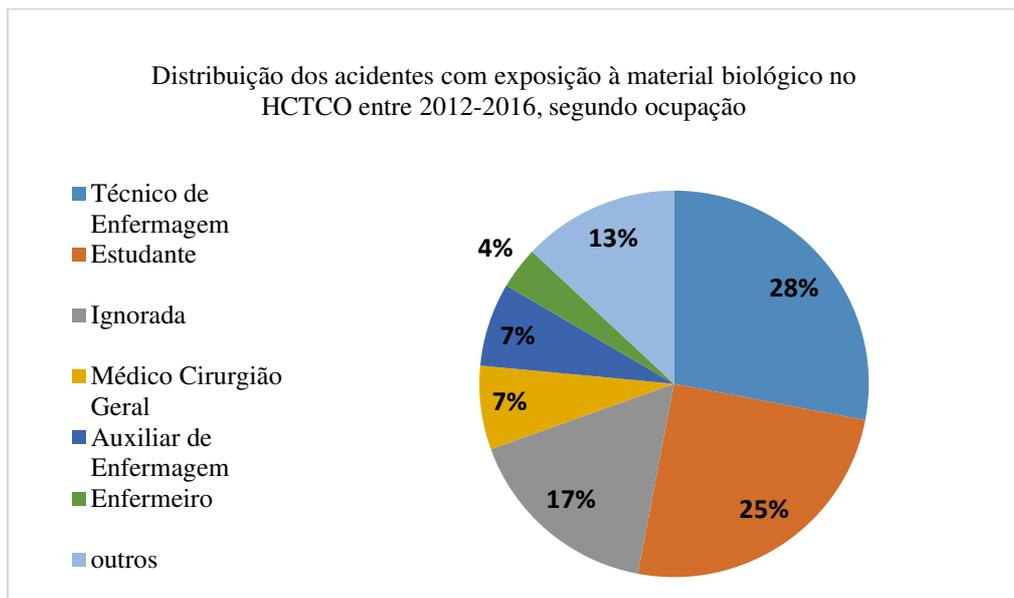


Gráfico2.

Quanto ao tipo de exposição dos acidentes com material biológico na maioria dos casos houve contato por via percutânea (n=132; 66%), seguidos de mucosa (n=35; 17,5%), pele íntegra (n=28; 14%) e pele não íntegra (n=18; 9%).

O tipo de material biológico predominante foi o sangue (n=149; 74%). Entretanto, foi observada uma amostra relevante entre o “ignorado” e ausência de preenchimento deste item que juntos contabilizam 18% (n=35), seguidos de fluído com sangue (n=8; 4%), outros (n=6; 3%) e líquido cefalorraquidiano (n=2; 1%).

Com relação ao agente mais envolvido nos casos de acidente com material biológico, nas fichas de notificação o item agulha com lúmen (n=100; 50%) foi o mais relatado, posteriormente outros (n=31; 15%), ignorado (n=29; 14%), agulha sem lúmen/maciça (n=23; 12%), lâmina/lanceta (n=16; 8%) e vidros (n=1; 1%).

Dos casos analisados o funcionário acidentado tinha realizado o esquema vacinal completo contra Hepatite B (3doses) em 58% dos casos (n=116). O item ignorado compreendeu 37% (n=74), seguido de não vacinado 5% (n=10).

As atividades desenvolvidas pelos trabalhadores no momento em que o acidente ocorreu são relatadas no Gráfico3.

Gráfico 3- Distribuição dos acidentes com exposição à material biológico no HCTCO entre 2012-2016, segundo circunstância do acidente

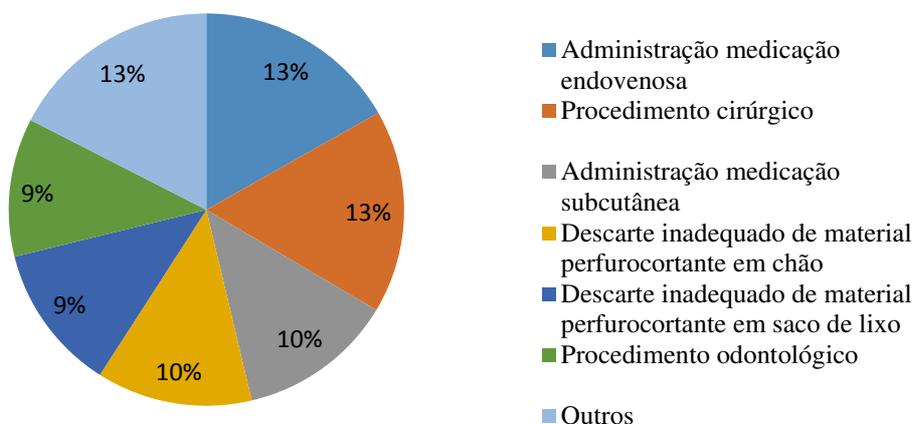


Gráfico3.

Tabela1- Profissionais acidentados segundo o uso de Equipamento de Proteção Individual (EPI).

EPI	Profissionais Acidentados	
	(n)	(%)
<b>Luva</b>		
Ignorado/Branco	11	5,5
Sim	141	70,5
Não	48	24
<b>Avental</b>		
Ignorado/branco	18	9
Sim	81	40,5
Não	101	50,5
<b>Óculos</b>		
Ignorado/branco	29	14,5
Sim	31	15,5
Não	140	70
<b>Máscara</b>		
Ignorado/branco	24	12
Sim	49	24,5
Não	127	63,5
<b>Proteção Facial</b>		
Ignorado/branco	29	14,5
Sim	13	6,5
Não	158	79

Com relação ao registro na ficha de notificação do SINAN dos resultados

dos exames sorológicos solicitados de rotina no momento do acidente para o paciente acidentado foi observada uma frequência substancial entre ignorado e ausência de preenchimento deste item, que juntos totalizam 76% (n=152) do campo anti-HIV, 87% (n=174) do HbsAg, 91% (n=182) do Anti-Hbs e 88% (n=176) do anti-HCV. O anti-HIV era positivo em 0,5% (n=1), negativo 22,5% (n=45) e inconclusivo em 1% (n=2). O HbsAg era negativo 11,5% (n=23), inconclusivo em 1% (n=2) e não realizado em 0,5% (n=1). Já o anti-HCV era negativo em 10,5% (n=21), inconclusivo em 1% (n=2) e positivo em 0,5% (n=1). O anti-Hbs era positivo em 1,5% (n=3), negativo 6% (n=12) e inconclusivo em 1,5% (n=3).

De acordo com os dados da ficha de notificação do SINAN o paciente-fonte era considerado conhecido e desconhecido, 48% (n=97) e 11% (n=21) dos casos, respectivamente. Entretanto, em 41% (n=82) dos casos o item correspondia à opção ignorada ou não preenchida. Com relação à sorologia do paciente-fonte o item ignorado ou item não preenchido estava presente em 91% (n=182) do referente ao HbsAg, 79% (n=158) do anti-HIV, 94,5% (n=189) do anti-HBs e 91% do anti-HCV. O HbsAg era positivo em 0,5% (n=1), negativo em 6,5% (n=13) e em andamento 2% (n=4). O anti-HIV era positivo em 3% (n=6), negativo em 16,5% (n=33) e em andamento em 1,5% (n=3). O anti-HBs era negativo em 3% (n=6), inconclusivo 0,5% (n=1) e em andamento 2% (n=4). O anti-HCV era positivo em 0,5% (n=1), negativo 6,5% (n=13) e em andamento 2% (n=4).

No que se refere à emissão da Comunicação de Acidente de Trabalho (CAT) das 200 fichas analisadas em 56,5% (n=113) dos casos o campo preenchido era o Ignorado ou nenhum campo era preenchido, seguido de emissão da CAT em 42,5% (n=85) e não emissão em 1% (n=2) dos casos.

Com relação à evolução do caso nas 200 fichas do SINAN de notificação de acidente com material biológico do HCTCO entre 2012 e 2016 em 99,5% (n=199) da amostra este campo foi ignorado ou não preenchido, apenas 0,5% (n=1) estava preenchido como “alta devido paciente fonte negativo”.

Para complementar os dados obtidos da ficha de notificação do SINAN a análise da planilha do departamento de medicina do trabalho do HCTCO com dados de 62 casos de acidentes com material biológico nos anos de 2015 e 2016 identificou que em 33,8% (n=21) dos casos o profissional acidentado apenas notificou o acidente, não realizando nenhum exame e seguimento clínico. Os

estudantes foram maioria destes casos, totalizando os estudantes de medicina, odontologia, enfermagem e fisioterapia juntos 66,6% (n=14) dos casos apenas notificados sem realização de exames e seguimento clínico, seguidos de médicos (19%; n=4) e outros (auxiliar de manutenção, farmacêutico, técnico de enfermagem e enfermeiros) que totalizam apenas 14,4% (n=3).

Dos casos de 2015 e 2016 analisados pela planilha 32% (n=20) fizeram o seguimento completo, comparecendo nas três consultas (6 semanas; 12 semanas; e 6 meses) preconizadas pelo protocolo do HCTCO e receberam alta sem soroconversão. Os outros 42 profissionais (68%) foram classificados como abandono de caso, pois não realizaram o seguimento clínico completo ou apenas notificaram o caso e não compareceram em nenhuma avaliação. Destes classificados como abandono de caso 76% (n=32), 88% (n=37) e 100% (n=42) não estiveram presentes nas consultas de 6 semanas, 12 semanas e 6 meses, respectivamente.

Dos casos de acidente com material biológico de 2015 e 2016 analisados pela planilha na maioria dos casos (n=36; 58%) o paciente fonte era conhecido, em 8% (n=5) era desconhecido e em 34% (n=21) esse dado não estava presente, referindo-se aos profissionais que apenas notificaram o caso e não compareceram em nenhuma avaliação. Dos pacientes fontes conhecidos 91,5% (n=33) possuíam anti-HIV negativo no primeiro atendimento e 8,5% (n=3) anti-HIV positivo.

No que se refere aos exames sorológicos do primeiro atendimento nos profissionais acidentados, dos 62 casos de 2015 e 2016 analisados pela planilha, o anti-HIV, HbsAg e Anti-HCV eram negativos em todos os casos, excluindo os 21 casos de acidente com material biológico em que este dado não pode ser obtido pelo fato do profissional acidentado ter apenas notificado o caso e não realizado os exames. O anti-HBs possuía valor quantitativo maior que 10mUI/ml em 61% (n=38) dos casos, menor que 10mUI/ml 5% (n=3) e 34% (n=21) não realizaram o exame.

A conduta tomada com os profissionais acidentados com material biológico envolveu indicação de vacina de hepatite B em 5% dos casos (n=3), correspondendo aos três casos onde o anti-HBs era menor que 10. Além disso, a quimioprofilaxia com antirretroviral completa (28 dias) pós-exposição foi realizada em sete profissionais, sendo quatro com pacientes fontes

desconhecidos e três com pacientes fontes que possuíam sorologia anti-HIV positiva.

## **DISCUSSÃO**

Neste estudo, a maioria dos profissionais do HCTCO que tiveram acidente com material biológico entre 2012 e 2016 era do sexo feminino. Resultado semelhante foi obtido em um estudo realizado através das fichas de notificação do Centro de Referência Regional em Saúde do Trabalhador da Macrorregião de Florianópolis que apresentou em uma amostra de 118 fichas 73% do sexo feminino.<sup>5</sup> Em contrapartida, em um estudo transversal realizado com profissionais do serviço de atendimento pré-hospitalar de quatro municípios de Minas Gerais- Brasil foi constatado predominância do sexo masculino (63,2%).<sup>6</sup>

A média (37,5 anos) e mediana (38,4 anos) de idade dos profissionais deste estudo foram valores próximos aos encontrados em um estudo realizado com dados do SINAN de 50 municípios do sul do Estado de Minas Gerais, Brasil, entre 2007 e 2011, que apresentou média e mediana de idade dos acidentados de 35 e 33 anos, respectivamente.<sup>7</sup>

Quanto à ocupação dos profissionais, neste estudo houve maior prevalência de acidentes com material biológico em técnicos de enfermagem (28%) e estudantes (25%), sendo os auxiliares de enfermagem apenas 7% da amostra. Este resultado foi discordante de um estudo realizado no município de Maringá-Paraná, onde dos 143 profissionais da área da saúde que tiveram acidente com material biológico 46,15% eram auxiliares de enfermagem, 27,97% técnicos de enfermagem e 9,79% estudantes.<sup>8</sup> Em outro estudo realizado entre 226 profissionais apenas da área da enfermagem de um hospital de alta complexidade do interior do Estado de São Paulo a maioria era técnico de enfermagem (n=149; 65%), seguido de auxiliar de enfermagem (n=53; 23,5%).<sup>9</sup>

Assim como no estudo feito em um hospital de ensino do interior do Estado de São Paulo, integrante da Rede de Prevenção de Acidentes de Trabalho, que apresentou as lesões percutâneas (79%) como o tipo de exposição dos acidentes com material biológico mais frequente, seguidas de exposição de mucosas (15,3%) e contato com pele (5,7%), os resultados obtidos neste trabalho também mostram a mesma realidade, sendo a via percutânea a mais frequente, seguida de mucosa, pele íntegra e não íntegra.<sup>10</sup>

Com relação ao tipo de material biológico, o sangue foi o mais prevalente

neste estudo (74%), assim como no estudo realizado através de questionários aplicados em 177 trabalhadores do atendimento pré-hospitalar móvel de Goiânia- Goiás. <sup>11</sup> Outro importante resultado deste estudo com relação ao material biológico envolvido no acidente foi a importante amostra de ignorado e ausência de preenchimento deste campo que totalizaram 18% dos casos notificados, resultado concordante com outro estudo realizado em 50 municípios do sul do Estado de Minas Gerais, onde o sangue também se mostrou como o material biológico mais envolvido nos acidentes (73,9%), apesar de importante preenchimento de ignorado (9,6%) e ausência de preenchimento deste campo (7,2%).<sup>7</sup>

Dos casos analisados neste estudo o agente mais envolvido nos acidentes com material biológico foi agulha com lúmen (50%), resultado semelhante ao obtido em um estudo realizado com 75 profissionais de enfermagem do pronto-socorro do Hospital Regional da Ceilândia, cidade de grande porte do Distrito Federal, que também apresentou a agulha com lúmen como o instrumento envolvido em 50% das exposições a material biológico. <sup>12</sup>

Em relação às circunstâncias do acidente, neste trabalho a administração de medicação endovenosa (13%) e os procedimentos cirúrgicos (13%) apresentam a maioria dos casos. Em outro estudo realizado com 273 fichas de notificação de bancos de dados do Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde do município de Votuporanga e da Direção Regional de Saúde de São José do Rio Preto- São Paulo, a administração de medicamentos correspondia a 65,5% dos casos, seguido de descarte inadequado de material (14,2%) e durante procedimentos cirúrgicos (14,2%). <sup>13</sup>

No que diz respeito ao uso de EPI os resultados podem ser comparados aos obtidos em um estudo feito com 377 fichas de notificação de acidentes com material biológico no município de Araçatuba- São Paulo, em que os profissionais da área da saúde estavam utilizando avental em 88,2% dos casos, óculos 10,7%, luva 96,6% e máscara 10,7%.<sup>14</sup> Apresentando como discordância relevante com este estudo o uso de avental que está presente em apenas 40,5% dos casos no HCTCO.

Foi identificada importante amostra de fichas de notificação que apresentavam os campos relacionados aos exames sorológicos do profissional acidentado como não preenchidos ou preenchido o campo ignorado. O estudo

realizado em 50 municípios do sul do Estado de Minas Gerais- Brasil também apresentou um importante valor com relação aos campos “informação ignorada, não preenchimento e sorologia não realizada” que somados chegaram a 35,9% para HIV, 42% para anti-HCV, 54,1% para anti-HBc, 47,6% para HBsAg.<sup>7</sup> Já na análise da planilha de dados de 2015 e 2016 dos 62 casos de acidentes biológicos todos os casos em que foram realizados exames sorológicos no profissional no atendimento inicial o anti-HIV, HbsAg e anti-HCV eram negativos.

Quanto ao paciente-fonte ele era conhecido na maioria dos casos, entretanto o campo ignorado ou não preenchimento do campo correspondia a 41% das fichas analisadas. Assim como na análise das fichas de notificação de acidente com material biológico do SINAN de 2012 a 2016, a análise da planilha de dados de 2015 e 2016 de pacientes que tiveram acidente com material biológico no HCTCO também apresentou como resultado paciente-fonte conhecido na maior parte dos casos, destes a maioria era anti-HIV negativo no primeiro atendimento. Já no estudo feito no Centro de Referência ao atendimento a pessoas expostas a situações de risco com material biológico potencialmente contaminado, localizado em um município do interior paulista, onde foram analisados 461 casos de acidente biológico, 73% dos acidentes apresentavam paciente-fonte conhecido, também apresentando resultado de anti-HIV negativo na maioria.<sup>15</sup>

Levando em consideração o conceito do Ministério da Saúde de pessoas susceptíveis à Hepatite B (aquelas que não foram vacinadas ou que foram vacinadas, mas apresenta títulos de anti-HBs menor que 10mUI/ml e HbsAg não reagente) o resultado da análise da planilha de dados de acidentes biológicos do HCTCO nos anos de 2015 e 2016 em que foi constatado que a maioria dos profissionais acidentados possuía anti-HBs maior que 10mUI/ml reflete que estes profissionais não se enquadram no grupo de pessoas susceptíveis à Hepatite B.<sup>4</sup> Em um estudo desenvolvido com alunos do décimo período do curso de graduação em medicina de uma universidade pública de Minas Gerais foi constatado que apenas 50,9% dos alunos informaram realização de sorologia anti-HBs para verificar se eram considerados susceptíveis ao vírus da hepatite B.<sup>16</sup>

Ao contrário dos dados obtidos na planilha de dados analisada neste estudo em que apenas 5% dos pacientes tinham indicação de vacinação contra hepatite B, em um estudo feito em Londrina- Paraná 25,7% dos trabalhadores

possuía indicação de vacinação.<sup>17</sup>

Com relação à indicação de quimioprofilaxia com antirretroviral completa (28 dias) pós-exposição para prevenção da infecção pelo vírus HIV em um estudo realizado em Minas Gerais houve indicação em 28,7% dos casos.<sup>7</sup> Já nos casos apresentados na planilha de dados obtida no departamento de Medicina do Trabalho do HCTCO houve indicação de quimioprofilaxia por 28 dias em apenas sete dos 62 acidentes com material biológico. As indicações que foram por paciente-fonte desconhecido e paciente-fonte com sorologia positiva estão presentes nas indicações do Ministério da Saúde.<sup>4</sup>

Um estudo desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto identificou que dos 454 profissionais que procuraram atendimento clínico após acidente com exposição a material biológico 5,7% (n=26) abandonaram o seguimento clínico que envolvia consultas e realização de exames.<sup>18</sup> Em contrapartida, nos dados obtidos pela planilha de dados de 2015 e 2016 a maioria (68%) dos casos houve abandono do seguimento, não completando as três consultas (6 semanas, 12 semanas e 6 meses) preconizadas pelo serviço.

No estudo desenvolvido em um hospital público no município de Bauru – São Paulo, dos 96 profissionais de enfermagem que aceitaram participar da pesquisa 66% (n=47) preencheu a CAT.<sup>19</sup> Já na análise das fichas de notificação deste trabalho a maior parte dos casos o campo referente emissão de CAT estava em branco ou era preenchido como ignorado.

## **CONCLUSÃO**

Apesar da existência de políticas nacionais de proteção à saúde do trabalhador que incluem as precauções padrão e as recomendações da Norma Reguladora 32 (NR32), os acidentes de trabalho envolvendo material biológico ainda são uma frequente realidade no HCTCO, o que traduz a necessidade de implantar medidas de conscientização para os profissionais do hospital na tentativa de prevenção de acidentes com material biológico.

As fichas de notificação não são totalmente preenchidas na ocasião do atendimento do acidentado, traduzindo uma amostra relevante de campos que não foram preenchidos ou que estavam como informação ignorada. Nesse contexto, reconhecendo as fichas de notificação como importantes instrumentos na saúde coletiva, a perda de dados que poderiam estar contidos nelas

compromete a realização de estudos epidemiológicos.

A relevância deste trabalho mostra a necessidade de sensibilizar profissionais de saúde e estudantes com ações de estratégia que mostrem a importância de reconhecer o acidente biológico como uma emergência médica e a necessidade do monitoramento ambulatorial preconizado pelo protocolo do HCTCO.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço minha orientadora, Margarete Domingues Ribeiro, pelo suporte, suas correções e incentivo. Agradeço a enfermeira do trabalho, Patrícia Becker Campos, e o funcionário da secretária de saúde de Teresópolis, Célio Henrique Teixeira Martins, pela disponibilidade e ajuda na coleta dos dados para realização deste trabalho. Também agradeço ao professor Flávio Morgado pelo auxílio na tabulação dos dados e confecção dos gráficos.

## **REFERÊNCIAS**

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Exposição a materiais biológicos. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.
2. Rapparini C, Vitória MAA, Lara LTR. Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C. [on-line] 2007; [citado 21 jan 2007]. Disponível em: <http://www.riscobiologico.org/resources/4888.pdf>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
5. Vieira M, Padilha MI, Pinheiro RDC. Análise dos acidentes com material biológico em trabalhadores da saúde. Rev latinoam enferm. 2011; 19(2): 1-8.
6. Oliveira AC, Paiva MHRS. Análise dos acidentes ocupacionais com material biológico entre profissionais em serviços de atendimento pré-hospitalar. Rev latinoam enferm. 2013; 21(1): 1-7.
7. Julio RS, Filardi BS, Marziale MHP. Acidentes de trabalho com material biológico ocorridos em municípios de Minas Gerais. Rev Bras Enferm. 2014; 67(1): 119-26.
8. Amadei JL, Ivatiuk C. Vigilância de HIV em acidentes perfurocortantes com

trabalhadores da saúde. RBPS. 2010; 23(4): 325-334.

9. Silva NB, Malaguti-Toffano SE, Reis RK, Pereira FMV, Gir E. Fatores associados à exposição ocupacional com material biológico entre profissionais de enfermagem. Rev Bras Enferm. 2017; 70(1): 133-8.

10. Marziale MHP, Rocha FLR, Robazzi MLCC, Cenzi CM, Santos HEC, et al. Influência organizacional na ocorrência de acidentes de trabalho com exposição a material biológico. Rev latinoam enferm. 2013; 21(n. esp.): 1-8.

11. Tipple AFV, Silva EAC, Teles SA, Mendonça KM, Souza ACS, et al. Acidente com material biológico no atendimento pré-hospitalar móvel: realidade para trabalhadores da saúde e não saúde. Rev Bras Enferm. 2013; 66(3): 378-84.

12. Rodrigues PS, Sousa AFL, Magro MCS, Andrade D, Hermann PRS. Acidente ocupacional entre profissionais de enfermagem atuantes em setores críticos de um pronto-socorro. Esc Anna Nery. 2017; 21(2): 1-6.

13. Dias MAC, Machado AA, Santos BMO. Acidentes ocupacionais com exposição a material biológico: retrato de uma realidade. Medicina (Ribeirão Preto). 2012; 45(1): 12-22.

14. Martins RJ, Moimaz SAS, Garbin AJI, Gonçalves PRV, Garbin AS. Prevalência de acidentes com material biológico em um município do Noroeste de São Paulo, Brasil, no período de 2007 a 2011. Cienc Trab. 2014; 16(50): 93-96.

15. Almeida MCM, Canini SRMS, Reis RK, Toffano MSE, Pereira FMV, et al. Seguimento clínico de profissionais e estudantes da área da saúde expostos a material biológico potencialmente contaminado. Rev Esc Enferm USP. 2015; 49(2): 261-266.

16. Oliveira AC, Paiva MHRS, Paula AO, Gama CS. Cobertura vacinal e situação sorológica para hepatite B entre alunos de um curso de medicina expostos a material biológico: uma análise quantitativa. Online braz j nurs. 2010; 9(3): 1-12.

17. Spagnuolo RS, Baldo RCS, Guerrini IA. Análise epidemiológica dos acidentes com material biológico registrados no Centro de Referência em Saúde do Trabalhador - Londrina-PR. Rev Bras Epidemiol. 2008; 11(2): 315-23.

18. Barbosa ASAA, Diogo GA, Salotti SRA, Silva SMUR. Subnotificação de acidente ocupacional com materiais biológicos entre profissionais de Enfermagem em um hospital público. Rev Bras Med Trab. 2017; 15(1): 12-7.

19. Pimenta FR, Ferreira MD, Gir E, Hayashida M, Canini SRMS. Atendimento e seguimento clínico especializado de profissionais de enfermagem acidentados com material biológico. Rev Esc Enferm USP 2013; 47(1): 198-204.

# PARACOCCIDIOIDOMICOSE: RELATO DE CASO

## PARACOCCIDIOIDOMICOSE: CASE REPORT

---

*Renata Cochinski<sup>1</sup>, Gilson R. V. Filho<sup>2</sup>*

---

Descritores: Paracoccidioomicose; Paracoccidioides; Pneumopatias fúngicas; Infecções Fúngicas do Sistema Nervoso Central; Micoses

Keywords: Paracoccidioomycosis; Paracoccidioides; Lung Diseases, Fungal; Central Nervous System Fungal Infections; Mycoses

### RESUMO

**Introdução:** A paracoccidioomicose foi descrita pela primeira vez pelo brasileiro Adolpho Lutz. É uma doença infecciosa granulomatosa causada pelo fungo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*, que tem a sua maior importância na América Latina. Acomete predominantemente os pulmões, mas o sistema nervoso central e órgãos como a pele, adrenais, baço, fígado e órgãos linfoides do trato digestivo são frequentemente afetados. O envolvimento do sistema nervoso central ocorre em média em 12,5% dos casos. **Objetivos:** Relatar um caso de paracoccidioomicose com acometimento do sistema nervoso central e pulmonar grave. **Métodos:** Foi utilizado o prontuário do paciente, exames laboratoriais e de imagem. Também foi aplicado um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme resolução do CNS e realizada pesquisa sobre o tema em base de dados. **Discussão:** A paracoccidioomicose é a micose sistêmica mais importante no Brasil. O acometimento do sistema nervoso central (SNC) é denominado Neuroparacoccidioomicose. A contaminação do SNC se dá por via hematogênica ou linfática, na maioria das vezes através de um foco pulmonar e suas manifestações variam de acordo com o local afetado e tamanho da lesão. Seu diagnóstico deve ser sempre pensado em pacientes oriundos de áreas rurais que apresentem lesões neurológicas, como no caso relatado. A associação de sulfametoxazol/trimetoprima é o tratamento de escolha para a neuroparacoccidioomicose, tendo boa ação contra o fungo além de boa penetração no SNC.

### ABSTRACT

**Background:** The paracoccidioomycosis was first described by the Brazilian

---

<sup>1</sup> Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO. renatacochinski@gmail.com <sup>2</sup> Residente de Clínica Médica do HCTCO - UNIFESO

Adolpho Lutz. It is a granulomatous infectious disease caused by a dimorphous fungus *Paracoccidioides brasiliensis*, which has greater clinical relevance in Latin America. It mainly affects the lungs, however central nervous system, organs such as the skin, adrenals, spleen, liver and digestive system lymphoid structures are often affected. About 12,5% of the cases evolve with central nervous system involvement. **Aims:** To report a paracoccidioidomycosis with severe lung damage and milder central nervous system impairment. **Methods:** Medical records, imaging and laboratory tests were used. As well, consent term in accord to CNS resolutions and database research were sources. **Discussion:** Paracoccidioidomycosis is the most important systemic mycosis in Brazil. Central nervous system (CNS) involvement is called Neuroparacoccidioidomycosis. CNS contamination occurs via the hematogenous or lymphatic route, most often through a pulmonary focus and its manifestations vary according to the affected site and size of the lesion. Its diagnosis should always be thought of patients from rural areas that present neurological lesions, as in the case reported. The combination of sulfamethoxazole / trimethoprim is the treatment of choice for neuroparacoccidioidomycosis, having good action against the fungus besides good penetration in the CNS.

## INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis* com grande importância na América Latina, sendo endêmica no Brasil, Colômbia, Argentina e Venezuela. A contaminação ocorre através da inalação da forma infectante do agente devido à manipulação do solo contaminado, logo, os trabalhadores rurais são os mais suscetíveis e o pulmão o órgão mais afetado.<sup>1,2,3</sup> Após a inalação do fungo, é formado o complexo pulmonar primário, e por disseminação linfática ou hematogênica a doença pode afetar qualquer órgão, sendo a pele, mucosas, linfonodos, adrenais, fígado, ossos e sistema nervoso central os mais comuns.<sup>4</sup> O tabagismo é considerado importante fator de risco e nas mulheres a doença é mais rara em razão do papel protetor do estrogênio.<sup>1,2</sup>

A infecção primária geralmente é assintomática e autolimitada, porém as lesões residuais podem conter fungos viáveis por vários anos, mantendo focos latentes.<sup>4</sup> A doença se manifesta após um período de latência em que ocorre reativação de focos quiescentes ou por reinfecção exógena. A apresentação

clínica é variada, sendo influenciada principalmente pela interação do fungo com o sistema imune do hospedeiro e pelo órgão afetado.<sup>4,5</sup> São raros os casos em que o paciente evolui com sintomas no primeiro contato com o patógeno, desenvolvendo formas agudas ou subagudas severas, as quais predominam em crianças e adolescentes. A forma crônica predomina no adulto do sexo masculino e abrange cerca de 90% dos casos. O tipo juvenil é a forma mais grave e há comprometimento principalmente do sistema monocítico macrofágico, já no tipo adulto há envolvimento predominante de um ou mais órgãos.<sup>6,7</sup>

A PCM pode ser dividida em três formas clínicas: infecção, doença e forma residual. A PCM infecção pode ser comprovada em pessoas assintomáticas que possuem sensibilidade cutânea após contato com a paracoccidiodina. A PCM doença contempla o tipo juvenil e o tipo adulto. A PCM-residual atinge mesmo indivíduos tratados adequadamente, visto que a doença causa importantes sequelas no pulmão, adrenal, laringe, trato gastrointestinal, encefálo e no sistema tegumentar.<sup>8</sup>

O pulmão é a porta de entrada e seu acometimento causa quadros respiratórios diversos, sendo mais comum ocorrer tosse e dispneia. A mucosa da laringe é a mais afetada, ocasionando lesões dolorosas, alterações na deglutição, fonação e sialorreia.<sup>4,5,6</sup> A mucosa oral e periodontal também pode ser acometida.<sup>9</sup> Nos casos mais graves pode haver obstrução respiratória. Das glândulas afetadas, a adrenal é a mais importante, ocasionando deficiência hormonal. A invasão linfonodal, quando acontece, tem uma tendência à supuração, com drenagem de secreção amarelada, rica no agente. As lesões de pele normalmente são múltiplas e com apresentação bastante polimorfa. Pode haver febre, perda ponderal, inapetência, insônia e disfagia. A cicatrização que ocorre após o tratamento pode causar variações anatômicas e funcionais. A principal sequela deixada pela doença é a doença pulmonar obstrutiva crônica, que pode levar ao cor pulmonale.<sup>4,5,6</sup>

O diagnóstico pode ser feito com a demonstração do fungo em exames de escarro e de outras secreções, raspado ou fragmentos de tecidos lesionados ou por métodos sorológicos. As drogas de escolha para o tratamento são o sulfametoxazol associado à trimetoprima durante dois anos, principalmente com acometimento do SNC, já a anfotericina B é utilizada em formas mais graves,

mas não possui boa penetração no SNC. Outras opções são o itraconazol, fluconazol e o cetoconazol.<sup>6</sup>

## **OBJETIVOS**

**Primário:** Relatar um caso de paracoccidioidomicose com acometimento do sistema nervoso central e pulmonar grave, em um adulto de meia-idade, imunocompetente morador de zona rural;

**Secundário:** Alertar profissionais de saúde quanto à possibilidade desse diagnóstico em pacientes oriundos da zona rural que apresentem acometimento neurológico arrastado;

Contribuir para que este diagnóstico seja mais precoce;

Melhorar o prognóstico daqueles que são acometidos por esta enfermidade.

## **MÉTODOS**

Para a realização deste trabalho foi realizada uma pesquisa nas principais bases de dados da internet (PubMed, Bireme, Lilacs e Periódicos CAPES) e em livros de infectologia e medicina tropical. Para esta pesquisa e revisão sobre paracoccidioidomicose, foram utilizados os termos: paracoccidioidomicose, neuroparacoccidioidomicose, infecções fúngicas do sistema nervoso central e micoses pulmonares. Foram selecionados artigos dos últimos 16 anos e as fontes utilizadas compreenderam relatos de caso, revisões bibliográficas e consensos acerca do assunto.

Além disso, foi utilizado o prontuário do paciente, exames laboratoriais e de imagem. Também foi aplicado um termo de consentimento livre e esclarecido ao paciente, conforme resolução do CNS e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

## **RELATO DO CASO**

Paciente de 44 anos, sexo masculino, lavrador, branco, nascido em Teresópolis e morador de Bonsucesso em Teresópolis-RJ. Tabagista com carga tabágica de 40 maços/ano. Três meses antes de procurar o Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO), iniciou quadro de parestesia em membro superior e inferior direitos, que foi seguido de hemiparesia de dois dias de duração com remissão total em um dia. Após um mês voltou a apresentar hemiparesia e posteriormente hemiplegia, sem melhora. Nesse período houve

emagrecimento importante. Fazia acompanhamento, sem diagnóstico definido, em ambulatório de Neurologia. Há 20 dias iniciou quadro de dispneia, tosse produtiva e sialorreia, procurou a emergência e foi internado em estado grave.

Ao exame físico encontrava-se em mau estado geral, acordado, lúcido, orientado, colaborativo, emagrecido, corado, hidratado, anictérico, acianótico, hemodinamicamente estável, dispneico em ar ambiente, afebril. Ao exame do aparelho respiratório, evidenciou-se frequência respiratória de 30 incursões respiratórias por minuto e murmúrio vesicular diminuído difusamente. O paciente encontrava-se taquicárdico (frequência cardíaca de 120 batimentos por minuto) e sem outras alterações ao exame do aparelho cardiovascular. Exame do abdome sem alterações. Membro inferior direito plégico, edemaciado e com perda de massa muscular. Ao exame neurológico, foi constatado que a orientação, memória e linguagem estavam preservadas, mas o paciente estava hemiplégico à direita. Havia paralisia unilateral do nervo hipoglosso com desvio da língua para direita, demais pares cranianos sem alterações. Pupilas isocóricas e fotorreagentes. Reflexos superficiais e profundos preservados.

Os exames laboratoriais foram inespecíficos, evidenciando leve anemia normocítica e normocrômica, velocidade de hemossedimentação (VHS) de 110 mm e função renal normal. A pesquisa para bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) foi negativa em duas amostras. Os estudos de imagens foram de grande importância para a elucidação diagnóstica, e associados à história clínica e ocupacional do paciente, corroboraram positivamente para a hipótese de paracoccidiodomicose. Uma radiografia de tórax foi feita na admissão (Fig. 1), seguida de tomografia computadorizada (TC) de tórax (Fig. 2) que evidenciou nódulos difusos cavitados bilateralmente.

No estudo do sistema nervoso central foi realizada ressonância magnética (RM) de crânio (Fig. 3), mostrando um pseudotumor. O diagnóstico definitivo deu-se através de exame do escarro com pesquisa direta em hidróxido de potássio (KOH) (Fig. 4) e Western Blot realizado na Fiocruz com positividade para *Paracoccidioides brasiliensis*.

No tratamento proposto, foi associado Anfotericina B e sulfametoxazol/trimetoprima, uma vez que o paciente apresentava uma forma pulmonar grave associada a acometimento do SNC. O paciente respondeu de forma satisfatória, evoluindo com importante melhora dos sintomas, retirada da

Anfotericina B e alta hospitalar.

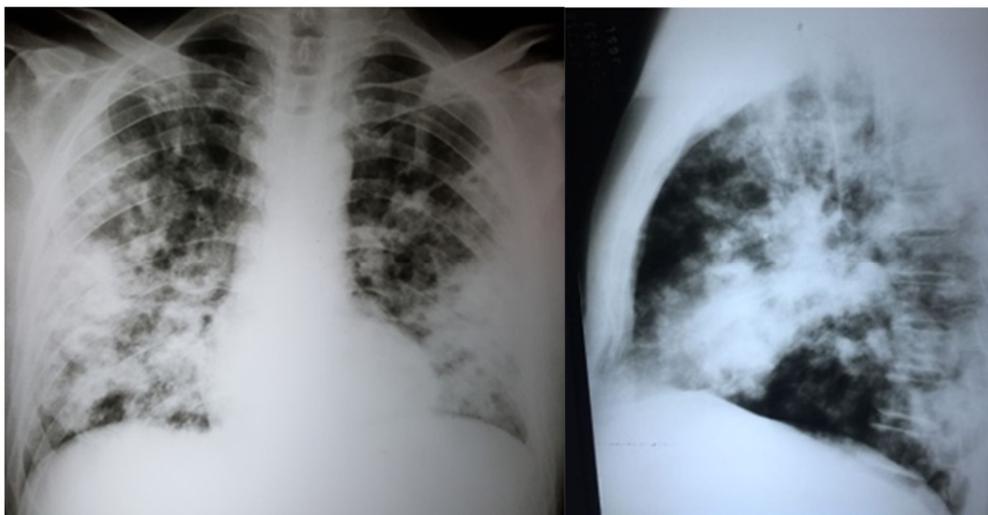


Figura 1. Nódulos pulmonares difusos

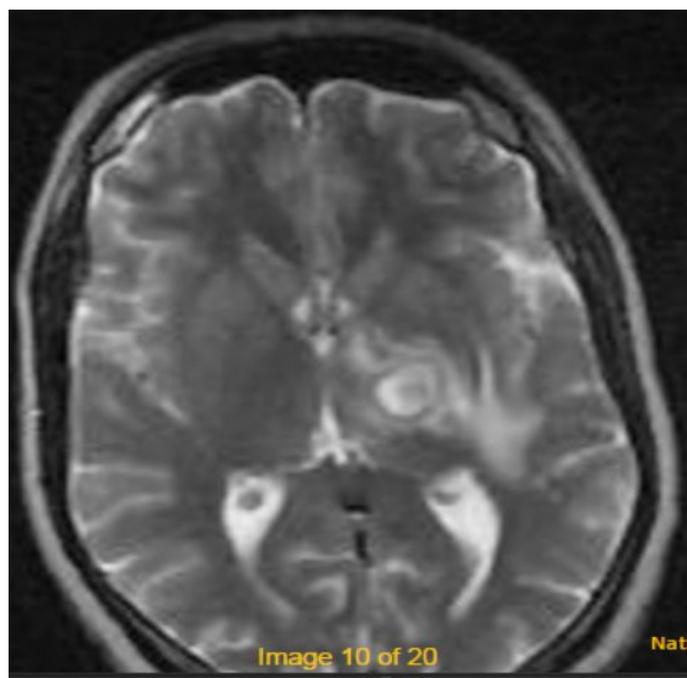


Figura 2. Nódulos cavitados difusos

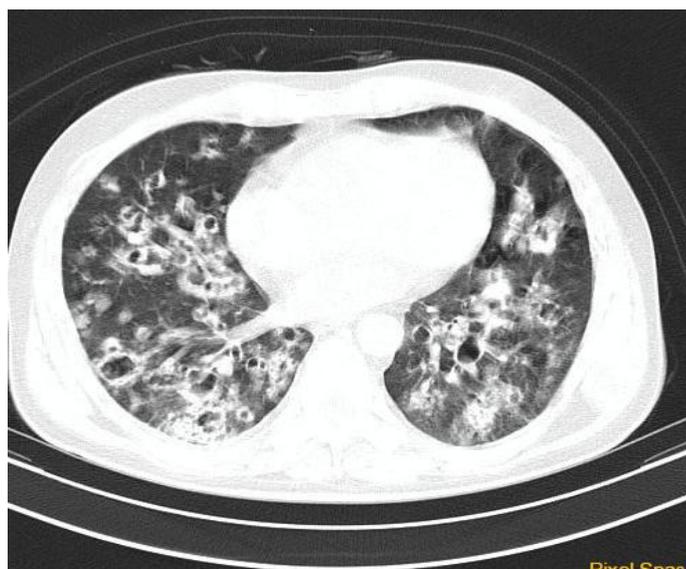


Figura 3. Lesão anelar em forma de tumor

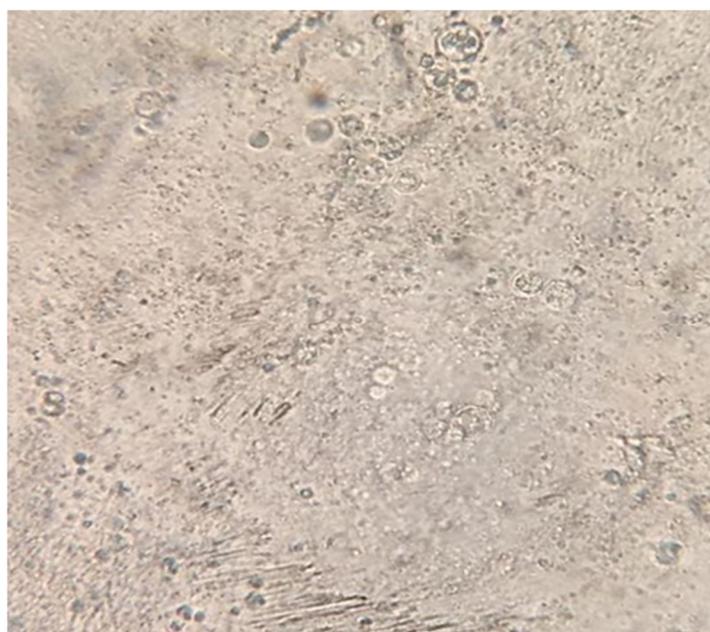


Figura 4. Exame de escarro do paciente - presença do *Paracoccidioides brasiliensis* em KOH.

## SEGUIMENTO

O paciente teve alta hospitalar após 43 dias de internação, com melhora importante dos sintomas respiratórios e dos sintomas constitucionais, porém ainda com paresia do dimídio direito. Manteve acompanhamento ambulatorial desde então, fazendo o uso de sulfametoxazol/trimetoprima e realizando fisioterapia motora.

Porém, dez meses depois da alta, paciente relatou em consulta

ambulatorial que há 40 dias apresentava leve cefaleia fronto-orbitária à esquerda, esporadicamente, sem outros sintomas. Foi solicitado então uma TC de crânio, que evidenciou intenso edema cerebral associado a provável novo foco infeccioso.

O paciente foi então internado novamente na clínica médica do HCTCO para investigação da etiologia da imagem e tratamento. Ao exame, encontrava-se em bom estado geral, acordado, lúcido, orientado, responsivo, colaborativo, corado, hidratado, anictérico, acianótico, eupneico em ar ambiente, com paresia de membro superior e membro inferior direito, sem demais alterações.

Foi iniciado o tratamento com fluconazol, dexametasona, mantido o uso da sulfametoxazol/trimetoprima e realizado hidantalização. Foi solicitado RM de crânio (Fig.5) para controle e o paciente manteve o tratamento aguardando a redução do edema cerebral, visto que seria realizada punção liquórica para confirmar presença do fungo no SNC, auxiliando a excluir a remota hipótese de origem neoplásica do quadro neurológico, dada a semelhança radiológica.

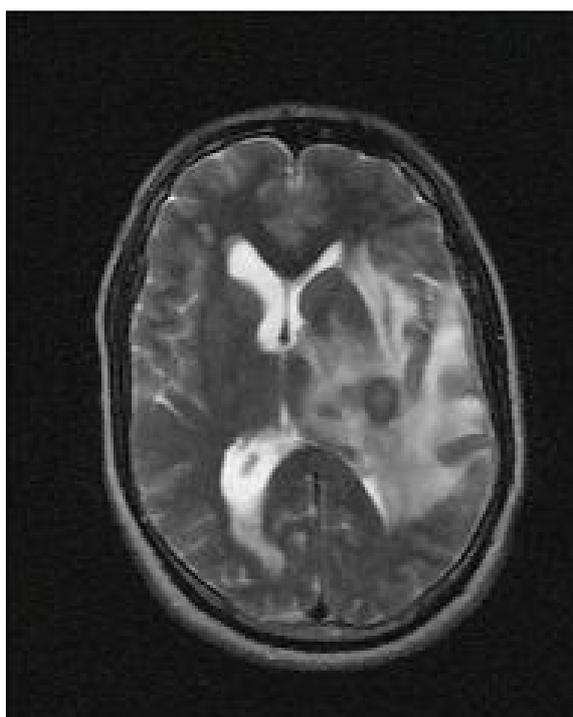


Figura 5. RM de crânio

O paciente repetiu a RM 14 dias após o primeiro exame (Fig. 6), quando foi observado melhora importante com o tratamento, inclusive dos focos infecciosos. Assim, constatou-se que o paciente teve recidiva da neuroparacoccidiodomicose sob vigência de tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima.

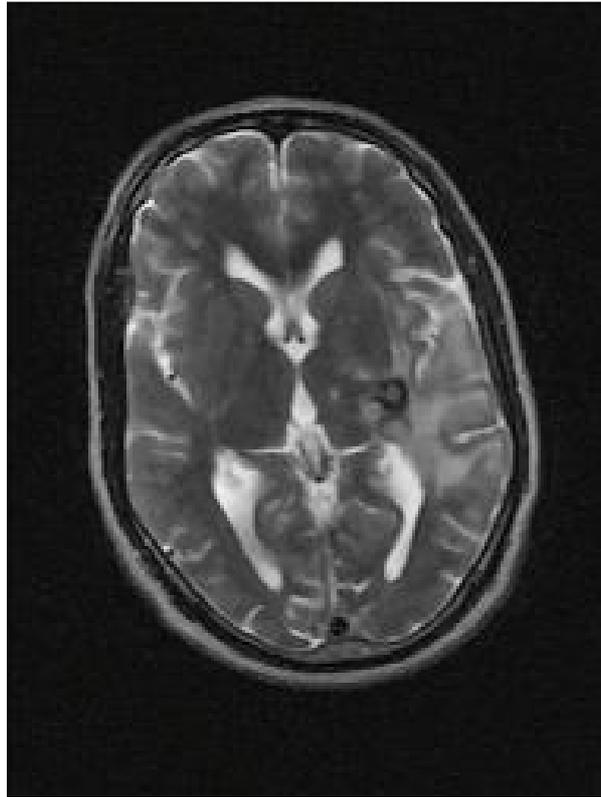


Figura 6. RM realizada 15 dias após tratamento

Devido à excelente evolução com o tratamento realizado, a punção líquórica perdeu a importância clínico-diagnóstica imediata. O paciente teve alta hospitalar encaminhado para acompanhamento ambulatorial, dessa vez fazendo uso de fluconazol e sulfametoxazol/trimetoprima, com objetivo de completar 2 anos de tratamento, erradicar os focos infecciosos e eventualmente recuperar a hemiplegia ou parte da função motora.

## DISCUSSÃO

A PCM é a micose sistêmica mais importante no Brasil, causada pelo fungo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*. O principal fator de risco é a exposição contínua com a terra, como acontece com lavradores e jardineiros, que se contaminam através da inalação do agente presente no solo contaminado.<sup>6</sup>

O acometimento do SNC é denominado Neuroparacoccidioidomicose (NPCM), já foi considerado incomum, visto que existem apresentações assintomáticas e casos em que a avaliação neurológica não é realizada de forma satisfatória. Além disso, não havia exames de imagem específicos como a TC e RM, e tão pouco, análise do SNC em necropsias. Depois do surgimento de novos instrumentos diagnósticos, percebeu-se que a NPCM possui uma frequência

bem maior do que se acreditava, podendo aparecer em cerca de 9,9 a 36% dos casos.<sup>10</sup>

A prevalência da NPCM é maior quando há acometimento pulmonar quando comparada à forma isolada. A contaminação do SNC se dá por via hematogênica ou linfática, na maioria das vezes através de um foco pulmonar. O paciente em questão iniciou com sintomas neurológicos antes dos sistêmicos, isso ocorre em 12% dos casos de NPCM.<sup>10</sup>

O acometimento do SNC pelo *Paracoccidioides brasiliensis* ocorre principalmente na região supratentorial, sendo os hemisférios cerebrais os mais acometidos, como visto no caso. Quando as lesões neurológicas são infratentoriais, o cerebelo é mais comumente atingido. Quanto à forma de apresentação da lesão, a pseudotumoral é a mais comum, mas pode ocorrer apresentação meníngea ou meningoencefálica.<sup>11</sup>

As manifestações clínicas da NPCM variam de acordo com o local afetado e tamanho da lesão, sendo as mais comuns relacionadas à déficits motores (hemiparesia e monoparesia), seguida de cefaleia, distúrbio de marcha, diplopia e rigidez de nuca.<sup>4</sup>

Com relação ao diagnóstico da NPCM, deve ser sempre pensado em pacientes oriundos de áreas rurais que apresentem lesões neurológicas, principalmente do sexo masculino. Os exames laboratoriais complementares são inespecíficos, podendo haver aumento do VHS.<sup>10</sup> A radiografia de tórax pode ser útil caso haja acometimento pulmonar associado, sendo comum o padrão de lesões intersticiais retículo-nodulares que prevalecem no terço médio dos pulmões.<sup>12</sup> O estudo radiológico com TC ou RM é útil destacando principalmente lesões anelares que podem corresponder ao granuloma paracoccidioidomicótico. O diagnóstico definitivo só pode ser feito com biópsia ou isolamento do agente no líquido, sendo, no entanto, raro. Por fim, os testes sorológicos devem ser solicitados na suspeita diagnóstica.<sup>10,13</sup>

O manejo da PCM e da NPCM moderada ou grave envolve duas etapas, uma fase de indução e outra de manutenção. Durante a primeira etapa o objetivo é atingir melhora clínica e laboratorial, e na segunda etapa, utilizar medicamentos orais até a interrupção do tratamento com base em melhora clínica e laboratorial. A seleção de fármacos a serem utilizados e a duração do tratamento dependem do sítio da infecção, da gravidade da doença, de falha no

tratamento e da história de reações de hipersensibilidade anteriores.<sup>14</sup>

Quanto ao tratamento, a associação de sulfametoxazol/trimetoprima é o tratamento de escolha para NPCM, tendo boa ação contra o fungo além de boa penetração no SNC. A anfotericina B é reservada para casos mais graves, principalmente quando há acometimento de outros órgãos. Apesar de não haver estudos controlados com número de casos significativo, na NPCM é provavelmente uma boa opção um curso de Anfotericina B e manutenção por dois anos com sulfametoxazol/trimetoprima e fluconazol, este, apesar de ação menos intensa sobre o fungo, é útil pela sua alta concentração no SNC.<sup>12, 14</sup>

Os critérios de cura são clínicos, radiológicos e imunológicos.<sup>2</sup> A dificuldade em erradicar o fungo faz com que o termo “cura” possa ser utilizado somente pelo aspecto da melhora clínica do paciente, e não da cura propriamente dita, visto que há risco potencial de reativações a qualquer momento.<sup>12</sup> A dosagem de VHS, somado a IgG sérica e sorologias podem ser benéficos para o acompanhamento dos pacientes e da eficácia da resposta ao tratamento.<sup>15</sup> Mesmo com a recuperação satisfatória, as sequelas quase sempre estarão presentes. Todos os pacientes devem ser acompanhados ambulatorialmente mesmo após melhora pelo menos uma vez ao ano, pois estão suscetíveis a recaídas clínicas. Quando estas forem identificadas, está justificada a introdução ou manutenção de tratamento antifúngico.<sup>10</sup>

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Paniago A, Aguiar J, Aguiar E, Cunha R, Pereira G, Londero A, Wanke B. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2003: 36(4).
2. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F, Mendes R, Colombo A, Moretti M. Consenso em paracoccidioidomicose. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006: 39(3):297-310.
3. Santos W, Silva B, Passos E, Zandonade E, Falqueto A. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil. *Cad Sau Pub* 2003:19(1).
4. Paniago AMM, Oliveira PA, Aguiar ESA, Aguiar JIA, Cunha RV, Wanke B. Neuroparacoccidioidomycosis: analysis of 13 cases observed in an endemic area in Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygien*. 2006.
5. Rodrigo SB, Ricardo PI, Andréia PG, Donald WH. *Medicina tropical - Abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Cultura médica; 2001.943p

6. Walter T, Luiz ACM. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Atheneu; 2015. 867p
7. Vale ACF, Wanke B, Wanke NCF, Peixoto TC, Perez M. Tratamento da paracoccidioomicose: estudo retrospectivo de 500 casos. An Bras Dermatol.1992; 67(5):451-4.
8. Moreira APV. Paracoccidioomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. Bol Epidemiol Paul. Mar 2008. 51(5): 11-24.
9. Palmeiro M, Cherubini K, Yurgel LS. Paracoccidioomicose: revisão da literatura. Scientia Medica, Porto Alegre: PUCRS. 2005 out; 4(15):274-8.
10. Pedroso V, Vilela M, Pedroso E, Teixeira A. Paracoccidioomicose com comprometimento do sistema nervoso central: revisão de literatura. Rev Bras Neurol. 2008; 44 (3): 33-40.
11. Cunha M, Onuki C, Neto JFAA, Piekala C, Pletz ALB. Neuroparacoccidioomicose mimetizando metástase cerebral: relato de caso e revisão literatura. J Bras Neurocir. 2012 jun; 23 (3): 226-233.
12. Wanke B, Aidê MA. Paracoccidioomicose. Jor Bras Pneumo. 2009 dez; 12(35):6.
13. Capone D, Jansen JM, Lopes AJ, Siqueira HR, Costa AA e outros. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2010 jul/dez. 9(2).
14. Shikanai-Yasuda MA. Paracoccidioomycosis treatment. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. 2015 set. (57)29.
15. Nogueira MGS, Andrade GMQ, Tonelli E, Diniz SN, Goes AM, Cisalpino OS. Aspectos laboratoriais evolutivos de crianças em tratamento da paracoccidioomicose. Rev Soc Bras Med Trop,2006 39:478-483.

# SÍNDROME DE LYNCH: ATUALIDADES NA EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO, E NO TRATAMENTO

*LYNCH SYNDROME: UP DATES ON EPIDEMIOLOGY,  
DIAGNOSIS, AND TREATMENT*

---

*Giovanna M. Smolka<sup>1</sup>, Luciana Vanderstein<sup>2</sup>*

---

Descritores: Síndrome de Lynch; Câncer de colorretal; genética, Síndrome de Muir Torre  
Keywords: Lynch Syndrome; Colorectal cancer; Genetics; Muir-Torre Syndrome.

## RESUMO

**Introdução:** O presente trabalho descreve a Síndrome de Lynch (SL), que é doença de predisposição genética e se caracteriza pelo padrão hereditário autossômico com o risco aumentado para o de desenvolvimento do câncer de colorretal (CCR). **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a SL, a partir da seleção e leitura de artigos atinentes ao tema, utilizando as bases LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (U. S. National Library of Medicine). **Objetivos:** Tecer apontamentos sobre a Síndrome de Lynch – a partir de revisão de literatura – organizadas e sintetizadas em três tópicos: (1) aspectos clínico-epidemiológicos (2) diagnóstico, e (3) tratamento, incluindo as possibilidades de rastreamento e prevenção da instalação da doença e suas principais modalidades terapêuticas. **Discussão:** A investigação assinala que a Síndrome de Lynch possui características específicas clínicas e abordagem diagnóstica e terapêuticas, incluindo a prevenção, pouco conhecidas, o que aponta para a necessidade de novos estudos para a melhor condução dos enfermos vitimados por essa condição, assim como o desenvolvimento de programas educacionais para fornecer informações a conscientização sobre os sintomas de alerta.

## ABSTRACT

**Introduction:** The present work describes Lynch syndrome (SL), which is a disease of genetic predisposition and is characterized by an autosomal hereditary pattern with an increased risk for developing colorectal cancer (CRC). **Methods:** A bibliographic review was carried out on SL, based on the selection and reading

of articles related to the topic, using the LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (US National Library of Medicine). **Objectives:** To provide notes on Lynch Syndrome - from literature review - organized and synthesized in three topics: (1) clinical-epidemiological aspects (2) diagnosis, and (3) treatment, including possibilities for screening and prevention of establishment of the disease and its main therapeutic modalities. **Discussion:** Lynch Syndrome has specific clinical features and a diagnostic and therapeutic approach, including prevention, which is not well known, which points to the need for new studies to better manage the patients who are victims of this condition, as well as development of educational programs to provide information to raise awareness about warning symptoms.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Lynch (SL) é uma doença conceituada como uma predisposição genética que se caracteriza pelo padrão hereditário autossômico com o risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de colorretal (CCR), principalmente proximal (cólon direito) em comparação com casos de CCR esporádico<sup>1,2,3</sup>.

É uma desordem hereditária com uma transmissão autossômica dominante. E que, além de câncer colorretal (CCR), os indivíduos afetados apresentam o risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias secundárias/extracolônicas, tais como: câncer de endométrio, ovário, útero, estômago, renal urinária coleta sistema (células transicionais da pelve renal e ureter), gástrico, glândula sebácea, cérebro, intestino delgado, vias biliares<sup>3</sup> principalmente, por resultado da mutação de alguns genes reparadores de mutação do DNA, como MLH1 MSH2 MSH6 e PMS2<sup>1,2,3</sup>.

Por isso, se explica a importância do rastreamento nos familiares das pessoas já diagnosticadas, pois podem também desenvolver algum tipo de CCR, incluindo a Síndrome de Lynch, até mesmo antes da idade considerada média (44-61 anos).

Estima-se que em cada 100 tipos de câncer de colo retal (CCR), 3 são causados pela Síndrome de Lynch, e que, portanto, as famílias que apresentem algum membro com a Síndrome, têm maior possibilidade de desenvolver o CCR, ou câncer de cólon, devido ao fator genético. Conseqüentemente, o rastreamento de

CRC nos indivíduos afetados pela SL é fundamental, pois esses pacientes tendem a desenvolver o CRC antes da idade média mais comumente encontrada (44 -61 anos)<sup>4,8</sup>.

Atualmente, o câncer de colorretal (CRC) encontra-se entre as quatro (4) primeiras causas de mortalidade nos países desenvolvidos. Acredita-se que 6 a 8% dos casos de CCR estão relacionados com a hereditariedade; incluindo-se nesses casos o câncer colorrectal não polipóide hereditário (CCHNP) ou a síndrome de Lynch (SL)<sup>5,6</sup>.

Ressalta-se que, o diagnóstico da referida Síndrome é sempre determinante para um adequado acompanhamento médico e o gerenciamento clínico; assim como a investigação necessária das suspeitas de famílias portadoras de SL que são feitas através de critérios clínicos, conhecidos como Amsterdam I e II e Bethesda revisado<sup>3</sup>.

A Síndrome de Lynch (SL) apresenta como principal variante fenótipa, a Síndrome de Muir Torre que predispõe também, tumores de glândulas sebáceas e queratoacantomas. Sendo assim, o diagnóstico de Muir Torre, requer a coexistência de pelo menos um tumor sebáceo, queratoma associado a um câncer de colorretal ou neoplasia extracolônica além de uma historia familiar de câncer<sup>2,5</sup>.

Com base nessas preliminares ponderações, o objetivo do presente trabalho é tecer apontamentos sobre a Síndrome de Lynch – a partir de revisão de literatura – descrevendo-se seus principais aspectos clínico-epidemiológicos, sua investigação diagnóstica, incluindo as possibilidades de rastreamento e prevenção da instalação da doença e suas principais modalidades terapêuticas.

A justificativa de tal revisão se dá em virtude de: além da SL ser uma doença de difícil diagnóstico, muitas vezes realizado tardiamente e ao aparente aumento na incidência de CCR nas pessoas mais jovens durante as últimas décadas; ainda se encontra a resistência de aplicabilidade das diretrizes propostas.

## **MÉTODOS**

O presente trabalho constitui-se em uma investigação teórica, a partir da revisão de literatura com estratégia de busca definida, utilizando as bases LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e PubMed (*U. S. National Library of*

*Medicine*). Os termos utilizados – de acordo com o DECs (Descritores de Ciências da Saúde: disponível em <http://decs.bvs.br/>) – foram organizados do seguinte modo:

Estratégia de busca 1– Lynch + colorectal cancer

Estratégia de busca 2 – Lynch + genetics

Estratégia de busca 3 – Lynch + Muir-Torre Syndrome

A busca empreendida permitiu a obtenção de 422 citações, distribuídas de acordo com o exposto no Quadro I.

ESTRATÉGIA DE BUSCA	BASE DE DADOS CONSULTADA		
	LILACS	SciELO	PubMed
Estratégia 1	13	7	178
Estratégia 2	7	2	202
Estratégia 3	2	2	9

Quadro I – Número de artigos obtidos na pesquisa bibliográfica.

Do total de citações encontradas, foram selecionados 20 artigos, utilizando-se como critérios/filtros:

(1) os artigos em inglês, português ou espanhol da base de dados PubMed, os LILACS e SciELO; dos últimos 6 (seis) anos.

(2) os textos que trouxessem revisão bibliográfica,

(3) os artigos que se referem a doença em pacientes humanos

Foram excluídos artigos atinentes aos pacientes da faixa etária pediátrica, e aos relatos de caso.

Após a seleção dos artigos, de acordo com o descrito acima, foi realizada a leitura detalhada dos mesmos, destacando os pontos mais importantes para subsidiar a presente revisão.

Para complementação do tema, foram utilizados ainda, algumas informações da Sociedade Brasileira de Coloproctologia e o Guideline atualizado sobre o tema.

## RESULTADOS

A partir da leitura dos artigos, optou-se por organizar e sintetizar os dados relevantes encontrados, em três tópicos: (1) aspectos clínico-epidemiológicos, (2) diagnóstico, (3) tratamento, conforme descrito a seguir.

### 3.1. Aspectos clínico-epidemiológicos

*Câncer de colorretal (CCR): alguns estudos e probabilidades de incidência*

O câncer de colorretal (CCR) constitui uma neoplasia maligna bastante comum do trato gastrointestinal, que podem comprometer todo o intestino grosso (cólon) e o reto. Podem atingir tanto homens quanto mulheres, sendo a primeira causa de câncer do aparelho digestivo, a terceira causa de câncer associada à morte no mundo<sup>6</sup>, e está entre as quatro (4) primeiras causas de morte em países desenvolvidos<sup>3</sup>. Acredita-se que dentre os casos de CCR, 6 a 8% correspondem a síndromes hereditárias. As mais comuns dessas síndromes são: o câncer colorrectal não polipóide hereditário (CCHNP) e a síndrome de Lynch (SL)<sup>3</sup>.

Comumente, o CCR é identificado como uma doença que afeta pessoas mais idosas e a maioria dos casos é diagnosticado ao entre os 50 e 60 anos de idade, com maior frequência nos homens<sup>7</sup>. Por isso, o rastreamento geralmente não é realizado para indivíduos com menos de 50 anos de idade, cujo risco de carcinogênese é menor<sup>6</sup>.

O CCR esporádico tem sido mais frequentemente diagnosticado por volta dos 60 anos e, de outra forma, um número menos significativo de casos tem sido encontrado em pacientes antes da quarta década de vida; porém observa-se que a referida incidência está aumentando. Sendo assim, já há uma ampla discussão a respeito da evolução clínica de pacientes jovem portadores de CCR quando comparados aos mais idosos<sup>6</sup>.

Importante ressaltar que a literatura relaciona o aumento da probabilidade do desenvolvimento do CCR com o estilo de vida, a idade e o histórico familiar<sup>7</sup>.

O risco de CCR ao longo da vida é de cerca de 5%, e aumenta com a idade; sendo que mais de 90% dos casos acometem indivíduos com a idade acima de 50 anos. Atualmente as recomendações são para a realização do rastreamento após essa idade, para aqueles que não apresentem fatores de risco associados à doença<sup>8</sup>.

Nas últimas décadas, percebeu-se uma tendência à diminuição na incidência de CCR em pessoas mais idosas, se opondo ao fato de um aumento na incidência em adolescentes e em adultos jovens<sup>6,9,10</sup>. A literatura, até o momento, atribui parte dessa mudança a rastreamentos inadequados, assim como aos fatores de risco da doença, como, por exemplo: estilo de vida

associado a hábitos alimentares e obesidade<sup>6,11</sup>.

O fato é confirmado quando se encontra dados recentes do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontando um declínio constante na incidência de CCR em pacientes com 50 anos ou mais, e uma tendência ao aumento da doença em adultos jovens. Complementa e reforça essas informações, os dados da SEER entre o ano de 2000 a 2008 (Surveillance Epidemiology and End Result), que encontraram um aumento de 10% em CCR, principalmente nas pessoas com menos de 50 anos de idade, em oposição a uma queda de 20% nas pessoas acima de 50 anos<sup>12</sup>.

Encontram-se também no banco de dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), alguns dados que mostram que entre 2004 e 2008 a média de idade no momento do diagnóstico de CCR foi 70 anos. Na população de jovens, a taxa variou de 0,1% antes dos 20 anos, 1,1% entre 20 e 34 anos e 3,8% entre 35 e 44 anos.

Atualmente, a incidência anual aumenta de dez (10) casos por milhão na idade de 20 anos e de 100 casos por milhão na idade de 45 anos. Porém, após os 50 anos, há uma previsão de que uma (1) a cada 2000 pessoas, por ano, desenvolverá o CCR; e que após os 65 anos de idade, essa taxa é de quase três (3) pessoas a cada 1000<sup>12,13</sup>.

A partir de dados encontrados também na *Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER), Meyer *et al.*<sup>15</sup> foram relatados casos, - de um período retrospectivo (1973 a 2005) -, de 7661 pacientes com CCR na faixa etária abaixo de 40 anos de idade. Após o cálculo da variação na incidência ao longo do tempo para o câncer de cólon e reto, algumas pesquisas tiveram o resultado de que, apesar das taxas de câncer de cólon terem se mantido estabilizadas, as taxas de CCR, aumentaram. De outra forma, no período mais específico, entre 1984 e 2005, a taxa de câncer de reto aumentou em 3,8% ao ano.

Tal resultado levou os autores do estudo de revisão a sugerir que: "naqueles jovens que apresentem sangramento retal ou outros sinais comuns de câncer retal, a avaliação endoscópica deve ser indicada, objetivando investigar o descarte de uma neoplasia maligna". Os mesmos autores preconizaram que a avaliação endoscópica, feita com maior frequência, pode diminuir o atraso na descoberta diagnóstica na população jovem. Porém, como a incidência global de câncer retal é ainda considerada, relativamente, baixa não houve uma mudança

nas diretrizes de triagem.

Davis *et al.*<sup>6,10</sup> investigaram, também, as taxas de variação do CCR no banco de dados da SEER no período de 1987 a 2006, e observaram a diminuição da incidência nas pessoas com mais de 50 anos, mas, de uma forma geral, o câncer de cólon e reto aumentaram significativamente - 56% e 94% -, respectivamente<sup>4</sup>. O maior aumento encontrado ocorreu na faixa etária de 40 a 44 anos – 67%, onde ocorreu um aumento de 10,7% por 100.000 habitantes em 1988 para 17,9 por 100.000 em 2006<sup>4</sup>.

Tais estudos reforçam a sugestão de se considerar a idade de 40 anos como referência para o rastreamento, iniciando pelo exame da colonoscopia. A recomendação é referenciada principalmente aos homens, pois eles apresentam um maior risco de desenvolver neoplasias avançadas em qualquer idade e, logicamente, uma investigação precoce pode detectar lesões assintomáticas pré-neoplásicas e neoplásicas do cólon, com maiores possibilidades de um bom prognóstico<sup>6,13</sup>.

#### *Síndrome de Lynch: histórico e epidemiologia*

Em relação a Síndrome de Lynch, pode-se situar historicamente a sua epidemiologia lembrando o início do século 20, quando um patologista da Universidade do Michigan, o Doutor Warthin, descreveu pela primeira vez uma família (Família G) afetada por múltiplos tipos de câncer<sup>4</sup>.

A referida informação ficou guardada até o momento em que o Dr. Henry Lynch, posteriormente esteve com alguns patologistas da Universidade de Michigan que reaperentaram a árvore genealógica da “Família G”. O Dr. Lynch percebeu a semelhança entre este fato e ao que havia encontrado em outras famílias que ele seguia em Nebraska (ex: Família N). Nessa época, já era médico, mas ainda fazia o seu curso de Residência, ou seja, ainda estava em fase de especialização sobre seus conhecimentos na área.

Inicialmente, houve uma grande descrença nas idéias e relações genéticas propostas pelo Dr. Lynch ao apresentar uma suposta ligação hereditária como importante fator para o desenvolvimento do câncer, pois naquela época acreditava-se que este se explicava pelo meio ambiente. Ou seja, o desenvolvimento do câncer nas famílias eram ~~eram~~ devido a exposições de carcinógenos similares.

Sendo assim, na sequência, desde a década de 60, quando o Dr. Henry

Lynch descreveu pela primeira vez a associação de herança e adenocarcinoma do cólon, foram realizados muitos estudos e aconteceram muitos avanços sobre a doença, principalmente nos últimos anos.

Os padrões para a doença surgiram quando Lynch continuou a seguir a "Família N", em Nebraska. Ele comparou, nesta mesma família a prole dos pais afetados com a prole dos pais não afetados, chegando a conclusão de um risco acumulado de 54,1%, em comparação com 3,6% respectivamente. Continuando os seus estudos, também observou uma predileção pelo cólon proximal nas famílias estudadas versus a população em geral<sup>4,16</sup>.

Portanto, se a Síndrome de Lynch era anteriormente conhecida como "câncer colorretal hereditário não polipose"; atualmente, apesar da Síndrome de Lynch ser comumente relacionada ao CCR<sup>4</sup>, as nomenclaturas têm cada uma, sua própria definição original e já são empregadas de forma adequada às suas características específicas.

Entre as décadas de 70 e 80, as mutações genéticas que deram origem à síndrome de Lynch ainda eram desconhecidas, portanto o diagnóstico ainda era elaborado a partir apenas da história familiar do paciente<sup>4</sup>.

Mas a partir da década de 90, com o esforço entre médicos e pesquisadores, foram elaborados critérios de consenso para se estabelecer o diagnóstico para a Síndrome; e em 1990, na reunião do Grupo Colaborativo Internacional em Amsterdam, os critérios de Amsterdam foram decididos por um grupo de cientistas com interesses especiais sobre transtornos hereditários.

Publicado em 1990, os critérios de Amsterdam tinham como objetivo classificar as famílias com padrões comuns em estudos colaborativos para a Síndrome de Lynch<sup>4</sup>. Tais critérios, permitiram a incorporação de muitos dos cânceres secundários observados nas famílias estudadas, como por exemplo: câncer de endométrio, intestino grosso ou uretér pélvico. Esses critérios foram posteriormente revisados, passando a nomenclatura de Amsterdã II<sup>4,17</sup>.

Novos critérios também começaram a ser incorporados aos achados histopatológicos comuns observados nos cânceres de cólon dos pacientes, e os patologistas começaram a ajudar a identificar esses pacientes, por volta de 1996, revisando formalmente os achados histopatológicos. O Departamento de detecção precoce do Instituto Nacional do Câncer, em Bethesda, reuniu-se em um evento denominado: "A interseção de patologia e genética na síndrome do

câncer colorrectal hereditário não polipósitico (HNPCC)". Dessa forma foi elaborada uma lista de diretrizes com o objetivo de identificar quem deve ser testado para a instabilidade dos microssatélites. A essa lista de critérios deu-se o nome de Diretrizes de Bethesda, posteriormente revisada em 2002<sup>4,18</sup>.

Foi nessa época que, os painéis padrão para testes de instabilidade de microssatélites foram pactuados; assim como, três genes de reparação de incompatibilidade foram encontrados como a causa de Lynch: MLH1 MSH2 e MSH6.

Até algum tempo atrás, acreditava-se que os pacientes com Síndrome de Lynch, até os 80 anos de idade, apresentavam um risco de câncer de 80%. À medida que a doença foi sendo mais bem estudada e conhecida, assim como os recursos e as técnicas para o diagnóstico passaram a ser melhores e mais elaboradas, tal percentual passou a ser mais moderado<sup>4</sup>.

O risco de desenvolver câncer entre portadores de mutação é de 80% na idade 70 anos, e a idade média para o início de uma lesão neoplásica, seja no cólon ou fora do cólon, é 45 anos de idade; muito mais cedo do que em esporádicos câncer. Mas é importante lembrar que, o risco de câncer e a idade de início é diferente para cada um dos genes envolvidos<sup>1</sup>.

No que se refere aos riscos com base em mutações genéticas específicas, podem ser previstos riscos mais típicos. Alguns estudos sugerem que as mutações no MLH1 apresentam um maior risco de CCR do que as mutações em MSH2, portanto um maior risco de câncer extracolônico. Mutações em MSH6, quando comparado com MLH1 e MSH2, mostra uma menor expressão de CCR, mas um excesso de câncer de endométrio.

Tais riscos podem variar, também, de acordo com o sexo. Por exemplo, as mutações MLH1 e MSH2 têm riscos de CCR de 66 a 69% em homens, e 43 a 53% em mulheres, com idade em torno de 60 anos de idade.

De uma forma geral, as mutações MSH6 e PMS2 apresentam um risco menor para o aparecimento da doença; sendo o risco de câncer CCR para pacientes com mutações MSH6 de 44% para o sexo masculino e de 20% para o sexo feminino. De outra forma, o risco em um paciente com mutação PMS2 se localiza entre 15% a 20% em torno dos 70 anos de idade.

De forma bastante particular e específica, observa-se que nas mulheres com SL há uma maior probabilidade para o aparecimento do câncer de

endométrio, - 28 a 60%-, sendo indicado então, a realização do exame pélvico anualmente e a amostragem endometrial após 30 a 35 anos de idade.

Ainda há controvérsias sobre a idade considerada “precoce” (jovem) para um paciente desenvolver CCR. Um estudo desenvolvido por O'Connell *et al.*<sup>2</sup>, que analisaram dados de 6425 pacientes em 56 trabalhos na literatura, refere que enquanto a maioria dos artigos (n=37) definiram "jovens" os indivíduos com idade inferior a 40 anos de idade; sendo quatro (4) artigos (7%) observaram pacientes com menos de 35, 14 artigos (25%) referiram pacientes com menos de 30 e apenas um (1) trabalho abordou pacientes com menos de 25 anos<sup>1,6</sup>.

Encontra-se também na literatura, um percentual 0.8 a 14,6% de pacientes com CCR diagnosticados antes dos 40 anos<sup>4,6</sup>. Tal informação se complementa quando, observa-se também um aumento na incidência de CCR entre jovens<sup>4,18</sup>, mas é importante a confirmação de que a neoplasia nessas situações representa um CCR esporádico ou está associada com um CCR hereditário (principalmente Polipose Adenomatosa Familiar, síndrome de Lynch) ou doença inflamatória intestinal<sup>1</sup>.

### **3.2. Diagnóstico**

A SL é uma desordem causada por uma mutação da linha germinal em um gene de reparo incompatível (MMR) (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) ou deleção no gene da molécula de adesão de células epiteliais (EPCAM) levando à perda de expressão MSH2 bem próxima. As proteínas relacionadas aos referidos genes podem reconhecer nucleotídeos que foram incorporados de forma totalmente inadequada. Dessa forma, a inativação dessas proteínas acarreta o acúmulo de mutações nas células e um risco bastante grande para o desenvolvimento do CCR, ao longo de toda a vida.

A Síndrome de Lynch (SL) é uma doença de diagnóstico bastante complexo, pois – muitas vezes – há pouca suspeita desse tipo de manifestação genética na investigação clínica<sup>4</sup>. Tal fato acaba levando a descoberta da doença, algumas vezes, num contexto bastante tardio, onde a doença já se caracteriza de forma bastante grave. A identificação da SL, pode ser feita através de diferentes abordagens, como: dados clínicos, modelos de predição, testes de genéticos (para CCR esporádicos ou familiares, testes de linha germinal e testes universais<sup>10</sup>).

A avaliação de risco para Síndrome de Lynch (SL) é desafiadora, e o

achado de mutações na linha germinal que resulta na confirmação diagnóstica leva à orientação para a investigativa familiar, o que muitas vezes traz alívio para os parentes não afetados, assim como pode terminar em indicação para procedimentos cirúrgicos, nas situações de diagnóstico positivo para a síndrome. Contudo, o uso de critérios de seleção para a investigação, não é efetivamente bem-feito, em grande parte das vezes<sup>15</sup>.

Observa-se que a estratégia universal (Amsterdam e Bethesda) é considerada bastante viável, apresentando um bom custo-benefício e boa sensibilidade, quando comparada aos métodos antes utilizados. Porém, encontram-se várias dificuldades referentes à sua implementação na prática clínica, assim como no que diz respeito à aceitação e a cooperação não somente por parte dos pacientes, como também, por parte dos médicos<sup>15,20</sup>.

Sabe-se que todas essas dificuldades encontradas se somam para o desafio do diagnóstico da SL que assim, muitas vezes, é feito tardiamente; e que, de outra forma, um diagnóstico precoce continua a ser um fator importante na determinação de um melhor prognóstico<sup>14</sup>. Sendo assim, para iniciar a avaliação diagnóstica, se faz necessário, uma minuciosa investigação do estilo de vida e da idade do paciente, assim como da história familiar de câncer colorretal, visto que são considerados fatores de grande risco para a doença (SL)<sup>14</sup>. Dentre esses fatores de risco, destaca-se de forma bastante veemente que a história familiar é a mais relevante para ser estudada.

No intuito de aprimorar a investigação para o diagnóstico, mais especificamente em pacientes com história familiar de câncer colorretal, variadas instituições, como o American College of Gastroenterology, a American Cancer Society, a US Multi-Society Task Force sobre Câncer Colorretal e o American College of Radiology elaboraram algumas orientações para a prática clínica em relação ao rastreamento do CCR, e posteriormente levando à investigação da SL.

A evidência de diferentes estudos indicou redução da mortalidade em casos esporádicos de câncer colorretal devido ao rastreio usando diferentes métodos e a colonoscopia é um dos exames de triagem mais efetivos<sup>19</sup>. Dessa forma, ressalta-se a importância do rastreio nos familiares das pessoas já diagnosticadas, pois desenvolver um CCR, por serem portadores da SL.

### *3.2.1. Diagnóstico clínico*

Em relação a identificação da SL, esta pode ser através de diferentes abordagens, como: dados clínicos, modelos de predição de linha germinal<sup>10</sup>.

Para se fazer o diagnóstico é necessário a classificação da família/pacientes de risco através da detecção de mutações da linha germinal implicadas nas síndromes hereditárias, pois isso deve servir para as orientações clínicas, para o rastreio e a vigilância do câncer para os familiares. Isto é mais importante ainda no caso dos pacientes com Síndrome de Lynch (SL), que conforme já referenciamos acima, é a síndrome hereditária derivada do CCR mais comum - um em cada 35 pacientes com CCR<sup>15</sup>.

Dessa forma, ressalta-se a importância do estudo genético em casos de suspeita clínica, objetivando fazer, o controle de risco nos familiares, assim como a utilização de exames, como por exemplo: endoscopia, colonoscopia (considerado um dos exames mais efetivos), a ultrassonografia transvaginal, a tomografia computadorizada de abdome e pelve, cistoscopia, a análise de urina anual, e o exame físico para a verificação de possíveis lesões cutâneas<sup>1,14</sup>.

O estudo genético, para o diagnóstico da SL, baseia-se na verificação do seqüenciamento dos genes de reparo do DNA, principalmente MLH1 e MSH2<sup>1</sup>; pois esta é causada por uma mutação em um dos genes que codificam enzimas envolvidas no sistema de reparo de erros de DNA. Os genes MLH1 ou MSH2 são mutados em 90% dos casos com SL, enquanto outros genes como MSH6 e PMS2 podem explicar o resto das mutações<sup>3</sup>.

Os critérios investigativos clínico-genéticos, que são utilizados inicialmente, são denominados de Amsterdam I e II e Bethesda (revisados). Eles permitem identificar, os casos de maior probabilidade da SL nos pacientes investigados para o estudo da instabilidade dos microssatélites (IMS) e / ou imuno-histoquímica (IHQ)<sup>6,7</sup>, para em seguida, direcionar a análise de sequenciação de genes e identificar as mutações causadoras da SL.

Ou seja, todo paciente que atenda aos critérios clínico-genéticos para suspeita de SL necessita de uma investigação genética com estudos de instabilidade de microssatélites (IMS), e imunohistoquímica (IHQ), para a posterior confirmação, ou não, dos genes MMR6; através de testes germinal que são habitualmente baseados em critérios citados acima, de consenso de especialistas: critérios de Amsterdam I e II e Bethesda e Bethesda revisado<sup>20</sup>.

Amsterdã: Os critérios de Amsterdã necessitam do resultado de um histórico familiar detalhado e a sensibilidade é inferior a 50%.

Na prática clínica, o diagnóstico da Síndrome de Lynch é realizado principalmente com base em critérios de Amsterdã. Em 1999, os critérios foram ampliados para incorporar tumores extracolônicos<sup>1,4,18</sup> que são parte do fenótipo ainda não analisados hereditários colorretais câncer (HNPCC).

Bethesda: Devido a alguns erros de identificação de um grande número de portadores de mutação, as diretrizes de Bethesda, propostas em 1997, foram revisadas, em 2004, objetivando a inclusão da história familiar e de características patológicas específicas do CCR.

Atualmente, os critérios revisados de Bethesda, estabelecido pelo US National Cancer Institute, também são bastante utilizados e considerados, permitindo a seleção de pacientes, determinando a instabilidade de microssatélites.

De outra forma, os “testes de tumores” são feitos por reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificação da IMS e IHQ para detectar produtos protéicos expressos por genes MMR. Sendo assim, a confirmação de mutações da linha germinal através desses testes fecham o diagnóstico da SL e, assim fornecem o rastreamento e a orientação cirúrgica para os indivíduos afetados pela doença, e alívio para parentes não afetados.

Portanto, acredita-se que o diagnóstico genético da SL seja bastante relevante para encontrar portadores afetados nas famílias investigadas e assim disponibilizar um adequado monitoramento e aconselhamento genético.

### *3.2.2. Diagnóstico anatomopatológico*

Alguns dados são ressaltados nos achados da investigação diagnóstica anatomopatológica para a SL. Os adenocarcinomas encontrados são sólidos, mal diferenciados, com células em anel de sinete e peritumoral com infiltração linfocítica - lembrando à infiltração apresentada na Doença de Crohn. A lesão, na maior parte das vezes, se localiza no cólon proximal e o número de adenomas varia um pouco com o crescimento viloso<sup>6</sup>.

Há algumas outras doenças malignas extracolônicas que habitualmente, ocorrem na Síndrome de Lynch; essas podem se desenvolver no endométrio, estômago, ovário, uretér, pelve renal, cérebro, intestino delgado, hepatobiliar e pele (adenoma sebáceo); podendo ser tumores sincrônicos ou metacrônicos.

Em relação aos tumores extracolônicos, o câncer endometrial predomina em países ocidentais e câncer gástrico nos países orientais<sup>12</sup>, e, menos freqüentemente, casos de câncer de mama também foram relatados.

### *3.2.3. Diagnóstico da variante Muir Torre*

Alguns recursos utilizados para o diagnóstico da SL compartilham com os da Síndrome de Muir Torre, considerada a variante mais comum, da SL, e que apesar de partilharem muitos critérios diagnósticos, ainda apresenta uma demanda de investigação e fechamento diagnóstico mais difícil.

A Síndrome de Muir-Torre é também uma rara desordem genética, de caráter autossômico dominante, caracterizada pela associação de tumores sebáceos e pólipos adenomatosos situados especialmente no trato gastrointestinal, mais frequentemente no cólon. Foi descrita inicialmente por Muir, (1966), e Douglas Torre (1967). Diversos estudos revelaram que mutações nos genes MLH1 e MSH2, que estão envolvidos no reparo do DNA, levam ao desenvolvimento da síndrome de Muir-Torre<sup>13</sup>.

As pessoas portadoras da Síndrome de Muir, possuem maiores probabilidades de apresentar tumor no endométrio, estômago, ovário, intestino delgado, trato urinário, fígado e vesícula biliar.

A fase da vida de maior desenvolvimento da referida Síndrome é entre 50 e 70 anos. É predominante em homens, na proporção de 2:1. Comumente os tumores sebáceos surgem antes dos tumores viscerais, sendo que os primeiros podem aparecer até 20 anos antes do que os segundos.

Para elaboração diagnóstica é necessário a presença de uma ou mais alterações cutâneas e um ou mais tumores malignos dos citados acima, e são realizados testes genéticos, para verificar se há mutação nos genes. Mas ressalta-se que nem todo o paciente com a síndrome de Muir-Torre possui uma mutação que possa ser encontrada em um desses dois genes. O tratamento consiste na eliminação dos tumores, podendo ser utilizada a isotretinoína oral. Estudos recentes têm relatado uma boa resposta ao interferon alfa-2a.

Observa-se que, a maior parte das pessoas que possuem o diagnóstico para a Síndrome de Muir Torre é subdiagnosticada, muitas vezes, por não se investigar adequadamente os antecedentes pessoais e familiares de tumores de glândulas sebáceas ou neoplasias<sup>2</sup>.

Sendo os pacientes portadores de neoplasias cutâneas um número bem

pouco representativo, em relação ao restante da população; estes, podem até ser considerados como um marcador para a Síndrome de Muir Torre, direcionando a investigação, para a possibilidade de neoplasias viscerais nesses pacientes, com a investigação do histórico familiar de câncer, além da do estudo IMS e IHQ correspondente, e as orientações e aconselhamento genético visando o controle de risco.

A literatura refere outras muitas síndromes hereditárias associadas ao CCR, como polipose familiar adenomatosa (FAP) e câncer colorretal hereditário não-polipóide.

#### *3.2.4. Diagnóstico em pacientes mais jovens*

Desde que Bacon e Sealy<sup>6</sup> publicaram, em 1939, um dos primeiros artigos retrospectivos enfocando CCR nos jovens, diferentes aspectos relativos à sua incidência e características clínico-patológicas têm sido relatados; porém ainda há conclusões controversas em relação ao grau do tumor e estadiamento da doença no momento do diagnóstico<sup>6</sup>.

De forma surpreendente, há registro na literatura de que a descoberta do diagnóstico da SL em pacientes jovens, é considerado, muitas vezes, um fator de mau prognóstico de sobrevida<sup>6</sup>. Dessa forma, a intenção de estabelecer o diagnóstico nos jovens que têm como sintoma o sangramento retal é, principalmente, acreditando que a idade pode influenciar nas características clínico-patológicas e no bom prognóstico da doença<sup>6</sup>; pois um comportamento biológico mais agressivo tem sido observado naqueles pacientes jovens, quando diagnosticados nos estágios mais avançados da SL.

Como foi citado anteriormente, um diagnóstico precoce continua a ser um fator importante na determinação de um melhor prognóstico<sup>15</sup>.

Ressalta-se que, o diagnóstico em pacientes jovens é frequentemente difícil, pois tanto o paciente quanto o médico na maior parte das vezes, não estão atentos a importância dos sintomas apresentados, o que, leva a um desfecho desfavorável da doença<sup>6</sup>.

### **3.3. Tratamento**

Apesar dos melhores resultados de quimioterapia e agentes biológicos nos últimos anos, um diagnóstico precoce continua a ser um fator importante na determinação de um melhor prognóstico<sup>15</sup>.

#### *3.3.1. Prevenção e rastreamento*

Em virtude da SL ser uma síndrome genética relacionada a um problema cromossômico, não há um tratamento específico, sendo os cuidados mais preventivos em relação ao aparecimento de lesões malignas através do rastreamento periódico das pessoas consideradas com alto risco de desenvolvimento da Síndrome.

Um diagnóstico precoce é considerado o fator mais importante na determinação de um melhor prognóstico para a SL.

Mas são várias as dificuldades para o início de uma investigação diagnóstica, incluindo aqui a própria prática das diretrizes preconizadas.

Pouco se sabe em relação à adesão dos médicos às recomendações das diretrizes para investigação do diagnóstico da SL, apesar da importância dos programas de triagem na prevenção do câncer colorretal (CCR), e da redução da mortalidade.

Um estudo realizado no Colégio Americano de Gastroenterologia sobre colonoscopia para familiares de pacientes com alto risco de câncer colorretal, demonstrou que é legítimo o impacto da triagem do CCR/SL, com a consequente redução da taxa de mortalidade, a partir da adesão da equipe médica às recomendações das diretrizes. Tal estudo, se concentrou em um tema ainda bastante negligenciado, ou considerado de pouca importância, que comprovou ser de grande relevância para a saúde pública: a adesão do médico às recomendações das diretrizes<sup>15</sup>.

Ainda ao que se refere a avaliação de risco para SL, ressalta-se que pode ser uma tarefa bastante desafiadora e difícil, inclusive para médicos especializados em câncer familiar, pois quase 28% dos pacientes com SL podem ser perdidos devido à baixa sensibilidade e eficiência das atuais estratégias utilizadas para o fechamento diagnóstico<sup>12,13,15</sup>, além do diagnóstico da SL apresentar mais algumas complexidades relacionadas à própria terminologia, a aceitação por parte do paciente, implicações de saúde pública e alto custo para os testes genéticos.

A redução do risco através do uso de aspirina recentemente também tem sido bastante estudada, mostrando bons resultados iniciais, apontando talvez, para a possibilidade de ser mais um caminho promissor, no tratamento da SL<sup>4</sup>.

Outro ponto que requer atenção para um paciente portador da SL refere-se a vigilância; sendo necessária uma abordagem multidisciplinar que perpassa

por cuidados médicos primários, assim como de alguns especialistas: gastroenterologistas, ginecologistas e cirurgiões colorretais<sup>4</sup>.

### *3.3.2. Cirurgia e Quimioterapia*

Já se encontra na literatura uma recomendação de cirurgia para a profilaxia, mas apenas em alguns tipos de câncer; pois na maior parte das vezes a recomendação cirúrgica ocorre apenas quando já há o aparecimento da doença, para a sobrevivência do paciente<sup>4</sup>. No início da manifestação da doença, quando é encontrado um pólipó ou um tumor, ambos podem ser retirados através de uma colonoscopia.

O tratamento, na maioria das vezes, é cirúrgico para fazer a remoção da parte afetada e dos ~~os~~ gânglios linfáticos (linfonodos). Em algumas situações, quando o diagnóstico é feito precocemente, é possível remover os tumores de reto pelo ânus. De outra forma, em situações diferentes, retira-se uma parte do reto e preserva-se o esfíncter anal, não sendo necessária a colostomia<sup>21</sup>.

Porém, de outra forma, dependendo do tipo de cirurgia é feita a colocação de um estoma (colostomia ou ileostomia), que pode ser temporário ou permanente.

Algumas vezes, por conta do grau do tumor desenvolvido, faz-se necessário um tratamento adicional (adjuvante) de quimioterapia ou até mesmo também de radioterapia.

Em alguns casos, a radioquimioterapia é indicada antes da cirurgia, objetivando diminuir o tamanho do tumor para, posteriormente, facilitar a sua retirada. Com freqüência, a cirurgia é realizada por via abdominal, ou ainda em casos específicos, por videolaparoscopia.

Ressalta-se ainda que, nos casos mais avançados da doença, é possível a presença de metástases; sendo as mais comuns para os gânglios linfáticos (linfonodos), que fazem a drenagem do local onde se encontra o tumor; ou para outros órgãos, como para: o fígado, o pulmão e o cérebro. Sendo assim, pode-se concluir que a melhor terapêutica possível ocorre quando o diagnóstico é feito ainda no início da doença, - diagnóstico precoce -; pois assim há tempo hábil para encontrar e remover os pólipos intestinais.

## **DISCUSSÃO/CONCLUSÕES**

A Síndrome de Lynch predispõe uma série de tipos de câncer, mas especialmente de cólon, do endométrio e do útero rara, mas, potencialmente

grave, sobre a qual ainda pairam muitas controvérsias, no âmbito do diagnóstico e do tratamento<sup>4</sup>.

No que se refere aos aspectos clínico-epidemiológicos, observa-se que esta é uma doença que ao longo da vida aumenta bastante o risco do seu desenvolvimento - o risco de CCR ao longo da vida seja de 5%, aumenta com a idade – principalmente após os 50 anos de idade. É então a partir desse pressuposto que as recomendações atuais são de realizar rastreamento após essa idade para pessoas sem fatores de risco associados à doença<sup>6</sup>.

Em relação à triagem para o CCR, sabe-se que as orientações padronizadas não são ideais, para a imediata detecção de pacientes com SL. De outra forma, embora a triagem se relacione a um aumento na identificação de pacientes com SL, para ser bem-sucedida, essa implementação é ainda mais limitada pela pouca experiência clínica entre os médicos, assim como, também é necessário a padronização dos protocolos existentes para a triagem genética de rotina<sup>15</sup>. É necessário se comprovar a relação custo-benefício da triagem utilizada no CRC ou para iniciar o processo com o uso de diretrizes clínicas, determinando o grau de instabilidade dos microssatélites e IHC, e com este resultado, determinar o próximo passo para o seqüenciamento e busca de grandes rearranjos nos genes MLH1 e MSH2 e na sequência em MSH6, PMS2 e EPCAM.

Em virtude do aparente aumento na incidência de CCR nas pessoas mais jovens durante as últimas décadas, ressalta-se a necessidade de uma maior suspeita diagnóstica na avaliação de sintomas comuns neste grupo. Dessa forma, deve-se elaborar programas educacionais para que as informações sejam disseminadas, para população em geral, assim como para os médicos, a fim de melhorar a prevenção e o diagnóstico precoce<sup>6</sup>. Sabe-se que as diretrizes padrão para a triagem do CRC não são seguras para a prevenção ou detecção precoce da SL, até mesmo porque na maior parte das vezes ocorrem em idades jovens.

Quanto à elaboração diagnóstica, após a análise dos artigos obtidos, pode-se afirmar que a Síndrome de Lynch é uma doença que precisa ser suspeitada mais precocemente, principalmente nos pacientes considerados de risco<sup>5</sup>. Nesta perspectiva, a investigação realizada em tempo hábil – possibilitando que o diagnóstico seja feito em tempo hábil de um tratamento mais

efetivo – pode resultar em uma diminuição da alta taxa de mortalidade da doença. Lembrando que o rastreamento da SL é dificultado pela baixa adesão dos médicos às diretrizes propostas; justifica-se a necessidade de educação constante e reforço das recomendações de diretrizes de seleção para médicos<sup>15</sup>.

Em relação aos tratamentos abordados na literatura, pode-se dizer que não há, até o momento, um consenso que permeie as mesmas indicações. Sendo assim, observa-se a necessidade de um contínuo trabalho de pesquisas que abordem um maior número de casos da doença, para que se consiga traçar diretrizes mais equânimes; incluindo o momento ideal para se realizar a cirurgia; visto que o tratamento cirúrgico, sempre que possível, é mandatório.

Dessa forma, pode-se acreditar que, tanto a falta de aplicabilidade ou consenso de algumas diretrizes, quanto a alta taxa mortalidade da doença, sejam consideradas estímulos que apontem para a necessidade de pesquisas adicionais, que levem talvez a novas abordagens terapêuticas, incluindo o desenvolvimento de novas classes de drogas.

Sendo assim, aponta-se a necessidade da comunidade científica e das instituições governamentais se dedicarem a discutir “como” o rastreamento universal deve ser realizado, em vez de “se deve ser feito”; pensando mais firmemente na possibilidade da viabilidade da pesquisa clínica chegar à população.

Ressalta-se ainda que espera-se também que futuramente, haja maior disponibilidade e redução de custos nos testes investigativos para mutações da linha germinal e para genes envolvidos na carcinogênese.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, por estar sempre me guiando e me protegendo.

Agradeço à minha mãe que, incondicionalmente, está sempre disponível para me “dar uma força”.

À minha orientadora, Professora Luciana Vanderstein, pelo seu acolhimento e disponibilidade a partir da minha solicitação de orientação.

À minha família, pelo constante apoio e incentivo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valadão M; Santos Castro L. Câncer colo-retal hereditário. Rev. Col. Bras. Cir. vol.34 no.3 Rio de Janeiro May/June 2007. *Print version* ISSN 0100-6991 *On-line version* ISSN 1809-4546. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912007000300011>
2. Castro-Mujica, MI C et al . SÍNDROME DE LYNCH variante MUIR-TORRE: a propósito de 2 casos. Rev. gastroenterol. Perú, Lima, v. 36, n. 1, enero 2016.  
Disponível em <[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292016000100012&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000100012&lng=es&nrm=iso)>. acessado em 02 oct. 2017.
3. Wielandt AM, Zátare AJ, Hurtado C, Orellana P, et al. SÍNDROME DE LYNCH: selección de pacientes para el estudio genético mediante análisis de inestabilidad microsatelital e inmunohistoquímica. Rev. méd. Chile [Internet]. 2012 Set [citado 2017 Out 03]; 140(9): 1132-1139. Disponível em: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872012000900005&lng=pt](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000900005&lng=pt). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000900005>.
4. Wolf AI., Buchanan AH., Farkas LM. Historical review of Lynch Syndrome. J. Coloproctol. (Rio J.) [Internet]. 2013. June [cited 2017 Oct 02] ; 33( 2 ):95-110. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-93632013000200095&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-93632013000200095&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S2237-93632013000200010>.
5. Bonardi RA; Sartor MC; Baldin JR A; Nicolletti GM; et al. História familiar e câncer colorretal em idade precoce: deve-se indicar colectomia estendida? Rev bras Coloproct, 2006;26(3): 244-248.
6. Campos FGCM ; Figueiredo MN; Monteiro M; Nahas SC et al. Incidência de câncer colorretal em pacientes jovens. Rev. Col. Bras. Cir. vol.44 no.2. Rio de Janeiro Mar./Apr. 2017. *Print version* ISSN 0100-6991 *On-line version* ISSN 1809-4546. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-69912017002004>.
7. Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M. Sex, age, and birth cohort effects in colorectal neoplasms: a cohort analysis. Ann Intern Med. 2010;152(11):697-703.
8. He J, Efron JE. Screening for colorectal cancer. Adv Surg. 2011;45:31-44. [ Links ]
9. Faner TT, Palesty JA, Rashidi L, Dudrick SJ. Is gender related to the stage of colorectal cancer at initial presentation in young patients? J Surg Res. 2011;165(1):15-8. [ Links ]
10. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? J Am Coll Surg. 2011;213(3):352-61. [ Links ]
11. Hubbard JM, Grothey A. Adolescent and young adult colorectal cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(10):1219-25. [ Links ]
12. Steele SR, Chen SL, Stojadinovic A, Nissan A, Zhu K, Peoples GE, et al. The impact of age on quality measure adherence in colon cancer. J Am Coll Surg. 2011;213(1):95-103; discussion 104-5. [ Links ]

13. Kolligs FT, Crispin A, Munte A, Wagner A, Mansmann U, Göke B. Risk of advanced colorectal neoplasia according to age and gender. *PLoS One*. 2011;6(5):e20076. [ Links ]
14. Santos BMR, Conceição SA, Fontes D, Andrade Junior JCCG, Andrade DC, Lacerda Filho A; Síndrome de Muir-Torre - relato de caso. *Rev Bras Coloproct*, 2002;22(4): 260-263
15. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiologia Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1695-8. [ Links ]
16. Meyer JE, Narang T, Schnoll-Sussman FH, Pochapin MB, Christos PJ, Sherr DL. Increasing incidence of rectal cancer in patients aged younger than 40 years: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer*. 2010;116(18):4354-9. [ Links ]
17. Lynch HT, Harris RE, Bardawil WA, Lynch PM, Guirgis HA, Swartz MJ, et al. Manejo do câncer de colon hereditário específico do local. *Arch Surg* 1977; 112 (2): 170-4. [ Links ]
18. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. Novos critérios clínicos para o câncer colorretal hereditário não polipósico (HNPPC, síndrome de Lynch) propostos pelo grupo colaborativo internacional sobre HNPPC. *Gastroenterologia* 1999; 116: 1453-1456. [ Links ]
19. Taggarshe D, Rehil N, Sharma S, Flynn JC, Damadi A. Colorectal cancer: are the "young" being overlooked? *Am J Surg*. 2013;205(3):312-6. [ Links ]
20. Bin FC. Rastreamento para câncer colorretal. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(4):275-96.
21. Guidelines - American Gastroenterological Association. [www.gastro.org/guidelines](http://www.gastro.org/guidelines)
22. Sociedade Brasileira de Coloproctologia, 2009. Folhetos Informativos em Coloproctologia – SBCP. [www.sbcop.org.br](http://www.sbcop.org.br)
23. Campos, FG Figueiredo, MN e Martinez, CAR. Evidências atuais para testes moleculares universais para pacientes com câncer colorretal. *J. Coloproctol. (Rio J.)* [online]. 2017, vol.37, n.3, pp.174-178. ISSN 2237-9363. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcol.2017.06.003>
24. Ortiz, César et al. Inestabilidad de microsátélites en pacientes con diagnóstico de cáncercolorrectal. *Rev. Gastroenterol. Perú, Lima, v. 36, n. 1, jan. 2016*. Disponível em [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292016000100002&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000100002&lng=pt&nrm=iso). acessos em 03 out. 2017.

# TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE: COMPLICAÇÕES A LONGO PRAZO

## *SURGICAL TREATMENT OF OBESITY: LONG-TERM COMPLICATIONS*

---

*Rafaela A. Barretto<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>*

---

Descritores: obesidade; cirurgia bariátrica; derivação gástrica; complicações; nutrição.  
Keywords: obesity; bariatric surgery; gastric bypass; complications; nutrition.

### **RESUMO**

**Introdução:** A obesidade é uma doença que vem crescendo de forma alarmante nos últimos anos e, com isso, aumentando os casos de cirurgia bariátrica. Apesar dos seus benefícios, a cirurgia traz consigo uma série de complicações a longo prazo; entre elas está a carência nutricional e o surgimento ou agravamento de quadros psicopatológicos. **Objetivos:** Mostrar as consequências nutricionais e psicológicas causadas pela cirurgia bariátrica a longo prazo; deixar claro a necessidade de acompanhamento multidisciplinar contínuo. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática em base de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico com os descritores mencionados acima. Foram incluídos artigos que respondessem ao tema proposto e que estivessem em português, espanhol ou inglês, e excluídos aqueles que não estivessem nas línguas mencionadas e que não abrangiam o tema proposto com dados substanciais para o estudo. **Resultados:** Foram selecionados 37 artigos abrangendo os anos de 2001 a 2017. Os artigos demonstraram a deficiências nutricionais de ferro, cobre, cálcio, vitamina D, A, B12 e folato e, comprometimento psicológico após a cirurgia bariátrica. **Conclusão:** É necessário fazer um acompanhamento multidisciplinar de longa duração devido à necessidade de suplementação dietética e acompanhamento psicológico, em todos os pacientes antes e após a cirurgia.

### **ABSTRACT**

**Background:** Obesity is a disease that has been increasing alarmingly in recent

---

1. Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. rafaelabarretto90@gmail.com. 2. Professor do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

years and, with this, increasing the cases of bariatric surgery. Despite its benefits, surgery brings with it a series of long-term complications; among them the nutritional deficiency and the appearance or aggravation of psychopathological conditions. **Aims:** To show the nutritional and psychological consequences caused by bariatric surgery in the long term; make clear the need for continuous multidisciplinary follow-up. **Methods:** A systematic review was made in PubMed, SciELO and Google Academic database with the descriptors mentioned above. Were included articles that responded to the proposed theme, that were in Portuguese, Spanish or English and were excluded articles that were not in the mentioned languages and did not cover the proposed topic with substantial data for the study. **Results:** A total of 37 articles covering the years 2001 to 2017 were selected. The articles demonstrated nutritional deficiencies of iron, copper, calcium, vitamin D, A, B12 and folate, and psychological impairment after bariatric surgery. **Conclusion:** Long-term multidisciplinary follow-up is necessary due the need of dietary supplementation and psychological counseling in all patients before and after surgery.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença caracterizada pelo excesso de gordura corporal<sup>1</sup> e é classificada de acordo com o índice de massa corporal (IMC), que abrange desde os indivíduos eutrófico até os obesos morbidos<sup>2,3</sup>. Essa moléstia afeta milhares de pessoas por todo o mundo independente de nível socioeconômico ou faixa etária e vem crescendo assustadoramente nos últimos anos. Em 2006 a Organização Mundial de Saúde registrou 400 milhões de obesos no mundo, 22,3 % estão nos EUA e 27% no Brasil<sup>1,3</sup>.

O primeiro tipo de tratamento para a obesidade deve ser o conservador. Nele está incluído mudanças no estilo de vida (dieta, exercícios físicos e terapia psicológica) podendo ou não associar com medicações que acelerem e/ou potencializem a perda de peso<sup>1-3</sup>. Muitas vezes este tratamento não apresenta êxito e, quando o êxito é alcançado, há grande taxa de reganho de peso a longo prazo, principalmente em obesos mórbidos previos<sup>2,3</sup>.

Assim, o tratamento cirúrgico para obesidade iniciado na década de 1950<sup>4</sup> (cirurgia bariátrica) vem ganhando mais espaço nos últimos 10 anos. Apesar de não ser a cura da obesidade, ela promove uma grande redução de peso, que é mais sustentada a longo prazo que a redução de peso do tratamento clínico,

além de proporcionar melhora e cura de várias comorbidades<sup>1-3,5</sup>. Existem três técnicas para a realização da cirurgia – restrição alimentar, disabsorção ou mista – no geral vão promover um quadro de saciedade precoce e má absorção intestinal<sup>2-4</sup>, podendo ocasionar grandes deficiências nutricionais. Ademais, a cirurgia e sua repercussão na bioquímica e na imagem corporal, também pode desencadear ou piorar quadros psiquiátricos pré-existentes, interferindo no comportamento alimentar pós-operatório e na perda de peso<sup>6</sup>.

Como a cirurgia bariátrica é um procedimento relativamente recente, este trabalho busca definir as principais complicações a longo prazo que as pessoas submetidas ao tratamento cirúrgico da obesidade podem sofrer.

## **OBJETIVOS**

Mostrar algumas das alterações nutricionais e psicológicas a longo prazo que ocorrem nos indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica.

Deixar claro que é necessário um acompanhamento multidisciplinar contínuo para evitar as repercussões negativas da cirurgia.

## **MÉTODOS**

Para realizar a revisão sistemática foi feita uma busca nas bases de dados da PUBMED, SCIELO e Google Acadêmico no ano de 2017 no período 15 de maio até 20 de junho e uma nova busca em 14 de novembro até 02 de dezembro. Os descritores utilizados foram obesidade, cirurgia bariátrica, derivação gástrica, complicações e nutrição. Dos 326 artigos encontrados usando os descritores acima, foram selecionados 66 artigos após leitura do título e do resumo.

Os critérios de elegibilidade utilizados foram os artigos conterem informações das complicações a longo prazo da cirurgia bariátrica, independente do tipo de complicação e ser um artigo de fácil acesso, escritos em português, espanhol ou inglês. Os critérios de exclusão foram a dificuldade de obter acesso ao artigo, dificuldade de compreensão devido a língua que o artigo foi escrito e artigos que, após leitura, não abrangiam o assunto com dados que poderiam ser usados nesta revisão sistemática. Após análise usando os critérios de elegibilidade e exclusão, foram apurados 37 artigos dos 66 artigos selecionados previamente, abrangendo os anos de 2001 a 2017.

Dos artigos selecionados, 10 eram estudos retrospectivos, 6 eram transversais, outros 6 eram de revisão, 5 eram prospectivos, 5 eram caso-clínico,

3 eram de coorte, e 2 eram de comparação clínica - ecológicos, totalizando 37 artigos.

## RESULTADOS

Os estudos mostraram que existem várias complicações que os pacientes submetidos a cirurgia bariátrica sofrem. As principais complicações são as deficiências nutricionais, principalmente de micronutrientes como o ferro, cobre, cálcio, vitamina D, A, B12 e folato. As cirurgias disabsortivas, como a derivação biliopancreática e o bypass gástrico em Y de Roux, destacam-se por proporcionarem um maior comprometimento nutricional se comparadas aos procedimentos puramente restritivos, como a banda gástrica.

O estudo de coorte prospectivo Silveira-Junior e cols.<sup>7</sup> com um n=59 a deficiência de vitamina D ocorreu em 5,3 e 15,3% da amostra, nos meses 3 e 6 após a cirurgia, respectivamente. A deficiência de vitamina B12 estava presente em 5,1% no 3 mês e diminuiu para 1,7% no sexto mês. Enquanto a deficiência de cálcio ocorreu em 3,4% e 5,1% nos meses 3 e 6, respectivamente. E a anemia estava presente em 6,8% no terceiro mês e 13,6% no sexto mês.

No estudo transversal de Verónica Alvarez e cols.<sup>8</sup> Com um n=40 e após 12 meses da realização da cirurgia, foi verificado que 43% e 80 % dos participantes apresentavam deficiência de vitamina D abaixo de 20 e 30ng/dl, respectivamente. Também mostrava que 67% da amostra apresentava deficiência de cálcio e 38% com deficiência de ferritina.

A deficiência de cobre foi demonstrada em dois artigos com a descrição de casos clínicos. Daniel P. Griffith et al.<sup>9</sup> e PEREIRA, Andrea Z et al.<sup>10</sup> constata a deficiência de cobre por exame laboratorial, os pacientes estavam com o nível de cobre sérico abaixo do normal. Enquanto o nível normal é em torno de 60-120 mcg/dl, dependendo da referência do laboratório, os dos pacientes estavam 2mcg/dl e 40mcg/dl.

Os estudos mencionados anteriormente ressaltam a necessidade de suplementação nutricional e deixam claro que para uma melhor suplementação, é necessário uma dose maior de suplemento dando preferência para os compostos suplementares líquidos. Com uma dose maior de suplemento e com um composto líquido proporcionam uma maior superfície de contato, aumentando o grau de absorção.

O estudo prospectivo Chao AM, Wadden TA, Faulconbridge LF, Sarwer

DB, Webb VL, et al.<sup>11</sup> compararam dois grupos, antes e após o procedimento cirúrgico. Um grupo com transtorno alimentar compulsivo e outro sem transtorno, para tentar constatar qual grupo teve melhor resposta ao tratamento, que foi os não compulsivos.

O caso clínico Cordás, Lopes Filho & Segal<sup>12</sup> mostra um caso onde a paciente, sem história psiquiátrica antes da cirurgia é internada devido ao desenvolvimento de transtornos alimentares e de personalidade.

## **DISCUSSÃO**

A obesidade está aumentando exponencialmente e cada vez mais vem crescendo a realização de cirurgias bariátrica e metabólica para redução do excesso peso. Este tipo de cirurgia possui muitas vantagens como a melhora e/ou potencial cura de comorbidades associadas ao excesso de peso como hipertensão, diabetes e doenças vasculares com melhora do perfil lipídico<sup>13</sup>.

Entretanto, a cirurgia possui complicações precoces – como hemorragia, deiscência de sutura, fístula, obstrução entre outras, comuns a vários tipos de cirurgias abdominais – tardias e de longo prazo<sup>5</sup>. As complicações de longo prazo englobam disfunções nutricionais e psicopatológicas que devem ser acompanhadas, o que é muito difícil.

Muitos pacientes abandonam o acompanhamento no primeiro ano pós-cirurgia, chegando a 85% de abandono no segundo ano, quando deveriam fazer acompanhamento por, pelo menos, cinco anos<sup>14</sup>. Sendo o objetivo do acompanhamento fazer uma boa reeducação alimentar, suplementações alimentares necessárias e descobrir, o mais precoce possível, quaisquer transtornos psicológicos após o procedimento cirúrgico.

### **5.1 Deficiências Nutricionais**

Como mencionado, existe três técnicas para realizar a cirurgia bariátrica, sendo que as mais utilizadas são as mistas. As principais cirurgias mistas são o bypass gástrico (gastroplastia intestinal com desvio intestinal em “Y de Roux”) e o duodenal switch que, além de retirarem parte do estômago, excluem grande parte do intestino delgado do trânsito alimentar<sup>15,16</sup>. Essas alterações no trânsito alimentar levam a má absorção, ingesta nutricional deficiente e possíveis sintomas gastrointestinais que repercutem em grandes deficiências nutricionais<sup>13,17</sup>, fazendo com que todos os pacientes necessitem de suplementar a dieta com vitaminas, minerais e macronutrientes<sup>13,18</sup>.

A depender da cirurgia estas deficiências nutricionais serão de maior ou menor grau, mas todos terão algum grau de carência, que deve ser corrigido. Entretanto, o estudo Dolan, Kevin et al.<sup>19</sup> demonstrou que a cada 5 pacientes 1 não estava fazendo suplementação, demonstrando a necessidade do acompanhamento nutricional e de suporte suplementar a longo prazo.

#### *5.1.1 Vitamina D, Cálcio e Perda óssea*

A vitamina D é considerada um hormônio esteroide. É absorvida pelo intestino e possui formação endógena nos tecidos através da estimulação pela radiação ultravioleta. Vitamina de extrema importância para a homeostase do cálcio e para a formação e reabsorção óssea, além de participar da modulação imunológica, segundo estudos mais recentes<sup>20</sup>. Sendo assim, é uma substância de extrema importância para o organismo e os obesos possuem uma hipovitaminose D prévia a cirurgia<sup>17</sup>, principalmente os afro-americanos e os que possuem baixa exposição solar acrescido ao fato do tecido adiposo reter grande quantidade de vitamina D<sup>21</sup>.

Após a cirurgia pacientes tem apresentado grande *turnover* ósseo e perda óssea cortical e trabecular persistente, mesmo após 7 anos de cirurgia<sup>17</sup>, deixando esses indivíduos com uma maior fragilidade óssea podendo ocorrer fraturas com maior facilidade. Dois estudos falam que ocorrem perda óssea cortical e trabecular<sup>17,22</sup>, mas o estudo Stein EM, et al.<sup>23</sup> demonstra que o osso trabecular aumentou ou não sofreu alteração, dependendo do parâmetro analisado.

Entre os fatores que contribuem para o quadro mencionado acima estão a deficiência de vitamina D e do cálcio devido a má absorção e/ou não suplementação pós-cirurgia, repercutindo em muitos pacientes apresentando um quadro hiperparatireoidismo secundário<sup>17,22,23</sup> devido a grande carência presente no organismo de um ou ambos os compostos.

Os artigos acima deixam claro que são necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos subjacentes do porque da perda óssea mantida por tanto tempo, pois existem múltiplos fatores envolvidos e ainda não foi realizado um estudo com um grupo controle com perda de peso sem ter realizado a cirurgia<sup>17,22,23</sup>.

#### *5.1.2 Vitamina A e Betacaroteno*

Após a cirurgia de derivação gástrica a absorção de lipídios diminui. Como

o retinol é lipossolúvel, seus níveis séricos sofrem uma grande diminuição, bem como os níveis de betacaroteno, principal precursor da vitamina A<sup>24,25</sup>. Dessa maneira, faz-se necessária reposição destas substâncias, pois o retinol possui importantes funções no organismo, entre elas as relacionadas à visão; havendo relatos de pacientes submetidos a cirurgia que começaram a apresentar xerofthalmia e alterações na visão de cor e na visão noturna<sup>25,26</sup>.

### *5.1.3 Cobre*

É um elemento de suprema importância no organismo e seu principal local de absorção é o intestino delgado. Além de ser cofator de enzimas oxidativas responsáveis pela função dos tecidos – vascular, esquelético e hemático – do corpo, colabora com a estrutura e funções essenciais do sistema nervoso central<sup>9</sup>. Dessa maneira, a carência de cobre pode levar desde distúrbios neurológicos e psiquiátricos até dificuldade de deambulação e neuropatia irreversível<sup>27</sup>.

Pacientes que foram submetidos a cirurgia bariátrica e não fizeram reposição do mineral, apareceram com um quadro de marcha anormal, dormência, parestesia em membros superiores e/ou inferior, anemia e neutropenia grave. Após suplementação de cobre por alguns meses o quadro regrediu e os pacientes voltaram ao normal, mas com deficit permanente da propriocepção e da sensação vibratória nos membros inferiores<sup>9</sup>. Em outro caso, paciente apresentou dor e fraqueza em membro inferior e anemia crônica sem resposta a terapia convencional (uso de vitamina B12 e D, ferro e bicarbonato de cálcio) por seis meses. Finalmente, foi suspeitado de deficiência de cobre e após dois meses de reposição o paciente referiu melhora da dor e, no sexto mês, foi observado nível normal de hemoglobina<sup>10</sup>.

### *5.1.4 Vitamina B12 e Folato*

Assim como o cobre, a cianocobalamina desempenha um importante papel no sistema nervoso central e, junto com o folato, participa do crescimento e replicação celular<sup>27</sup>. Com a cirurgia bariátrica, ocorre uma substancial redução da absorção de vitamina B12 devido a diminuição ou ausência da produção do fator intrínseco e falta do local onde ocorre a junção do fator intrínseco a vitamina B12 – o duodeno – impedindo a absorção do complexo no ílio terminal<sup>27-29</sup>. A acloridria, além de interferir na absorção da vitamina B12, influencia a aquisição do folato, que precisa do meio ácido para sua absorção<sup>8</sup>.

Os estudos PEREIRA, ZA, MD, PHD<sup>10</sup> e Silveira-Junior e cols.<sup>7</sup> apontam a necessidade do acompanhamento pós-cirúrgico, pois apesar a carência do folato aparece mais cedo, devido a menor reserva corporal, a carência de cianocobalamina só começa a aparecer depois de seis meses a um ano após a cirurgia. A carência de vitamina B12 e folato causam com anemia megaloblástica e a depender da gravidade podem causar problemas neurológicos e psiquiátricos<sup>27</sup>.

#### *5.1.5 Ferro*

O ferro é um elemento imprescindível para o organismo. Ele participa de vários eventos necessários para a homeostase do corpo, entre elas estão o transporte de oxigênio, respiração mitocondrial, síntese de DNA e da hemoglobina e metabolismo energético<sup>30</sup>. A anemia ferropriva, que ocorre devido à carência de ferro, é uma das mais prevalentes do mundo, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, estando presente em todas as faixas etárias. Lembrando que a carência de ferro também causa enfraquecimento das unhas, fraqueza generalizada e geofagia<sup>27</sup>.

Com o bypass gástrico e a exclusão do duodeno e jejuno proximal, a deficiência de ferro torna-se um quadro ainda mais provável, já que retiramos locais que assegura grande absorção de ferro para o organismo<sup>27,31</sup>. Outro fato que influencia o aparecimento de uma anemia ferropriva é que quando ingerido, o ferro vai ser transformado da forma iônica para ferrosa no estômago e como o estômago é reduzido na cirurgia, esse processo fica deficiente. Sem contar que o indivíduo pode vir a ter úlceras ou granulomas na linha de pontos ou de suturas, dificultando mais ainda o processo de transformação no estômago restante<sup>8,31</sup>.

Assim como na deficiência de vitamina B12, a supressão do ferro só irá ser percebida de 6 meses a 1 anos após a cirurgia de derivação gástrica<sup>7,10</sup>. Dessa forma, faz-se necessário o acompanhamento regular com dosagem de ferro e ferritina, obrigatoriamente, pois o ferro pode está normal as custa da ferritina, que é a maneira que o organismo armazena o ferro<sup>32</sup>, sendo o ideal manter os níveis de ferritina com valores maiores que 40mcg/dl<sup>13</sup>.

## **5.2 Transtornos Psicopatológicos**

A obesidade está, consideravelmente, associada a vários tipos de transtornos que são comuns na população em geral. Transtorno como o do humor, ansiedade, compulsão alimentar e, até mesmo, bulimia nervosa são

observados antes do pré-operatório e não sabemos, ao certo, como os portadores dessas desordens irão se comportar após a cirurgia<sup>33,34</sup>.

O estudo Luiz et al.<sup>35</sup> relata que pacientes com compulsão alimentar pré-operatória tiveram menor porcentagem de perda de excesso de peso, comparado aos não compulsivos. O estudo, igualmente, relata que alguns pacientes tiveram regressão dos sintomas de compulsão e outros pioraram um ano após as cirurgias; sendo que, os que tiveram regressão também tiveram uma melhor perda de excesso de peso. O estudo análogo Chao AM, et al.<sup>11</sup> achou resultados parecidos com o anterior. Pacientes com transtorno alimentar compulsivo perderam menos peso que os não compulsivos após dois anos, mas dizem que a diferença não é significativa e, por isso, julgam que a desordem alimentar compulsiva não deve ser apontada como uma contraindicação à cirurgia.

No entanto, salientam que o tipo de paciente mencionado acima tem que ser buscado e investigado no pré e no pós-operatório, pois estes pacientes podem se favorecer com a realização de terapia comportamental cognitiva ou uso de fármacos, se necessários<sup>11,34</sup>.

Muitos pacientes após a cirurgia apresentaram um quadro de maior insatisfação com a imagem corporal. O desgosto com a imagem acontece devido a menor perda de peso que o esperado, aparecimento de pregas cutâneas e/ou ganho de peso após a cirurgia. Isso vai repercutir ou é a causa, de quadros de depressão, ingestão alimentar compulsiva e bulimia nervosa<sup>12,36</sup>. Este quadro ratifica a necessidade de acompanhar as desordens psicopatológicas antes e depois da intervenção cirúrgica.

Contraopondo o quadro mencionado, o estudo Brandão I, et al.<sup>37</sup> que diz que a realização da cirurgia para perda de peso em obesos é benéfica para as desordens psiquiátricas. Ressaltando ainda, que as desordens surgidas no pós-cirúrgico prediz um pior resultado que as preexistentes, mas reconhece que por ser um assunto controverso é necessário mais estudos sobre o assunto.

## **CONCLUSÕES**

Apesar da importância da cirurgia bariátrica para perda de excesso de peso e melhora de comorbidades, é necessário um acompanhamento pré-operatório que deixe claro para os pacientes que esse tipo de procedimento cirúrgico tem várias consequências e quais são elas. Salientar que, se

submetidos ao procedimento, terão que fazer um acompanhamento multidisciplinar – médico, nutricional, psicológico e fisioterapêutico - por alguns anos, com o objetivo de prevenir e diagnosticar quaisquer intercorrências que possa acontecer antes que vire um problema mais grave.

## REFERÊNCIAS

1. Chaves YS, Destefani AC. Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da Síndrome de Dumping e sua relação com a cirurgia bariátrica. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2016; 29(Supl.1): 116-119.
2. Zilberstein B, Galvão Neto M, Ramos AC. O papel da cirurgia no tratamento da obesidade. Rev Bras Med. 2001; 59(4): 258-264.
3. Ravelli MN, Merhi VAL, Mônico DV, Aranha N. Obesidade, cirurgia bariátrica e implicações nutricionais. RBPS 2007; 20 (4) : 259-266.
4. Robson S, Daniels B, Rawlings L. Bariatric surgery for women of reproductive age. BJOG. 2016; 123: 171-174.
5. Stoll A, Rosin L, Dias MF, Marquiotti B, Gugelmin G, et al. Complicações pós-operatórias precoces no Bypass gástrico em Y-de-Roux. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2016; 29(Supl.1): 72-74.
6. Jumbe S, Hamlet C, Meyrick. Psychological Aspects of Bariatric Surgery as a Treatment for Obesity. Curr Obes Rep. 2017; 6(1): 71-78.
7. Silveira-Júnior S, Albuquerque MM, Nascimento RR, Rosa LS, Hygidio DA, et al. Repercussões nutricionais em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2015; 28(1): 48-52.
8. Alvarez V, Cuevas A, Olivos C, Berry M, Farías MM. Déficit de micronutrientes a más de un año de postoperatorio en gastrectomía en manga. Nutr Hosp. 2014; 29(1): 73-79.
9. Griffith DP, Liff D, Ziegler TR, Esper GJ, Winton EF. Acquired Copper Deficiency: A Potentially Serious and Preventable Complication Following Gastric Bypass Surgery. Obesity. 2009; 17(4): 827-831.
10. Pereira ZA, Marchini JS, Silva EA, Carneiro G, Zach P, et al. Cooper deficiency anemia: a complication after bariatric surgery. Copper deficiency anemia after bariatric surgery. Int J Nutrol. 2013; 6(2): 70-73.
11. Chao Am, Wadden TA, Faulconbridge LF, Sarwer DB, Webb VL, et al. Binge-eating disorder and the outcome of bariatric surgery in a prospective, observational study: Two-year results. Obesity. 2016; 24(11): 2327-2333.
12. Cordás TA, Lopes Filho AP, Segal A. Transtorno alimentar e cirurgia bariátrica: relato de caso. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004; 48(4): 564-571.
13. Pedrosa IV, Burgos MGPA, Souza NC, Moraes CN. Aspectos nutricionais em obesos antes e após a cirurgia bariátrica. Rev Col Bras Cir. 2009; 36(4): 316-322.
14. Menegotto ALS, Cruz MRR, Soares FL, Nunes MGJ, Branco-Filho AJ. Avaliação da frequência em consultas nutricionais dos pacientes após cirurgia bariátrica. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2013; 26(2): 117-119.

15. Fernández-Soto ML, Martín-Leyva A, González-Jiménez A, García-Rubio J, Cózar-Ibáñez A, et al. Remission of type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery - Comparison between procedures. *Endokrynol pol.* 2017; 68(1): 18-25.
16. Robert M, Ferrand-Gaillard C, Disse E, Espalieu P, Simon C, et al. Predictive factors of type 2 diabetes remission 1 year after bariatric surgery: impact of surgical techniques. *Obes Surg.* 2013; 23: 770–775.
17. Melo TL, Froeder L, Baia LC, Heilberg IP. Bone turnover after bariatric surgery. *Arch Endocrinol Metab.* 2017; 61(4): 332-336.
18. Junges VM, Cavalheiro JM, Fam EF, Closs VE, Moraes JF, et al. Impact of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery (RYGB) on metabolic syndrome components and on the use of associated drugs in obese patients. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54(2): 139-144.
19. Dolan K, Hatzifotis M, Newbury L, Lowe N, Fielding G. A Clinical and Nutritional Comparison of Biliopancreatic Diversion With and Without Duodenal Switch. *Ann Surg.* 2004; 240(1): 51-56.
20. Silva BCC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(3): 482-488.
21. Stein EM, Strain G, Sinha N, Ortiz D, Pomp A, et al. Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: risk factors and a pilot treatment study. *Clin Endocrinol.* 2009; 71(2): 176-183.
22. Shanbhoque VV, Stoving RK, Frederiksen KH, Hanson S, Brixen K, et al. Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: a two-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(6): 685-693.
23. Stein EM, Carrelli A, Young P, Bucovsky M, Zhang C, et al. Bariatric Surgery Results in Cortical Bone Loss. *J clin endocrinol metab.* 2013; 98(2): 541-549.
24. Silva LGO, Manso JEF, Silva RARN, Pereira SE, Sobrinho CJS, et al. Relação entre o estado nutricional de vitamina a e a regressão da esteatose hepática após gastroplastia em Y- de- Roux para tratamento da obesidade classe III. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2012; 25(4): 250-256.
25. Brandão LPNA, Vilar L, Cavalcanti BM, Brandão PHA, Arantes TEF, et al. Serum levels of vitamin A, visual function and ocular surface after bariatric surgery. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54(1): 65-69.
26. Montero MV, Cano BC, Ginés MLM, Otero FD, Pérez JMV, et al. Deficiencia clínica de vitamina A tras bypass gástrico. Descripción de un caso clínico y revisión de la literatura. *Nutr Hosp.* 2016; 33(4): 1008-1011.
27. John S, Hoegerl C. Nutritional Deficiencies After Gastric Bypass Surgery. *J Am Osteopath Assoc.* 2009; 109: 601-604.
28. Carvalho IR, Loscalzo IT, Freitas MFB, Jordão RE, Friano TC. Incidência da deficiência de vitamina b12 em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica pela técnica Fobi-Capella (Y-DE-ROUX). *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2012; 25(1): 36-40.
29. Silva RA, Malta FMF, Correia MFFSC, Burgos MGPA. Deficiência nas concentrações séricas de vitamina B12, ferro e ácido fólico de obesos

- submetidos à diferentes técnicas bariátricas. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2016; 29(Supl.1): 62-66.
30. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008; 30(5): 390-397.
31. Baretta GAP, Marchesini JB, Marchesini JCD, Brenner S, Sanches MER. Anemia pós-cirurgia bariátrica: as causas nem sempre são relacionadas à cirurgia. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2008; 21(2): 95-7.
32. Marin FA, Rasera Junior I, Leite CVS, Oliveira MRM. Ferritin in hypertensive and diabetic women before and after bariatric surgery. Nutr Hosp. 2015; 31(2): 666-671.
33. Simon GE, Korff MV, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, et al. Association Between Obesity and Psychiatric Disorders in the US Adult Population. Arc Gen Psychiatry. 2006; 63(7): 824-830.
34. Mitchell JE, King WC, Courcoulas A, Dakin G, Elder K, et al. Eating behavior and eating disorders in adults before bariatric surgery. Int J Eat Disord. 2015; 48(2): 215-222.
35. Luiz LB, Brito CLS, Debon LM, Brandalise LN, Azevedo JT, et al. Variation of Binge Eating One Year after Roux-en-Y Gastric Bypass. PLoS One . 2016; 11(12): 1-11.
36. Sousa P, Bastos AP, Venâncio C, Vaz AR, Brandão I, et al. Understanding Depressive Symptoms after Bariatric Surgery: the Role of Weight, Eating and Body Image. Acta Med Port. 2014; 27(4): 450-457.
37. Brandão I, Pinho AM, Arrojado F, Pinto-Bastos A, Costa JM, et al. Type 2 Diabetes Mellitus, Depression and Eating Disorders in Patients Submitted to Bariatric Surgery. Acta Med Port. 2016; 29(3): 176-181.

# ACALASIA: UM RELATO DE CASO

## ACHALASIA: A CASE REPORT

---

*Paula B Vasconcellos<sup>2</sup>; Luciana Vandesteem<sup>1</sup>*

---

Descritores: Acalasia; Esôfago; Miotomia a Heller laparoscópica  
Keywords: Achalasia; Esophageal; Laparoscopic Heller myotomy

### RESUMO

**Introdução:** A acalasia é uma desordem motora primária rara do plexo mioentérico do esôfago decorrente de um processo inflamatório de origem incerta, que cursa com o relaxamento parcial ou ausente do esfíncter esofágico inferior (EEI) e/ou aperistalse do corpo esofágico, sendo o seu principal sintoma a disfagia progressiva para sólidos e líquidos. Atinge comumente pessoas com idade entre 25 e 60 anos, acometendo igualmente ambos os sexos sem predileção por raças. A incidência <sup>1</sup>anual é de 1/100.000 pessoas e a sua prevalência é de 1/10.000 pessoas. Na maioria dos casos a acalásia é idiopática, sendo o seu diagnóstico baseado na história clínica do paciente e nos exames radiológico, endoscópico e manométrico. Contudo, em decorrência do seu curso insidioso e do seu quadro clínico comum a outras doenças, a acalasia pode demorar a ser diagnosticada, sendo confundida e tratada muitas vezes, inicialmente, como uma doença do refluxo gastro-esofágico e outras comorbidades do trato gastrointestinal, fazendo com que o paciente só seja diagnosticado em uma fase mais tardia da doença. **Objetivos:** Relatar o caso de uma paciente portadora de acalasia idiopática crônica submetida a tratamento cirúrgico com a realização de uma miotomia a Heller videolaparoscópica. **Método:** As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos qual o paciente foi submetido e revisão da literatura. **Relato do caso:** Paciente, sexo feminino, 24 anos, encaminhada ao serviço de gastroenterologia com relato de vômito e regurgitação alimentares há dois anos associado a perda de peso de 20 kg, mantendo queixa de vômito pós-alimentares diários até o momento. **Conclusão:** Considerando a paciente

---

<sup>1</sup> Professora do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

<sup>2</sup> Discente do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

descrita no relato de caso anteriormente, classificada como portadora de acalasia idiopática do tipo I na classificação Chicago, jovem (< 40 anos) e com pressão de repouso do EEI > 30 mmHg, sem contraindicações para a realização de procedimento cirúrgico, conclui-se que a melhor opção de tratamento definitivo seria a LHM, por apresentar uma condição clínica favorável para sua realização e por esta ser a primeira escolha terapêutica, com o melhores índices de melhora dos sintomas, para todos os portadores desta comorbidade, que vivenciam uma significativa melhora da qualidade de vida no pós-cirúrgico.

## **ABSTRACT**

**Background:** Achalasia is a rare primary motor disorder of the myoenteric plexus of the esophagus due to an inflammatory process, with uncertain origin, which results from the partial or absent relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) and / or aperistalsis of the esophageal body, its main symptom is progressive dysphagia for solids and liquids. It commonly affects people between the ages of 25 and 60, also affecting both sexes without race predilection. The annual incidence is 1 / 100,000 people and its prevalence is 1 / 10,000 people. In most cases, achalasia is idiopathic, and its diagnosis is based on the patient's clinical history and radiological, endoscopic and manometric examinations. However, as a result of its insidious course and common clinical picture of other diseases, achalasia may take time to be diagnosed, being confused and often treated initially as gastro-esophageal reflux disease and other comorbidities of the gastrointestinal tract, causing the patient to only be diagnosed at a later stage of the disease. **Objectives:** To report the case of a patient with chronic idiopathic achalasia undergoing surgical treatment with a *Laparoscopic Heller myotomy* associated with a partial fundoplication. **Method:** The information was obtained by reviewing the medical record, interviewing the patient, photographic record of the diagnostic methods to which the patient was submitted and review of the literature. **Case report:** A female patient, 24 years old, referred to the gastroenterology service with reports of vomiting and regurgitation for two years, associated with a 20 kg weight loss, maintaining a daily post-eating vomiting complaint so far. **Conclusions:** Considering the patient described in the previous case report, classified as having idiopathic achalasia type I in the Chicago classification, young (< 40 years) and with resting pressure of the LES > 30 mmHg, without contraindications to the surgical procedure, concludes that the

best option for definitive treatment would be LHM, because it presents a favorable clinical condition for its accomplishment and because it is the first therapeutic choice, with the best indicators of improvement of the symptoms, for all patients with this comorbidity, who experience a significant improvement in post-surgical quality of life.

## INTRODUÇÃO

A acalasia é uma desordem motora primária rara do plexo mioentérico do esôfago decorrente de um processo inflamatório, com origem incerta, que cursa com o relaxamento parcial ou ausente do esfíncter esofágico inferior (EEI) e/ou aperistalse do corpo esofágico. O principal sintoma referido pelo paciente é a disfagia progressiva para sólidos e líquidos (90%), frequentemente acompanhada de perda de peso, podendo estar associada a regurgitação não responsiva ao uso de inibidores da bomba de prótons (76-91%), azia (18-52%), dor no peito (25-64%) e complicações respiratórias como tosse noturna (30%) e broncoaspiração, ambas mais observadas em pacientes com uma estase esofágica importante. Atinge comumente pessoas com idade entre 25 e 60 anos, acometendo igualmente ambos os sexos sem predileção por raças. A incidência anual é de 1/100.000 pessoas e a sua prevalência é de 1/10.000 pessoas.<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

Na maioria dos casos a acalasia é idiopática, porém, essa também pode estar associada a malignidades (principalmente as envolvendo a junção esôfago-gástrica), a doença de Chaga, síndrome de Allgrove ou do triplo A, Síndrome de Down, neuropatia visceral familiar e neuropatias centrais. A transmissão genética é incomum.<sup>2,3,6</sup>

O diagnóstico da acalasia idiopática baseia-se na história clínica do paciente e nos exames radiológico, endoscópico e manométrico. Contudo, é necessário a exclusão da presença da doença de Chagas através das sorologias negativas para o *Trypanosoma cruzi*, não associação com megacólon, ausência de cardiopatias e antecedentes epidemiológicos da doença. A manometria de alta resolução do esôfago é o exame padrão-ouro, sendo capaz de detectar a doença em fase inicial, antes da dilatação do esôfago e da retenção de alimentos.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

Contudo, em decorrência do seu curso insidioso e do seu quadro clínico comum a outras doenças, a acalasia pode demorar a ser diagnosticada, sendo

confundida e tratada muitas vezes, inicialmente, como uma doença do refluxo gastro-esofágico e outras comorbidades do trato gastrointestinal, fazendo com que o paciente só seja diagnosticado, muitas vezes, em uma fase mais tardia da doença.<sup>1,2</sup>

## **OBJETIVOS**

Relatar o caso de uma paciente portadora de acalasia idiopática crônica submetida a tratamento cirúrgico com a realização de uma miotomia a Heller videolaparoscópica associada a uma funduplicatura parcial.

## **MÉTODO**

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura. O estudo foi aprovado pela Plataforma Brasil, sendo o CAAE de número 78046017.6.0000.5247.

## **RELATO DO CASO**

Paciente, L.M.S.L, sexo feminino, 24 anos, encaminhada ao serviço de gastroenterologia com relato de vômito e regurgitação alimentares há dois anos associado a perda de peso de 20 kg, mantendo queixa de vômito pós-alimentares diários até o momento. Refere etilismo social e nega tabagismo, uso de drogas ilícitas, comorbidades associadas, cirurgias prévias e história familiar. Apresentou na primeira consulta o laudo de uma esofagomanometria, realizada em 07/03/17, e de uma endoscopia digestiva alta. A esofagomanometria mostrou uma pressão de repouso do EEI, considerando 4 tomadas em orientação radial de 78 mmHg (normal 10-32 mmHg), relaxamentos incompletos ou ausentes em todas as deglutições e aperistalse em 100% das deglutições, com ausência de contrações (< 15 mmHg) do corpo esofágico. A endoscopia evidenciou resistência na passagem do aparelho no EEI e resíduo alimentar em esôfago distal e gástrico.

### **Exame físico**

Paciente em regular estado geral, emagrecida, prostrada, acianótica, anictérica, eupneica em ar ambiente, afebril, hipocorada (1+/4+), desidratada (1+/4+), sem alteração no sistema cardiovascular, exame abdominal inocente, membros inferiores com panturrilhas livres e sem edemas, com pulsos pediosos

palpáveis e simétricos.

### **Hipótese diagnóstica**

Foi feita a hipótese diagnóstica de acalasia idiopática crônica.

### **Conduta**

Diante do quadro clínico apresentado pela paciente foram solicitados novos exames para melhor elucidação da doença e de sua etiologia: esofagografia e sorologia para doença de Chagas, sendo a paciente orientada a retornar ao consultório com o resultado dos exames.

A sorologia veio negativa e a esofagografia mostrou dilatação do esôfago com acúmulo de resíduo no esôfago médio e distal, acima de estenose do EEI e junção esôfago-gástrica e passagem de líquido pela junção esôfago-gástrica tardia, após repleção do esôfago.

Diante da confirmação diagnóstica de acalasia idiopática e do quadro clínico da paciente optou-se por uma conduta terapêutica cirúrgica, sendo solicitado os exames pré-operatórios (hemograma, RX de tórax e eletrocardiograma) e a mesma foi encaminhada para um cirurgião do trato digestivo para a escolha da melhor abordagem cirúrgica a ser empregada.

### **Conduta cirúrgica**

A paciente foi submetida a uma cardiomiectomia a Heller videolaparoscópica associada a uma funduplicatura parcial no dia 14/09/17, sem intercorrências. A cirurgia consiste na incisão da camada muscular da parede esofágica anterior atingindo 6 cm do esôfago e 2 cm abaixo da junção esôfagogástrica, somada a uma válvula parcial anti-refluxo.<sup>7,8</sup>

### **Evolução**

Após a cirurgia a paciente foi encaminhada para enfermagem, progredindo de forma satisfatória, com aceitação da alimentação, inicialmente líquida, não apresentando quadros de regurgitação pós-prandial. No dia seguinte teve alta hospitalar, evoluindo clinicamente bem desde então, referindo apenas dois episódios de regurgitação em 4 meses pós-cirurgia, relatando melhora geral da qualidade de vida, podendo alimentar-se sem restrições.

## **DISCUSSÃO**

O diagnóstico da acalasia idiopática baseia-se na correlação entre a história clínica do paciente e os exames radiológico, endoscópico e manométrico, sendo o último o exame padrão-ouro para a confirmação da

doença.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

No exame manométrico convencional os achados característicos incluem: relaxamento incompleto do EEI após a deglutição, definido como uma pressão residual > 10 mmHg, aperistaltismo no corpo do esôfago e diminuição do tônus do EEI em repouso. Além disso, é possível classificar a acalasia em três subtipos de acordo com a pressurização esofágica pela classificação de Chicago. O tipo I é caracterizado por 100% de falha nas contrações e não pressurização esofágica. No tipo II há pressurização panesofágica em pelo menos 20% das deglutições. Por fim, no tipo III têm-se fragmentos preservados de peristalse distal ou contrações prematuras por pelo menos 20% das deglutições. A paciente em estudo foi classificada no estágio I de Chicago.<sup>1,2,3,4,5,6,7,9</sup>

A endoscopia digestiva alta (EDA) e o exame radiográfico contrastado com bário do esôfago (esofagografia) são os exames iniciais na suspeita de acalasia, sendo que nos estágios iniciais da doença estes podem apresentar-se sem alterações. Na EDA pode-se observar um esôfago dilatado com estase de comida e saliva e alguma resistência na junção esofagogástrica, além de possibilitar a exclusão da presença de pseudo-acalasia decorrente de uma neoplasia na transição esofagogástrica ou carcinoma associado ao megaesôfago chagásico.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

Na esofagografia observa-se um esôfago dilatado com esvaziamento incompleto, nível hidroaéreo e afilamento da região do EEI, resultando em uma imagem em "bico de pássaro". Em alguns casos pode-se ter um divertículo epifrênico. Na acalasia crônica, o esôfago pode adquirir uma configuração sigmoide.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

A acalasia não pode ser evitada ou revertida por qualquer intervenção terapêutica, logo, o tratamento tem como objetivo reduzir a pressão do EEI, de forma que a gravidade e a pressurização esofágica promovam o esvaziamento esofágico, melhorando a qualidade de vida do paciente e prevenindo possíveis complicações (bronquite, pneumonia, abscesso pulmonar secundário à regurgitação e a aspirações crônicas), assim como, diminuir os sintomas, principalmente a disfagia e a regurgitação branda, e prevenir o desenvolvimento a longo prazo do megaesôfago.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

Dentre as modalidades terapêuticas disponíveis até o momento têm-se

farmacológica, injeção de toxina botulínica, dilatação pneumática, miotomia a Heller e miotomia endoscópica perioral (POEM).<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

Pacientes com padrão de acalasia tipo II na manometria de alta resolução possuem uma resposta melhor a qualquer terapia (Botox 71%, dilatação pneumática 91% e miotomia Heller 100%), em comparação com o Tipo I (56% em geral) e Tipo III (29% no total).<sup>2,6,7</sup>

A terapia farmacológica é baseada na administração de relaxantes musculares, preferencialmente em formulações sublinguais, sendo estes os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio. Ambos causam um relaxamento parcial incompleto do esfíncter esofágico inferior devendo ser ingerido 15 a 30 minutos antes das refeições. Contudo, a sua eficácia em longo prazo é reduzida em decorrência de uma resistência orgânica a droga, que possui efeito clínico dose-dependente. Outro fator complicador são os seus efeitos colaterais (dor de cabeça, tontura, edema pedal, hipotensão) comuns nos seus usuários. Desse modo, esta terapêutica vem caindo em desuso em decorrência dos seus resultados desanimadores no controle da doença e na melhora clínica do paciente.<sup>1,3,4,5,6</sup>

A toxina botulínica é um potente inibidor da acetilcolina liberada nas terminações nervosas impedindo a propagação do impulso nervoso para as fibras musculares do EEI causando uma redução da sua pressão de repouso e seu posterior relaxamento. Em média, as injeções de Botox diminuem a pressão do EEI em 50%, gerando uma melhora parcial do esvaziamento esofágico. A aplicação é feita por via endoscópica injetando 100 unidades da toxina (divida em quatro partes iguais) nos quatro quadrantes do EEI, obtendo uma melhora significativa dos sintomas em mais de 70% dos pacientes. Contudo, em média 50% dos pacientes sofrem remissão dos sintomas em 6 meses, sendo a resposta clínica nas futuras aplicações progressivamente decrescente. O Botox é contraindicado em pacientes com alergia à proteína do ovo e devem ser cuidadosamente administrado em pacientes que fazem uso de aminoglicosídeo, pois este medicamento potencializa o efeito da toxina. O seu principal efeito colateral é a dor no peito e a sua utilização está indicada para pacientes idosos (>60 anos), aqueles com comorbidades que contraindiquem o tratamento cirurgico, após falha terapêutica e como uma terapia neoadjuvante para outras modalidades de tratamento.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

A dilatação pneumática do esôfago (PD) consiste na ruptura das fibras musculares do EEI por pressão, sendo um procedimento fácil, reproduzível, barato e eficaz no acompanhamento a longo prazo, quando executado de acordo com padrões precisos e em pacientes adequadamente selecionados. São utilizados balões de polietileno disponíveis em 3 tamanhos (30, 35 e 40 mm) e que possuem um marcador radiopaco em sua ponta. Estes são introduzidos por um fio guia metálico flexível, via endoscopia digestiva alta, posicionado na junção esôfago-gástrica e inflado ar até que ocorra a dilatação do EEI. A pressão necessária é geralmente de 7 e 15 psi de ar, mantido por 15 e 16 segundos e a posição do balão é confirmada por fluoroscopia ou endoscopia. Para dilatação inicial é recomendado o uso de um balão de 30 mm, na maioria dos pacientes, como uma prevenção de uma possível perfuração esofágica, seguido de avaliação dos sintomas, esofagomanometria de alta resolução e/ou esofagografia baritada em 4 a 6 semanas. Se este não obtiver melhora clínica está indicada uma nova dilatação com um balão de tamanho seguinte ao que foi utilizado e assim por diante até a melhora dos sintomas. A abordagem da dilatação gradual é a preferida pela maioria dos especialistas e está associada à melhora de 50-93% das manifestações clínicas. Os fatores preditores de um resultado favorável pós PD são o sexo feminino, idade avançada (> 40 anos), diâmetro esofágico > 3 cm, pressão do EEI após dilatação < 10 mmHg e a identificação de acalasia tipo II na esofagomanometria de alta resolução. A PD é rotineiramente feita em ambiente ambulatorial, sendo o paciente observado por 2-6 horas após o procedimento, garantindo que nenhuma complicação tenha ocorrido. As complicações são raras, sendo a mais grave e comum a perfuração esofágica, mais frequente em pacientes idosos (> 60 anos) e após primeira dilatação, geralmente com balão de 35 mm. Todavia, outras complicações podem ser observadas como dor torácica, pneumonia por aspiração, sangramento geralmente sem diminuição da hemoglobina, febre transitória, DRGE e hematoma esofágico. A recaída após PD ocorre principalmente em jovens (< 40 anos), sexo masculino, dilatação única com balão de 30 mm e pressão do EEI pós-tratamento > 10-15 mmHg . A única contraindicação absoluta é um estado cardiopulmonar ruim. Após a PD, cirurgia ou POEM pode ser realizada sem maiores dificuldades, sendo esta o tratamento de primeira linha após um POEM ou cardiomiectomia a Heller ineficazes. Por fim, vale resaltar

que em comparação com a miotomia a Heller a taxa de eficácia de ambas são bem parecidas a longo prazo, porém, a taxa de recidiva dos sintomas em um curto espaço de tempo é maior após PD, necessitando o paciente de novas intervenções mais rapidamente.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,10,11</sup>

A POEM, procedimento endoscópico, desenvolvido recentemente para o tratamento de distúrbios motores do esôfago, que combina os benefícios a longo prazo de uma miotomia cirúrgica com as vantagens de uma abordagem minimamente invasiva trans-oral. A técnica atual inclui a incisão da mucosa esofágica a aproximadamente 13 cm acima da JEG, seguida de dissecação da submucosa e criação de um túnel na parede do esôfago. Este túnel é prolongado por 3 cm além da JEG na parede gástrica. Após isto, é feita a miotomia dos feixes musculares do esôfago distal e cárdia com fechamento do defeito da mucosa com endoclips. Este procedimento é tecnicamente mais fácil de ser realizado quando não há dilatação esofágica e a eficácia da terapia deve ser avaliada através de esofagograma de bário cronometrado e/ou EndoFLIP. A POEM é indicada para todos os pacientes diagnosticados com acalasia, incluindo crianças maiores de três anos, podendo ser utilizado como tratamento inicial ou após falha terapêutica dos outros procedimentos descritos no texto acima. As complicações pós-operatórias graves são raras e os eventos adversos (enfisema cervical, pneumoperitônio auto-limitante, pneumomediastino), comuns ao procedimento, são transitórios, não interferindo significativamente na evolução pós-cirúrgica. Além disso, é importante frisar que uma das suas principais vantagens em comparação com a miotomia cirúrgica e as outras opções terapêuticas é que o comprimento da miotomia na POEM pode ser adaptada a necessidade do paciente. Isto é particularmente útil para o tratamento de pacientes com acalasia tipo III, na qual a PD e a miotomia a Heller laparoscópica possuem uma resposta ruim em longo prazo, além de melhorar a disfagia e a dor do paciente. Entretanto, as informações disponíveis até o momento a cerca da eficácia da POEM na acalasia do tipo III e em outros distúrbios da motilidade esofágica são escassas, sendo necessários mais estudos aprofundados. Um ponto negativo da POEM em comparação a LHM é que esta não é associada a um procedimento anti-refluxo, o que predispõem os pacientes a desenvolverem mais complicações decorrentes da DRGE quando comparado os dois tratamentos.<sup>2,3,4,7,12</sup>

A miotomia a Heller laparoscópica (LHM) é a cirurgia de escolha atualmente para o tratamento da acalasia, sendo que pacientes classificados como tipo II apresentam uma resposta melhor quando comparado com os tipos I e III. Contudo, em decorrência das altas taxas de DRGE após a cirurgia (50-60%) tornou-se necessária à associação com uma fundoplicatura parcial (180°). Esta é geralmente preferida, já que o esôfago de pacientes com acalasia possuem um peristaltismo reduzido ou ausente, logo, uma fundoplicatura de Nissen (360°) poderia impedir o esvaziamento esofágico, sendo que o índice de recidiva da disfagia é maior nos pacientes submetidos a essa técnica cirúrgica. Todavia, em relação ao tipo de fundoplicatura parcial a ser aplicada, a de Dor (anterior) e Toupet (posterior) possuem a mesma taxa de eficácia na melhora dos sintomas, porém, especialistas preferem a primeira por ser tecnicamente menos exigente, já que não necessita de dissecar a parede posterior esofágica, o revestimento parcial anterior cobre a área da miotomia, além de poder prevenir complicações causadas por microperfurações que podem ocorrer acidentalmente durante a cirurgia. O índice de sucesso da LHM com a terapia anti-refluxo é de até 90%, quando realizada por profissionais experientes. A mortalidade é inferior a 0,1% e a grande maioria das complicações relatadas são perfurações da mucosa gástrica ou esofágica, que geralmente são imediatamente reconhecidas e reparadas, sem intercorrências. Os fatores que indicam bom prognóstico são jovens (< 40 anos), pressão de repouso do EEI > 30 mmHg e um esôfago sem tortuosidades na sua extremidade distal. A recorrência da disfagia ocorre, comumente, dentro de 12 a 18 meses após a LHM. De modo geral, quando comparada as outras modalidades terapêuticas disponíveis, a LHM apresenta o melhor custo-benefício a longo prazo, tendo em vista a sua capacidade de conter os sintomas da acalasia por um período maior de tempo sem que ocorra remissão do quadro clínico, diferentemente das outras formas de tratamento. No caso da paciente em estudo, esta possui dois dos critérios de bom prognóstico, não possuindo contraindicações para a realização do procedimento. Além disso, como descrito acima, a LHM detém a melhor resposta clínica em um longo espaço de tempo, poupando a paciente da necessidade de ser submetida a novas intervenções pelo retorno dos sintomas mais rapidamente.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,11,13,14,15</sup>

## **CONCLUSÃO**

Considerando a paciente descrita no relato de caso anteriormente, classificada como portadora de acalasia idiopática do tipo I na classificação Chicago, jovem (< 40 anos) e com pressão de repouso do EEI > 30 mmHg, sem contraindicações para a realização de procedimento cirúrgico, conclui-se que a melhor opção de tratamento definitivo seria a LHM, por apresentar uma condição clínica favorável para sua realização e por esta ser a primeira escolha terapêutica, com o melhores índices de melhora dos sintomas, para todos os portadores desta comorbidade, que vivenciam uma significativa melhora da qualidade de vida no pós-cirúrgico.

## REFERÊNCIAS

1. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA. Condutas em Gastroenterologia. Rio de Janeiro. Revinter, c2004.
2. Vaezi MF, Felix VN, Penagini R, Mauro A, Moura EGH, et al. Achalasia: from diagnosis to management. *Ann NY Acad Sci.* 2016; 1381(1): 34-44.
3. Familiari P, Greco S, Volkanovska A, Gigante G, Cali A, et al. Achalasia: current treatment options. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9(8): 1101–1114.
4. Moonen A, Boeckxstaens G. Current Diagnosis and Management of Achalasia. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48(6): 484-490.
5. Richter JE, Boeckxstaens GE. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. *Gut.* 2011; 60(6): 869-76.
6. Richter JE. Achalasia - An Update. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010; 16(3): 232-242.
7. Allaix ME, Patti MG. Endoscopic Dilatation, Heller Myotomy, and Peroral Endoscopic Myotomy. Treatment Modalities for Achalasia. *Surg Clin North Am.* 2015; 95(3): 567-78.
8. Anselmino M, Perdakis G, Hinder RA, Polishuk PV, Wilson P, et al. Heller myotomy is superior to dilatation for the treatment of early achalasia. *Arch Surg.* 1997; 132(3): 233-40.
9. Herbella FA, Armijo PR, Patti MG. Apresentação em imagens da Classificação de Chicago versão 3.0 das doenças da motilidade esofágica. *Einstein.* 2016; 14(3): 1-4.
10. Tatum RP, Wong JA, Figueredo EJ, Martin V, Oelschlager BK. Return of Esophageal Function after Treatment for Achalasia as Determined by Impedance-Manometry. *J Gastrointest Surg.* 2017; 11: 1403–1409.
11. Vela MF, Richter JE, Khandwala F, Blackstone EH, Wachsberger D, et al. The Long-term Efficacy of Pneumatic Dilatation and Heller Myotomy for the Treatment of Achalasia. *Clin gastroenterol hepatol.* 2006; 4: 580 –587.
12. Leonardi CJ, Cury M. Estudo prospectivo para tratamento de acalasia pela técnica de miotomia endoscópica POEM (Peroral Endoscopic Myotomy). *GED gastroenterol endosc dig.* 2014; 33(1): 7-13.

13. Bloomston M, Serafini F, Rosemurgy A. Videoscopic heller myotomy as first-line therapy for severe achalasia. *Am Surg*. 2001; 67(11): 1105-9.
14. Bloomston M, Boyce W, Mamel J, Albrink M, Murr M, et al. Videoscopic heller myotomy for achalasia - Results beyond short-term follow-up. *J Surg Res*. 2000; 92(2): 150-6.
15. Cowgill SM, Villadolid D, Boyle R, Al-Saadi S, Ross S, et al. Laparoscopic heller myotomy for achalasia: results after 10 years. *Surg Endosc*. 2009; 23(12): 2644–2649.

# EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DE KINESIO TAPE SOBRE LESÕES MUSCULOESQUELÉTICAS E PERFORMANCE FUNCIONAL EM ATLETAS

*EFFECTS OF THE USE OF KINESIO TAPE ON  
MUSCULOSKELETAL INJURIES AND FUNCTIONAL  
PERFORMANCE IN ATHLETES*

---

*Tháís M. L. Fonseca<sup>1</sup>; Luis Claudio de Souza Motta<sup>2</sup>*

---

Descritores: fita atlética; medicina esportiva; força muscular.  
Keywords: athletic tape; Sports Medicine; mscl strength.

## RESUMO

**Introdução:** As lesões musculoesqueléticas na prática esportiva são responsáveis pelo afastamento dos atletas por semanas até meses, assim é necessário um tratamento precoce e eficaz. A imobilização imediata do segmento afetado permite que o tecido cicatricial se una à falha muscular e pode ser feita de diversas maneiras, inclusive com Kinesio Tape (KT). Essa fita tem característica elástica, permitindo movimentação da área de aplicação trazendo conforto ao paciente. Sem nenhuma medicação na composição, seu mecanismo de ação se baseia em estímulos cutâneos que promovem melhora da circulação e da drenagem linfática local, além de atuarem nas fibras de condução rápida acarretando sinapses inibitórias diminuindo a dor da lesão. Outros possíveis efeitos como melhora da propriocepção e da performance funcional justificam o interesse da utilização pelos atletas em competições esportivas. **Objetivo:** Compreender a técnica de aplicação da fita elástica Kinesio Tape, assim como seu funcionamento em lesões musculoesqueléticas comuns na prática de atividades físicas, avaliando suas vantagens e desvantagens quando comparada a outros tipos de intervenções. **Métodos:** O presente estudo consiste em uma revisão de literatura com busca nas bases de dados indexadas: PubMed, Google Acadêmico e SciELO, no período de maio a dezembro de 2017. **Resultados:** Após análise de 15 artigos selecionados, houve resultados conflitantes em relação a eficácia da terapia com fita KT nas lesões musculoesqueléticas em

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO

<sup>2</sup> Docente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO

atletas e no aperfeiçoamento da performance funcional. **Conclusão:** O uso de Kinesio Tape traz benefícios ao paciente lesionado quando associado à outros métodos terapêuticos, porém seus efeitos sobre a performance funcional ainda precisam ser mais estudados.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Musculoskeletal injuries in athletes are responsible for the removal of athletes for weeks to months, so early and effective treatment is necessary. Immediate immobilization of the affected segment allows scar tissue to bind to muscle failure and can be done in a variety of ways, including Kinesio Tape (KT). This tape has elastic characteristics, allowing movement of the application area bringing comfort to the patient. Without any medication in the composition, its mechanism of action is based on cutaneous stimuli that promote improvement of the circulation and local lymphatic drainage, besides acting on the fast conducting fibers, causing inhibitory synapses, reducing the pain of the lesion. Other possible effects such as improvement of proprioception and functional performance justify the interest of athletes in sports competitions. **Objective:** To understand the technique of applying elastic tape Kinesio Tape, as well as its operation in common musculoskeletal injuries in the practice of physical activities, evaluating its advantages and disadvantages when compared to other types of interventions. **Methods:** The present study consists of a literature review with search in databases: PubMed, Google Scholar and SciELO. **Results:** After analysis of 15 selected articles, there were conflicting results regarding the effectiveness of KT tape therapy in musculoskeletal injuries in athletes and improvement of functional performance. **Conclusion:** The use of Kinesio Tape benefits the injured patient when associated with other therapeutic methods, but its effects on functional performance still need to be further studied.

## **INTRODUÇÃO**

As lesões musculoesqueléticas são responsáveis pela maioria dos afastamentos na prática esportiva, podendo ser causadas por mecanismos variados como contusões e estiramentos, que representam 90% dos danos nos atletas<sup>1</sup>. Os músculos mais lesionados durante atividades físicas são os biarticulares que estão mais susceptíveis às forças de aceleração e desaceleração, como os isquiotibiais, quadríceps e gastrocnêmios<sup>4</sup>. O

tratamento dessas injúrias deve ser feito de maneira rápida, com o objetivo de evitar o atraso ao retorno às atividades esportivas<sup>1</sup>. A imediata imobilização do segmento afetado faz parte do princípio PRICE (Proteção, Repouso, Gelo, Compressão e Elevação) e permite o repouso necessário para que o tecido cicatricial se conecte à falha muscular<sup>1</sup>. O repouso da porção lesionada pode ser feito por exemplo, por fitas adesivas não elásticas ou também por uma fita elástica como a Kinesio Tape (KT) que possui propriedades inovadoras.

Criada na década de 70, a KT apesar de relativamente nova, vem atraindo a curiosidade de atletas, fisioterapeutas e médicos. Em 2008, foram doadas fitas de KT à 58 países para uso durante os Jogos Olímpicos de Pequim e então questionaram seu uso comparado à fitas não elásticas convencionais<sup>5</sup>.

Os benefícios da kinesioterapia segundo seu criador inclui: correção da função muscular fortalecendo músculos enfraquecidos, facilitar ou inibir movimentos, redução do edema e melhora da circulação local, redução da dor por vias neurais, correção articular e melhora da propriocepção<sup>6</sup>. O resultado do uso da fita KT depende de variáveis como o formato do corte da fita, a direção da aplicação e a tensão colocada.

## **OBJETIVOS**

O objetivo primário dessa revisão de literatura foi compreender a técnica de aplicação da fita elástica Kinesio Tape, assim como seu funcionamento em lesões musculoesqueléticas comuns na prática de atividades físicas, avaliando suas vantagens e desvantagens quando comparada a outros tipos de intervenções (fisioterápicas e medicamentosa) ou nenhuma intervenção (grupos controles, aplicações “falsas”, grupos placebo).

## **MÉTODOS**

A realização do presente estudo se deu durante o período de Maio a Dezembro de 2017, por meio de pesquisas nas seguintes bases de dados: PubMed, Google Acadêmico e SciELO. Para produção dessa revisão de literatura, foram utilizados como descritores: “kinesiotapping”, “kinesiotappingsports”, “kinésiotappingmethod”, “kinesiotappingthechiques”, “kinesiotapping método” e “fisiologia kinesiotapping”. Foram selecionados 15 artigos separados por temas, sendo 5 sobre lesões musculares na prática de atividades físicas, 3 abordando o funcionamento e a aplicação do Kinesiotapping

(KT) e 7 estudos de caráter experimental utilizando o KT em voluntários com lesões agudas e/ou crônicas decorrentes da prática de esportes. Do total dos textos lidos, 9 eram em português e 7 em inglês, contendo 9 artigos produzidos no Brasil, 1 na Turquia, 1 no Iran, 1 na Nova Zelândia, 1 na Itália e 1 em Portugal. O período de realização desses artigos se compreende entre o ano de 2007 a 2017.

## RESULTADOS

A partir da análise dos 15 artigos selecionados nas diferentes bases de dados, percebe-se resultados conflitantes em relação a eficácia da terapia com fita elástica KT nas lesões musculoesqueléticas em praticantes de atividades físicas e no aperfeiçoamento da performance funcional, equilíbrio, propriocepção e força muscular.

Da amostra de textos utilizada no presente estudo, 7 são estudos de caráter experimental e apresentam conclusões que pode-se dividir em 3 grupos: não mostrou resultados significantes de melhora nos testes com a utilização de KT, mostrou melhora parcial nos testes com a utilização de KT, mostrou resultados favoráveis de melhora nos testes com a utilização de KT. Os 8 artigos restantes abordaram os seguintes temas: lesões musculares na prática de atividades físicas e funcionamento e aplicação de Kinesiotaping (KT), sendo 5 textos do primeiro tema e 3 do último.

Conclusão dos estudos sobre a utilização de KT:	Estudos analisados:
Não mostrou resultados significativos	2 artigos: 1) Nuno SML. Análise da influência da aplicação de Kinesio Tape na ativação muscular durante um passe de futsal. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia). Lisboa: Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Instituto Politécnico de Lisboa Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa; 2012. 2) Wilson V, Douris P, Fukuroku T, Kuzniewski M, Dias J, Figueiredo P. The immediate and long-term effects of kinesiotape® on balance and functional performance. <i>Int. J. Sports Phys. Ther.</i> 2016; 11(2):247-53.
Mostrou melhora parcial	3 artigos: 1) Zanchet MA, Del Vecchio FB. Efeito da KinesioTaping sobre força máxima e resistência de força em padelistas. <i>Fisioter. Mov.</i> 2013; 26(1):115-121.

	<p>2) Oliveira VMA, Batista LSP, Pitangui ACR, Araújo RC. Efeito do KinesioTaping na dor e discinesia escapular em atletas com síndrome do impacto do ombro. Rev. Dor. 2013; 14(1):27-30.</p> <p>3) Kuyucu E, Gülenç B, Biçer H, Erdil M. Assessment of the kinesiotherapy's efficacy in male athletes with calcaneal apophysitis. J. Orthop. Surg. Res. 2017; 12(1):146-151.</p>
<p>Mostrou resultados favoráveis</p>	<p>2 artigos:</p> <p>1) Bicici S, Karatas N, Baltaci G. Effect of athletic taping and kinesiotaping® on measurements of functional performance in basketball players with chronic inversion ankle sprains. Int. J. Sports Phys. Ther. 2012; 7(2):154-66.</p> <p>2) Homayouni K, Foruzi S, Kalhori F. Effects of kinesiotaping versus non-steroidal anti-inflammatory drugs and physical therapy for treatment of pesanserinus tendinobursitis: A randomized comparative clinical trial. PhysSportsmed.2016; 44(3):252-6.</p>

Quadro 1: AMOSTRA DE ARTIGOS

Fonte: Dados da literatura científica consultada.

## DISCUSSÃO

O esporte moderno carrega a função de “espetáculo”, tendo sua procura aumentada tanto para. Dessa forma, torna-se importante evitar a incapacidade física e o afastamento do atleta dos treinos e competição. A maioria das lesões musculoesqueléticas ocorrem durante a prática esportiva, sendo que em 30 a 50% das situações há comprometimento de tecidos moles<sup>1,2,3</sup>. O tratamento tardio ou incorreto dos danos esportivos pode atrasar o retorno às atividades físicas por semanas até meses<sup>4,1</sup>.

Durante o principal evento esportivo, os jogos olímpicos do ano 2008, foi observado o uso de fitas elásticas adesivas, a Kinesio Tape (KT) em atletas de alto rendimento despertando a curiosidade sobre essa técnica relativamente nova<sup>5</sup>. Desenvolvida pelo quiropraxista Kenzo Kase em 1973, a fita é composta por fios elásticos de polímero envoltos por fibras de algodão com a face posterior adesiva, sem nenhuma substância química ou medicamentosa<sup>6,8</sup>. Seu tecido possui textura e elasticidade que se assemelham a pele humana, possui finos poros permitindo a ventilação, é resistente a água e pode durar de 3 até 5 dias após sua aplicação<sup>8,9,6</sup>.

O método de aplicação da KT leva em consideração o objetivo desejado, assim há diversas opções de formatos, direção da colocação da fita e tensão aplicada que serão discutidas a seguir. O recorte da fita poder ser realizado nas

formas de “Y” para efeito facilitatório ou inibitório em casos de fraqueza muscular, “ventilador” e “teia” em correções biomecânicas e drenagem linfática, “X” se a queixa for dor e edema, “rosquinha” em edemas focais ou área específica<sup>6</sup>. Antes da colocação da KT deve-se proceder a limpeza da pele, pois essa deve estar sem nenhum tipo de loção ou óleos para garantir melhor aderência<sup>8,6</sup>. Algumas literaturas citam a remoção de pelos como necessária antes da aplicação, assim como observar se há lesões de pele no local desejado<sup>8</sup>. O músculo “alvo” da terapêutica deve estar em posição de alongamento máximo e a fita posicionada 5cm abaixo da origem muscular ou acima da inserção muscular sendo friccionada após sua colocação<sup>8,6</sup>.

A direção em que a fita é posta define sua ação sobre o músculo. Nos casos em que a função desejada é ativação (estimular o aumento da contração) ou suporte de músculos cronicamente enfraquecidos, deve-se aplicar da origem à inserção muscular, já em situações em que há necessidade de inibir a função muscular (situações agudas como estiramento muscular) a KT se dirige da inserção à origem<sup>6,8</sup>.

A característica elástica da fita KT permite que seja tracionada em 120 a 140% do tamanho original<sup>8</sup>. Essa tração é classificada em: tensão total quando há 100% de tração, intensa com 75%, moderada com 50%, leve de 15 a 25%, muito suave de 0 a 15% e finalmente nenhuma tensão com 0%<sup>6</sup>. Na prática, utiliza-se tensão leve para inibição da função muscular e tensão moderada para ativação muscular<sup>6</sup>. No entanto, a porcentagem de tração da fita ainda é contraditória entre os estudos, sendo citada como um dos motivos de falha dos resultados. Dito isso, é importante destacar que é aconselhável usar uma tensão menor, visto que a tração excessiva da fita pode diminuir o seu efeito<sup>6</sup>.

A aplicação da fita KT sobre o músculo cria mais “espaço” levantando a pele e a fáscia, reduzindo a pressão e direcionando exsudatos aos ductos linfáticos e linfonodos melhorando o edema e a circulação<sup>9,6,8,10</sup>. Seu efeito sobre a dor pode ser explicado pela teoria da comporta (Gate Control) na qual há um modelamento sobre os impulsos aferente realizando sinapses inibitórias, impedindo a passagem de estímulos nociceptivos<sup>6,8</sup>. Além de vias neurais, a KT é capaz de promover hipoalgesia modificando o ponto de alavanca de músculos ou tendões, diminuindo a sobrecarga no local e conseqüentemente a dor<sup>6</sup>. Homayouni, Foruzi e Kalhori (2016) compararam os resultados de dois

grupos de pacientes com bursite anserina, o primeiro grupo com 28 voluntários fez uso de fita KT aplicada uma vez na semana por 3 semanas e o segundo grupo, também com 28 integrantes, utilizou Naproxeno 250mg por 10 dias além de 10 sessões de fisioterapia. Os dois grupos apresentaram efeitos positivos na melhora da dor e edema ( $p=0,001$ ), porém o grupo da kinesioterapia apresentou resultados mais efetivos com apenas uma intercorrência de irritação de pele que não impediu o participante de continuar no estudo, ao contrário do grupo que fez uso de anti-inflamatório não esteroideal que sofreu desfalque de três pacientes que desenvolveram dispepsia e abandonaram o estudo<sup>11</sup>.

A grande diferença entre a fita de KT e a fita não elástica, é que a última apesar de ser útil em suporte e correção de desalinhamentos, não é extensível limitando o movimento podendo exercer uma força de cisalhamento causando danos<sup>9</sup>. A elasticidade da KT além do aumento da circulação sanguínea da área, facilita a execução de movimentos por meio de uma resposta fisiológica que facilita a uma melhor contração muscular<sup>9</sup>. Dados subjetivos como relato dos voluntários sobre maior segurança, facilidade de se movimentar e conforto, podem ser um efeito psicológico que atua sobre diminuição da dor<sup>10</sup>. Um trabalho realizado por Bicici, Karatas, Baltaci (2012) com 15 jogadores de basquete com entorse crônica de tornozelo, testou algumas fitas: fita placebo, fita atlética não elástica e fita KT. Os atletas foram submetidos a testes de performance funcional, os quais quantificaram agilidade, resistência, equilíbrio e coordenação. Esses foram feitos 4 vezes, cada vez em uma das condições citadas e com o intervalo de 1 semana entre cada um. Nos resultados uma rapidez na performance foi observada com o uso de KT e fita padrão em relação ao placebo e sem fita nenhuma, mas ao analisar os dados colhidos se observou uma diminuição da performance nas provas de elevação do calcanhar e salto vertical durante o uso da fita atlética não elástica, enquanto o uso de fita KT não trouxe efeito negativo nos testes funcionais e ainda melhorou os resultados de alguns<sup>12</sup>.

Outro benefício que a terapia de KT propõe é a melhora da propriocepção, qualidade bastante procurada pelos atletas. O efeito de alongamento e pressão sobre a pele, estimula mecanorreceptores cutâneos que passam adiante informações sobre posicionamento muscular e articular<sup>9</sup>.

Os efeitos da kinesioterapia podem ser sentidos pelo paciente em pouco tempo após aplicação e sua durabilidade tem se tornado alvo de estudos. No

trabalho de Oliveira (2013), 15 atletas amadores com síndrome do impacto do ombro (SIO) foram avaliados em relação a discinesia e a dor (em repouso, durante as atividades e aos esforços). Utilizou-se a Escala Visual Numérica de dor (EVN) e o *Slide Scapular Lateral Test* (considerado positivo quando as medidas do ângulo inferior da escapula até o processo espinhoso correspondente, é maior que 15mm entre o lado esquerdo e o direito) antes da kinesioterapia e 2 semanas após a aplicação da fita KT. Apesar desse estudo não conter um grupo controle nem obter resultados significativos relacionando a dor e discinesia, após os 15 dias houve melhora estatisticamente significativa nos três parâmetros da dor e da discinesia, sendo  $p=0,03$  na dor em repouso e  $p=0,001$  na discinesia e nas dores nas atividades diárias e aos esforços<sup>10</sup>.

O êxito obtido por Oliveira, não foi observado pelo Wilson V (2016), que também avaliou os efeitos imediatos e a longo prazo da fita KT. Ele avaliou o equilíbrio usando o Sistema de Equilíbrio Biodex e a performance funcional através de provas de saltos, de 17 voluntários em um estudo duplo-cego. Dois grupos foram criados, o controle com 9 participantes que recebiam “aplicações falsas” de KT (tensão de 0%) no músculo gastrocnêmio da perna dominante e o experimental com 8 pessoas recebendo aplicações de KT de tensão 50% no mesmo local que o controle. Foram avaliadas as medidas pré-aplicação da fita, imediatamente após, 24h depois, 3 dias depois e 5 dias depois. Não houve diferenças significantes entre os dois grupos ( $p=0,7$ )<sup>13</sup>.

Em relação aos dois trabalhos citados anteriormente, o estudo de Kuyucu (2017), deu um passo à frente: avaliou um amostra maior de pacientes e por mais tempo. Um total de 22 atletas juvenis (idades entre 10 e 16 anos) com diagnóstico clínico e radiológico de Doença de Server, foi dividido também em dois grupos: controle (“aplicação falsa” de KT) e experimental (aplicação de KT com tensão de 50-75%). Nos dois grupos foram aplicados exercícios de alongamento, anestésico tópico e massagem terapêutica junto com o uso da fita. Além da EVN, foi utilizado o *score AOFAS (american orthopedic foot and ankle society)* no pré tratamento, 1 semana depois, 1 mês, 3 meses e 6 meses depois. Foi feito um RX antes da aplicação das fitas. As fitas eram aplicadas a cada 3 dias com um dia de intervalo entre as aplicações, resultando em um total de 12 procedimentos com KT. Os resultados obtidos mostraram que quando comparado os dois tipos de aplicações, não houve diferença significativa entre

eles ( $p > 0,05$ ). Apesar dos dois grupos apresentarem melhora da dor e do *score* AOFAS, a aplicação da fita com KT mostrou melhor evolução<sup>14</sup>.

A hipótese seria que mecanismo de ativação muscular através da facilitação da contração poderia interferir positivamente na execução do exercício. Uma pesquisa feita por Nuno (2012) em Lisboa, analisou o efeito da KT na avaliação e amplitude muscular do tibial anterior e peroneal longo e na execução de um passe realizado por atletas de futsal pertencentes a um clube de futsal de 1ª divisão no campeonato nacional. Os 4 voluntários não apresentavam nenhum tipo de lesão nos MMII na época do estudo ou nenhuma sequela de lesões anteriores. Foram colocados eletrodos de eletromiografia paralelos à orientação das fibras musculares dos músculos estudados e as fitas de KT foram colocadas da origem até a inserção de cada um desses músculos. Foram feitos 40 passes em cada uma das seguintes situações: sem KT, com KT no tibial anterior e com KT no longo peroneal, totalizando 120 passes que foram filmados e posteriormente revertidos em fotogramas. Os dados eletromiográficos foram analisados determinando o tempo de ativação e de repouso da ação muscular. Os resultados mostraram que a fita KT não melhorou a resposta muscular nem antecipou a sua ativação durante a execução de um passe de futsal. Porém, houve uma maior ativação desses músculos o que pode proporcionar uma maior estabilidade durante a execução do gesto<sup>8</sup>.

Outro estudo, realizado por Zanchet e Del Vecchio (2013), investigou o efeito da KT sobre a força máxima e resistência de força em atletas de Pádel, através de medidas repetidas da força isométrica máxima (FIMP) e da resistência de força isométrica máxima no antebraço dos atletas com e sem KT. A fita elástica foi colocada em forma de "I" da origem para a inserção muscular com tensão de 25%, uma sobre os músculos extensores e outra sobre os flexores do punho do membro dominante. Os teste sem KT e com KT tiveram um intervalo de 7 a 10 dias e foram avaliados 14 voluntários. Os resultados mostraram que em relação à FIMP, não se observou diferenças significativas entre as medidas sem e com KT ( $p = 0,85$ ) sendo. Já nas medidas da resistência de força, houve resultados com significância ( $p = 0,01$ ), revelando que 5 pessoas conseguiram melhora na performance após um set de pádel com o uso de KT comparado à apenas 2 pessoas nos testes sem KT<sup>15</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Kinesioterapia apresentou resultados irregulares entre os estudos experimentais utilizados nesse presente artigo. Pode-se afirmar que efeitos hipoálgicos da fita KT foram observados em todos os estudos que avaliaram o grau de dor dos pacientes através das Escalas Visuais de Dor, apesar de outros métodos comparativos (fitas convencionais, medicamentos e sessões de fisioterapia) também mostrarem resultados satisfatórios. Outros benefícios medidos com o uso da fita elástica foram a diminuição de edema na área da lesão e a possibilidade de movimentação ativa do segmento afetado trazendo mais conforto e segurança aos usuários. Em relação à melhora de performance funcional em atletas, não foi encontrado ainda resultados com significância estatística para se afirmar se a KT é capaz de influenciar positivamente no desempenho dos atletas, assim é necessário a realização de mais estudos contendo uma amostra expressiva de esportistas saudáveis sem lesões músculoesqueléticas, com e sem a aplicação da fita KT.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandes TL, Pedrinelli A, Hernandez AJ. Lesão muscular: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e apresentação clínica. Rev. Bras. Ortop. 2011; 46(3):247-255.
2. CEPEUSP [homepage na Internet]. Dutra MC, Teixeira LR. Estiramento muscular durante a prática de atividade física. 2017, [Acesso em: 10 jun 2017]. Disponível em: <http://www.cepe.usp.br/?tips=estiramento-muscular-durante-a-pratica-de-atividade-fisica>
3. WEBRUN [homepage na Internet]. Lesões musculares: diagnóstico, prevenção e tratamento. [2017], [Acesso em: 10 jun 2017]. Disponível em: <https://www.webrun.com.br/lesoes-musculares-diagnostico-prevencao-e-tratamento/>
4. Barroso GC, Thiele ES. Lesão muscular nos atletas. Rev. Bras. Ortop. 2011; 46(4):354-358.
5. Williams S, Whatman C, Hume PA, Sheerin K. Kinesio taping in treatment and prevention of sports injuries: a meta-analysis of the evidence for its effectiveness. Sports Med. 2012; 42(2):153-64.
6. Dérrick PA, Gladson RFB. Kinesiotaping: aplicação e seus resultados sobre a dor - revisão sistemática. Fisioter. Pesqui. 2014; 21(1):94-99.
7. Costa MM. Esporte de alto rendimento: produção social da modernidade – o caso do vôlei de praia. Soc. Estado. 2007; 22(1):35-69.
8. Nuno SML. Análise da influência da aplicação de Kinesio Tape na ativação muscular durante um passe de futsal. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia). Lisboa: Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Instituto Politécnico de Lisboa Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa; 2012.

9. Araújo GJS, Simões RA, Cavalcante MLC, Moraes MRB. A aplicabilidade do recurso kinesioteipagem® nas lesões desportivas: uma revisão de literatura. *Rev. Pesqui. Fisioter.* 2014; 4(3):189-196.
10. Oliveira VMA, Batista LSP, Pitangui ACR, Araújo RC. Efeito do KinesioTaping na dor e discinesia escapular em atletas com síndrome do impacto do ombro. *Rev. Dor.* 2013; 14(1):27-30.
11. Homayouni K, Foruzi S, Kalhori F. Effects of kinesioteipagem versus non-steroidal anti-inflammatory drugs and physical therapy for treatment of pesanserino-tendino-bursitis: A randomized comparative clinical trial. *PhysSportsmed.* 2016; 44(3):252-6.
12. Biciçi S, Karatas N, Baltacı G. Effect of athletic taping and kinesioteipagem® on measurements of functional performance in basketball players with chronic inversion ankle sprains. *Int. J. Sports Phys. Ther.* 2012; 7(2):154-66.
13. Wilson V, Douris P, Fukuroku T, Kuzniewski M, Dias J, Figueiredo P. The immediate and long-term effects of kinesioteipe® on balance and functional performance. *Int. J. Sports Phys. Ther.* 2016; 11(2):247-53.
14. Kuyucu E, Gülenç B, Biçer H, Erdil M. Assessment of the kinesioteipagem's efficacy in male athletes with calcaneal apophysitis. *J. Orthop. Surg. Res.* 2017; 12(1):146-151.
15. Zanchet MA, Del Vecchio FB. Efeito da KinesioTaping sobre força máxima e resistência de força em padelistas. *Fisioter. Mov.* 2013; 26(1):115-121.

# O PERFIL DO PACIENTE INTERNADO COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS

## *A PATIENT'S PROFILE WITH HEART FAILURE IN THE HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS*

---

*Rafaela C. Rocha<sup>1</sup>; Luis Filipe Figueiredo<sup>2</sup>*

---

Descritores: “Insuficiência cardíaca”, “Hospitalização”, “Tratamento Farmacológico”, “Coleta de Dados”.

Keywords: “Heart failure”, “Hospitalization”, “Drug Therapy”, “Data Collection”

### RESUMO

**Introdução:** A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença crônica, caracterizada pela falha estrutural e/ou funcional do coração, e vem se destacando em recentes estudos, por representar um importante e atual desafio na área da saúde. Aparece, ainda, como principal causa de internação hospitalar, ficando, assim, justificada a importância de tal trabalho. **Objetivo:** O presente trabalho tem como intuito traçar o perfil do paciente internado com Insuficiência Cardíaca no Hospital das Clínicas de Teresópolis a partir de dados colhidos com a aplicação do questionário. Propõe também determinar as principais causas de IC dos pacientes internados neste hospital, bem como os mais frequentes fatores precipitantes. **Materiais e métodos:** Foi utilizado um questionário contendo diversas variáveis envolvidas no objetivo do trabalho. Este foi aplicado a todos os pacientes internados com Insuficiência Cardíaca na enfermaria de Clínica Médica do Hospital das Clínicas de Teresópolis no período de agosto a novembro de 2017. Os dados colhidos foram colocados em uma planilha do Excel para análise estatística. **Resultados:** Foram incluídos neste estudo 21 pacientes. A média de idade foi de 73,19 anos. O sexo feminino apresentou maior prevalência entre os indivíduos estudados, sendo 11 pacientes do sexo feminino (52,38%). A Hipertensão Arterial apareceu como principal comorbidade associada. Analisando o perfil clínico, (76,19%) dos pacientes foram classificados como perfil B (Quente e Úmido). **Conclusões:** A maioria (76,19%) dos pacientes deste estudo foram classificados como perfil B (Quente e Úmido),

---

<sup>1</sup> Aluna do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – rafinha1992carvalho@hotmail.com

<sup>2</sup> Professor do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – luissfigueiredo@yahoo.com.br

ou seja, portadores de sinais clínicos de congestão, porém com boa perfusão. Dentre os fatores precipitantes, a infecção foi mais evidente. Foi possível identificar falhas no tratamento farmacológico e no acompanhamento médico da Insuficiência Cardíaca nos pacientes analisados neste estudo.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Heart failure is a chronic disease, characterized by the heart's structural or functional failure, and has been in the highlights of recent studies due to its importance, and it is the current challenge of the health area. And it is also the main cause of hospital internment, justifying the major importance of this work. **Objective:** This work has the intention to build up the profile of a patient hospitalized with heart failure at the Hospital das Clínicas de Teresópolis, using the data collected from a survey. This work also intends to determine the main causes of hospitalization due to heart failures in this hospital, as well to measure the most frequent causes of triggering the disease. **Material and methods:** A survey was conducted with several variables involved in this work. It was applied to all the patients with heart failure disease at Hospital das Clínicas de Teresópolis's infirmary from August to November/17. All the data collected was transferred to an Excel sheet for further analyses. **Results:** This study was conducted with 21 patients. The age average was 73,19 years old. The female sex was majority, referring to 52,38% of the total. Arterial hypertension was the main comorbidity. Analyzing the clinical profile, 76,19% of the patients were characterized as profile B (hot and moist). **Conclusions:** Most of the patients (76,19%) were characterized as profile B (hot and moist), in other words, bearers of congestion's clinical signs however, with good infusion. Among the triggering causes, the infection was the most evident. It was possible to identify failures in the pharmacological treatment and medical follow up over the patients studied in this work.

## **INTRODUÇÃO**

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença crônica, caracterizada pela falha estrutural e/ou funcional do coração, tem caráter progressivo e vai determinar a ocorrência de manifestações clínicas que, por vezes, alteram a qualidade de vida do paciente acometido.<sup>1,2</sup> Tem impacto mundial, afetando cerca de 20 milhões de indivíduos.<sup>1,2</sup> Segundo o

DATASUS, temos aproximadamente 2 milhões de pacientes diagnosticados com IC, sendo que 240 mil casos novos são detectados anualmente.<sup>3,4</sup>

Os pacientes podem ser classificados de acordo com a Classificação da New York Heart Association (NYHA), que por vezes é utilizada para prever a mortalidade, fazendo relação com o quadro clínico apresentado. Indivíduos que apresentam sintomas de IC em repouso (NYHA IV), por exemplo, podem apresentar mortalidade mais elevada do que aqueles que apenas desenvolvem sintomas durante atividades físicas. Sendo assim, fica clara a relação entre a classe do paciente, seu quadro clínico e o prognóstico.<sup>1,5</sup>

A IC aparece como a principal causa de internação hospitalar quando analisada cerca de 50% da população sul-americana, sendo que a internação ocorre, principalmente, devido à agudização da IC já estabelecida.<sup>6</sup> É importante, ainda, classificar o paciente quanto ao perfil clínico apresentado; tal classificação é baseada na congestão e perfusão do paciente, sendo possível traçar 4 perfis clínicos: A) quente e seco ou compensado; B) quente e úmido (que segundo o mesmo estudo, apresenta-se como o perfil mais frequente); C) frio e úmido (pacientes com pior prognóstico), L) frio e seco (pouco comum).<sup>7,8,9</sup> Em relação à agudização, o estudo *BREATHE* definiu que as principais causas foram a má adesão ao tratamento, infecções e o controle inadequado de ingestão de água e sódio.

10,11

O estudo *BREATHE*, ainda, analisou a aderência ao tratamento proposto e verificou que esta não é dependente exclusivamente do paciente, sendo portanto necessária a correta orientação para melhor e mais eficaz tratamento. É importante também identificar o tratamento utilizado pelo paciente e os medicamentos introduzidos durante a internação, tendo em vista que tais fatores influenciam no evoluir do quadro do paciente e na mortalidade.<sup>10,12,13</sup>

A Insuficiência Cardíaca vem ganhando visibilidade em recentes estudos por representar um dos mais prevalentes desafios atuais na área da saúde. Segundo dados da III Diretriz de Insuficiência Cardíaca, no Brasil em 2007, as doenças cardiovasculares se apresentaram como a terceira causa mais comum de internação, sendo a IC a principal delas.<sup>14,15</sup>

Tendo em vista a sua importância no atual contexto da saúde brasileira, faz-se necessário maior entendimento sobre tal doença.

Justifica-se, assim, a importância deste trabalho, já que a partir da análise

dos dados obtidos será possível determinar as principais causas de internação por tal doença, as mais frequentes etiologias da agudização da mesma e o perfil clínico e terapêutico, além de possibilitar melhoria no acompanhamento e na orientação dos pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primário**

O presente trabalho tem como intuito traçar o perfil do paciente internado com Insuficiência Cardíaca no Hospital das Clínicas de Teresópolis a partir de dados colhidos com a aplicação do questionário (ANEXO I).

### **Objetivo Secundário**

O objetivo se estende ainda a determinar as principais causas de IC nos pacientes internados em nosso hospital, bem como as mais frequentes causas de agudização da doença. Com o resultado obtido através deste trabalho será possível traçar melhor abordagem a este paciente, visando a estabilização de seu quadro.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi aplicado um questionário (anexo I) contendo variáveis diversas (como por exemplo: nome, idade, sexo e profissão do paciente; antecedentes familiares e pessoais; manifestações clínicas, fatores de agudização, exame físico e dados referentes a consulta e exames cardiológicos anteriores), envolvidas no contexto do objetivo principal do trabalho, a 21 pacientes internados por Insuficiência Cardíaca.

Tal questionário foi aplicado em 21 dos pacientes internados por insuficiência cardíaca na enfermaria de clínica médica do Hospital das Clínicas de Teresópolis (HCT) no período de agosto a novembro de 2017.

Os dados coletados foram alocados em uma planilha do programa Excel, onde subtraiu-se as análises estatísticas.

A classificação de obesidade utilizada neste estudo foi retirada das Diretrizes Brasileiras de Obesidade/ABESO 3ª edição.<sup>16</sup> Para tal, foi necessário calcular o índice de massa corporal (IMC) de cada paciente estudado; esse foi obtido usando a fórmula matemática do IMC que consiste em dividir o peso pela altura ao quadrado ( $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ ).

Além disso, para embasamento científico deste estudo foi realizada uma

revisão bibliográfica com artigos das seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Todos os artigos pesquisados tinham como tema central a Insuficiência Cardíaca. Foram utilizados tais descritores: “Insuficiência Cardíaca”, “Heart Failure” e “Insuficiência Cardíaca Descompensada”. Encontrou-se 134.233 artigos, desses, foram selecionados apenas artigos com textos completos. Os critérios de exclusão foram: artigos com mais de 20 anos de publicação e idiomas diferentes do português e inglês. Após aplicados critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 17 artigos que abordavam a temática deste trabalho. Foram usados, ainda, dados do DataSus de 1996 a 2012, a III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e o segundo volume da décima oitava edição do livro Medicina Interna de Harrison.

## **RESULTADOS**

Foram incluídos neste estudo 21 pacientes. A média de idade foi de 73,19 anos. O sexo feminino apresentou maior prevalência entre os indivíduos estudados, com 11 pacientes (52,38%). Em relação às comorbidades associadas, a hipertensão arterial foi encontrada em 20 (95,23%) dos analisados. Do total de pacientes, 9 (42,85%) eram portadores de diabetes mellitus e 9 (42,9%) eram coronariopatas. Analisando os hábitos de vida dos entrevistados, foi constatado que 7 (33,3%) eram etilistas, 10 (47,6%) tabagistas e, apenas 2 (0,095%) dos pacientes praticavam algum tipo de atividade física. Em relação ao tratamento utilizado antes da internação, 13 (61,90%) dos pacientes faziam uso de betabloqueadores. Desses, 7 (53,84%) sabiam qual a dose prescrita. Seis (28,57%) dos entrevistados utilizavam inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), sendo que 2 (33,33%) dos usuários dessa classe estavam cientes da dose usada. Onze (52,38%) pacientes eram tratados com espironolactona, 7 (63,63%) souberam relatar a forma correta prescrita. Do total de pacientes entrevistados, 14 (66,66%) usavam bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), e desses, 6 (42,85%) sabiam a dose prescrita. Cinco (23,80%) dos pacientes faziam uso de nitrato, sendo que 4 (80%) dos usuários dessa classe sabiam a forma que deveriam usá-lo. Treze (61,90%) dos entrevistados relataram usar o ácido acetilsalicílico (AAS) em seu tratamento e, desses, 7 (53,84%) sabiam qual a dose a ser tomada. Nenhum dos pacientes referiu o uso de hidralazina. Dos referidos neste estudo, 18 (85,71%) tomavam diuréticos, sendo que desses, apenas 9 (50%) souberam relatar a dose usada.

Os pacientes foram interrogados sobre a última consulta ao cardiologista, com a finalidade de investigar o adequado acompanhamento médico dos mesmos, dos 21 entrevistados, 14 (66,66%) tiveram a última consulta em até seis meses da data da coleta de dados (ou seja, da internação), 1 (4,7%) se consultou com o cardiologista de seis meses a um ano da data da internação e 6 (28,57%) dos pacientes não souberam relatar quando foi a sua última consulta com o cardiologista. Do total de pacientes estudados, apenas 4 (19,04%) relataram fazer acompanhamento na Clínica de Insuficiência Cardíaca do UNIFESO (CLIC), enquanto 17 (80,96%) disseram não ser assistidos na mesma.

Treze (61,90%) dos pacientes submetidos ao questionário não souberam relatar quando foram submetidos ao último ecocardiograma, enquanto 5 (23,80%) fizeram em até seis meses do momento da internação, 1 (4,7%) fez há mais de um ano da sua admissão hospitalar e 2 (9,5%) só sabiam relatar sobre o exame realizado em sua recente internação.

Analisando as possíveis causas de descompensação da insuficiência cardíaca, 12 (57,14%) dos pacientes apresentaram alguma infecção no momento da admissão hospitalar, 11 (52,38%) eram portadores de alguma arritmia, 2 (9,5%) tiveram recentemente síndrome coronariana aguda (SCA). Três (14,28%) relataram interrupção do tratamento proposto, sem ter sido orientado pelo médico. E nenhum dos pacientes apresentou doença renal crônica agudizada ou diabetes mellitus agudizada como prováveis causas da agudização do quadro de IC instalado.

Analisando o perfil clínico, o qual é baseado na presença ou não de sintomas de congestão e perfusão do paciente no momento da admissão, 16 (76,19%) dos pacientes foram classificados como perfil B (Quente e Úmido), ou seja, portadores de sinais clínicos de congestão, porém com boa perfusão. 4 (19,04%) dos entrevistados foram perfil C (frio e úmido), pacientes com sinais de congestão e, também, de má perfusão. E, do total de entrevistados, apenas, 1 (4,7%) se comportou como perfil A (Quente e Seco), sendo aquele que não apresentou sinais de congestão e, ainda, com boa perfusão à admissão, sendo então um caso de insuficiência cardíaca sem agudização. Nenhum dos pacientes foi classificado como perfil L (Frio e Seco).

## **DISCUSSÃO**

A insuficiência cardíaca (IC) aparece como principal causa de internação

hospitalar no mundo.<sup>1,2</sup> Neste estudo, a idade média dos pacientes foi de 73,19 anos, ou seja, similar à maioria dos estudos internacionais (69 a 77 anos)<sup>17</sup>, porém inferior ao *BREATHE* (66,5 anos)<sup>10</sup>. Essa diferença pode ser atribuída às diferenças entre as populações estudadas ou, até mesmo, à amostra pequena deste estudo. Um outro estudo realizado em um hospital particular do Rio de Janeiro, assim como este estudo, apresentou uma elevada faixa etária média (72,5 anos).<sup>17</sup>

O sexo feminino teve maior prevalência em nosso hospital, ao contrário do que diz os dados epidemiológicos desta doença, que institui maior predomínio na população masculina.

Em relação às doenças crônicas, a maioria (95,23%) dos pacientes estudados no estudo em Teresópolis, possui hipertensão arterial, enquanto 42,85% apresentam diabetes mellitus.

O estudos que analisaram a adesão medicamentosa constataram flutuantes taxas de adesão entre os pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca. No estudo CHARM, 11% dos pacientes tomavam menos de 80% dos medicamentos prescritos.<sup>18</sup> O estudo *BREATHE* definiu que a não adesão ao tratamento proposto não depende apenas do paciente, faltando muitas vezes a adequada orientação em relação à forma de usar cada um dos medicamentos. Ele indica que, cerca de 50% dos pacientes tiveram orientação correta sobre o seu tratamento.<sup>10</sup> Neste estudo, os dados colhidos comprovaram que os pacientes não sabem relatar a dose, nem ao menos a frequência com que administram seus medicamentos, podendo ser esse um fator importante no inadequado tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC). No *BREATHE* fica evidente que ainda ocorrem falhas no tratamento da IC no Brasil, contribuindo para elevada morbidade, mortalidade e alto custo ocasionado por esta doença<sup>10,17</sup>. Analisando o *Euro Heart Survey* fica constatado que para menos da metade dos pacientes elegíveis, foram prescritos betabloqueador e IECA, e as doses utilizadas foram ineficazes<sup>19</sup>. O tratamento utilizado pelos pacientes incluídos nesse estudo, muitas vezes, não seguia o que é recomendado pelas Diretrizes de Insuficiência Cardíaca.<sup>20</sup>

O perfil clínico Quente e Úmido foi o mais comum (76,19%) entre os pacientes estudados. Os betabloqueadores foram prescritos para 61,90% dos indivíduos estudados. Enquanto 85,71% dos pacientes faziam uso de Diuréticos.

A Fibrilação Atrial (FA) foi relacionada à causa da descompensação do quadro instalado em 52,38% dos pacientes e apareceu como principal arritmia entre os pacientes de nosso estudo, assim como nos demais analisados. No estudo realizado no HCTCO ficou evidente que a infecção, foi o principal fator de agudização da doença, estando presente em 57,14% dos indivíduos entrevistados, sendo que, a pneumonia foi o fator causal em 58,3% desses pacientes com infecção.

Dezenove pacientes não realizavam qualquer tipo de atividade física, destes 31% eram obesos.

Em nosso estudo foi analisada a frequência com que os pacientes comparecem às consultas cardiológicas, afim de verificar se ocorre adequado acompanhamento dos mesmos, sendo assim, comprovamos que, dos 21 entrevistados, 14 (66,66%) tiveram a última consulta em até seis meses da data da coleta de dados, ou seja, da internação. Dado alarmante foi que 6 (28,57%) dos pacientes não souberam relatar quando tinham ido pela última vez a uma consulta com o cardiologista, o que deixa margem para suspeitarmos de inadequado acompanhamento e ineficaz tratamento desses indivíduos. Possuímos como recurso, a Clínica de Insuficiência Cardíaca do UNIFESO (CLIC) que oferece seguimento a esses pacientes, porém observamos que apenas 19,04% dos estudados referiram fazer acompanhamento na mesma.

Identificamos certas limitações neste trabalho, principalmente a baixa rotatividade dos pacientes internados no setor de Clínica Médica do Hospital das Clínicas de Teresópolis, gerando, portanto, uma pequena amostra.

## **CONCLUSÕES**

Os dados colhidos neste estudo permitiram identificar o perfil do paciente internado com insuficiência cardíaca no Hospital das Clínicas de Teresópolis (HCTCO), bem como determinar as principais causas de internação por IC e fatores desencadeantes da descompensação desta doença. Com o resultado obtido através deste trabalho podemos traçar abordagens mais adequadas aos pacientes, visando melhorar a qualidade de vida e a estabilização do quadro.

A hipertensão arterial (HA) foi a doença mais encontrada nos pacientes estudados, podendo, portanto, ser considerada causa ou fator de agravamento da Insuficiência Cardíaca. Sendo assim, o controle da HA pode contribuir para a redução dos quadros de descompensação cardíaca. As drogas das classes

dos betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) devem fazer parte, cada vez mais, do arsenal terapêutico para os nos pacientes portadores de IC no intuito de buscar melhores resultados nestes pacientes.

O perfil clínico do paciente diagnosticado com Insuficiência Cardíaca (IC), leva em consideração a presença ou não de sintomas de congestão e perfusão do paciente no momento da admissão. A maioria dos pacientes deste estudo foram classificados como perfil B (quente e úmido), C (frio e úmido) ou L (frio e seco), ou seja, portadores de descompensação do quadro de IC. E, apenas, um paciente estudado não encontrava-se descompensado no momento da aplicação do questionário, ou seja, foi classificado como perfil A (Quente e Seco). Portanto, a partir desse estudo, fica constatado que a principal causa de internação por IC no HCTCO é realmente a agudização da mesma.

Fica evidente que precisa ser melhorada a orientação sobre a doença apresentada e sobre o correto tratamento, o que seria capaz de auxiliar na maior adesão medicamentosa e melhorar o acompanhamento médico. Uma forma de propor tal melhoria seria incentivando e referenciando os pacientes diagnosticados com Insuficiência Cardíaca (IC) à Clínica de Insuficiência Cardíaca do UNIFESO (CLIC). Na CLIC os pacientes são orientados quanto à importância da adesão medicamentosa, incentivados a praticar atividade física, e acompanhados por médicos especialistas, e assim seria possível melhorar o prognóstico dos indivíduos estudados.

## REFERÊNCIAS

1. Medicina Interna Harrison/ [Dan L.] Longo... [et al.]; [tradução Ademar Valadares Fonseca ... et al.]; 18. Ed – 2v
2. LOURES, Vitor Alves et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da insuficiência cardíaca. *Hu Revista, Juiz de Fora*, v. 35, n. 2, p.89-96, 2009.
3. Ministério da Saúde. Datasus: mortalidade - 1996 a 2012, pela CID-10 – Brasil [Internet]. Brasília (DF); 2008. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
4. LESSA, Ínes. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Revista Brasileira de Hipertensão, Salvador*, v. 8, n. 4, p.383-392, Não é um mês valido! 2001. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-4/epidemiologia.pdf>>. Acesso em: 16 maio 2017.
5. KAUFMAN, Renato et al. Evolution of Heart Failure-related Hospital Admissions and Mortality Rates: a 12-Year Analysis. *International Journal Of*

Cardiovascular Sciences, [s.l.], v. 28, n. 4, p.276-281, 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20150040>. Disponível em: <<http://www.onlineijcs.org/sumario/28/pdf/v28n4a03.pdf>>. Acesso em: 17 maio 2017.

6. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007; 116(113):182-7.

7. MANGINI, Sandrigo et al. Insuficiência cardíaca descompensada. São Paulo, v. 3, n. 11, p.383-391, 15 fev. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/eins/v11n3/a22v11n3.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

8. MIRANDA CH; CASTRO RBP & PAZIN FILHO A. Abordagem da descompensação aguda da insuficiência cardíaca crônica. *Medicina, Ribeirão Preto*, 36: 179-186, abr./dez. 2003.

9. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*.1989;261(6):884-8.

10. ALBUQUERQUE, Denilson Campos de et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150031>.

11. Tavares L, Silva GP, Pereira SB, Souza G, Pozam R, Victor H, et al. Comorbidades e fatores de descompensação dos pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada na cidade de Niterói. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(supl.4):35

12. Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. *Am J Public Health*.1997;87(4):643-8.

13. REVISTA DA SOCESP: Insuficiência cardíaca congestiva: visão atual e perspectivas futuras. São Paulo: Socesp, v. 25, n. 2, Não é um mês valido! 2015. Trimestral. Disponível em: <<http://www.socesp.org.br/upload/revista/2015/REV-REVISTA-SOCESP-V25-N2-03-08-15.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2017.

14. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 supl.1):1-71

15. Reis MB, Dias MG, Bibanco MS, Lopes CT, Gea GN. Readmissão hospitalar por e admissão hospitalar por insuficiência cardíaca em um hospital de ensino do interior hospital de ensino do interior do estado de São P do estado de São Paulo-SP. *Revista Fmrp, Ribeirão Preto*, v. 2, n. 48, p.138-142, 20 ago. 2014. Disponível em: <<http://revista.fmrp.usp.br/2015/vol48n2/AO2-Readmissao-hospitalar-por-insuficiencia-cardiaca-em-um-hospital-de-ensino.pdf>>. Acesso em: 16 maio 2017.

16. Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. - 3.ed. - Itapevi, SP: AC Farmacêutica, 2009. Disponível em: [http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes\\_brasileiras\\_obesidade\\_2009\\_2010\\_1.pdf](http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf) Acesso em: 8 março 2018.

17. POFFO, Milton Ricardo et al. Perfil dos Pacientes Internados por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário. International Journal Of Cardiovascular Sciences. Santa Catarina, p. 189-198. 31 jan. 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/ijcs/v30n3/pt\\_2359-4802-ijcs-30-03-0189.pdf](http://www.scielo.br/pdf/ijcs/v30n3/pt_2359-4802-ijcs-30-03-0189.pdf)>. Acesso em: 04 dez. 2017.

18. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al ; CHARM Investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet. 2005;366(9502):2005-11.

19. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, Balk AH, Komajda M, Swedberg K, et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. Eur Heart J. 2005;26(24):2706-13.

20. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca aguda. Arq Bras Cardiol.2009;93(3 supl.3):1-65

21. Lotufo PA. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. Rev Med (São Paulo). 2008 out.-dez.;87(4):232-7.

## ANEXO I

NOME:

IDADE:

SEXO: ( ) Feminino; ( ) Masculino

PROFISSÃO:

ANTECEDENTE FAMILIAR:

	NÃO	SIM
1- Antecedente de hipertensão	( )	( )
2- Doenças cardiovasculares isquêmicas	( )	( )
3- Obesidade	( )	( )
4- Tabagismo	( )	( )
5- AVE	( )	( )

## ANTECEDENTES PESSOAIS

	NÃO	
	SIM	
1 – Hipertensão Arterial	( )	( )
2 – Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)	( )	( )
3 – Valvulopatia obstrutiva	( )	( )

- )
- 4 – Hipotireoidismo ( ) ( )
- 5 – Infecções (Doença de Chagas - Miocardiopatia dilatada) ( ) ( )
- )
- 6 – Alcoolismo ( ) ( )
- 7 – Diabetes ( ) ( )
- 8 – Doenças Pulmonares ( ) ( )
- )
- 9 – Tabagismo ( ) ( )
- 10 – Outras:

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA ADMISSÃO

**Congestão:** ( ) SIM ( ) NÃO

(Dispneia de esforço, Tosse ou dispneia noturna, ortopneia, estase jugular, hepatomegalia dolorosa, ascite, edema de membros inferiores, B3 – galope)

**Perfusão:** ( ) SIM ( ) NÃO

(Enchimento capilar lentificado, extremidades frias, síncope, palidez cutânea, oligúria, torpor, obnubilação)

#### PERFIL CLÍNICO:

- A) Quente e seco
- B) Quente e úmido
- C) Frio e úmido
- L) Frio e seco

#### EXAME FÍSICO

PAS: \_\_\_\_\_mmh

PAD: \_\_\_\_\_mmhg

Peso: \_\_\_\_\_Kg

Altura: \_\_\_\_\_m

IMC: \_\_\_\_\_

#### AGUDIZAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

- |             | SIM       | NÃO |
|-------------|-----------|-----|
| 1) Infecção | ( ) Qual? | ( ) |

- 2) Arritmia ( ) ( )
- 3) Síndrome Coronariana Aguda ( ) Qual? ( )
- 4) Segue dieta recomendada ( ) ( )
- 5) Insuficiência Renal Crônica Agudizada ( ) ( )
- 6) Interrompeu o uso de medicamentos? ( ) Quais? ( )

#### DADOS DO PACIENTE

##### 1) Tratamento Utilizado:

- Betabloqueador ( ) SIM ( ) NÃO Dose: \_\_\_\_\_
- IECA ( ) SIM ( ) NÃO Dose: \_\_\_\_\_
- Espironolactona ( ) SIM ( ) NÃO Dose: \_\_\_\_\_
- BRA ( ) SIM ( ) NÃO Dose: \_\_\_\_\_
- Nitrato ( ) SIM ( ) NÃO Dose: \_\_\_\_\_
- AAS ( ) SIM ( ) NÃO Dose: \_\_\_\_\_
- Estatina ( ) SIM ( ) NÃO Dose: \_\_\_\_\_
- Hidralazina ( ) SIM ( ) NÃO Dose: \_\_\_\_\_
- Diurético ( ) SIM ( ) NÃO Dose: \_\_\_\_\_

2) Faz atividade física? ( ) SIM Qual? ( ) NÃO

3) Obesidade ( ) SIM ( ) NÃO

4) Última consulta com o cardiologista:

---

5) Faz acompanhamento na CLIC? ( ) SIM ( ) NÃO

6) Último Ecocardiograma:

---

# TOXICIDADE DOS ANESTÉSICOS LOCAIS: AVANÇOS NA TERAPÊUTICA

*LOCAL ANESTHETICS TOXICITY: ADVANCES IN THERAPY*

---

*Luíza P. Cordeiro<sup>1</sup>; Vera A. Petterse<sup>2</sup>.*

---

Descritores: Anestésicos Locais, Toxicidade, Intoxicação anestésica, Tratamento.

Keywords: Local Anesthetics, Toxicity, Anesthetic poisoning, Treatment.

## RESUMO

**Introdução:** Os anestésicos locais (ALs) são substâncias utilizadas desde o século XIX com propriedades geradoras de bloqueio de funções sensitivas, motoras e autonômicas sem causar inconsciência. Apesar das contribuições tanto para a cirurgia quanto para a anestesiologia, os ALs também possuem malefícios ao Sistema Cardiovascular (SCV) e ao Sistema Nervoso Central (SNC) em virtude da sua ágil elevação da concentração plasmática podendo gerar toxicidade. A monitorização do paciente exposto a essa classe de fármacos é crucial para a detecção precoce de alterações como arritmias, colapso cardiovascular, redução do nível de consciência, convulsões e coma. Esses sintomas demonstram a perda do equilíbrio das funções corpóreas em consequência da interação entre a substância administrada e o organismo ocasionando efeitos nocivos. **Objetivo:** Esse trabalho tem o intuito de revisar os aspectos farmacológicos da toxicidade dos ALs através da revisão de bibliografia. **Métodos:** Trata-se de uma busca de dados com indexação científica no LILACS, SciELO e PubMed. Trabalhos em língua distinta do português e inglês foram excluídos dessa revisão. **Conclusão:** Apesar da extensa aplicabilidade dos ALs na prática clínica das áreas de saúde, a perspicácia em reconhecer um quadro de intoxicação e o conhecimento do profissional quanto às vantagens trazidas pela terapêutica com a emulsão lipídica (EL) nessas situações são os responsáveis por reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas à toxicidade dessa classe de fármacos.

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

<sup>2</sup> Professora Doutora em Anestesiologia pela UFRJ e Professora titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

## **ABSTRACT**

**Background:** Local anesthetics (ALs) are substances used since the 19th century that have properties capable of generating the blockade of sensory, motor and autonomic functions without generating unconsciousness. However, along with its benefits for both surgical and anesthesiology, ALs have also brought threats to the Cardiovascular System (SCV) and the Central Nervous System (CNS) due to its agile increase in plasma concentration, which can generate toxicity. The monitoring of the patient exposed to this class of drugs is crucial for the early detection of alterations such as arrhythmias, cardiovascular collapse, reduced level of consciousness, seizures and coma, since these symptoms are able to explain the loss of the balance of the bodily functions as a consequence of the interaction between the administered substance and the organism leading to harmful effects. **Objective:** This review aims to review the pharmacological aspects of AL toxicity by reviewing the literature. **Methods:** It is a search of data with scientific indexing in LILACS, SciELO and PubMed. Works in languages other than Portuguese and English were excluded from this review. **Conclusion:** In spite of the wide clinical applicability of ALs in the clinical practice of several health areas, the insight in quickly recognizing a poisoning situation as well as the professional's knowledge about the benefits brought about by the lipid emulsion (EL) therapy in these situations are the main factors responsible for reducing the morbidity and mortality related to the toxicity of this class of medicine.

## **INTRODUÇÃO**

Os AL são drogas administradas em diversas vias e em forma de bloqueios periféricos, em aplicações cutâneas e em analgesia do neuroeixo<sup>1,2</sup>. Para a segurança do seu uso, existem doses máximas estabelecidas. Essas variam caso o anestésico esteja associado com vasoconstrictores, como a adrenalina, responsáveis por retardar a absorção anestésica<sup>2</sup>.

Além dos vasoconstrictores, existem outros fatores que influenciam na absorção sistêmica do AL. Portanto, antes de utilização dessa classe de fármacos, é necessária atenção quanto a dose administrada no tecido, a vascularização do sítio onde o anestésico for injetado e as propriedades físico-químicas do fármaco eleito para o procedimento<sup>2</sup>.

Os ALs quando usados em doses excessivas ou quando injetados

inadvertidamente em um vaso, geram desequilíbrio orgânico com sintomas de intoxicação no SNC e SCV que, se não identificados precocemente, podem levar o paciente a graves complicações e até ao óbito<sup>3</sup>.

Por isso, os profissionais que manejam dessa classe medicamentosa devem ter domínio quanto ao mecanismo de ação, bem como as drogas e as doses mais seguras para prevenir a toxicidade. Além disso, o paciente deve ser orientado quanto aos sintomas como alterações gustativas, tontura e parestesia para que, quanto antes iniciarem, o profissional execute as condutas cabíveis<sup>2</sup>.

Dentre as terapêuticas discutidas na intoxicação por ALs está a infusão de emulsão lipídica (EL), o Intralipid®. Essa solução é citada nos trabalhos recentes como o principal antídoto para reverter a toxicidade anestésica<sup>4</sup>.

Apesar dos avanços no tratamento da toxicidade pelos ALs, estes precisam ser estudados e usados com cautela a fim de não ameaçarem a saúde e bem estar dos pacientes<sup>5</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Este trabalho tem o objetivo de revisar os aspectos farmacológicos da toxicidade dos ALs.

### **Objetivos secundários**

Identificar o mecanismo de ação dos ALs; Compreender os efeitos da toxicidade no SNC e no SCV; Conhecer as formas de prevenir a intoxicação por ALs; Revisar o manuseio da toxicidade.

## **MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão literária em artigos na língua portuguesa e inglesa no período de fevereiro a novembro de 2017 nas plataformas de indexação científica LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org>), SciELO (<http://www.scielo.br>) e PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). As palavras chaves utilizadas na busca foram: Anestésicos Locais, Toxicidade, Intoxicação anestésica e Tratamento. Incluídos editoriais da Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Trabalhos que não apresentavam uma abordagem direta do tema discutido foram excluídos dessa revisão.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

### **4.1 Histórico**

Os ALs surgiram após pouco mais de seis décadas do início da anestesia geral. Químicos, médicos e pesquisadores do séc. XIX procuravam uma substância que gerasse um bloqueio sensitivo, por meio da inibição da excitabilidade e condutibilidade do potencial de ação, sem gerar inconsciência<sup>6</sup>.

Em 1860, Albert Niemann, isolou o alcaloide cloridrato de cocaína durante a elaboração da sua tese de mestrado, viabilizando os pesquisadores a estudarem as propriedades da substância. Ele foi o pioneiro na utilização do termo “cocaína”, usado até a atualidade<sup>7</sup>.

Sigmund Freud estudou a substância isolada e seus efeitos fisiológicos em 1884, utilizando a mesma como terapia para a depressão. Em junho do mesmo ano publicou o *Über Coca*, um artigo de revisão elucidando aspectos botânicos e de plantio, e relatando ações terapêuticas, antieméticas e sedativas do cloridrato de cocaína<sup>7</sup>.

Carl Koller, em agosto de 1884, elaborou um experimento para avaliar o efeito da cocaína na córnea e conjuntiva de animais<sup>6</sup>. Para isso, convocou seu assistente Gartner, diluiu uma pequena quantidade de cloridrato de cocaína em água destilada e aplicou em um dos olhos de uma rã<sup>6</sup>. A partir desse experimento, pôde avaliar comparativamente as respostas motoras reflexas da rã aos estímulos nociceptivos no olho exposto com o olho não exposto a solução. Da mesma forma fez em um coelho e um cachorro. Em todos os experimentos obtiveram o mesmo resultado: córneas expostas não apresentavam reação a cortes e arranhões em sua superfície, fato que acontecia nas córneas incólumes do cloridrato de cocaína<sup>6, 7</sup>.

Para reconhecer a eficácia do anestésico nos humanos, Carl Koller realizou o teste em seu assistente Gartner e vice-versa e, neste último experimento, ambos não sentiram nada ao tocarem suas córneas, expostas a solução, com a cabeça de alfinetes<sup>6</sup>.

Diante desse feito, Koller redigiu um relato sobre seus experimentos com o cloridrato de cocaína e a descoberta acerca das propriedades anestésicas da mesma, em cirurgias oftalmológicas, difundiu-se rapidamente para países como Áustria e EUA. A partir desse surgiram inúmeras publicações e novas pesquisas a respeito do tema e o uso do clorofórmio em procedimentos oftalmológicos estava cada dia mais ameaçado<sup>8</sup>.

A cocaína era o único AL conhecido e utilizado clinicamente até 1890,

quando o farmacêutico William Ritsert, desenvolveu o primeiro anestésico local sintético derivado do ácido benzóico: a benzocaína<sup>4</sup>. Essa apresenta a desvantagem de ter baixa solubilidade em água, o que a tornou inviável para aplicações injetáveis e, como consequência, inutilizada durante anos até a descoberta do seu efeito anestésico tópico<sup>8</sup>.

Em 1905, Heinhorn e Braun sintetizam a procaína por meio do ácido para-aminobenzoico. A síntese da mesma trouxe consigo várias vantagens ao se comparar com a benzovacaína, a começar por sua maior solubilidade em água, compatibilidade para usos sistêmicos e menor toxicidade<sup>7</sup>.

Já a lidocaína surgiu 38 anos após a procaína. O responsável por sua síntese, a partir da anilina, foi o químico Nils Lofgren. Foi o primeiro AL do tipo amida, ou seja, com probabilidades reduzidas de produzir reações alérgicas e, devido a suas propriedades, até os dias atuais está presente na prática clínica e cirúrgica<sup>9</sup>.

Apesar da hegemonia da lidocaína sobre vários ALs, após seu surgimento ainda vieram novas descobertas. A começar pela bupivacaína em 1963 que revolucionou a anestesia loco regional devido ao seu tempo de ação prolongado<sup>8,9</sup>. Contudo, na década de 70, ocorreram inúmeras mortes após anestesia regional com uso de bupivacaína, decorrentes da cardiotoxicidade dessa substância<sup>4</sup>.

Assim, em 1988 surge a ropivacaína, um enantiômero levógiro puro com propriedades mais seletivas, maior segurança de uso, latência longa e, não obstante, de elevado custo. Esta última se tornou disponível no mercado somente em 1996, após passar por extensos estudos<sup>8, 10</sup>.

Por fim, em 2001 surgiu a levobupivacaína, o isômero S- da bupivacaína. É um AL de longa duração, muito seguro para anestésias regionais. Possui menor toxicidade no SNC e SCV que a bupivacaína. Em contrapartida, suas propriedades tóxicas se sobrepõem as da ropivacaína<sup>11</sup>.

#### **4.2 Mecanismo de ação**

Os ALs são fármacos com estrutura específica. Agem nos nervos periféricos após atravessar a membrana plasmática e atingir a membrana neuronal no meio intracelular e são responsáveis por bloquear os canais de sódio na membrana celular do neurônio<sup>12</sup>.

Esses canais iônicos são glicoproteínas que contem uma subunidade A

na qual o AL se liga e inativa a condução iônica. Assim, a despolarização celular não ocorre e o potencial de ação não é propagado<sup>7, 12,13</sup>.

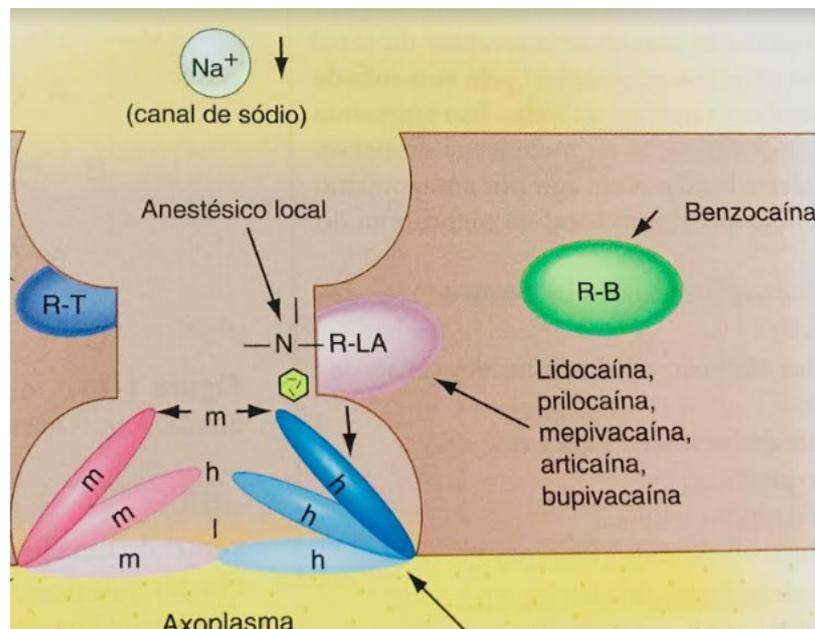


Figura 1: Ligação do anestésico local ao seu receptor bloqueando o canal de sódio<sup>14</sup>.

A hipótese de receptor guardado (*receptor guarded*) proposta por Starmerem 1987 justifica as afinidades distintas do anestésico local com o receptor, a depender principalmente da maneira como o canal de sódio está conformado no momento em que entra em contato com a substância farmacológica<sup>13</sup>. Assim, através de rearranjos na conformação do canal de sódio, o sítio receptor é exposto ou omitido de maneira que há maior afinidade ao anestésico local quando o canal se encontra em estado inativado ou em repouso<sup>15</sup>.

Outra teoria da expansão da membrana plasmática defende que há uma ação da forma não ionizada dos ALs na porção externa da membrana plasmática, modificando a permeabilidade e a fluidez da membrana. A conformação dos canais de sódio também é alterada de maneira a inativá-los<sup>13,15</sup>.

Os ALs agem no nervo periférico, e cada nervo é formado por fibras nervosas de tipos distintos, podendo ser fibras A, B ou C, cada uma com uma velocidade de condução específica e com uma sensibilidade ao anestésico local. As fibras mielinizadas conseguem obter um bloqueio mais rápido se comparadas às fibras não mielinizadas com mesmo diâmetro. O mesmo é válido para fibras

finas que são mais rapidamente atingidas que fibras mais grossas<sup>13</sup>.

Fibra	Diâmetro (µm)	Mielina	Velocidade de Condução (m·s <sup>-1</sup> )
A α	6 – 22	Sim	30 – 120
A γ	3 – 6	Sim	15 – 35
A δ	1 – 4	Sim	5 – 25
B	< 3	Sim	3 – 15
C	0,3 – 1,3	Não	0,7 – 1,3

Tabela 1: Classificação de cada fibra nervosa<sup>16</sup>

Esse bloqueio é autolimitado e atinge a totalidade das membranas nervosas excitáveis que estiverem em contato com o anestésico administrado. As fibras de dor, fibras motoras, sensitivas e autonômicas são atingidas. O AL inicia ação da periferia para o centro do nervo e o bloqueio segue uma ordem de acometimento, começando por fibras motoras, mais periféricas, para em seguida bloquear a sensibilidade dolorosa, cujas fibras são mais centrais<sup>12, 15</sup>.

#### 4.3 Propriedades físico-químicas:

OAL é uma molécula formada por uma porção lipofílica: o anel benzênico e outra porção hidrófila e ionizável composta por uma amina<sup>15</sup>. Estas porções se unem entre si através de uma cadeia intermediária que pode ser tanto uma ligação do tipo éster (-C-O) como uma ligação do tipo amida (-C-NH). Assim, a depender do tipo de ligação da cadeia intermediária é possível classificar o anestésico em amino-éster ou amino-amida<sup>15</sup>.

As ligações do tipo éster tendem a sofrer hidrólise, tendo, portanto, uma duração curta. Além disso, as esterases plasmáticas hidrolisam o éster produzindo o ácido paraminobenzoico (PABA), um metabólito com grande potencial alergênico<sup>12, 15</sup>. Já as amino-amidas, além possuírem termo estabilidade, serem metabolizadas pelo citocromo P450 no fígado e poderem sofrer o processo de autoclave, possuem uma meia vida longa, sendo por esses motivos as mais usadas clinicamente<sup>15</sup>.

Os ALs são classificados como bases fracas, podendo ter a apresentação

ionizada ou não ionizada. O PKa de uma base fraca é responsável por definir o pH no qual ambas as apresentações coexistam, de maneira equilibrada. Quanto menor o PKa, menor o tempo de latência do anestésico local<sup>12</sup>.

No pH 7,4, ou seja, o pH fisiológico, os ALs de forma ionizada se apresentam em maior proporção do que os de forma não ionizada. Isso ocorre porque o PKa de todos os ALs é superior ao pH do organismo. A lidocaína, por exemplo, tem 7,9 de PKa, enquanto a bupivacaína tem um valor de 8,1. Assim, ao compararmos ambas as drogas em um mesmo pH haverá uma fração ionizada da bupivacaína superior a fração ionizada da lidocaína<sup>12,13</sup>.

As drogas que possuem uma fração não ionizada superior a fração ionizada tem mais facilidade de atravessar a membrana lipídica da célula e atingir o seu sítio de ação, são mais potentes. Isso ocorre porque ao se reduzir o PKa de uma substância em um determinado pH, há um aumento da quantidade da forma lipofílica. Portanto, a lidocaína, ao ter um PKa menor que a bupivacaína, tem uma capacidade maior de se internalizar na célula e um tempo de latência menor<sup>7,12</sup>.

Quanto ao tempo de duração de um anestésico local, esse depende da capacidade de ligação a proteínas de cada fármaco. O AL possui atividade quando encontrado na forma livre. Assim, drogas com alta capacidade de ligação a proteínas possuem um maior tempo de duração do que as que possuem capacidade de ligação reduzida e rapidamente atuam em seu sítio. Comparando a capacidade de ligação da bupivacaína de 97% e em contrapartida a de 65% da lidocaína, entende-se que a bupivacaína tem um tempo de duração superior a lidocaína<sup>15</sup>.

#### **4.4 Toxicidade no Sistema Nervoso Central**

Apesar das vantagens trazidas com o uso dos ALs, essa classe medicamentosa atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e, a depender da dose, do grau de absorção sistêmica, ou da sua injeção intravascular inadvertida, pode trazer prejuízos ao SNC. Os ALs bloqueiam os canais de sódio rápidos no tecido neuronal e estudos mostram haver comprometimento das células de Schwann com redução do fluxo sanguíneo nos neurônios e, por fim, isquemia<sup>3</sup>.

Os anestésicos com propriedades lipofílicas e com alta capacidade de ligação a proteínas tendem a apresentar uma fase de excitação breve e leve. Já

os agentes anestésicos com menor ligação a proteínas costumam cursar com sintomas excitatórios de maior intensidade. Os de longa duração como a levobupivacaína possuem menor potencial de toxicidade ao SNC do que a bupivacaína já que apresentam maior tolerabilidade a altas doses antes do surgimento de um quadro convulsivo<sup>5</sup>.

Os sinais clínicos variam conforme a concentração plasmática do AL e da velocidade em que essa concentração é obtida. Com o aumento dos níveis plasmáticos, os centros responsáveis por processos cognitivos e de raciocínio são deprimidos<sup>2</sup>.

As queixas são referentes à supressão das vias inibitórias no cérebro, com distúrbios sensoriais e visuais. As principais são gosto metálico na boca, agitação e convulsões. Já inerente à inibição das fibras excitatórias pode surgir apneia, redução do nível de consciência e coma. Existem ainda sinais inespecíficos como diplopia, zumbido e parestesiaperioral<sup>4</sup>. Diante de qualquer sintoma neurológico ou mudança de estado mental, deve-se considerar fortemente a toxicidade anestésica sistêmica<sup>4, 5</sup>.

Acerca das convulsões, quando essas ocorrem são de duração curta e autolimitadas a fim de viabilizar a recirculação cerebral. Com isso, há redistribuição do anestésico, reduzindo a concentração local da droga e viabilizando a recuperação do paciente<sup>2</sup>.

#### **4.5 Toxicidade no Sistema Cardiovascular**

Os ALs também agem diretamente no SCV. No coração eles atuam como depressores da condução dos estímulos cardíacos pelo nó átrio ventricular, pois esses atuam nas fibras miocárdicas quando essas se encontram em repouso<sup>2</sup>.

Quando o AL utilizado é a lidocaína, se seus níveis plasmáticos forem inferiores a 5µg/ml não são capazes de gerar efeitos cardiotoxicos. Em contrapartida, a bupivacaína penetra rapidamente na fibra miocárdica enquanto sua saída ocorre de forma lentificada. Desse modo, o intervalo diastólico não possui tempo suficiente para que a bupivacaína seja liberada e a cada novo ciclo cardíaco mais canais se tornam ocupados intensificando a depressão miocárdica<sup>5</sup>.

Outro acontecimento secundário a administração de doses elevadas de AL, como a prilocaína, é a conversão da hemoglobina em meta-hemoglobina,

uma proteína sem capacidade de ligação com o oxigênio e incapaz de levar o mesmo aos tecidos. O resultado é a hipóxia tecidual e uma anemia funcional<sup>2</sup>.

A toxicidade cardiovascular é multifatorial e complexo. Pode se apresentar em três fases. Sintomas como hipertensão e taquicardia configuram a primeira fase e seguidos a eles surgem a depressão do músculo miocárdio e a hipotensão, que configuram a fase intermediária. Mais tardiamente, sintomas da terceira fase aparecem entre eles a vasodilatação periférica, a bradicardia e até arritmias como a fibrilação atrial e a taquicardia ventricular<sup>2, 5</sup>.

As arritmias ocorrem devido à inibição da condução nervosa do nó sino e atrioventricular quando em contato com os anestésicos. Assim, há um alargamento do complexo QRS devido ao prolongamento do espaço PR, gerando bloqueios átrio ventriculares de diferentes graus e arritmias cardíacas<sup>4</sup>.

O intervalo da primeira fase para a terceira é um breve espaço de tempo e, quanto antes as alterações forem identificadas mais rapidamente será suspenso o anestésico local e feitas as demais condutas frente à intoxicação. Quando a terceira fase é atingida, sintomas de fibrilação atrial e assistolia são dificilmente revertidos<sup>2</sup>.

#### **4.6 Prevenção**

O local de administração, o tipo de AL e a dose por peso são fatores predisponentes para a intoxicação<sup>19</sup>. Dentre as medidas de precaução estão o uso de baixas dosagens, doses fracionadas, seleção de fármacos com menor cardiotoxicidade, realização de ultrassonografia para guiar o local da injeção e marcadores de injeção intravascular<sup>3, 5</sup>.

A administração de ALs deve ser limitada a menor dose efetiva. O fracionamento da dose administrada, com aspirações frequentes e monitorização, também reduz a concentração arterial máxima do ALs<sup>5</sup>.

Os ALs menos tóxicos, como os levógirosropivacaína e levopupivacaína, são eleitos por serem mais seguros. No entanto, isso não anula necessidade de cautela, pois ambos agentes são causadores de toxicidade<sup>17</sup>.

Os bloqueios de nervos periféricos guiados pela ultrassonografia estão associados a riscos reduzidos de intoxicação por ALs<sup>17</sup>. O ultrassom permite a localização precisa do tecido neuronal, reduzindo a dose utilizada e conseqüentemente a toxicidade.<sup>3, 19</sup>

Por último, a epinefrina tem aplicabilidade como marcador de injeção

intravascular<sup>4, 5</sup>. No interior do vaso essa pode produzir elevação de aproximadamente 15 mmHg na pressão arterial sistêmica ou queda de 25% da amplitude da onda T em DII. Também é responsável por reduzir o pico de concentração plasmática dos ALs. Apesar da ação vasoconstritora local capaz de exacerbar a neurotoxicidade, as vantagens da sua utilização se mostram superiores aos riscos<sup>17, 21</sup>.

#### **4.7 Tratamento**

Diante da suspeita de intoxicação, a administração de ALs deve ser imediatamente suspensa. O profissional deve chamar ajuda para realizar acesso venoso e solicitar a EL<sup>2, 17</sup>. Equipamentos de ressuscitação devem estar disponíveis<sup>4</sup>.

É preciso manter a via respiratória do paciente pérvia. Se necessário, a intubação orotraqueal deve ser realizada<sup>2</sup>. A oferta de O<sub>2</sub> a 100% aumenta o limiar convulsivo melhorando o prognóstico do quadro. Também evita que o paciente evolua com hipoxemia. Em casos de acidose metabólica a hiperventilação está indicada<sup>1, 2, 17</sup>.

No controle de convulsões, os benzodiazepínicos são recomendados por não gerarem instabilidade cardiovascular excessiva. Contudo, por possuírem propriedades de depressão respiratória, o profissional precisa dispor de aparato para ventilar o indivíduo artificialmente<sup>5, 19</sup>.

Em caso de parada cardiorrespiratória deve-se iniciar a ressuscitação cardiopulmonar para manter a perfusão tissular. A ventilação eficaz acelera a recuperação por facilitar a remoção dos ALs no tecido cardíaco. Arritmias, hipotensão e bradicardia devem ser conduzidas conforme os protocolos convencionais<sup>3, 4, 16</sup>.

A epinefrina é indicada nesses casos por melhorar a resistência vascular sistêmica e a contratilidade miocárdica. Deve ser administrada em doses reduzidas, pois valores superiores a 1mcg/kg podem produzir arritmias e convulsões<sup>4, 17</sup>.

A lidocaína e os bloqueadores de canais de sódio devem ser evitados. Já os bloqueadores dos canais de cálcio e beta bloqueadores por possuírem efeito vasodilatador e depressor miocárdico não devem ser administrados. Assim, a amiodarona é a droga indicada nesses casos<sup>17, 18</sup>.

A administração da EL, o Intralipid<sup>®</sup>, é priorizada nos casos de intoxicação

por possuir um elevado índice terapêutico<sup>17</sup>. Estudos recentes demonstram sua capacidade de atenuar a progressão da toxicidade e, em pacientes alérgicos a soja e ovos, os benefícios da EL se sobrepõem a reação alérgica<sup>1, 4,17</sup>. O uso de EL se mostra tão efetivo que desde 2010 foi incorporada pela American Heart Association no tratamento de cardiotoxicidade por ALs<sup>21</sup>.

#### **4.8 Avanços na terapêutica**

Antes do surgimento da EL, o *bypass* cardiopulmonar era a única opção frente a paradas cardíacas causadas por a intoxicação anestésica. Era um procedimento complexo de se realizar em circunstâncias onde o tempo é crucial para a reversão do quadro. Assim, com a EL, de fácil aplicabilidade e de eficácia comprovada nos casos de toxicidade, essa passou a ser a primeira opção frente a quadros de toxicidade sistêmica<sup>4,21</sup>.

A EL, segundo a teoria *lipid sink*, forma um compartimento lipídico que desconecta os ALs dos seus receptores. Além disso, fornece ácidos graxos como substrato de energia ao metabolismo cardíaco já que a bupivacaína inibe a oxidação desses lipídios. Também recupera a função dos cardiomiócitos através de um sistema inotrópico/ inotrópico é capaz de aumentar o cálcio intracelular. Os mecanismos citados parecem ocorrer sinergicamente<sup>3,21</sup>.

É composta de triglicerídeos de cadeia longa provenientes do óleo de soja, do glicerol e dos fosfolipídios de ovos e possui a praticidade de poder ser infundida em veias periféricas por possuir baixa osmolaridade<sup>4</sup>. Em adultos com uma média de 70 kg a dose é 100 ml em bólus por um minuto, seguida de infusão contínua de 15 ml/kg/h mantida até dez minutos após a melhora hemodinâmica do paciente<sup>17, 21</sup>.

Pacientes submetidos a administração de EL devem avaliar laboratorialmente a amilase e lipase a fim de afastar o quadro de pancreatite. Alterações nos eletrólitos, na hemoglobina e no perfil lipídico também são esperadas<sup>16,17</sup>.

Mesmo após a reversão do quadro de intoxicação, o paciente deve estar sob observação quanto a recidiva de sintomas por no mínimo 12 horas. A decisão de prosseguir com a cirurgia deve ser avaliada de maneira individualizada<sup>17</sup>.

## **DISCUSSÃO**

A toxicidade sistêmica dos ALs é uma complicação que representa uma

ameaça à vida e deve-se ter em mente sempre que o AL é utilizado. Estudos atuais vêm mostrando que medidas preventivas e avanços tecnológicos, tais como a ultrassonografia, tendem a reduzir esses efeitos adversos<sup>20</sup>.

Entretanto, com o surgimento de novas técnicas, como o bloqueio do plano transversal do abdome (TAP) e as anestésias infiltrativas onde se utiliza grandes doses de ALs os profissionais devem estar familiarizados com essa condição. Udelsmann A. et al<sup>4</sup> relatam que a utilização dos ALs mesmo por mãos hábeis não está isenta de riscos.

A introdução da EL, como o Intralipid<sup>®</sup>, trouxe grande impacto na reversão de intoxicações anestésicas. Experimentos sobre a toxicidade dos ALs, realizado por Melo et al.<sup>17</sup>, mostram que a exposição de porcos a altas doses do AL bupivacaína não só gera inúmeros efeitos hemodinâmicos, como também demonstra que o grupo tratado com EL tem reversão da instabilidade hemodinâmica superior ao grupo controle.

Ao analisar a administração precoce da EL em intoxicações por ALs, tanto Goyal R. et al.<sup>1</sup>, quanto Christie LE et al.<sup>3</sup> defendem que diante de sinais típicos de toxicidade deve ser administrada a EL. Os autores também enfatizam que seu uso não deve mais se restringir a uma tentativa de reanimação sem sucesso e sim precocemente.

Por fim, Cox B et al.<sup>5</sup> abordaram em seu trabalho, por mais estudos e tecnologias devam ser investidos nesse tema. Entretanto, o melhor tratamento para a intoxicação por ALs é a prevenção.

A vigilância é necessária na realização de procedimentos com potencial para a toxicidade sistêmica. Há muitos relatos na literatura de complicações com ALs na circulação sistêmica por não anestesiológicos. Embora as estratégias sejam utilizadas para reduzir o risco, elas não impedem que ele ocorra. As complicações são raras, mas podem ser fatais.

Avanços na terapia e no conhecimento da EL vêm produzindo uma medida segura diante dos eventos temerários e o progresso provavelmente irá melhorar a segurança dos ALs no futuro. A identificação rápida da intoxicação pelo AL e o acesso à EL pode salvar vidas, mas os anestesiológicos necessitam expandir esse conhecimento para locais fora da sala de cirurgia, como nos ambulatórios, especialmente para os não anestesiológicos que utilizam o AL. A EL com as atuais recomendações deve estar prontamente disponível para todos,

inclusive dentistas e cirurgiões que frequentemente utilizam esses fármacos<sup>21</sup>.

## CONCLUSÕES

Diante do exposto, apesar de episódios de intoxicação por ALs serem raros, se não conduzidos adequadamente podem ser fatais. Assim, os profissionais cirurgiões e anestesistas requerem conhecimento profundo acerca dos desequilíbrios hemodinâmicos causados pela toxicidade sistêmica.

Todas as medidas preventivas devem ser tomadas para evitar essa emergência. O profissional precisa detectar precocemente a intoxicação e instituir o gerenciamento apropriado de resgate. Também deve expandir o conhecimento dos ALs para todos os profissionais que os utilizam, anesthesiologista e não anesthesiologistas.

Por último, ainda faltam estudos acerca do melhor manuseio da intoxicação por AL. Hoje a terapia lipídica é a solução de primeira linha para os casos de intoxicação devido a sua eficácia e aos seus baixos riscos comprovados. Assim, os profissionais devem conhecê-la e a EL deve estar disponível em todos os ambientes hospitalares onde indivíduos são expostos a altas doses de ALs.

## REFERÊNCIAS

1. Goyal R, Shukla RN. Local anesthetic systemic toxicity (LAST) e Should we not be concerned? Medical Journal Armed Forces India 68 (2012) 371 e375.
2. Barbosa MPL, Boni CLA, Andrade FCJ. Conduta na intoxicação por anestésicos locais. Rev Med Minas Gerais 2010; 20(4 Supl 1): S24-S30
3. Christie LE, Picard J, Weinberg GL. Local anaesthetic systemic toxicity. BJA Education, 15 (3): 136–142 (2015).
4. Uldesmann A, Dreyer E, Melo MDS. Lipídios nas intoxicações por anestésicos locais. Artigo de Revisão do Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva de São Paulo: Julho/setembro 2012.
5. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2003 Mar;17(1):111-36.
6. Jr AR - Anestesia Regional Intravenosa - Primeiro Centenário (1908-2008). Início, Desenvolvimento e Estado Atual. Rev. Bras. Anesthesiol, 2008; 58: 229-322.
7. Byck R - Freud e a Cocaína, Rio de Janeiro, Espaço e Tempo, 1989; 3-372.
8. Azevedo MC, – Efeito farmacológicos do Telocinobufagin, um bufadienolídeo oriundo das glândulas paratípidas do *Bufo paracnemis*: estudo comparativo com o anestésico local bupivacaína, 2004;
9. Vale NB, Delfino J, Vale LFB - A Serendipidade na Medicina e na Anestesiologia, 2005. 12 -25.

10. Ruetsch YA, From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top MedChem*. 2001 Aug;1(3):175-82.
11. Whiteside JB, A evolução dos anestésicos locais. *Curr Top MedChem*. 2001 Aug; 1(3):175-82.
12. Alves RIL: Anestésicos Locais- Universidade Fernando Pessoa- Porto, Outubro de 2013;
13. Edgcombe H., Tutorial de anestesia da semana: Farmacologia dos Anestésicos Locais. Sociedade Brasileira de Anestesiologia.
14. *Malamed*, S F., 1944; Manual de anestesia local [tradução Fernando Mundim. *et al.*]. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 428p.: 28.
15. Araújo DR, Paula E, Fraceto LF. Anestésicos locais: Interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. Artigo de revisão. *Quím. Nova* vol.31 no.7 São Paulo 2008.
16. Barash, P.G.; Cullen B. F.; . Stoelting R. K. ; Cahalan, M. K.; Stock C.; Manual de Anestesiologia Clínica Editora Artmed.
17. Melo MDS, Bonfim MR, Dreyer E. Alterações hemodinâmicas na terapia por emulsão lipídica (SMOFlipid) na intoxicação por bupivacaína em suínos. Original Article of Anesthesia. *Acta Cirúrgica Brasileira* - Vol. 27 (4) 2012.
18. El-Boghdadly K, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity:continuing Professional development. *Can J Anesth/J Anesth* (2016) 63: 330-349.
19. Cangiani LM, Nakashima ER, Gonçalves TAM, Pires CP, Bagatini A. ATLS de Técnicas de Bloqueios Regionais. Sociedade Brasileira de Anestesiologia 3ª edição, 2013, 48-50.
20. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *RegAnesth Pain Med* 2013; 38: 289-97
21. Ciechanowicz S., and Patil V, Lipid Emulsion for Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Anesthesiol Res Pract*, vol 2012.

# O USO DE PSICOESTIMULANTES POR ESTUDANTES DE MEDICINA DE UMA UNIVERSIDADE DA REGIÃO SERRANA DO RIO DE JANEIRO

*THE USE OF PSYCHOSTIMULANTS BY STUDENTS OF MEDICINE OF A UNIVERSITY OF THE SERRANA REGION OF RIO DE JANEIRO*

---

*Isabele D. F. Carvalho<sup>1</sup>; Andreia S. S. Moreira<sup>2</sup>*

---

DESCRITORES: Metilfenidato, Anfetaminas, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, Saúde do Adolescente

KEYWORDS: Methylphenidate, Amphetamines, Attention Deficit Disorder with Hiperatividade, Adolescent Health

PALAVRAS CHAVE: "Psicoestimulantes", "Dopping mental", "Metilfenidato", "Anfetaminas"; "Estudantes de medicina", "Efeito colateral do metilfenidato".

KEYWORDS: "Psychostimulants", "Mental doping", "Methylphenidate", "Amphetamines", "Medical students", "Side effect of methylphenidate".

## RESUMO

**Introdução:** O consumo de psicoestimulantes tem crescido na população universitária, inclusive nos estudantes de Medicina que mesmo saudáveis, procuram esses fármacos afim de potencializarem seu rendimento acadêmico. O principal utilizado é o Metilfenidato, droga frequentemente utilizada para o tratamento de Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **Objetivo:** descrever o perfil do uso de psicoestimulantes pelos estudantes de uma universidade de medicina na região serrana do Rio de Janeiro. **Métodos:** Estudo observacional, descritivo e transversal; onde foi aplicado um questionário em 358 alunos de Medicina, inscritos nessa instituição, com perguntas objetivas, que visaram traçar esse perfil de consumo. **Resultados:** Foi observado um consumo elevado de psicoestimulantes por esses discentes, a maioria sem prescrição médica, feita de maneira abusiva. Além disso pode-se observar que esse consumo cresce ao longo da graduação e tem como objetivo a melhora do

---

<sup>1</sup>.Professora do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. [tcmed@unifeso.edu.br](mailto:tcmed@unifeso.edu.br). <sup>2</sup>.Médica da Universidade da Fundação Serra dos Órgãos do Rio de Janeiro.

desempenho acadêmico. **Conclusão:** O uso de Metilfenidato sem prescrição médica é um problema real entre os estudantes de Medicina dessa universidade, e mesmo aqueles que não utilizam já cogitaram esse ato. Assim, devem-se realizar mais pesquisas sobre esse assunto, e começar a traçar medidas de intervenção, para assegurar a saúde desses estudantes.

## **ABSTRACT**

The consumption of psychostimulants has grown in the university population, including medical students. Even healthy, they seek these drugs in order to boost their academic performance. The main one used is Methylphenidate, a drug frequently used for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Objective: The cross - sectional study aims to describe a pattern of use by students of a certain university of medicine in the mountain region of Rio de Janeiro. Methods: A questionnaire was applied to 358 medical students enrolled in this institution. This questionnaire contained objective questions, which aimed to outline this consumption profile. Results: A high consumption of psychostimulants was observed by these students, most without medical prescription, done in an abusive way. Moreover, it can be observed that this consumption grows throughout the university and aims to improve the academic performance. Conclusion: The use of non-prescription Methylphenidate is a real problem among medical students at this university, and even those who do not use it have already considered this act. Therefore, more research on this subject should be undertaken, and begin to draw up intervention measures to ensure the health of these students.

## **INTRODUÇÃO**

O uso de psicoestimulantes vem aumentando em todo o mundo, sendo o mais consumido o Cloridrato de Metilfenidato, tornando-se passível de estudos na área de saúde, educação e laboral. No Brasil não seria diferente, nosso país já ocupa o segundo lugar no ranking mundial em prescrições de medicamentos, além do já conhecido, uso não prescrito (1). Um estudo terapêutico realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2013 aponta para o uso crescente do medicamento em todas as regiões do país, com aumento do consumo de 164% entre 2009 e 2011(2).

Dentre as causas envolvidas no aumento deste consumo, existem

algumas evidências de ligação direta, tais como o crescimento do número de diagnósticos por prescrições do remédio para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção, com ou sem Hiperatividade (TDAH) e o aumento não - médico de drogas de modo geral (1,3).

O tratamento farmacológico de primeira linha da TDAH consiste na administração de psicoestimulantes, sendo os mais comuns o metilfenidato (MPH) e a dextroanfetamina (d-AMP) (4). Seu diagnóstico tem se tornado mais frequente, devido a maior compreensão e sensibilização da doença, além dos diagnósticos indevidos. Somado a esses fatos, não é incomum o uso desses medicamentos sem a prescrição médica (3).

Dentro desse consumo não-médico, pode-se destacar o uso por universitários, especialmente os do curso de Medicina (3), sendo o Metilfenidato, a droga mais utilizada entre eles (5). Algumas razões que podem ser apontadas para esse consumo são: a necessidade de ter mais horas de estudo; diminuir o estresse causado pelas altas exigências acadêmicas e sociais; aumentar a capacidade de concentração de energia na tentativa de otimizar seu desempenho; fins recreativos e seu acesso facilitado aos psicofármacos (4).

O Metilfenidato age primeiramente estimulando o Sistema Nervoso Central (SNC). Ele se liga à neurotransmissores, bloqueando a recaptção de Dopamina e Noradrenalina (neurotransmissores excitatórios), deixando-os mais tempo na fenda pré-sináptica, aumentando assim seu efeito excitatório. Atuam em regiões corticais e subcorticais que são responsáveis por funções executivas e pelo estado de atenção. Seus principais locais de ação são: corpo estriado (aumento do estado de atenção e diminuição da distração), córtex pré-frontal (sensação do aumento da cognição, aprendizado e memória) e *nucleus acumbens* (aumento da motivação e desempenho) (6).

Porém quando consumidas indevidamente, elas podem provocar efeitos adversos, como convulsão. Vale ressaltar que seus efeitos se assemelham ao de outras drogas ilícitas, como cocaína e anfetaminas, podendo gerar dependência, depressão e mudanças de humor (7).

Por esses fatos, torna-se fundamental estudos baseados no consumo irregular dessas drogas, dentro desse grupo de usuários. Assim, foi efetuada uma pesquisa, com os acadêmicos do Curso de Medicina de uma universidade no Rio de Janeiro, a fim de descrever a atual situação.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo Primário:** descrever o perfil de consumo de psicofármacos da classe dos psicoestimulantes, tais como: metilfenidato e dextroanfetamina, por estudantes de Medicina.

### **Objetivos Secundários:**

- Descrever a amostra quanto ao sexo.
- Apresentar o número de estudantes que usam ou usaram psicoestimulantes durante a graduação.
- Descrever a frequência do uso de psicoestimulantes.
- Descrever o motivo alegado para o uso deste psicofármaco.
- Descrever se a droga foi prescrita por médicos ou por conta própria.
- Descrever a distribuição dos usuários de acordo com o período acadêmico

## **MÉTODOS**

Estudo observacional, descritivo e transversal. Para esse estudo foi realizada antecipadamente uma revisão literária sobre o uso de psicoestimulantes por universitários, nas plataformas Scielo, Revistas Online e Página Eletrônica, utilizando as palavras chave; psicoestimulantes, doping mental, metilfenidato, anfetaminas, estudantes de medicina, efeito colateral do metilfenidato. Foram encontrados 884 artigos, que passaram pelos critérios de exclusão (estudos com mais de 10 anos, uso de metilfenidato por pacientes com TDAH, o uso de anfetaminas para fins recreativos), sendo selecionado 15, que apresentaram relevância para a construção do artigo

Após esta etapa foi elaborado um questionário com o título "Uso de Psicoestimulantes por estudantes de Medicina"; contendo seis perguntas, de auto-preenchimento, de resposta "sim" ou "não" e quantitativa. Os candidatos permaneceram anônimos, apenas identificando seu sexo e em que período letivo se encontravam. A amostra foi de conveniência composta de alunos matriculados no curso de Medicina de uma Universidade da região Serrana do Rio de Janeiro tendo sido realizada primeiro semestre do ano de 2018.

Todos aceitaram participar do questionário e permitiram sua utilização. Os questionários respondidos não eram identificados, ou seja, o anonimato foi

preservado. O projeto ao qual se vincula o estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa através da Plataforma Brasil. Foram cumpridas as normas da Resolução 196/96 – revogada – e da Resolução 466/2012 – vigente – do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares.

Os dados foram armazenados em formulários próprios e em planilha Excel. As variáveis estudadas no trabalho, foram classificadas como categóricas nominais e os resultados apresentados através de medidas de frequência absolutas e percentuais, sob a forma de texto e quadros.

## RESULTADOS

Participaram do estudo 358 estudantes, distribuídos entre o primeiro e o décimo segundo período. Desse total 132 estudantes fizeram ou faziam uso de psicoestimulantes, ou seja, 36,8% da amostra.

Como é apresentado na tabela a seguir, é possível observar um uso maior entre os estudantes de Medicina do sexo masculino.

Sexo	Usuários	Não usuários	Total
Feminino	59 (36,42%)	103 (63,58%)	162
Masculino	73 (37,24%)	123 (62,76%)	196
Total	132 (36,87%)	226 (63,13%)	358

Tabela 1 – Distribuição dos estudantes em relação ao sexo

Dentre os 132 estudantes que fazem ou fizeram uso de psicoestimulantes, 87 (65,9%), o fazem sem prescrição médica.

Padrão exposição/uso	Acadêmicos	Total
Não fizeram uso	226	226
Menos de 10 vezes	65	132
Mais de 10 vezes	67	

Tabela 2 – Frequência uso psicoestimulantes

Verificou-se também o que motivou os estudantes a utilizarem essas drogas. A maioria relatou que seu objetivo final era uma melhora no desempenho acadêmico e que o uso teve relação com a realização de provas.

Acadêmicos	Número
Melhora do desempenho acadêmico	95 dos 132 (71,96%)
Realização de prova/teste	100 dos 132 (75,75%)

Tabela 3 – Motivo para uso psicoestimulantes

Outro fato interessante, é a progressão da utilização dessas drogas ao longo do curso quando pode-se observar aumento no uso com o passar dos anos na faculdade.

Período acadêmico	Acadêmicos (T)	Usuários
Ciclo básico ( 1 ao 4)	141	34 (24,11%)
Ciclo clínico ( 5 ao 8 )	135	59 (42,96%)
Ciclo internato (9 ao 12)	82	39 (47,56%)
Total	358	132 (36,87%)

Quadro 4 – Distribuição de usuários de acordo com o período acadêmico

## DISCUSSÃO

Como os resultados podem apontar, torna-se claro o uso indevido de psicoestimulantes por grande parte dos universitários dessa instituição. Dos 358 alunos entrevistados, mais de um terço já utilizou algum psicoestimulante durante o curso. Como em outros estudos, o consumo entre o sexo masculino mostrou-se maior em quantidade e frequência, do que entre o sexo feminino (8).

Outro fato que podemos constatar é que 65% desses alunos não tinham sequer prescrição médica para o consumo da substância. O que nos faz pensar em outros problemas associados, como venda ilegal e falsificação de receitas (9). Como foi apontado em vários artigos, o uso prolongado desses medicamentos por pessoas que não possuem diagnóstico de TDAH pode trazer vários riscos à saúde, como crises convulsivas, mudanças de humor e arritmias cardíacas, além de boca seca e falta de apetite (10,11).

Uma questão a ser abordada é qual seriam os motivos para esses estudantes, que deveriam ter conhecimento dos malefícios, utilizarem esses medicamentos. Acredita-se que o alto nível de cobrança, a grande carga horária de aulas, extensão dos conteúdos, façam os alunos buscarem uma forma para

que seu rendimento cognitivo seja maior e assim, seus resultados melhores (10,12). O questionário aponta que grande parte dos discentes obtiveram o seu objetivo, a melhora acadêmica é relatada por 95 deles, o que caracteriza quase 72% daqueles que já fizeram uso da substância.

Percebe-se também, que nessa instituição o uso de psicoestimulantes está mais relacionado com a realização de provas de grande valor acadêmico. O que pode estar relacionado também a grande pressão que esses estudantes têm em mostrarem bons resultados, e a insegurança de não conseguí-los (13).

Outro fato descrito é que ao longo do curso, a utilização dessas drogas aumenta. O corpo discente foi dividido em três grandes grupos: ciclo básico (do primeiro ao quarto período), ciclo clínico (do quinto ao oitavo período) e ciclo de internato (do nono ao décimo segundo período). O que se evidenciou é que quando mais tempo os estudantes permanecem no curso, maior é a porcentagem de uso entre eles. Praticamente o dobro, em proporção, do ciclo de internato ao ciclo básico. Acredita-se que isso ocorra pela maior extensão de conteúdo abordado nesses últimos anos (11).

Por fim, o questionário evidenciou que 47% daqueles alunos que não haviam feito uso desses medicamentos, já pensaram em realizar esse doping mental, visto a necessidade acadêmica.

É importante lembrar que o uso de psicoestimulantes de forma equivocada, e sem prescrição pode trazer grandes malefícios a saúde desses universitários (14). O consumo a longo prazo dessas drogas gera uma dependência física e psíquica, além de provocar insônia, quadros de ansiedade, que podem vir prejudicar o desenvolvimento acadêmicos desses discentes (15).

## **CONCLUSÃO**

O uso de psicoestimulantes, pelos estudantes de medicina vem aumentando em vários centros de ensino. Em meio aos alunos que responderam o questionário, pode-se observar o aumento no consumo dessas drogas. Se destacando o uso não prescrito dessas drogas, ou seja, a grande maioria dos consumidores não possuem diagnóstico de TDAH e não realiza nenhum acompanhamento médico. Os resultados mostram também o uso indiscriminado dessas drogas, já que parte significativa já fez uso mais de 10 vezes, tendo o relato de um caso onde consumo não-prescrito ultrapassou 200 tomadas.

Além disso, em quase metade daqueles estudantes que negaram o uso desses estimulantes, havia a intenção de usá-los.

Outro dado importante, é a prevalência de uso, onde ficou evidenciado que o consumo aumenta ao longo dos ciclos, sugerindo ainda mais a busca de um aperfeiçoamento cognitivo, já que ao longo dos anos a carga horária e conteúdo a ser abordado cresce.

Vale ressaltar que, para maioria, em sua própria percepção, a melhora acadêmica foi alcançada, justificando o uso frequente para se preparar para provas/testes.

As causas para o uso indevido dessas drogas também devem ser questionadas, de forma a distinguir os alunos que usam esses medicamentos como meio facilitador, por falta de organização com suas tarefas acadêmicas, daqueles que realmente necessitariam dessas substâncias, mas não apresentam o diagnóstico de TDAH ou acompanhamento médico.

Por isso, cada vez mais se torna necessário pesquisas nesse assunto, buscando projetos de intervenção e conscientização desses estudantes.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a Gisela Del Fava de Carvalho e a Gil de Carvalho pelas orientações quanto a elaboração de trabalhos científicos, quanto ao estímulo de realizar um trabalho de relevância em meu meio acadêmico e por serem meu exemplo de pesquisadores científicos

Também agradeço ao Professor Carlos Pereira Nunes por toda sua dedicação frente à coordenação de Trabalhos de Conclusão de Curso, e pessoalmente, por sempre se mostrar solícito a minhas dúvidas e resolutivo em suas orientações, buscando aperfeiçoar essa produção.

Ainda, agradeço ao Professor Flávio Morgado pelas observações pertinentes perante ao meu trabalho, visando um melhor aproveitamento dos dados coletados.

## **REFERÊNCIAS**

1. Santos HR, Carvalho TRF, Oliveira AD. O uso de psicoestimulante por estudantes no ensino superior: revisão sistemática sobre a prevalência do Metilfenidato no Brasil. Rev Acad Conecta FASF. 2016, v. 1, n. 1 (1) P.1-12. Acesso em: 09/11/2017 Disponível em: <<http://revista.fasf.edu.br/index.php/conecta/article/view/8/pdf>> .

2. Silva Júnior DS, Costa KS, Silva DS, Teles FDD, Marcolino MMV, Schneid JL. Prevalência do uso de metilfenidato entre acadêmicos de medicina do centro universitário UNIRG – Tocantins. Rev Cereus UnirG, set/dez.2016 v.8 n.3 P.172-188. Disponível em: <<http://www.bibliotekevirtual.org/revistas/UNIRG/CEREUS/v08n03/v08n03a11.pdf>>.
3. Pereira S, Costa A. Consumo de Psicoestimulantes no Meio Universitário – Aspectos Clínicos e Bioéticos. Psilogos - Rev Serv Psiq Hosp Prof. Dr Fernando Fonseca V. Junho 2016, 14 n.1 P.24-37. Disponível em: <<http://revistas.rcaap.pt/psilogos/article/viewFile/8883/8953>>.
4. Gloria-Garcés C, Vedana KGG. Reflexo do consumo de estimulantes no sistema nervoso central nos estudantes de enfermagem e medicina de uma universidade chilena. SMAD - Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas, Ribeirão Preto, v. 9, n. 2, p. 64-69, aug. 2013. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/smad/article/view/79657>>.
5. Silveira V, Oliveira R, Caixeta M, Andrade Bruno BP, Siqueira RGL, Santos GB. Uso de psicoestimulantes por acadêmicos de medicina de uma universidade do sul de Minas Gerais. Rev Un Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 13, n. 2, p. 186-192, 2015. Disponível em: <[http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/2391/pdf\\_369](http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/2391/pdf_369)>.
6. Ribeiro A, Figueira C, Afonso R. METILFENIDATO. Un Porto – Fac Farmácia, 9P. 2016. Disponível em: <<http://toxicologiaritalina.wixsite.com/ritalina/blank-5>>.
7. Cruz TCSC, Barreto Junior EP de S, Gama MLM, Maia LC de M, Melo Filho MJX de, Neto OM, Coutinho DM. Uso não-prescrito de metilfenidato entre estudantes de medicina da Universidade Federal da Bahia. Nonmedical use of methylphenidate among medical students from Universidade Federal da Bahia. Fac Med Bahia (FMB) da UFBA. Gaz. Méd. Bahia 2011;81:1(Jan-Jun):3-6. Disponível em: <<http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/1148/1082>>.
8. Cesar ELR, Wagner GA, Castaldelli-Maia JM, Silveira CM, Andrade AG de, Oliveira LG de. Uso prescrito de cloridrato de metilfenidato e correlatos entre estudantes universitários brasileiros. Prescribed use of methylphenidate hydrochloride and its correlates among Brazilian college students. Rev Psiquiatr. 2012;39(6):183-8. DISPONÍVEL EM: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v39n6/01.pdf>>.
9. Silva KN, Schustera RC. Uso indiscriminado de cloridrato de metilfenidato por acadêmicos do ensino superior. III salão de extensão. 5 Congresso De Pesquisa E Extensão da FSG - Centro Universitário da Serra Gaúcha; 2017; Caxias do Sul – RS.
10. LOUZÃ MR, MATTOS P. Questões atuais no tratamento farmacológico do TDAH em adultos com metilfenidato. Actual issues in the pharmacological treatment of ADHD in adults with methylphenidate. J. Bras. Psiquiatr. , 2007, 56, supl 1; P.53-56. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/7c06/ba070206950e39e48ea3808342f2c1dcc50b.pdf>>.
11. Carneiro SG, Salviano A, Prado T, Moura HC, Strapasson JF, Rabelo NF, Ribeiro TT, Jesus EC de. O uso não prescrito de metilfenidato entre acadêmicos de Medicina. The nonmedical use of methylphenidate among medical students. CADERNOS UniFOA ESPECIAL - Centro Universitário de Volta Redonda - Ano

VIII - Edição Especial - Maio/2013. P.53-59. Disponível em: <[http://web.unifoa.edu.br/cadernos/especiais/esp\\_saude\\_biologicas/especial\\_saude\\_biologia.pdf](http://web.unifoa.edu.br/cadernos/especiais/esp_saude_biologicas/especial_saude_biologia.pdf)>.

12. Barros D, Ortega F. Metilfenidato e aprimoramento cognitivo farmacológico: representações sociais de universitários. Methylphenidate and Pharmacological Cognitive Enhancement: social representations of university students. Saúde e Sociedade, June 2011, v. 20, n. 2, p. 350-362, Acesso em: 21/11/2017. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/sausoc/article/view/29796>>.

13. Pasquini N C. Uso de metilfenidato (MFD) por estudantes universitários com intuito de “turbinar” o cérebro. Biofar, Rev. Biol. Farm. Campina Grande/PB, junho/agosto 2013, v. 9, n. 2, p. 107-113. Disponível em: <[http://sites.uepb.edu.br/biofar/download/v9n2-2013/farm%C3%A1cia\\_e\\_farmacologia/USO%20DE%20METILFENIDO%20\\_MFD\\_%20POR%20ESTUDANTES%20UNIVERSIT%C3%81RIOS%20COM%20INTUITO%20DE%20%E2%80%9CTURBINAR%E2%80%9D%20O%20CEREBRO\\_1\\_.pdf](http://sites.uepb.edu.br/biofar/download/v9n2-2013/farm%C3%A1cia_e_farmacologia/USO%20DE%20METILFENIDO%20_MFD_%20POR%20ESTUDANTES%20UNIVERSIT%C3%81RIOS%20COM%20INTUITO%20DE%20%E2%80%9CTURBINAR%E2%80%9D%20O%20CEREBRO_1_.pdf)>

14. Pastura G, Mattos P. Efeitos colaterais do metilfenidato. Side effects of methylphenidate. Rev. Psiqu. Clín. 2004 v.31(2) P 100-104. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v31n2/a06v31n2.pdf>>.

15. Lage DC, Gonçalves DF, Gonçalves GO, Ruback OR, Motta PG da, Valadão AF. Uso de metilfenidato pela população acadêmica: revisão de literatura. Use of methylphenidate by academic population: literature review. Brazilian J Surg Clin. Research-BJSCR-, Mar - Mai 2015, V.10 n.3 P.31-39. Acesso em: 21/11/2017 Disponível em: <[https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150501\\_173303.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150501_173303.pdf)>

# AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DO TRATAMENTO DE QUELOIDES NO AMBULATÓRIO UNIFESO

## RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE TREATMENT OF KELOIDS IN THE UNIFESO AMBULATORY

---

*Mariana C Campos<sup>2</sup>; Luciana S Pombo<sup>1</sup>*

---

Descritores: Cicatrização; Queloides; Cirurgia Plástica.  
Keywords: Healing; Keloids; Plastic Surgery.<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A cicatrização é um complexo processo que forma um novo tecido, objetivando reparo de uma solução de continuidade. Acontece que em alguns casos essa cicatrização pode ocorrer de forma anormal gerando o que chamamos de quelóide, lesão esta que ocorre a partir de hiperproliferação de fibroblastos, com conseqüente acúmulo de matriz extracelular e especialmente pela excessiva formação de colágeno. Caracteristicamente trata-se de lesão dérmica elevada, brilhante, pruriginosa ou dolorosa que ultrapassa os limites da ferida original e invade a pele normal adjacente. Apresenta crescimento ao longo do tempo e não regride espontaneamente. Comumente evolui com recorrência após excisão. **Objetivos:** Estabelecer o perfil dos pacientes com queloides que buscaram tratamento no ambulatório do UNIFESO entre os anos de 2014 a 2016, e analisar a taxa de abandono e recidivas após tratamento. **Métodos:** A pesquisa aconteceu através de análise retrospectiva, de janeiro de 2014 a dezembro de 2016, com base na análise dos Prontuários do ambulatório de Cirurgia Plástica do UNIFESO. **Resultados:** Foram analisados todos os prontuários de atendimento pelo setor de Cirurgia Plástica do ambulatório UNIFESO, de 2014 à 2016, sendo identificados 42 pacientes classificados no CID-L910 - quelóide, e portanto, a amostra do estudo. **Conclusões:** A análise mostrou uma maior prevalência em adultos jovens do sexo feminino, brancos, com maior acometimento em lóbulo das orelhas por perfuração de brincos ou

---

<sup>1</sup> Professora do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

<sup>2</sup> Discente do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

piercing. A maioria dos pacientes abandonaram o tratamento proposto pelo ambulatório, o que corrobora com a dificuldade no tratamento dessa patologia, principalmente pelos métodos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde.

## **ABSTRACT**

**Background:** Healing is a complex process that forms a new tissue, aiming at repairing a solution of continuity. It turns out that in some cases this cicatrization can occur in an abnormal way generating what we call keloid, a lesion that occurs from hyperproliferation of fibroblasts, with consequent accumulation of extracellular matrix and especially by the excessive formation of collagen. Characteristically it is a high, bright, itchy or painful dermal lesion that goes beyond the limits of the original wound and invades adjacent normal skin. It shows growth over time and does not regress spontaneously. It commonly evolves with recurrence after excision. **Aims:** To establish the profile of patients with keloids who sought treatment in the UNIFESO outpatient clinic from 2014 to 2016, and to analyze the rate of abandonment and relapses after treatment. **Methods:** The research was conducted through a retrospective analysis, from January 2014 to December 2016, based on the analysis of the records of the outpatient surgery of Plastic Surgery of UNIFESO. **Results:** All medical records of the Plastic Surgery sector of the UNIFESO outpatient clinic from 2014 to 2016 were analyzed, and 42 patients classified as CID-L910-keloid were identified, and therefore, the study sample. **Conclusions:** The analysis showed a higher prevalence in young white female adults, with a greater involvement in the ear lobule by ear piercing or piercing. Most of the patients abandoned the treatment proposed by the outpatient clinic, which corroborates the difficulty in treating this pathology, mainly by the methods available through the Unified Health System.

## **INTRODUÇÃO**

O processo de cicatrização é tema amplamente discutido, estando entre os assuntos mais antigos nos relatos da literatura médica<sup>1</sup>. Compreende um mecanismo complexo, no qual o organismo através do equilíbrio entre as fases de degradação e síntese do colágeno formam um novo tecido, assim reparando soluções de continuidade que ocorrem na pele por diversas causas<sup>2</sup>. Para fins didáticos esse processo é dividido em três fases: inflamação, proliferação e maturação<sup>3</sup>. Em alguns casos esse equilíbrio não ocorre, desencadeando a

formação de cicatrizes de má qualidade, sendo queloides as mais conhecidas<sup>1,4,5</sup>.

As cicatrizes queloidianas ocorrem por hiperproliferação de fibroblastos, seguida de acúmulo de matriz extracelular principalmente pela formação excessiva de colágeno<sup>6</sup>. Por vezes restrita a derme cutânea, podendo se apresentar hiperpigmentada, brilhante, inestéticas, dolorosas, pruriginosas e ainda limitar os movimentos do membro afetado.<sup>7,8</sup> A maior característica dessas cicatrizes é ultrapassar os limites normais da ferida original, invadindo tecidos adjacentes, fazendo com que muitos autores as classifiquem como tumor benigno<sup>4,5</sup>.

Alguns estudos sugerem uma predisposição genética para o surgimento de cicatrizes queloidianas, além de um maior acometimento na raça negra, seguida pelos pardos e brancos. A ocorrência em albinos parece ser inexistente<sup>9,10</sup>. Mais comumente são encontrados em pacientes jovens, entre 10 a 30 anos<sup>11</sup>. Não há consenso sobre o acometimento entre os sexos, sendo possível encontrar estudos com relatos de não haver preferência entre eles e outros relatando a maior incidência entre as mulheres<sup>5</sup>. Suas causas são as mais diversas, desde apresentação espontânea, na raridade dos casos, e associação com a presença de lesões prévias na pele como trauma, queimaduras, infecções locais, feridas operatórias, acne, colocação de brincos, piercings, tatuagem, dentre outros<sup>3,6</sup>.

Por se tratar de uma afecção exclusiva dos seres humanos, que não regride espontaneamente e comumente evoluem para recorrência após excisão, as possibilidades terapêuticas para queloides ainda são diversas e complexas<sup>3</sup>. A exérese da lesão por muito tempo foi utilizada como monoterapia e hoje é sabido que para uma melhor resposta necessita-se das diversas modalidades terapêuticas, reduzindo as taxas de recidivas, que nesse caso estão entre 45 a 100% dos casos<sup>12</sup>. As possibilidades de associação ao tratamento cirúrgico incluem o uso de infiltrações locais de corticoide, placas de silicone ou betaterapia<sup>6</sup>.

As literaturas atuais citam como melhor opção a associação de cirurgia com betaterapia, realizada no período de 24 a 48 horas após o pós-operatório, reduzindo em até 10% as taxas de recidivas. Acontece que essa opção não está disponível na maioria dos locais de atendimento no Brasil<sup>4,5</sup>. Uma outra opção,

também considerada como de primeira linha, é a associação de cirurgia com infiltrações intralesionais de corticoides, com relatos de redução de até 50% de recidivas<sup>13</sup>. Outras possibilidades associadas ou não as técnicas de intervenção cirúrgicas podem ser usadas como interferon alfa, bleomicina, verapamil, tópicos como comoclobetasol e crioterapia<sup>14,15,16</sup>.

## **OBJETIVOS**

Primário: Analisar o perfil dos pacientes portadores de cicatrizes queiloideanas que procuraram atendimento no ambulatório de Cirurgia Plástica do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) entre 2014 e 2016.

Secundário: Identificar a prevalência da idade, sexo, raça, principais localizações do acometimento, causas de origem da lesão, abandono do tratamento e taxa de recidivas pós-operatória.

## **MÉTODOS**

Foram analisados todos os prontuários de atendimento pelo setor de Cirurgia Plástica do ambulatório UNIFESO, de 2014 à 2016, sendo identificados 42 pacientes classificados no CID-L910 - queiloide, com base na análise dos Prontuários do ambulatório de Cirurgia Plástica do UNIFESO.

Foi usado como critério de inclusão os prontuários datados em janeiro de 2014 a dezembro de 2016, cujo CID era relacionado ao de queloides, ou seja CID-L910, totalizando 42 pacientes.

A leitura de todos esses prontuários objetivou analisar: raça, sexo, idade, local de acometimento do queiloide, causa da lesão, abandono do tratamento e taxas de recidiva após exérese.

Foi feita pesquisa de artigos nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e Periódicos CAPES, em língua inglesa ou portuguesa, usando os seguintes descritores: cicatrização, queloides, cirurgia plástica, healing, keloids, plastic surgery, publicados entre os anos de 2005 à 2016. Além do uso dos livros Sabiston tratado de cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica moderna, Cirurgia plástica: os princípios e a atualidade e Guia de cirurgia plástica todos do acervo da biblioteca do UNIFESO.

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, pela Plataforma Brasil (CEEP/CAAE 79552517.0.0000.5247).

## RESULTADOS

Dos 42 prontuários selecionados, de acordo com o critério de seleção, com o objetivo de estabelecer o perfil epidemiológico e da terapêutica desses pacientes, foi possível observar um maior acometimento de lesões queloidenas em indivíduos do sexo feminino do que no sexo masculino, sendo 25 e 17, respectivamente, o número de pacientes analisados de cada sexo.



Gráfico 1 – Gráfico comparando a porcentagem de acometimento de lesões queloidenas por sexo. Ambulatório de Cirurgia Plástica do Centro Universitário Serra dos órgãos (UNIFESO). 2014-2016.

Em relação à etnia, a cor branca totalizou 22 pacientes, a cor parda 12 e 8 negros, dessa maneira os brancos representam a maior amostra nesse caso, representando 52% dos estudados.

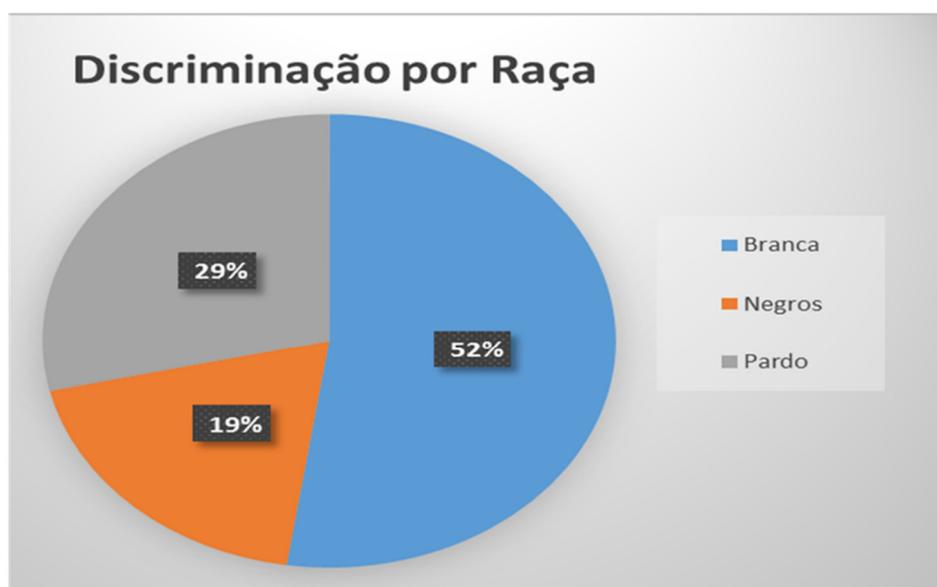


Gráfico 2 – Gráfico comparando a porcentagem de acometimento das lesões queloidenas por raça. Ambulatório de Cirurgia Plástica do Centro Universitário Serra dos órgãos (UNIFESO). 2014-2016.

A idade dos pacientes variou entre 17 a 81 anos, com média de 29,11 anos. Sendo a faixa etária mais acometida, a dos pacientes entre 20 e 30 anos, dos quais foram observados 16 pacientes. Os pacientes com idade entre 30 e 40 anos representam o grupo com o segundo maior número de acometimentos, 11 pacientes. Já os pacientes com menos de 20 anos foram representados por 8 pacientes, e por último as faixas etárias entre 40 e 50 anos, com 5 pacientes e os com mais de 50 anos com apenas 2 casos. Analisando esses dados é possível inferir que neste estudo adultos jovens representam o grupo que mais procuraram o ambulatório com queixa de queloides, somando sozinhos 64% dos pacientes.

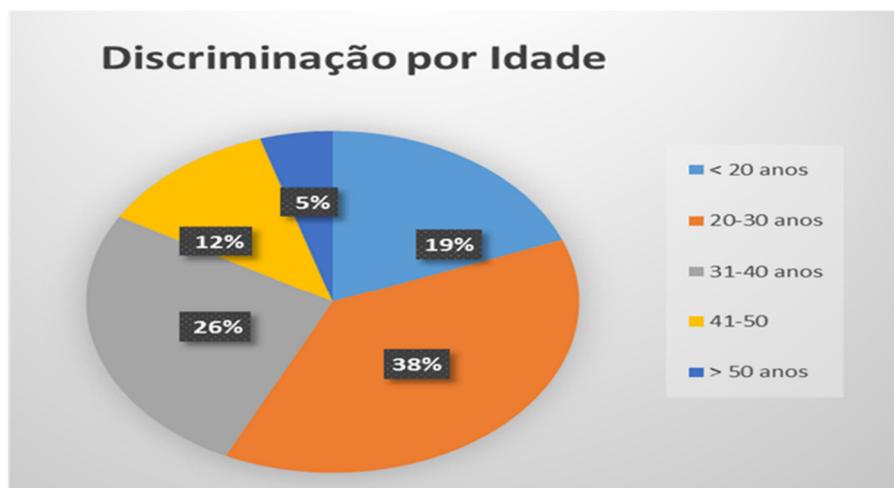


Gráfico 3 – Gráfico comparando a porcentagem de acometimento de lesões queloidianas por idade. Ambulatório de Cirurgia Plástica do Centro Universitário Serra dos órgãos (UNIFESO). 2014-2016.

Foi possível observar que a maioria dos pacientes apresentavam lesões nas orelhas, especificamente em lóbulos auriculares, seguida pela lesão nas hélices e representando 55% dos casos. Lesões torácicas foram observadas em 21%, principalmente na região pré-esternal. A região cervical corresponde a 14 % e outros diversos locais de aparecimento dessa patologia foram analisados em 10 % dos casos.

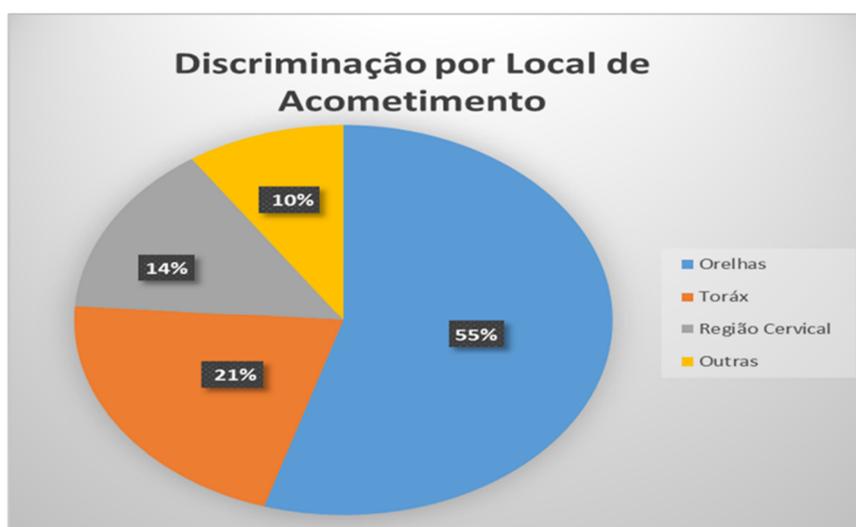


Gráfico 4 – Gráfico comparando a porcentagem de acometimento de lesões queloidianas por local de acometimento. Ambulatório de Cirurgia Plástica do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). 2014-2016.

Em alguns prontuários o fator desencadeante para o aparecimento do queleide não foi relatado (24%), já entre as causas mencionadas a perfuração por brincos ou piercings foi a principal, correspondendo a 38% dos casos. Os lóbulos e hélices das orelhas foram mais acometidos por lesões queloidianas por se tratar do local mais comumente utilizado para essa prática. As outras causas são: lesões causadas por cirurgias prévias (14%), causas espontâneas (7%), traumas (5%), acne (5%), lesão cortante (5%) e queimaduras (2%), aparecem nessa ordem decrescente de acometimento.

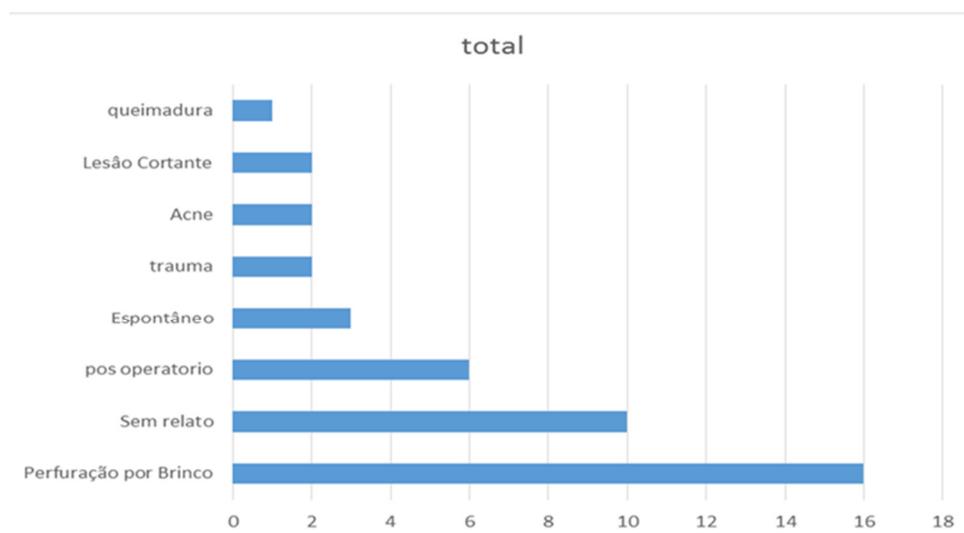


Gráfico 5 – Representação das diversas causas associadas ao aparecimento de queloides. Ambulatório de Cirurgia Plástica do Centro Universitário Serra dos Órgãos ( UNIFESO) 2014-2016.

O tratamento utilizado na unidade do estudo em questão, consiste em tratamento clínico, com cerca de 5 sessões de infiltração intralesional de corticoide (Triancil®) associada ao tratamento cirúrgico com exérese da lesão. Foi considerado como abandono de tratamento os pacientes que fizeram menos

de 5 sessões de infiltração ou fizeram a primeira consulta com orientações e prescrições necessárias e não procuraram a unidade nas datas marcadas para as próximas ou primeira infiltração. Dessa maneira, observamos que 9 pacientes não procuraram a unidade para completar as infiltrações e 16 compareceram apenas a primeira consulta. Dos 17 pacientes que não abandonaram o atendimento para tratamento, 12 foram submetidos à 5 sessões de infiltrações associada à cirurgia. Dentre eles 2 necessitaram de novas infiltrações pós-operatória e segundo tempo cirúrgico e 3 foram encaminhados a secretaria de saúde com pedido de beta-terapia. Tendo em vista que não apresentaram bons resultados pós infiltrações, somado à cirurgias prévias realizadas em outros serviços e também sem bons resultados.

Dos 14 pacientes que fizeram cirurgia no intervalo de tempo observado na pesquisa, 5 voltaram a se consultar por recidiva da lesão, sendo 2 destes submetidos a continuação terapêutica como já relatado. Os outros 9 pacientes procuraram a unidade para receber os cuidados do pós-operatório, evoluindo bem e diante do esperado, houve regressão do queloide e de seus sintomas.

## **DISCUSSÃO**

É possível observar maior acometimento no sexo feminino (60%), concordando com as estatísticas disponíveis na literatura, mesmo que em algumas outras referências seja possível evidenciar uma ausência de consenso em relação a essa prevalência<sup>5</sup>. Em relação a etnia, houve divergência. Na literatura observamos maior acometimento na raça negra<sup>9,10</sup> e no estudo em questão, esteve presente como a menos incidente. O maior acometimento ocorreu em brancos (52%), seguidos pelos pardos (29%) finalizado pelos negros (19%).

Os relatos bibliográficos concordam em relação ao acometimento por faixa etária, sendo a mais comumente acometida entre os 10 a 30 anos<sup>11</sup>. O presente estudo separou os acometimentos em menores de 20 anos (19%), 20-30 anos (38%), 31-40 anos (26%), 41-50 (12%) e maiores que 50 anos (5%). Sendo mais evidente o acometimento nos adultos jovens (64%),

Diversos foram os mecanismos apresentados como causadores das lesões, exatamente como é relatado<sup>3</sup>, nas literaturas. As perfurações por brinco (38%) estiveram em destaque como principal causa, gerando incômodo estético muito significativo. Em alguns casos associa-se a queixa de prurido, fazendo

com que os pacientes buscassem a unidade em busca de terapêutica. Associado a causa das lesões, é possível imaginar que o local de maior acometimento de queloides nesses pacientes seria as orelhas, especificamente os lóbulos, visto que, é o lugar mais comumente usado para a prática de colocação de brincos. Foi observado que 55% dos acometimento ocorreram nas orelhas, principalmente na região dos lóbulos.

Outro dado pertencente aos objetivos primários desse trabalho, foi a taxa de abandono do tratamento pelos pacientes. Os tratamentos atualmente disponíveis para lesões queloidianas ainda são complexos, e muitas vezes com uma taxa alta de recidivas<sup>3</sup>, sendo necessário realizar orientações quanto a necessidade de múltiplas consultas periódicas. São necessárias sessões de infiltrações intralesionais de corticoides antes da exérese da lesão, pois monoterapia cirúrgica, apresenta taxas de recidiva ainda maior que terapias feitas com associação de infiltrações e cirurgia<sup>12</sup>. Contudo a chance de recidiva continua existindo, e o aspecto estético desejado pelo paciente ao fim do tratamento pode não ser alcançado. Dessa maneira, muitos pacientes se sentem desencorajados a realizar todas as etapas terapêuticas, abandonando o tratamento antes de ter resposta satisfatória das infiltrações ou nem se quer voltar para novas consultas após a prescrição do Triancil®. Farmáco, cujo princípio ativo é a triancinolona hexacetonida, um corticoide com ação anti-inflamatória. Esse estudo evidenciou uma taxa de 59,5% de abandono do tratamento, sugerindo o que já era esperado quanto a necessidade de um tratamento mais eficaz e imediato, mesmo sendo considerado como de primeira linha<sup>13</sup>, a terapêutica disponível pelo SUS no UNIFESO.

Devido à alta taxa de abandono, o objetivo de analisar as taxas de recidiva pós operatórias ficou restrito, visto que menos de 50% dos pacientes foram submetidos a exérese, pelo serviço em questão. Apenas em prontuário de 5 pacientes foi evidenciado o relato de recidiva, sendo 2 deles submetidos a novo tempo terapêutico, dessa vez com melhor resultado. Dessa maneira, quando o paciente é submetido, sem abandono, a todas as etapas terapêuticas é possível uma boa resposta e uma regressão do queleide.



Figura 5 – Paciente masculino, 17 anos, com quelóide em hélice de orelha esquerda após perfuração por brinco há cerca de 3 anos, procurou o ambulatório com queixa estética. Foi submetido a 5 sessões de infiltrações de corticoide e exérese da lesão. Figura comparando o antes e depois da cirurgia do paciente. Ambulatório de Cirurgia Plástica do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). 2014-2016

Na revisão da literatura atual, o método considerado como de melhor resposta para tratamento de queloides é a associação de cirurgia com betaterapia<sup>4,5</sup>, infelizmente esse tratamento ainda não está disponível na maioria das unidades que presta atendimento pelo SUS no país. Os 3 pacientes referenciados para a secretaria de saúde do Município de Teresópolis, por outros motivos, que não o abandono, não realizaram as sessões de betaterapia, o que limita o prognóstico do quadro.

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo, estabeleceu que o perfil dos pacientes atendimentos no ambulatório de Cirurgia Plástica do UNIFESO de 2014 à 2016, é de mulheres brancas, na faixa etária de 20-30 anos, com acometimento principalmente em lóbulos auriculares por perfuração de brincos e piercings. Esses pacientes apresentam uma tendência a abandonar o tratamento proposto, que mesmo sendo considerado de primeira escolha, ainda não é o ideal no tratamento de queloides, mas se realizado sem interrupções pode ter seu objetivo alcançado, com boa resposta estética e funcional.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a equipe do Ambulatório Unifeso pela contribuição na coleta dos dados para esse estudo, e ao Professor Flávio Morgado e sua equipe por contribuírem nas construções dos gráficos apresentados.

## REFERÊNCIAS

1. Townsend CM. Sabiston tratado de cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica moderna. 19. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2015.
2. Colucci NRS, Franco T. Uso do Sulfato de Bleomicina no Tratamento de Cicatrizes Queloidianas. Rev. Soe. Bras. Cir. Plást. 2003; 18(11.2): 61-74.
3. Blanco AV. Análise de 86 casos de queloides e cicatrizes hipertróficas atendidos no Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani De São Thiago. Monografia - Conclusão do Curso De Graduação em Medicina. Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis, 2004.
4. Ferreira CM, D'assumpção EA. Cicatrizes Hipertróficas E Queloides. Rev. Soc. Bras. Cir. Plást. 2006; 21(1): 40-8.
5. Hochman B, Local RF, Oliveira LQR, Ferreira LM. Disfunções cicatriciais hiperproliferativas - Queloides. Rev. Estima 2005; 2(4): p.33-39.
6. Fernandes WS, Ferreira RCA. Queloides: Uma Revisão dos Tratamentos Atualmente Disponíveis. Rev. Bras. Ciênc. Saúde. 2014; 18(2): 181-186.
7. Mélega JM. Cirurgia plástica: os princípios e a atualidade. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. Recurso online.
8. Tavares GT, Oliveira FO, Moraes RA, Batista TS. Bleomicina para queloides rebelde e gigante – nova opção de tratamento. Surg Cosmet Dermatol 2011; 3(3): 246-8.
9. Wolwacz A, César EO, Ciuffo MR, Wolwacz Júnior I, Kuyven CR, Deos MF. Opções Terapêuticas nas Cicatrizes Queloidianas. Rev. Soc. Bras. Cir. Plást. 2005; 15(1): 15-24.
10. Batista de Oliveira Júnior. Estudo Comparativo entre o Tratamento Radioterápico com Elétrons e Beta terapia após Cirurgia de Queloides. Dissertação de Pós-Graduação em Cirurgia – Área de Agressão, Reparação, Regeneração e Transplantes de Tecidos e Órgãos. - UNESP - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2007.
11. Placik OJ, Lewis VL. Immunologic associations of keloids. Surg Gynecol Obstet. 2005; 175(2): 185-93.
12. Schor N, Ferreira LM. Guia de cirurgia plástica. Barueri: Manole, 2007.
13. Cha HW, Jung HJ, Lim HJ, Lee S, Kim DW, Lee WJ. The Efficacy of Complete Surgical Excision of Keloid and Piercing Sinus Tract on Earlobe Keloid. Ann Dermatol. 2013; 25 (3): 370-73.
14. Contin LA, Bastazini Junior I, Alves CJM, Nassif PW, Nascimento DC. Queloides em orelhas: seguimento de 41 pacientes submetidos à cirurgia e infiltração com corticosteróides. Surg Cosmet Dermatol 2011; 3(2): 109-11.
15. Kelly AP. Medical and surgical therapies for keloids. Dermatol Ther. 2004;

17(2): 212-8.

16. Aköz T, Gideroglu K, Akan M. Combination of Different Techniques for the Treatment of Earlobe Keloids. *Aesth Plast Surg.* 2006; 26(3): 184-88.

# BENZODIAZEPÍNICOS: SEU USO PELOS MÉDICOS RESIDENTES DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS

*BENZODIAZEPÍNICOS: ITS USE BY RESIDENT PHYSICIANS OF  
THE TERESOPOLIS CLINICS HOSPITAL*

---

*Mayara de L. Bueno<sup>1</sup>; Daniel P. Hernandez<sup>2</sup>; Fernanda Centurião<sup>3</sup>*

---

Descritores: benzodiazepínicos, tolerância, dependência, residência médica  
Keywords: benzodiazepínicos, tolerance, dependency, medical residency

## RESUMO

**Introdução:** A residência é a principal modalidade de pós-graduação na área médica, tornando-se nos dias de hoje, a melhor maneira para se adquirir o aperfeiçoamento necessário para o exercício médico. Tendo em vista os fatores estressantes que esta impõe, muitos residentes buscam apoio no uso de substâncias psicotrópicas, como benzodiazepínicos, álcool e drogas ilícitas.

**Objetivos:** quantificar e definir um perfil estatístico dos médicos residentes do HCTCO que utilizam benzodiazepínicos. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo quantitativo com delineamento correlacional e descritivo, no qual foi aplicado um questionário individual para levantamento dos dados necessários para a caracterização demográfica dos residentes envolvidos neste estudo.

**Resultados:** Vinte e quatro residentes (61,53%) responderam ao questionário. A maioria era do sexo feminino (58,33%), solteiros (83,33%) e com média de idade de 28,25 anos. A porcentagem que relatou usar benzodiazepínicos foi de 8,33%, sendo 100% do sexo feminino. Além disso, todos alegaram fazer uso da medicação por indicação de especialista e com a finalidade de reduzir os sintomas de ansiedade.

**Discussão:** Apesar dos estudos sobre benzodiazepínicos especificamente em residentes serem escassos, percebeu-se que os resultados encontrados são semelhantes aos de outras pesquisas.

**Conclusão:** Percebeu-se que a porcentagem de médicos residentes que fazem uso de medicamentos controlados não é tão expressiva. No entanto, os temas relacionados à saúde mental devem ser abordados nesse grupo populacional,

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

<sup>2</sup> Professor Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

<sup>3</sup> Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

visto que esses indivíduos estão sujeitos a situações de estresse e grande carga horária de trabalho.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Medical residency is the main modality of medical graduate, becoming the best way to acquire the necessary improvement in the medical field these days. Given the stressors it imposes, many residents seek support in the use of psychotropic substances such as benzodiazepines, alcohol and illicit drugs. **Objectives:** To quantify and define a statistical profile of HCTCO resident physicians who use benzodiazepines. **Materials and methods:** This is a quantitative study with a descriptive and correlational design, in which an individual questionnaire was applied to collect the necessary data for the demographic characterization of the residents involved in this study. **Results:** Twenty-four residents (61.53%) answered the questionnaire. The majority were female (58.33%), unmarried (83.33%) and with an average age of 28.25 years. The percentage who reported using benzodiazepines was 8.33%, being 100% female. In addition, everyone claimed to use the medication as a specialist and to reduce the symptoms of anxiety. **Discussion:** Although studies on benzodiazepines specifically on residents are scarce, it has been found that the results found are similar to those of other studies. **Conclusion:** It was noticed that the percentage of resident physicians who use controlled drugs is not as expressive. However, issues related to mental health should be addressed in this population group, since these individuals are subject to stress and high workload.

## **INTRODUÇÃO**

A residência médica é uma modalidade de especialização, sendo considerada nos dias de hoje, a melhor forma para aperfeiçoamento médico em determinada área. Foi implementada pela primeira vez em 1880, em um hospital dos Estados Unidos. A partir daí, difundiu-se pelos diversos países, tornando-se o principal modelo de pós-graduação médica. No Brasil, sua regulamentação ocorreu apenas em 1977, devido à crescente valorização da especialização médica e o acirramento do mercado de trabalho<sup>1</sup>.

Nos dias de hoje, a residência médica é um período de treinamento profissional, no qual o residente passa por uma intensa rotina de estresse. Este deve aprender a enfrentar diversas situações adversas, que incluem sentimentos

de vulnerabilidade, controle do anseio entre o desejo de cuidar e o desejo de curar, controle do sentimento de fracasso, além de praticar o exercício de gestão pessoal, administrando os limites de sua identidade pessoal e profissional<sup>1</sup>. Aach<sup>2</sup> classificou o estresse do período da residência médica em três categorias: estresse profissional, relacionado ao desafio de ser médico e lidar com todas as dificuldades referentes à profissão, como adquirir novos conhecimentos, planejar a carreira e a vida financeira; estresse situacional, relacionado às consequências advindas do próprio programa de residência, como privação de sono, excessiva carga horária, problemas com a qualidade de ensino e o ambiente profissional, além dos muitos pacientes difíceis e desafiadores e, por fim, o estresse pessoal, aquele inerente às características do próprio indivíduo, como sexo, aspectos da personalidade e precedentes psicológicos: maior predisposição à privação do sono, maior dificuldade em lidar com situações adversas em caráter emergencial, predisposição à ansiedade, depressão e outros transtornos psiquiátricos. Além disso a situação socioeconômica, problemas familiares e eventos de vida compõem este eixo de estresse. Essas três categorias de estresse, são dinâmicas e normalmente se superpõem<sup>2</sup>.

Devido a todos os fatores descritos acima, surgem distúrbios comportamentais nos residentes, que são classificados em quatro grupos: comportamentos aditivos (abuso de álcool/drogas); sofrimento nas relações interpessoais (ruptura de relações afetivas); manifestações psicopatológicas (ansiedade, depressão e até mesmo, suicídio) e disfunção profissional (insatisfação no trabalho, excesso ou falta de confiança, ceticismo)<sup>1</sup>. Visto o surgimento de todos esses distúrbios, que interferem diretamente no cotidiano dos médicos residentes e envolvem tanto o âmbito profissional, como o pessoal, muitos vêm se apoiando no uso de substâncias psicotrópicas, como benzodiazepínicos, álcool e drogas ilícitas. A maioria afirma que já fez uso de tais substâncias sem prescrição médica, feita por um especialista, ou acompanhamento adequado, especialmente quando relacionados ao uso de benzodiazepínicos<sup>3</sup>.

Além disso, órgãos internacionais, como a OMS (Organização Mundial da Saúde), também têm alertado sobre o uso indiscriminado e o insuficiente controle de medicamentos psicotrópicos nos países em desenvolvimento. No Brasil, esse alerta foi reforçado por estudos das décadas de 80 e 90 que mostraram uma

grave realidade relacionada ao uso de benzodiazepínicos<sup>4</sup>.

Devido às suas propriedades farmacológicas, os benzodiazepínicos são utilizados como sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, relaxantes musculares, anticonvulsivantes e coadjuvantes anestésicos. Seu mecanismo de ação se dá através da abertura dos canais iônicos de cloreto, gerando uma hiperpolarização neuronal, explicando assim seu efeito inibitório. Por sua ação nos receptores GABA, essas drogas tornam-se um risco quando associadas a outras substâncias GABAérgicas, como o álcool, tendo seus efeitos amplificados, o que diminui a atividade do SNC, podendo causar acentuado comprometimento das funções psíquicas e diminuição da atividade do sistema cardiovascular e respiratório<sup>5</sup>

O fato dos benzodiazepínicos possuírem uma elevada eficácia terapêutica, além da segurança, propiciou uma rápida aderência pela classe médica e passaram a ser usados de forma indevida ou abusiva. Os indivíduos que abusam de benzodiazepínicos, geralmente o fazem para lidar com as reações ao estresse e com a expectativa de ajudá-los a resolver os seus próprios problemas, caso comum entre estudantes universitários que buscam no uso indiscriminado de ansiolíticos uma forma de melhor tolerar a época de provas e avaliações<sup>6</sup>.

## **OBJETIVOS**

Traçar o perfil do residente do HCTCO que faz uso de benzodiazepínicos; apontar o fator desencadeador para o início do uso de benzodiazepínico; identificar se o uso de benzodiazepínicos é feito sob prescrição e acompanhamento médico, além de reconhecer o tempo de uso da substância.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo quantitativo com delineamento correlacional e descritivo. Para efeito de pesquisa e publicação dos resultados, conforme determina a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, todos os participantes deste estudo assinaram, livremente, o termo de consentimento livre e esclarecido para obtenção e registro dos dados avaliados. Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos via Plataforma Brasil (número do parecer: 1.568.283). Este estudo foi realizado por estudante do curso de Medicina do Centro Universitário

Serra dos Órgãos. Para a coleta dos dados, foi utilizado um questionário individual (segue abaixo) para levantamento das informações e caracterização demográfica dos residentes envolvidos neste estudo. Após a coleta das informações, estas foram analisadas para que os resultados pertinentes à esta pesquisa fossem obtidos.

**QUESTIONÁRIO:**

- 1) Sexo:  M       F
- 2) Idade: \_\_\_\_\_ anos completos.
- 3) Estado Civil: \_\_\_\_\_.
- 4) Natural da cidade de \_\_\_\_\_ - Estado: \_\_\_\_\_.
- 5) Mora longe de sua família?  Não       Sim
- 6) Onde mora?
  - Com os pais
  - Casa/apto Alugado
  - Quarto alugado
  - Casa/apto próprio
- 7) Com quem mora?
  - Pais
  - Irmãos
  - Outros familiares
  - Companheiro(a)
  - Colegas/amigos
  - Outro – especifique: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_.
- 8) No caso de não morar com familiares, com que frequência costuma visitá-los?
  - Todos os fins de semana
  - Quinzenalmente
  - Uma vez por mês
  - Nas férias
  - Em outro período – especifique: \_\_\_\_\_.

9) Cursa residência médica na especialidade de

\_\_\_\_\_.

10) Está em qual ano da residência médica?

\_\_\_\_\_.

11) Cumpre, em média, quantas horas de atividades da residência por semana?

\_\_\_\_\_.

12) Realiza plantões fora da residência médica?

Não.

Sim - Quantas horas por semana? \_\_\_\_\_.

13) Qual o grau de instrução de seus pais?

Categoria:	ai	ãe
a) Curso superior completo ou equivalente.		
b) Instrução secundária completa, técnica superior ou universitária incompleta.		
c) Instrução secundária ou equivalente incompleta.		
d) Instrução primária completa ou ensino preparatório.		
e) Instrução primária incompleta ou analfabeto.		

14) Toma algum tipo de medicamento?

Não

Sim -

Qual(is) \_\_\_\_\_.

Com que frequência?

\_\_\_\_\_.

15) Utiliza algum Benzodiazepínico?

Não

Sim - Qual(is)?

\_\_\_\_\_.

15.1) Faz uso por indicação médica?  Sim  Não

Qual especialidade?

- Psiquiatra
  - Neurologista
  - Outro – especifique:
- 

15.2) Qual é a indicação terapêutica?

- Sedativo
- Hipnótico
- Ansiolítico
- Relaxante muscular
- Anticonvulsivante
- Não sabe

15.3) Há quanto tempo utiliza o benzodiazepínico?

- < 6m
- 6m-1a
- 1a-2a
- 2a-3a
- 3a-4a
- 4a-5a
- > 5a

16) Faz uso concomitante de álcool ao uso do benzodiazepínico?

- Não
- Sim

17) Já utilizou drogas ilícitas?

- Não
- Sim

## RESULTADOS

O questionário foi aplicado em 24 médicos residentes do HCTCO, totalizando 61,53% dos pós-graduandos. Destes 24, dez são do sexo masculino (41,66%) e 14 do sexo feminino (58,33%). A idade variou de 24 a 36 anos, sendo a média de idade de 28,5 anos. A grande maioria era de solteiros (83,33%), enquanto quatro indivíduos se declararam casados (16,66%). Em relação à especialidade, três são do serviço de Ortopedia e Traumatologia (12,5%), três

de Ginecologia e Obstetrícia (12,5%), quatro de Anestesiologia (16,66%), quatro de Clínica Médica (16,66%), quatro de Pediatria (16,66%) e seis de Cirurgia Geral (25%).

Em relação ao ano de residência, 12 estão cursando o primeiro ano (50%), 11 o segundo ano (45,83%) e um o terceiro ano (4,166%). Ao serem questionados sobre a carga horária semanal, observou-se que esta variou de 48h a 100h, com média de aproximadamente 62 horas. A menor carga horária relatada foi no serviço de Clínica Médica (48h), enquanto a maior foi observada no serviço de Cirurgia Geral (100h). Questionados se estes pós-graduandos realizam plantões fora da residência, 21 deles relataram que sim (87,5%), enquanto três disseram que não (12,5%). Sobre a carga horária desses plantões, esta variou de 6h (relatada por residente de Pediatria) a 60h (relatada por residente de Anestesiologia), sendo que a maioria dedica de 12-24h a plantões fora da residência.

Com relação à moradia, 19 (79,16%) dos entrevistados referem morar em casa/apartamento alugado, quatro (16,66%) na residência dos pais e um (4,16%) em casa/apartamento próprio. A maior parte reside com o companheiro (a) (45,83%), 20,83% moram sozinhos, 16,66% com os colegas/amigos e 16,66% com os pais. Sobre a proximidade com o núcleo familiar, cinco (20,83%) residem em Teresópolis, com os pais, e 19 (79,16%) moram distantes da família. Destes 79,16%, todos visitam os familiares em determinado período do ano, sendo a frequência apresentada no gráfico 1.

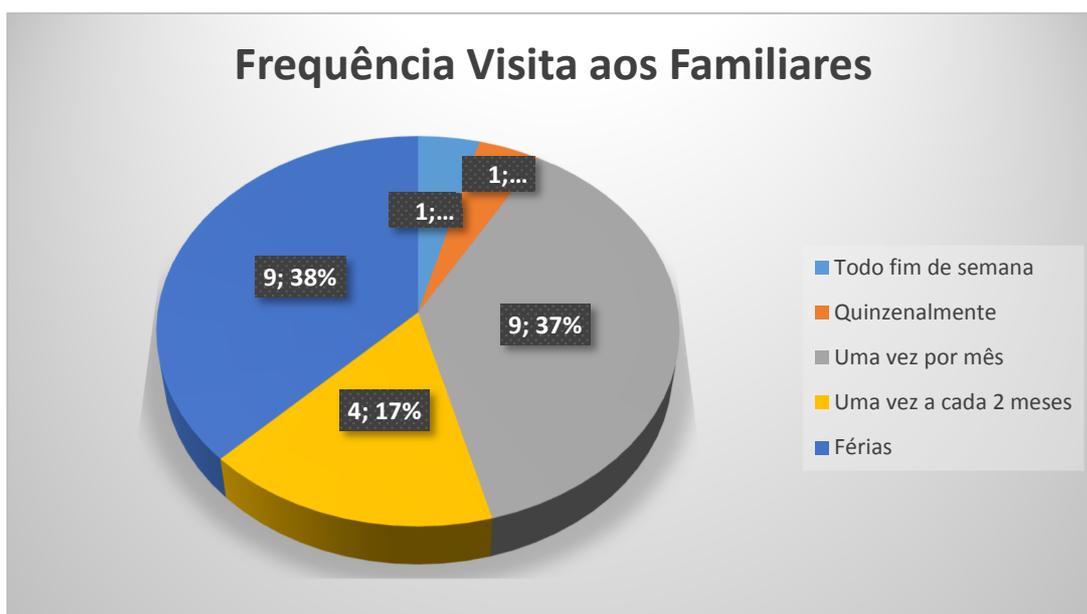


Gráfico 1 – Frequência de Visita aos Familiares

Uma das perguntas do questionário utilizado no estudo era sobre o grau de instrução dos pais destes indivíduos, as repostas podem ser observadas nas tabelas 1 e 2.

<b>Categoria</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Curso superior completo	10	41,66%
Instrução secundária completa, técnica superior ou universitária incompleta	11	45,83%
Instrução secundária ou equivalente incompleta	1	4,16%
Instrução primária completa ou ensino preparatório	1	4,16%
Instrução primária incompleta ou analfabeto	1	4,16%

Tabela 1- Grau de Instrução dos Pais

<b>Categoria</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Curso superior completo	11	45,83%
Instrução secundária completa, técnica superior ou universitária incompleta	8	33,33%
Instrução secundária ou equivalente incompleta	2	8,33%
Instrução primária completa ou ensino preparatório	1	4,16%
Instrução primária incompleta ou analfabeto	2	4,16%

Tabela 2- Grau de Instrução das Mães

Ao serem questionados sobre o uso de drogas ilícitas, nove (37,5%) entrevistados dizem já ter utilizado, enquanto 15 (62,5%) negam o uso. Com relação ao uso de medicamentos, 25% dos entrevistados dizem tomar algum tipo de medicamento e 75% negam o uso. Os medicamentos relatados na pesquisa estão descritos na tabela 3.

<b>Medicamentos</b>	<b>Especialidade</b>
Ritalina	Ortopedia
Analgésico para enxaqueca	Pediatria
Fluoxetina	Pediatria
Fluoxetina	Cirurgia Geral
Sertralina	Cirurgia Geral
Anticoncepcional	Cirurgia Geral
Vitamina D	Clínica Médica

Tabela 3 – Medicamentos não-benzodiazepínicos utilizados pelos Residentes

O questionário tinha, como objetivo principal, identificar o número de médicos residentes que fazem uso de benzodiazepínicos, além de questionar sobre indicação terapêutica, tempo de uso do medicamento e a utilização destes concomitantemente ao uso de álcool. Os dados obtidos sobre essa questão podem ser observados na tabela 4.

<b>Especialidade</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Indicação Terapêutica</b>	<b>Tempo de Uso</b>	<b>Uso Concomitante ao Álcool</b>
Clínica Médica	Alprazolam	Ansiolítico/ Prescrito por neurologista	Dois a três anos	Não
Pediatria	Clonazepam	Ansiolítico/ Prescrito por psiquiatra	Seis meses a um ano	Não

Tabela 4 – Uso de Benzodiazepínicos: Especialidade/ Medicamento/ Indicação Terapêutica/ Uso Concomitante ao Álcool

## **DISCUSSÃO**

Percebeu-se, durante a elaboração deste estudo, que há poucos dados na literatura sobre o uso de benzodiazepínicos por médicos residentes. A maioria dos estudos aborda o uso de drogas em estudantes de medicina ou em especialidades médicas específicas, como Anestesiologia e Medicina de Família. Outro aspecto importante, abordado em muitos estudos, é sobre a ocorrência de distúrbios do sono e transtornos do humor, os quais podem gerar consequências prejudiciais à saúde física e psíquica destes indivíduos, como a Síndrome de Burnout, definida como um quadro de exaustão emocional, despersonalização e reduzida realização profissional<sup>7</sup>.

O presente estudo não demonstra diferença importante de gênero entre os residentes que responderam ao questionário, porém 58,33% dos entrevistados eram do sexo feminino. Entretanto, outros autores observaram um maior percentual de entrevistados do sexo masculino em seus estudos<sup>8</sup>. Esta nova característica pode estar relacionada à maior inserção das mulheres no mercado de trabalho, fator identificado por muitos autores, como publicado na Demografia Médica no Brasil, a qual revela que em 2014, as mulheres médicas

representaram 42,5% entre aproximadamente 400 mil profissionais registrados no Brasil<sup>9</sup>.

Quanto à idade, Macedo<sup>10</sup> identificou uma média de idade de 26 anos em médicos residentes da UNIFESP, semelhante a este estudo, que foi de 28,25 anos. Com relação ao estado civil, Lima<sup>11</sup> encontrou uma prevalência de solteiros (84,69%), o que corrobora com o que foi apresentado neste trabalho, em que a proporção foi de 83,33% de solteiros para 16,66% de casados. Este fato pode estar relacionado à dificuldade do médico residente em lidar com suas obrigações e seu novo estilo de vida, visto que este deve praticar o exercício da gestão profissional, o que pode gerar uma sobrecarga de estresse, influenciando nas escolhas de sua vida pessoal<sup>12</sup>.

Com relação ao ano de residência, evidenciou-se uma maior proporção de questionários respondidos por residentes do primeiro ano (50%), enquanto a proporção de residentes do segundo e terceiro ano foi de 45,83% e 4,16%, respectivamente. Esse fato foi observado por outros autores, como Souza<sup>12</sup>.

Outra análise importante é sobre o vínculo familiar destes indivíduos. Observa-se nos resultados apresentados que 79,16% dos médicos residentes moram longe do núcleo familiar, sendo que 100% relata visitar os familiares em algum período do ano. Este fato, segundo estudo publicado pela Universidade de São Paulo (USP), pode gerar vivências de ansiedade e o surgimento de dor psíquica. Porém, o mesmo trabalho revela que, apesar da distância da família poder suscitar um período de crise, foi evidenciado que esse distanciamento não foi motivo para procura do Grupo de Assistência Psicológica ao Aluno (GRAPAL) na Faculdade de Medicina da USP<sup>12</sup>. Outro aspecto relevante do presente estudo é a análise sobre o grau de instrução dos pais. É interessante observar que 41,66% dos pais têm formação universitária, enquanto nas mães esse número foi de 45,83%. Verifica-se, como dito anteriormente, uma maior inserção das mulheres nas universidades e mercado de trabalho, visto que, em 1999, Correa<sup>13</sup> encontrou que 63% dos pais tinham curso superior, enquanto nas mães a porcentagem era de 43%.

Os residentes também foram questionados sobre a carga horária semanal de suas atividades, que variou de 48 a 100 horas, sendo a média de aproximadamente 62 horas. No entanto, verificou-se uma discrepância nos dados apresentados por diferentes especialidades, visto que a residência de

Clínica Médica relata a menor carga horária (48h) e a de Clínica Cirúrgica a maior (100h). Além das atividades da residência médica, muitos residentes também dedicam seu tempo à plantões extras para que assim possam adquirir uma renda adicional. Observou-se, no presente estudo, que 87,5% dos entrevistados se dedicam a plantões fora da residência. Essas longas jornadas de trabalho podem gerar privação do sono e distúrbio do ciclo vigília-sono, os quais desencadeiam sintomas psicossomáticos, como fadiga mental e generalizada, irritabilidade, entre outros sintomas<sup>14</sup>.

Outro resultado a ser analisado é sobre o uso de medicamentos no grupo estudado. Foi observado que 25% dos entrevistados utilizam algum medicamento e, entre os citados, estão: metilfenidato, anticoncepcionais, vitamina D, benzodiazepínicos e antidepressivos. Este último foi relatado por 12,5% dos residentes, sendo 100% destes do sexo feminino. Além disso, 66,66% dessas mulheres pertenciam ao serviço de Cirurgia Geral, que apresentou maior carga horária. Esse fato concorda com o estudo de Souza<sup>12</sup>, o qual identificou que as mulheres costumam aceitar mais facilmente a necessidade de procurar apoio psicológico. Além disso, muitos autores afirmam que a prevalência de transtornos depressivos e de ansiedade é maior na população feminina<sup>12</sup>.

Com relação ao uso de benzodiazepínicos, identificou-se que 8,33% dos que responderam o questionário fazem uso dessa classe terapêutica, sendo que 100% destes eram do sexo feminino e da área Clínica (Clínica Médica e Pediatria), a qual relatou menores cargas horárias. Os estudos relacionados ao uso dessa substância, especificamente em médicos residentes, ainda são escassos. Bell<sup>15</sup> observou em seu trabalho que de dez residentes de Medicina de Família, apenas um relatou o uso de benzodiazepínicos, o que corrobora com o resultado apresentado neste estudo. Comparado com outros artigos que avaliaram o uso de drogas em estudantes de medicina, esse resultado apresentado não se altera consideravelmente. Correa<sup>13</sup> percebeu que o uso de benzodiazepínicos por alunos de medicina da UNESP foi de 14%, quando questionados se utilizaram alguma vez na vida e de apenas 3%, quando questionados se utilizaram a substância nos últimos 30 dias, o que demonstra uma semelhança desse aspecto entre estudos que observaram estudantes de medicina e médicos residentes. É importante evidenciar que dos 8,33% que declararam usar benzodiazepínicos, houve 100% de alegação de que o

medicamento foi prescrito por médico especialista: psiquiatra ou neurologista. Verificou-se, também, que a principal indicação terapêutica para o uso foi como ansiolítico, e que o tempo de uso variou de seis meses a três anos. Uma porcentagem maior de uso dessa substância foi observada por Hughes<sup>16</sup> nos residentes de Psiquiatria: 50% dos residentes relataram o uso. Porém, não há como analisar esses dados com o presente estudo, visto que não há a especialidade de Psiquiatria no serviço estudado.

Quanto ao uso de drogas, 37,5% declararam já ter utilizado drogas ilícitas, o que pode gerar controvérsias com outros estudos, visto que, em suas pesquisas, a maioria dos autores detectou elevadas taxas de consumo de drogas em estudantes de medicina<sup>17</sup>. Esse resultado pode ser consequência da pergunta estar direcionada para o uso de drogas ilícitas e não ao uso de drogas em geral, já que em todos os estudos, a principal droga utilizada é o álcool, que não se enquadra na classificação de droga ilícita<sup>13</sup>. Alves<sup>18</sup> relata que aproximadamente 7 a 8% dos médicos são dependentes de álcool, enquanto 1% apresenta problemas com o uso de drogas. Os fatores que podem propiciar dependência de drogas são: acesso facilitado para a obtenção dos medicamentos; história familiar de dependência; problemas familiares; estar entre as especialidades de alto risco (Anestesiologia, Emergência e Psiquiatria); fadiga crônica e o estresse proporcionado pelo trabalho ou problemas familiares.

## **CONCLUSÃO**

No decorrer da análise dos resultados deste estudo, percebeu-se que a maioria do grupo que respondeu o questionário era composto por residentes adultos jovens, do sexo feminino e solteiros. Além disso, observou-se que a grande maioria mora distante do núcleo familiar, o que pode ser um fator desencadeador de sintomas psicossomáticos e, conseqüentemente, de transtorno de ansiedade e de humor.

Outro fator observado é que a maioria dos questionários foi respondido por residentes do primeiro ano. Este dado pode estar relacionado ao fato dos residentes pertencentes ao primeiro ano possuírem uma rotina mais voltada à condução do serviço, facilitando a colheita dos dados pela maior proximidade com os alunos do internato, enquanto os do segundo e terceiro ano estão mais interligados aos cenários externos, o que pode interferir no processo de levantamento das informações.

Foi possível observar que as mães do grupo estudado apresentaram grau de instrução maior que o dos pais, o que demonstra a maior inserção e participação feminina nas universidades e mercado de trabalho, importante conquista dos últimos anos.

Com relação ao uso de medicamentos, conclui-se que o número de indivíduos que fazem uso de medicamentos crônicos não é tão expressivo. Porém, vale alertar que a maioria dos residentes utilizam antidepressivos pertencem à especialidade de Cirurgia Geral. Esse fator pode estar relacionado com a carga horária excessiva exigida para esse grupo. Entretanto, deve-se ressaltar que um número pouco expressivo de pós-graduandos fazem uso de benzodiazepínicos e utilizam o medicamento por indicação de especialista. Esse resultado pode estar relacionado ao maior conhecimento dessa população em relação aos efeitos adversos do medicamento e da necessidade de acompanhamento com especialista quando o uso se faz necessário. É importante ressaltar, ainda, que todos aqueles que relataram uso de antidepressivos e ansiolíticos eram do sexo feminino. Isso demonstra a maior presença de transtornos depressivos e de ansiedade na população feminina, fato considerado por diversos autores. Além disso, as mulheres aceitam mais facilmente a necessidade de procurar assistência e auxílio psicológico.

Entretanto, partindo do pressuposto que o residente é médico pós-graduando e está em período de formação, este deve lidar com novas responsabilidades, como a emancipação da antiga rotina como aluno, período em que sempre havia um respaldo de seus preceptores quanto às responsabilidades do cuidado em saúde; a independência financeira e suas consequências, como a necessidade de gerenciar sozinho suas economias, além de outras características afetivas, como casamento, paternidade, entre outros. Soma-se a estes fatores a rotina, muitas vezes cansativa e estressante, do programa de residência médica, o que pode gerar sintomas psíquicos nessa população. Sendo assim, apesar da maioria dos residentes do serviço estudado não fazer uso de medicamentos controlados, deve-se sempre abordar a importância de se falar sobre transtornos depressivos e de ansiedade, visto que estes podem interferir negativamente tanto na vida pessoal, como profissional, desses pós-graduandos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melo, M.C.A. Saúde e qualidade do sono dos médicos residentes em psiquiatria. Universidade Federal do Ceará. Mestrado em Ciências Médicas, 2015.
2. Aach, R. D., Cooney, T. G., Girard, D. E., Grob, D., McCue, J. D., Page, M. I. et al. Stress and impairment during residency training: strategies for reduction, identification and management. *Ann Intern Med*, 1988, 109: 154-61.
3. Fidalgo, T.M., Silveira, D.X. Uso indevido de drogas entre médicos: problema ainda negligenciado. *J Bras Psiquiatria*, 2008, 57(4):267-269.
4. Noto A.R., Carlini E.A., Mastroianni P.C., Alves V.C., Galduróz J.C.F., Kuroiwa W., et al. Análise da prescrição e dispensação de medicamentos psicotrópicos em dois municípios do Estado de São Paulo. *Rev Bras Psiq* 2002, 24(2):68-73.
5. Katzung, B.G., Tavor, A.T. *Farmacologia Básica e Clínica*. 13ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 2017.
6. Machado, C.S., Moura, T.M., Almeida, R.J. Estudantes de Medicina e as Drogas: Evidências de um Grave Problema. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 2015, 159-39 (1): 159-167.
7. Murthy, V.S., Nayak, A.S. Assessment of sleep quality in post-graduate residents in a tertiary hospital and teaching institute. *Industrial Psychiatry Journal*, 2014, Volume 23: 23-26.
8. Lourenção, L.G. Qualidade de vida dos médicos residentes, aprimorandos e aperfeiçoandos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/SP, 2009, p.116.
9. Scheffer, M. et al, *Demografia Médica no Brasil 2015*. Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da USP. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Conselho Federal de Medicina. São Paulo: 2015, 284 páginas.
10. Macedo, P.C.M. Avaliação da qualidade de vida em residentes de medicina da UNIFESP-EPM/ São Paulo, 2004.
11. Lima, F.D. et al, Síndrome de Burnout em residentes da Universidade Federal de Uberlândia. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 2007; 31(2): 137-46.
12. Souza, E.N., Gianini, R.J., Neto, R.S.A., Neto, J.E. Perfil do médico residente atendido no grupo de assistência psicológica ao aluno (GRAPAL) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2009 55(6): 684-691.
13. Corrêa, F.K., Andrade, A.G., Bassit, A.Z., Boccuto, N.M.V.F. Uso de álcool e drogas por estudantes de medicina da Unesp. *Revista Brasileira Psiquiatria*, 1999, 21 (2).
14. Junior, J.S.S., Fabichak, C., Morrone, L.C. Síndrome de Burnout em médicos residentes e preditores organizacionais do trabalho. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP, 2014.
15. Bell, P.F., Semelka, M.W., Bigdeli, L. Drug Testing Incoming Residents and Medical Students in Family Medicine Training: A Survey of Program Policies and Practices. *Journal of Graduate Medical Education*, 2015; 59.

16. Hughes, P.H. et al. Resident Physician Substance Use, by Specialty. *Am J Psychiatry*, 1992; 149:1348-1354.
17. Machado, C.S., Moura, T.M., Almeida, R.J. Estudantes de Medicina e as Drogas: Evidências de um Grave Problema. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 2015; 39 (1): 159-167.
18. Alves, H., Ribeiro, M. Transtornos relacionados ao consumo de substâncias psicoativas entre estudantes de medicina e médicos, 2007.

# A HISTÓRIA DA UROLOGIA A PARTIR DO JURAMENTO DE HIPÓCRATES

## THE HISTORY OF UROLOGY FROM THE OATH OF HIPOCRATES

---

*Pedro H. M. Oliveira<sup>1</sup>; Daniel P. Hernandez<sup>2</sup>*

---

Descritores: Urologia, História da Medicina, Ética Médica  
Keywords: Urology, History of Medicine, Medical Ethics

### RESUMO

**Introdução:** A Urologia é uma das mais importantes especialidades médicas da atualidade, sendo, o tratamento da litíase urinária, uma de suas principais áreas de atuação, onde vários recursos tecnológicos e cirúrgicos são utilizados no manejo desta afecção. Mas nem sempre foi assim! A litíase urinária, conhecida, na Antiguidade, como a “doença da pedra” foi por milênios um desafio terapêutico na Medicina, sendo, inclusive, citada no Juramento de Hipócrates.

**Objetivos:** Apresentar a evolução da Urologia ao longo da história da humanidade e da Medicina, correlacionando o surgimento da Urologia na Medicina Ocidental a partir do Juramento de Hipócrates. **Materiais e métodos:**

O estudo foi realizado através de pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs, a partir dos seguintes descritores: urologia, história da medicina, ética médica. **Discussão:** a litotomia era um procedimento temido

entre os médicos e pacientes da antiguidade, sendo ponto de partida para que Hipócrates, em seu juramento, direcionasse tal procedimento aos profissionais que detinham maior habilidade e experiência nesta prática, sendo o primeiro

procedimento a se afastar da Medicina Geral. **Conclusão:** Hipócrates não proibia os médicos de praticarem procedimentos cirúrgicos. Ao contrário, no

*Corpus Hippocraticum* descreve diversos procedimentos cirúrgicos para que os Médicos da época pudessem realizar. Porém, devido a complexidade e dificuldade da litotomia, Hipócrates recomendou a sua prática pelos primeiros especialistas da antiguidade.

### ABSTRACT

**Introduction:** Urology is one of the most important medical specialties today, the treatment of urinary lithiasis is one of its main areas of practice, where several

technological and surgical resources are used on this affection management. But it was not always so! Urinary lithiasis, known in antiquity, as a "stone disease" for millennia a therapeutic challenge in Medicine, being even mentioned in the Oath of Hippocrates. **Objectives:** To present the evolution of Urology throughout the history of humanity and Medicine, correlating the emergence of Urology in Western Medicine from the Oath of Hippocrates. **Materials and methods:** The study was carried out through bibliographic research in the Pubmed, Scielo and Lilacs databases, of the following keywords: urology, medical history, medical ethics. **Discussion:** The lithotomy was a dreaded procedure among physicians and patients of antiquity, being the starting point for Hippocrates, in his oath, to direct this procedure to the professionals who had greater skill and experience in this practice, moving away this procedure from general medicine. **Conclusion:** Hippocrates did not prohibit the doctors to practice the surgery, instead, in his Hippocratic Corpus, it describes several surgical procedures for the doctors of the time to pass. However, due to the complexity and difficulty of the lithotomy, Hippocrates recommend their practice by the first specialists of antiquity.

## INTRODUÇÃO

A Urologia é uma das mais importantes especialidades médicas da atualidade. É responsável pelo tratamento das afecções cirúrgicas do sistema urinário, bem como pela saúde da população masculina<sup>1</sup>.

Uma das principais áreas de atuação da Urologia contemporânea é o tratamento da litíase urinária<sup>1</sup>, onde, ao longo do tempo, diversos recursos tecnológicos e cirúrgicos foram desenvolvidos para o tratamento desta afecção. Mas, na antiguidade, a litíase urinária, descrita como a "doença da pedra" foi, por longo tempo, um desafio terapêutico na Medicina<sup>2</sup>.

Seu tratamento era feito por meio da talha na litotomia perineal, causando muita dor, sofrimento e complicações pós-procedimento<sup>2</sup>. Por isto, devido ao alto risco deste procedimento, Hipócrates, nas suas mais diversas obras que compõem o *Corpus Hippocraticum*, estabeleceu um valor conhecido com *primum non nocere*, que, na tradução, significa primeiramente não causar dor ou sofrimento<sup>3</sup>.

A simbolização do quão complexo e desafiador era a talha, foi a proibição, ao médico sem o conhecimento da técnica de realizar este procedimento, citado explicitamente no próprio Juramento de Hipócrates<sup>4</sup>. Com isto, fica a indagação:

Hipócrates retardou ou estimulou o surgimento da Urologia como especialidade médica? Este trabalho pretende discutir tal questão, a partir de uma revisão bibliográfica no âmbito da História da Medicina e da Ética Médica.

Para elaboração desta pesquisa foi realizada revisão bibliográfica utilizando os bancos de dados PubMed, Scielo, e BVS, a partir dos descritores *Urologia, História da Medicina e Ética Médica*, com o objetivo de analisar a formação da Urologia ao longo do tempo e as influências do juramento de Hipócrates neste sentido.

## **OBJETIVOS**

Apresentar a evolução da Urologia ao longo da história da humanidade e da Medicina, correlacionando o surgimento da Urologia na Medicina Ocidental a partir do Juramento de Hipócrates. Realizar uma reflexão acerca do surgimento da Urologia a partir da proibição da prática da litotomia no juramento de Hipócrates. Apresentar as práticas urológicas ao longo da história das civilizações.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

A partir das bases de dados citadas, e dos descritores estabelecidos, foram encontrados 145 artigos, publicados no período de 1975 a 2017, abordando temas relacionados à Urologia na História da Medicina. Os critérios de inclusão foram: conter pelo menos um dos descritores (*Urologia, História da Medicina, Ética Médica*), estar disponível on-line, estar redigido em português, inglês ou espanhol e ter sido publicado no período de 1975 a 2017. Este período, de 42 anos, foi definido por ser considerado suficiente e atual, contendo estudos completos e pertinentes acerca do tema. Inicialmente, foi realizada busca e leitura cuidadosa, com o objetivo de encontrar o conjunto de informações. Posteriormente, realizou-se uma leitura de caráter exploratório, para verificar se os documentos encontrados estavam inclusos nos critérios estabelecidos. A partir dessa etapa, os artigos foram selecionados e, em seguida, realizados fichamento e leitura analítica para, então, proceder à descrição dos temas encontrados. E, para nortear o presente estudo, foram citados os artigos que mais se adequaram aos critérios estabelecidos.

## **DISCUSSÃO**

### **Tempos Imemoriais**

A história da urologia remonta tempos imemoriais, desde o surgimento da primeira técnica cirúrgica conhecida pela humanidade que era a circuncisão<sup>5</sup>. Prática cirúrgica tradicionalmente realizada pelos povos semitas, a circuncisão era relatada há cerca de 3.400 AC, e também descrita na Bíblia, a partir da circuncisão do Menino Jesus. Era realizada tradicionalmente no décimo dia após o nascimento, criando-se a tradição de nomear a criança neste momento. Tradição esta que, posteriormente, foi adotada pelo Catolicismo como celebração do nome do menino Jesus. É possível encontrar várias obras de arte relatando esta passagem, principalmente no período renascentista, documentando uma das primeiras técnicas cirúrgicas descritas, chamada atualmente de postectomia.<sup>6</sup>

Também a na antiguidade, no Egito Antigo, cerca de 4 a 5 mil anos A.C., havia a representação, em obras de arte egípcias, da circuncisão sendo realizada entre seus povos. Também, com relação a esta antiga civilização, há registros sobre a doença calculosa urinária, posteriormente confirmada por Ressonância Nuclear Magnética, realizada nos corpos mumificados.<sup>7,8,9</sup>

Outra técnica cirúrgica muito antiga, conhecida desde o século XXI A.C., era a castração. Esta técnica foi usada por vários motivos. Na Grécia Antiga, ao dominar um determinado povo após o combate, era realizada a castração nos homens deste povo conquistado, como representação de submissão da população aos seus vencedores e novos soberanos. Os árabes castravam os seus servos masculinos que trabalham nos haréns, para não haver a chance de seduzirem suas mulheres. A castração também foi descrita no renascimento, em que era realizada para tornar mais fina a voz daqueles que desejavam ser sopranos, para cantar ópera. A castração, posteriormente descrita como penectomia e/ou orquiectomia, uma das técnicas cirúrgicas mais antigas, era usada com diferentes objetivos por vários povos da antiguidade, estando atualmente dentro do conhecimento urológico.<sup>10</sup>

Os povos chineses e hindus realizavam a sondagem vesical há cerca de 3.000 A.C. Eram inseridos diversos materiais dentro da uretra, desde folhas finas a materiais animais, derivados de chifres, com a finalidade terapêutica de alívio da retenção urinária. Há, também, referências da realização da punção supra-púbica, por estes povos, prática esta utilizada até os dias de hoje na Urologia.<sup>11</sup>

### **Grécia Antiga**

Na era do ouro da Grécia Antiga, onde na Ilha de Cós, Hipócrates e seus alunos desenvolveram o *Corpus Hippocraticum*, um conjunto de obras compilado a partir dos ensinamentos de Hipócrates que revolucionou a Medicina da Humanidade. Hipócrates é considerado o pai da Medicina, e, não por acaso, seu conjunto de conhecimentos era algo nunca visto antes, considerando o extremo primor técnico para elaboração de suas hipóteses, muitas delas válidas até os dias de hoje. Além disso, Hipócrates construiu aquele que, talvez, seja o maior conjunto de valores éticos e morais jamais feito para qualquer outra profissão, que é o seu juramento. Nele, diversos valores eram orientados aos médicos, condizentes à prática da Medicina, à relação médico-paciente, à educação médica, entre outros.<sup>3</sup> Para outras considerações, segue o trecho do Juramento, em que Hipócrates aborda a proibição da litotomia, conforme obtido no CREMESP:

“Não praticarei a talha, mesmo sobre um calculoso confirmado; deixarei essa operação aos práticos que disso cuidam. ...”<sup>4</sup>

É interessante notar que, no quinto parágrafo do Juramento, Hipócrates orienta: “Não praticarei a talha, mesmo sobre um calculoso confirmado; deixarei essa operação aos práticos que disso cuidam.” A partir deste trecho, inicialmente tem-se a impressão de que o Hipócrates proibia os médicos generalistas de realizarem a litotomia. Com isto fica uma grande indagação: Hipócrates condenou ou atrasou o desenvolvimento da Urologia?

Sem dúvida Hipócrates foi um dos maiores contribuintes para o surgimento da Urologia, tendo inaugurado o olhar holístico no raciocínio clínico dos médicos. Prezava pelo uso dos conhecimentos adquiridos até aquele momento para fomentar a prática clínica, deixando de lado curandeirismos e conhecimentos transmitidos de forma não fundamentada. Também inaugurou o pensamento prognóstico, mudando completamente o manejo das doenças, a partir da possibilidade de planejar as estratégias terapêuticas, de acordo com o curso da doença em determinada fase de evolução. E também estipulou o princípio *primum non nocere*, que, traduzindo, significa: primeiramente não causar dano. Para Hipócrates, a litotomia era a representação perfeita desse princípio, pois, praticada na época por talha perineal mediana, era um procedimento extremamente doloroso, com elevado índice de morbimortalidade.<sup>3,12</sup>

Assim, Hipócrates acreditava que os Médicos em formação naquela época não deveriam realizar tal procedimento, por causar mais dano do que benefícios, se realizado por mãos inexperientes. Hipócrates também preconizava que, para realizar determinado procedimento, o Médico deveria ter total habilidade para praticá-lo, evitando a imperícia. O Pai da Medicina também foi um dos inauguradores do pensamento etiológico, descrevendo quatro principais humores do nosso organismo, cujo desequilíbrio estava relacionado à ocorrência de doenças. No *Corpus Hippocraticum* também está descrita a teoria da formação dos cálculos urinários, segundo a qual existiria uma espécie de areia na urina, que se aglutinava até a formação da pedra. Vários fatores já eram relacionados à esta formação, como qualidade da água ingerida, idade, temperatura e sexo, demonstrando um raciocínio bastante avançado, considerando os poucos recursos disponíveis na época.<sup>3,12</sup>

Hipócrates também descreveu formas de diferenciar se uma doença urinária era acometida no trato urinário superior ou inferior, através da Uroscopia, método semiológico inaugurado por ele, que foi muito citado na História da Medicina. Segundo ele, a presença de sangue na urina poderia estar relacionada a uma inflamação nos rins, a presença de espuma e uma urina adocicada deveria estar relacionado ao diabetes, e a presença de sedimentos era provocada por uma afecção localizada num nível urinário mais inferior.<sup>3,12,13</sup>

Em seus trabalhos, Hipócrates criou vários termos urológicos como *bexiga, uretra e ureter*<sup>14</sup>. E, ao ler a passagem do juramento, em que Hipócrates se refere à prática da litotomia, tem-se a lembrança da divisão das categorias Médicas na Antiguidade. Existiam os médicos, ou físicos, com maior reconhecimento social e científico, que atuavam de forma semelhante aos especialistas em Medicina Interna atualmente; os boticários, que eram os que preparavam as soluções terapêuticas, atuando de forma semelhante aos farmacêuticos de hoje em dia, e os cirurgiões-barbeiros, que realizavam procedimentos cirúrgicos como excisões dentárias, correções de hérnias e litotomias, entre outras. A partir desta divisão, muitos subentendem que os Médicos ou físicos não realizavam procedimentos cirúrgicos por determinação hipocrática, o que não é verdade. No *Corpus Hippocraticum* havia vários ensinamentos cirúrgicos, como cauterizações, manipulações de fraturas e deslocamentos, flebotomias, toracocentese, paracentese e trepanação<sup>10</sup>. Assim,

entende-se que o Médico Hipocrático também deveria ter habilidades cirúrgicas.<sup>12</sup>

Com isto, levando em consideração a proibição da prática da litotomia e também considerando os ensinamentos cirúrgicos hipocráticos, torna-se evidente que o primeiro sistema do corpo, a ser separado da Medicina generalista, à época de Hipócrates, foi o sistema urinário, mais especificamente para a doença calculosa e a prática de litotomia. Podemos inferir que a primeira especialidade Médica a surgir, a partir do Juramento, foi a Urologia. Desta forma, tomando por base a indagação antes proposta, Hipócrates não proibiu ou retardou o surgimento da Urologia. Muito pelo contrário! Ao enfatizar que o Médico Generalista Hipocrático não deveria realizar a litotomia e deixar isto para os práticos, ou seja, para os que detinham maior conhecimento e perícia sobre tal técnica<sup>3,12</sup>, conforme verificado nos relatos de Heródoto, contemporâneo de Hipócrates que relatava a existência de exímios litotomistas no Egito<sup>10</sup>, e a partir do valor de *primum non nocere* e não prática de imperícia, Hipócrates fomenta o surgimento da primeira especialidade ou área do conhecimento a se separar da Medicina Geral.<sup>3,12</sup>

### **Império Romano**

Ao avançar pela história, torna-se fundamental contemplar Galeno e sua contribuição para a Medicina. Galeno foi um médico do Império Romano que, a partir dos seus estudos, revolucionários à época, provocou a manutenção do que foi descrito, por mais de mil anos, como o conhecimento utilizado pelos médicos ao longo da história. Galeno estabeleceu a relação entre a lesão e a função alterada e provou a origem renal da urina, sendo a sua observação muito importante no contexto da teoria dos humores. Galeno também consolidou a Uroscopia como um método semiologicamente importante, que viria a ser o um dos métodos mais utilizados na antiguidade.<sup>15,16</sup>

A Uroscopia consistia em analisar as características da urina, como densidade, coloração, sabor e sedimentos. A partir desse método era possível prever várias condições clínicas. Por exemplo: urina com espuma condizia com proteína na urina, e, urina com sangue, com patologias que cursavam com hematúria. Até mesmo diagnóstico precoce de gravidez era considerado, a partir do saber da urina, apesar deste último ser bastante utilizado por charlatões. A Uroscopia, então, é um método semiológico importante, com destaque na

História da Medicina e também bastante enfatizado na arte médica. Além disso, muitas vezes alguns médicos consultavam seus pacientes à distância, apenas analisando a urina, estando aí os primórdios da Telemedicina, que é tão discutida atualmente.<sup>3,12,15</sup>

### **Idade Média**

Na Idade Média, a divisão da Medicina por atribuições ficou ainda mais evidente. Eram três as principais categorias: Físicos (Médicos), Boticários e Cirurgiões. Os “Verdadeiros cirurgiões” eram aqueles que obtinham seu aprendizado em hospitais, com professores, podendo realizar cirurgias, mais sofisticadas, tratando de fraturas, abscessos, feridas, remoção de tumores e cirurgias plásticas. Contavam com uma mínima estrutura, em hospitais primitivos, mas não tinham nenhuma consciência de antissepsia, que só seria desenvolvida no século XIX. Os “Cirurgiões-barbeiros” se alojavam próximos aos castelos, para realização de procedimentos rudimentares nos vilarejos que ali existiam, e, os “cirurgiões itinerantes”, perambulavam de cidade em cidade, realizando correções de hérnias, cataratas, extração de dentes e litotomias. Estes procedimentos eram realizados em feiras que ocorriam nas cidades, onde havia troca dos produtos produzidos, shows de música e comédia.<sup>8,10</sup> A litotomia era um procedimento agonizante para o paciente e desafiador para o cirurgião. A sua realização era tão marcante, que muitas vezes eram vendidos ingressos para que o público pudesse assistir e se impressionar com isto. A litotomia consistia, na época, em realizar uma talha mediana perineal e, com instrumentos muito rudimentares, tentava-se a retirada dos cálculos vesicais, baseada nas noções anatômicas muito rudimentares, na tentativa de, literalmente, “pescar” o cálculo. A dor era tamanha que eram necessários quatro assistentes para conter o paciente, de modo que o cirurgião pudesse trabalhar. Este procedimento causava, além do sofrimento ao paciente, elevados índices de morbimortalidade, tornando-se um dos maiores desafios cirúrgicos da época.<sup>8,9,10</sup> Nas nações árabes, também na Idade Média, destaca-se Avicena (980-1037), também denominado o “Galeno do Islã”, que apresentou importantes contribuições para avanços do conhecimento urológico. Avicena descreveu, com muita qualidade, conhecimentos sobre a Urodinâmica, área que analisa mecanismos da micção, bem como trata de algumas condições, como as incontinências urinárias. Também identificou os dois estágios funcionais da

bexiga, de enchimento e esvaziamento, fundamentando sua teoria a partir da descrição de mecanismos de pressão que estabilizavam o funcionamento da bexiga a partir dos diferentes tamanhos que alcançava, dependendo do seu grau de contração, o que foi descrito mais detalhadamente por Laplace, recebendo este nome. Também descreveu as diferentes camadas da bexiga e a camada urotelial, que possuía mais força para realização da contração vesical. Descreveu o componente intramural do ureter e sua importância para que a urina não reflua da bexiga para este ducto. E elaborou uma classificação científica sistematizando as doenças da uretra, impressionando com a tamanha atualidade do seu conteúdo.<sup>17</sup>

### **Renascimento**

Nesta época, é grande a importância de Andrea Versalius (1514-1564), que descreveu a próstata, mesmo que de forma indireta e rudimentar. Soube identificar a glândula que não sabia caracterizar, o que não deixa de ser um avanço, visto que Leonardo da Vinci (1452-1519) produzia desenhos, esquemas e pinturas com um avançado primor anatômico, mas, na obra “A cópula” não considerou a existência da próstata e, portanto, não a desenhou.<sup>18</sup>

Ambroise Paré (1510-1590), considerado o Pai da Cirurgia, começou a sistematizar técnicas de litotomia, que até então eram realizadas de forma rudimentar, sem muito primor técnico. Paré também criou a técnica cirúrgica para correção de hidrocele e inaugurou a transiluminação como método diagnóstico.<sup>18,19</sup>

Gabrielle Falópio (1523-1562), anatomista italiano, discípulo de Andreas Vesalius, foi pioneiro em estudar os túbulos renais para entender melhor suas funções. Bartolomeu Eustáquio (1520-1574), italiano e um dos fundadores da anatomia moderna, descreveu as suprarrenais e verificou que o rim direito era mais baixo que o esquerdo, contribuindo com importantes avanços anatômicos na área urológica.<sup>18,19</sup>

Ainda na Renascença, temos os trabalhos publicados por Francisco Díaz de Alcalá (1527-1590), considerado um dos “pais da Urologia”. Publicou a obra *Enfermedades de los Riñones, Vexiga y las Carnosidades de la Verga* (nomenclatura utilizada para próstata na época) y *Urina*, o primeiro tratado de Urologia. Inventou métodos e instrumentos para aperfeiçoar a Litotomia, como o *pujendi especulo*, uma pinça para a remoção de cálculos da uretra, além de ter

descrito pela primeira vez a uretrotomia interna para tratamento da estenose da uretra, através de um o instrumento de sua invenção que denominou “cisorio”.<sup>18,19</sup> Van Helmont (1577-1644), foi um dos criadores da sonda urinária, com material mais funcional, feita de couro fino e de cola, com uma curvatura que era dada por um mandril de osso de baleia ou um fio de cobre. Também escreveu “Litíase e outras Afecções Urinárias”. Lorenzo Bellini (1643-1704), publicou “De Structura Renum”, onde descreveu a anatomia dos túbulos excretores renais. Verificou que a filtração da urina ocorria no córtex renal e que a mudança do cheiro e do sabor da urina se devia a variações nas proporções relativas de água e de sólidos presentes, também corroborando a teoria hipocrática de formação dos cálculos renais.<sup>18,19</sup>

### **Séculos XVII e XVIII**

Nos séculos XVII e XVIII, assim como a Medicina como um todo, o conhecimento urológico continuou a se aperfeiçoar. Thomas Bartholin, sueco (1616-1680), além de ter descrito o sistema linfático humano e as glândulas da genitália feminina, denominou de próstata a glândula infravesical masculina, até então chamada de Carnosidades de la Verga. O interessante é ver a etimologia do termo próstata, que vem do grego “guardião”, que a partir da sua localização infravesical e supra uretral, se tornaria o guardião, ou a guardião desta transição<sup>20</sup>. Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), descreveu a hipertrofia prostática como causa de retenção urinária, e também descreveu a hipertrofia vesical e a hipertrofia renal compensadora.<sup>10,14,18,19</sup>

William Cheselden (1688-1752), foi um importante cirurgião inglês e professor de anatomia e cirurgia. Tinha uma incrível capacidade em litotomia, ao realizar de forma rápida este procedimento que durava horas, reduzindo o sofrimento dos seus pacientes. Também foi um dos inauguradores da Venereologia, ou estudo das doenças venéreas, uma das áreas que ajudou a formar a Urologia e que ainda hoje está no seu âmbito de atuação. Apesar de Cheselden associar erroneamente sífilis e gonorreia como sinônimos, foi pioneiro ao relacionar estas afecções a estreitamentos ureterais, fato este que ocorria com frequência na Europa por conta da Epidemia de Sífilis. Além disto, corroborou a teoria das consequências da hipertrofia prostática benigna ao trato urinário superior. Já Benjamin Bell (1749-1806), considerado o primeiro cirurgião científico escocês e o “Pai da Escola Cirúrgica de Edimburgo”, foi o primeiro que

diferenciou definitivamente a gonorreia da sífilis.<sup>10,18,19</sup>

## **Século XIX**

O século XIX foi um tempo de importantes descobertas para a humanidade, que, por consequência, foram utilizados na Medicina. Com o advento da revolução industrial e o aprimoramento do uso de matérias primas para sintetização de materiais sofisticados, importantes médicos como Charrière, Beniqué e Auguste Nélaton (1807 –1873) aprimoraram o uso de materiais modernos, como o alumínio e a borracha, na produção de instrumentos cirúrgicos mais funcionais, o que facilitava as práticas de antissepsia e assepsia, descritas neste mesmo século por expoentes da área como Pasteur (1822-1895), Koch (1843-1910) e Lister (1827-1912). Os nomes destes urologistas estão imortalizados em todos centros cirúrgicos da atualidade, que possuem instrumentos com os seus respectivos nomes.<sup>10,18,19,21</sup>

Havia a noção de que a cirurgia era inferior à Medicina, devido à antiga divisão das práticas médicas na antiguidade. Porém, com a criação, por decreto, da Real Escola de Cirurgia da Inglaterra, pela coroa britânica, a cirurgia assumiu o mesmo status e importância que a Medicina como um todo.<sup>10,18,19,21</sup>

Joseph Bell (1837-1911), considerado o último cirurgião da escola de Edimburgo, deixou uma obra importante na história da anatomia e cirurgia do século XIX. Ele também é lembrado por ter sido, em 1877, professor de Arthur Conan Doyle (1859-1930) que, após o seu treinamento em Urologia, abandonou a prática de Medicina para se dedicar a uma carreira bem sucedida como escritor. Bell, inspirou o seu aluno Doyle com a sua maneira de estudar casos clínicos de forma analítica e dedutiva, fazendo com que, a partir desta habilidade, inspirasse Doyle a criar um de seus personagens, Sherlock Holmes, que se tornaria o detetive mais famoso da literatura de todos os tempos.<sup>22</sup>

Félix Guyon (1831-1920) foi o primeiro professor de Urologia, pois foi pioneiro ao desmembrar, academicamente, a Cirurgia Geniturinária da Cirurgia Geral, em 1890, na Universidade de Paris. Félix Guyon também fundou a Association Française d' Urologie, em 1896, primeira entidade médica urológica do mundo.<sup>10,19,21</sup>

Ainda no século XIX, Gustav Simon (1824-1876), realizou a primeira nefrectomia planejada da história, realizada, em 1869, devido a uma fístula urinária complexa que englobava o ureter, vagina e parede abdominal, resultante

de cirurgia prévia. Gustav Simon, ao realizar a cirurgia, proporcionou a cura e melhor qualidade de vida, como também demonstrou que era possível, ao ser humano, viver com apenas um rim.<sup>23</sup>

Antoine-Jean Desormeaux, cirurgião francês, desenvolveu, em 1853, um sistema óptico com espelhos que permitia iluminar a bexiga através de uma luz exterior e observá-la. A luz era produzida pela combustão de álcool, que também transmitia calor e provocava queimaduras tanto no paciente quanto no operador, além de precária visibilidade. Naquele ano ele extraiu um papiloma da uretra. Esse aparelho foi designado por endoscópio e seu autor considerado o “Pai do Cistoscópio”, sendo o primeiro procedimento endoscópico em Medicina, realizado na Urologia.<sup>10,19,21</sup>

Maximilian Nitze (1848-1906), aluno de Gustav Simon, desenvolveu um cistoscópio contendo um sistema de refrigeração com água, lentes de aumento e iluminação na extremidade distal, obtida pela lâmpada incandescente, inventada por Thomas Edison. Esse aparelho tornou possível a cauterização de papilomas com a própria lâmpada, além da fragmentação de cálculos e até fotografias do interior da bexiga. Maximilian Nitze tornou real a exploração diagnóstica e o tratamento endoscópicos do aparelho geniturinário sob visão direta, que viria a se consubstanciar, anos mais tarde, com o desenvolvimento do ressectoscópio e o desenvolvimento da fibra óptica com transmissão de “luz fria”. É interessante destacar que Nitze foi aluno de Gustav Simon e assistiu a primeira nefrectomia realizada pelo seu professor, que o inspirou a revolucionar a Medicina, sendo considerado o “Pai da Urologia moderna”.<sup>10, 19,21</sup>

## **Século XX**

Os autores destacam o surgimento de dois recursos que definitivamente foram decisivos para separar a Urologia da Cirurgia Geral. O primeiro foi o endoscópio e, a partir do surgimento deste recurso cirúrgico, várias técnicas se tornaram específicas em diversos procedimentos da cirurgia do trato geniturinário, tornando necessário que a cirurgia se tornasse especializada nesta técnica, para realizá-la com maior precisão e acurácia e, também, para aproveitar este recurso disponível de acordo com as palavras de Hipócrates no juramento: “deixai isto para os práticos, que disso cuidam.” O segundo recurso tecnológico foi o Raio-X, que, apesar de ter sido descoberto no século XIX, foi realmente efetivado e implementado como recurso propedêutico no século XX,

possibilitando a realização de exames como a pielografia, a urografia excretora e a cistografia, fornecendo recursos propedêuticos inéditos à época, aumentando de maneira expressiva a área de conhecimento urológico, e exigindo atuação e formação especializada nesta área do conhecimento.<sup>10,21</sup>

## **Brasil**

O primeiro transplante de órgãos no Brasil e na América Latina ocorreu no Hospital dos Servidores do Estado da Universidade Federal do Rio de Janeiro, em abril de 1964, pela equipe chefiada pelo urologista Alberto Gentile (1913-1981), ex-presidente da SBU (1969-1971).<sup>24,25</sup>

Juscelino Kubitschek (1902-1976), conhecido como o Presidente mais popular da história do Brasil, como o homem que criou Brasília e fez o Brasil desenvolver 50 anos em cinco, era médico e urologista, sendo o único desta especialidade a presidir uma nação. JK formou-se em medicina e se especializou em urologia. Foi para a França, onde se subespecializou em urologia pediátrica, sendo um dos pioneiros do país nessa área, antes de ingressar na vida pública. Além das contribuições feitas para o Brasil, também foi em sua Presidência que assinou o decreto lei n.º 3.268, publicado no Diário Oficial no dia 1º de outubro de 1957, criando o Conselho Federal de Medicina e os Conselhos Regionais de Medicina (CRMs), mudando a forma como a Medicina era representada e organizada no país.<sup>26</sup>

## **Atualmente**

O interessante de conhecer a História das coisas é saber qual foi o curso da evolução das atitudes humanas para resultar no que há hoje e também prever o que pode acontecer no futuro. Com o passar da História da Medicina, fica claro que o conhecimento urológico sempre foi vanguarda na tecnologia, desde a criação de materiais para litotomia, bem como no pioneirismo nos recursos endoscópicos e radiológicos.

A litotomia, que era o procedimento mais temido da antiguidade, com o curso da história evoluiu até os recursos presentes neste tempo, em que se tem a litotripsia extra-corpórea por emissão de ondas de ultrassom, onde é possível quebrar cálculos sem nenhuma intervenção cirúrgica, de maneira confortável e pouco invasiva, permitindo a eliminação natural destes cálculos através da micção em menor tamanho.<sup>1,27</sup>

A litotripsia com laser maleável é uma cirurgia endoscópica, em que,

através de um joystick, o cirurgião consegue movimentar o instrumento em 360° dentro das estruturas urinárias, tornando possível a realização de procedimentos para cálculos de grande tamanho, que antes eram somente realizados por meio de pielolitomia aberta, sendo um procedimento muito menos invasivo, com menores índices de complicações, que promovem um maior bem-estar e mais velocidade de recuperação ao paciente.<sup>1,27</sup>

A cirurgia robótica, advento do século XXI, ainda não é utilizada em larga escala, porém, uma das áreas pioneiras para o seu desenvolvimento é a urologia. A motivação para este desenvolvimento é a melhor visualização e manejo cirúrgico para a prostatectomia radical. A próstata é um órgão intrapélvico e sua visualização é muito difícil durante a cirurgia convencional, porém, com o uso dos robôs, a técnica é mais aperfeiçoada, sendo também um procedimento menos invasivo, representando a perspectiva de evolução da atuação cirúrgica no futuro próximo.<sup>28,29</sup>

Uma das revoluções da Medicina na sociedade foi a descoberta do sildenafil, conhecido comercialmente como Viagra, que foi descoberto na segunda metade do século XX. Idealizado, a princípio, para uso como vasodilatador pulmonar, foram-lhe observados efeitos colaterais. Um deles era a ereção provocada nos pacientes. Como tal droga não era um bom vasodilatador, seu uso foi modificado para fins sexuais, tornando-se uma droga segura, barata e amplamente difundida por todo o globo, revolucionando a qualidade de vida da população.<sup>30</sup>

Além da terapêutica com Viagra, a Urologia abrange o conhecimento e prática da Medicina Sexual, tendo, atualmente, próteses modernas, em que é possível alcançar a ereção por meio de insuflação de um balonete alojado na bolsa escrotal, proporcionando uma ereção por mecanismo não farmacológico e oferecendo uma vida sexual ativa àqueles que antes poderiam ser considerados impotentes sexuais, tendo importantes efeitos biopsicossociais nos pacientes.<sup>31</sup>

## **CONCLUSÃO**

A história da Urologia, se confunde com a História da Medicina e com a História da Humanidade. Diversos conhecimentos do foro urológico foram marcos culturais ao longo da evolução das sociedades, como a castração e a circuncisão. O procedimento mais temido, a litotomia, que enorme receio em os médicos e pacientes da antiguidade, foi ponto de partida para que Hipócrates,

em seu juramento, direcionasse este procedimento aos profissionais com maior habilidade e experiência nesta prática, sendo o primeiro procedimento a se afastar da Medicina Geral. E, se por um lado o *Corpus Hippocraticum* descrevia diversos procedimentos cirúrgicos para que os Médicos da época pudessem realizar, por outro o Juramento recomendava a prática da litotomia apenas pelos primeiros especialistas da antiguidade.

Quando Desourmoux e Nitze desenvolveram o uso do endoscópio para procedimentos em cirurgias geniturinárias, e a partir do descobrimento e implementação dos métodos radiológicos como recursos diagnósticos, respectivamente no final do século XIX e início do século XX, a gama de conhecimentos e possibilidades dentro da área urológica aumentou exponencialmente, determinando a sua separação da cirurgia geral, resultando no desmembramento acadêmico da Cirurgia Geniturinária da Cirurgia Geral em 1890 na Universidade de Paris, por Félix Guyon, que também fundou a Association Française d' Urologie, em 1896, primeira entidade médica urológica do mundo.

No Brasil, a Urologia avançou significativamente no século XX, com a realização do primeiro transplante de tecido da América Latina: um rim foi transplantado pela equipe do Alberto Gentile, ex-presidente da Sociedade Brasileira de Urologia, entidade esta fundada na cidade do Rio de Janeiro, então capital do Brasil, em 13 de maio de 1926, por Agenor Edésio Estellita Lins, se tornando uma das maiores e mais respeitadas do mundo.

A primeira cátedra de Urologia no Brasil, foi criada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, em 1931, também pelo pioneiro Agenor Edésio Estellita Lins. Também é fundamental destacar a vida e carreira de Juscelino Kubistchek de Oliveira, que foi um dos pioneiros da Uropediatria no Brasil, realizando sua especialização na França e, ao longo da História da Urologia, foi o único Urologista a presidir uma nação em todo o mundo.

Atualmente a Urologia continua na vanguarda tecnológica, assim como foi ao longo de toda sua história. Os procedimentos atuais avançam muito para serem minimamente invasivos, causando menos sofrimento ao paciente, diminuindo o tempo de internação e as complicações, sendo interessante comparar com a litotomia realizada na antiguidade, que representa o oposto de tudo isto.

Com isto, é notória a importância da Urologia ao longo da História da Medicina e da Humanidade. A especialidade evoluiu de práticos ou cirurgiões-barbeiros para uma das áreas de maior vanguarda tecnológica da Medicina. Porém, ainda há grandes desafios que devem ser enfrentados pelos urologistas no futuro, principalmente a baixa oferta de urologistas no sistema de saúde brasileiro, resultando no baixo acesso à saúde do homem, gerando enormes filas de espera. Com isto, apesar dos recursos terapêuticos avançarem cada vez mais na urologia, é imprescindível que a população tenha acesso a eles.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Hélio Begliomini, pela gentileza de ceder materiais bibliográficos; ao Prof. Manuel Pombo, pelo apoio dado ao longo da elaboração deste trabalho; aos Urologistas do Hospital Santa Rosália (Teófilo Otoni-MG) e do Hospital Federal de Bonsucesso (Rio de Janeiro – RJ), pelo acolhimento em meus estágios, determinando a minha escolha por esta especialidade.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Abrams, Paul et al. The future of urology. 2012.
2. Shah J, Whitfield HN .Urolithiasis through the ages. BJU International (2002), 89, 801–810.
3. Bloom DA Hippocrates and urology: The first surgical subspecialty Urology , Volume 50 , Issue 1 , 157 – 159, 1997.
4. CREMESP. Juramento de Hipócrates. Disponível em: <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Historia&esc=3>. Acessado em 01/11/2017
5. Dunsmuir WD, Gordon EM. The history of circumcision. BJU International (1999), 83, Suppl. 1, 1–12.
6. - Hodges FM. Phimosis in antiquity. WORLD J OF UROL, Volume 17, Number 3: Pages 133-136, June 1999.
7. Shokeir AA, Hussein MI .The urology of Pharaonic Egypt. BJU International, 84, 755–761, 1999.
8. Eknoyan G. History of Urolithiasis. Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism, vol. 2, no. 3, 177–185, 2004.
9. Lopez M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. Pediatr Nephrol (2010) 25:49–59.
10. Silva MM. História e Desenvolvimento da Urologia: Visão sintética. Acta Urológica Portuguesa 2002, 19; 1: 25-30.
11. Kekre NS .Urology in Asia – India. International Journal of Urology (2011) 18, 184.

12. Poulakou-Rebelakou E, Rempelakos A, Tsiamis C, Dimopoulos C. "I will not cut, even for the stone": origins of urology in the hippocratic collection. Vol. 41 (1): 26-29, January - February, 2015
13. Nickel JC .Management Of Urinary Tract Infections: Historical Perspective And Current Strategies: Part 1—Before Antibiotics. The J of Urol Vol. 173, 21–26, January 2005
14. Marx F.J., Karenberg A. Uro-Words Making History: Ureter and Urethra. The Prostate 70:952^ 958.2010
15. Zorngioth AW. Galenic Urology. Urology, June 1979, Volume XIII, Number 6.
16. Moog FP, KARENBERG A, MOLL F .The catheter and its use from Hippocrates to Galen. The J of Urol Vol. 174, 1196–1198, October 2005
17. Madineh SMA. Avicenna's Canon of Medicine and Modern Urology. Urol J. 2008;5:284-93.
18. Silva MM. A brief overview of urology's development. European Urology Today, October/November 2009.
19. Requixa A. História da Urologia da Renascença ao século XIX. Acta Urológica Portuguesa 2002, 19; 1: 13-24
20. Marx F.J., Karenberg A. History of the Term Prostate. The Prostate 69:208 ^213. 2009.
21. Fariña-Pérez LA . Joseph Bell (1837-1911): Centenary of the Surgeon Who Inspired Arthur Conan Doyle for the Character of Sherlock Holmes and Who Taught Urology in Edinburgh. Actas Urológicas Españolas, Volume 36, Issue 3, Page 202, 2011.
22. Begliomini H História da Urologia Mundial e no Brasil (Não publicado)
23. Moll F, Rathert P .The surgeon and his intention: Gustav Simon (1824±1876), his first planned nephrectomy and further contributions to urology. World J Urol (1999) 17: 162±167.
24. Pereira W. A. História dos Transplantes. In: Pereira WA. Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos. Rio de Janeiro – Guanabara Koogan, 3a edição: 2004. páginas 1-7.
25. Aguinaga SA. História da Sociedade Brasileira de Urologia 1926-2005. Editora Gráfica Bernardi. São Paulo, 2005, 351 páginas.
26. Begliomini H. Juscelino Kubitschek de Oliveira – Patrono da Sociedade Brasileira de Urologia. Expressão e Arte Editora. São Paulo, 2005, 248 páginas.
27. McCormick B; Pruthi RS. The Present and Future Challenges Facing Urology Departments at Academic Health Centers. Urology, 2017.
28. Honda M et al. Current status of robotic surgery in urology. Asian Journal of Endoscopic Surgery, 2017.
29. Rassweiler JJ. et al. Future of robotic surgery in urology. BJU international, 2017.
30. Boolell M, Gopi –Attee S, Gingell JC, Allen MJ. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. British Journal of Urology (1996), 78, 257–261.

31. Carrion H, Martinez D, Parker J, Hakky T, Bickell M, Boyle A, et al. A History of the Penile Implant to 1974. *Sex Med Rev* 2016;4:285e293.
32. Scheffer, M. et al, *Demografia Médica no Brasil 2015*. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Conselho Federal de Medicina. São Paulo: 2015, 284 páginas. ISBN: 978-85-89656-22-1

# SEPSE URINÁRIA NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA.

*URINARY SEPSIS IN GESTATION: A REVIEW OF THE LITERATUR*

---

*Filipe Borges da Silva Leão<sup>1</sup>, Flavio Eduardo Frony Morgado<sup>2</sup>*

---

Descritores: Sepsis, Infecção urinária, Gestação.

Keywords: Sepsis, Urinary tract infection, Pregnancy.

## RESUMO

**Introdução:** As infecções urinárias constituem uma complicação potencialmente grave durante a gravidez podendo levar a sepse, estando associada ao aumento da morbimortalidade materna e perinatal. **Objetivos:** Analisar as alterações fisiológicas durante a gestação que influenciam o desenvolvimento da infecção urinária e o manejo clínico da sepse urinária durante a gestação. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, norteada pela formulação do problema, a não identificação precoce do foco séptico e início tardio do tratamento efetivo. **Resultados:** A identificação e o controle definitivo do foco infeccioso da sepse são cruciais no tratamento da sepse urinária gestacional. **Conclusões:** A detecção precoce do foco infeccioso específico reduz a cascata de danos e conseqüentemente torna-se a melhor chance na redução da mortalidade materno-fetal.

## ABSTRACT

**Backgrounds:** Urinary infections are a serious complication during pregnancy and may lead to sepsis, being associated with increased maternal and perinatal morbidity and mortality. **Aims:** To analyze the physiological changes during gestation that influence the development of urinary sepsis and the clinical management of urinary sepsis during pregnancy. **Methods:** It is an integrative review of the literature, guided by the formulation of the problem, the early identification of septic focus and late onset of effective treatment. **Results:** the identification and definitive control of the infectious focus of sepsis are crucial in the treatment of gestational urinary sepsis. **Conclusions:** Early detection of the

---

<sup>1</sup> Estudante do curso de medicina do UNIFESO

<sup>2</sup> Professor do curso de medicina do UNIFESO

specific infectious focus reduces the cascade of damage and consequently becomes the best chance in reducing maternal-fetal mortality

## **INTRODUÇÃO**

Contrário ao que ocorre em mulheres não grávidas, as infecções urinárias na gravidez constituem uma complicação potencialmente grave, estando associadas a uma significativa morbimortalidade materna e perinatal, complicam cerca de 20% das gestações e são responsáveis por 10% dos internamentos durante a gravidez. Sabemos que modificações anatômicas e fisiológicas impostas pela gravidez sobre o sistema urinário favorecem a colonização e persistência de bactérias na urina, facilitando mais frequentemente a progressão para infecções sintomáticas, criando a falsa impressão, de que estes quadros infecciosos sejam mais frequentes neste período de vida da mulher, corrobora com este pensamento, casos de bacteriúria assintomática não tratada, onde 40% destas gestantes desenvolvem sintomas de infecção urinária e 25-30% pielonefrite aguda. Assim, o diagnóstico precoce e o tratamento atempado das infecções urinárias sintomáticas e da bacteriúria assintomática na grávida são mandatórios, podendo prevenir complicações graves.<sup>1</sup>

A bacteriúria assintomática ou infecção urinária assintomática, é definida pelo isolamento de uma contagem quantitativa específica, presença de 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colônia (UFC) por mililitro de um único patógeno, em duas amostras de urina distintas, adequadamente coletadas do jato médio, a fim de evitar resultados falsos-positivos, que podem chegar a 40% quando baseados em uma única amostra de urina, obtida do jato médio, e concomitante ausência de sinais e/ou sintomas de infecção urinária.<sup>2</sup>

Entretanto, existem situações nas quais esta definição precisa ser avaliada de forma diferenciada, a exemplo das infecções sintomáticas com piúria, nas quais o encontro de 10<sup>2</sup> colônias/mL de urina cultivado confirma o diagnóstico. Para os casos de punção vesical, qualquer quantidade de colônias é suficiente para confirmar a suspeita diagnóstica.<sup>3</sup>

As infecções do trato urinário (ITU) correspondem ao crescimento e a multiplicação de bactérias dentro do trato urinário provocando lesões de graus variáveis. São consideradas as infecções bacterianas mais frequentes durante a gestação e apresentam uma das causas mais recorrentes que levam a gestante

para o serviço de saúde. Podem ser agrupadas em quatro entidades clínicas diferentes, de acordo com a localização anatômica do agravo e sítio de proliferação bacteriana, mantendo, todavia, relações entre elas: além da bacteriúria assintomática (urina), já citada, podemos encontrar uretrite (uretra), cistite (bexiga) e pielonefrite (rim).<sup>4</sup>

A uretrite é caracterizada como o acometimento uretral traduzido clinicamente por disúria e polaciúria, na maioria dos casos as mulheres acometidas apresentam bacteriúria não significativa (<10<sup>5</sup> UFC/mL de urina). Já a cistite aguda é uma infecção urinária sintomática pouco prevalente durante a gravidez. Apresenta como sinais e sintomas clínicos tenesmo vesical, sensação de peso/dor no hipogastro, disúria, piúria, hematúria sem evidências de doença sistêmica, polaciúria, frequência e urgência miccional, habitualmente sem febre ou comprometimento do estado geral.<sup>1,4</sup>

A pielonefrite aguda é a complicação médica grave mais comum da gravidez e uma das causas mais frequentes de internamento na mulher grávida. Atinge 0,5 a 2% das grávidas, acarretando um elevado risco materno e fetal.<sup>5</sup> Em 80-90% dos casos, a pielonefrite aguda ocorre no 2º e 3º trimestres de gestação, sendo que o risco é significativamente aumentado nas mulheres mais novas e nas nulíparas.<sup>6</sup> Costuma diferenciar da cistite pela presença de sintomas clínicos mais exuberantes e sistêmicos, caracteriza-se por início abrupto de febre, calafrios, lombalgia (uni ou bilateral), anorexia, náuseas, vômitos, cefaléias, com ou sem sintomas sugestivos de cistite aguda.<sup>7</sup> A pielonefrite ou nefrite intersticial bacteriana, por refletir alterações anatômicas e/ou estruturais renais, decorrentes de processo inflamatório agudo acometendo o rim e suas estruturas adjacentes é considerada positiva quando a urocultura apresentar contagem de colônias  $\geq$  100 mil do mesmo germe.<sup>3</sup>

Durante a gestação ocorrem várias modificações anatômicas e fisiológicas do aparelho urinário que acabam a predispor o desenvolvimento das infecções urinárias. Nesse contexto, podemos inferir o quanto é essencial que as orientações às gestantes sejam feitas de forma clara e concisa, assim como, a introdução do tratamento de forma eficaz.

O perfil microbiológico das infecções urinárias já é bem conhecido e durante o período gravídico não se altera. A *Escherichia coli* é o uropatógeno mais comum, sendo responsável por mais de 80-90% dos casos. Os outros 10-

20% são os demais bacilos gram negativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e bactérias do gênero *Enterobacter* como, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*) e os bacilos gram-positivos (*Enterococos*, *Streptococcus* do grupo B, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* e outros estafilococos coagulase negativo) que apesar da baixa prevalência também são capazes de colonizar o trato urinário.<sup>8</sup>

Bacteriúria assintomática, não tratada pode desenvolver casos de pielonefrite, esta, durante a gestação é grave, pode haver comprometimento de ureteres, da pelve e parênquima renal, podendo causar sepse e trabalho de parto prematuro. A pielonefrite se apresenta pela queda do estado geral e presença de sintomas como: febre, taquicardia, calafrios, náuseas, cefaleia, vômitos e hipersensibilidade do ângulo costo-vertebral (sinal de Giordano +). Além do diagnóstico precoce, é fundamental a hospitalização de todas as gestantes com diagnóstico de pielonefrite, ou quando sinais de sepse e desidratação estiverem presentes, e assim, realizar a antibioticoterapia endovenosa de amplo espectro.<sup>9</sup>

Baixo nível socioeconômico, faixa etária mais jovem, baixa escolaridade e gestantes que não possuem mais um relacionamento estável, são aspectos que contribuem para o surgimento de infecção urinária nesse grupo específico.<sup>10</sup> Neste pensamento, a atenção ao pré-natal, assim como o atendimento de emergência na atenção terciária e a atuação do profissional que assiste a gestante, através das orientações, realização de exames e controle do tratamento em qualquer âmbito da assistência, deve ocorrer de maneira ampla e efetiva, fortalecendo a adesão e manejo adequado das condutas, evitando o abandono e inadequado tratamento e conseqüentemente comprometimento do prognóstico materno-fetal.

A menor morbimortalidade relacionada a sepse observada em gestantes, deve-se em geral à baixa idade e aos baixos índices de comorbidades característicos desse grupo. Contudo, metas de prioridade devem ser alcançadas para um tratamento eficaz: a manutenção da perfusão tecidual com reposição volêmica e drogas vasoativas (ressuscitação inicial); oxigenação adequada; antibioticoterapia precoce e conseqüente controle do foco infeccioso; controle glicêmico; infusão de corticoide e transfusão sanguínea quando bem indicadas; profilaxias e, especificamente, vigilância e manutenção da vitalidade fetal.<sup>11</sup>

Devido à vasodilatação periférica em fase inicial da sepse, pode ser observado pele quente e seca, febre, hipotensão, taquicardia, confusão mental, ansiedade e taquidispnéia (advêm do aumento da produção de CO<sub>2</sub>, do estímulo direto do centro respiratório por citocinas ou, quando há insuficiência respiratória surge em consequência da hipoxemia). Com a progressão do quadro instala-se a fase de imunossupressão, a hipoperfusão resulta em acidose láctica, piora da perfusão tecidual (levando a cianose de extremidades) e disfunção orgânica.<sup>12</sup>

A sepse durante a gestação é um evento dramático e ainda de alta mortalidade, cuja fisiopatologia permanece em contínua investigação. As alterações anatômicas e fisiológicas da gestação podem mascarar ou mesmo agravar o quadro clínico, logo cabe ao obstetra conhecê-las para realizar o diagnóstico precoce, o qual é elemento crucial para o bom prognóstico materno e fetal.<sup>13</sup>

## **MÉTODO**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura norteada pela formulação do problema “A não identificação precoce do foco séptico e início tardio do tratamento efetivo”, coleta de artigos científicos e livros sobre o manejo clínico da sepse urinária durante a gestação e as alterações fisiológicas que influenciam o desenvolvimento da infecção e posterior sepse urinária.

Utilizou-se de busca na Internet no site da BVS – Biblioteca Virtual em Saúde, empregando-se os descritores “Gestação”, “Infecção urinária” e “Sepse”, no título do artigo, publicados entre 2003 e 2017, nos idiomas inglês, português e espanhol.

Foram encontrados 25 artigos, que após leitura dos títulos, resumos e conclusões, permitiu a seleção de 17 estudos, relacionados com a temática em questão.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Para análise e interpretação desses resultados e o alcance dos objetivos, obteve-se as seguintes categorias:

- CATEGORIA 1- Alterações fisiológicas durante a gestação que influenciam o desenvolvimento da infecção e sepse urinária
- CATEGORIA 2- O manejo clínico da sepse urinária durante a gestação.

## **Categoria 1**

O organismo feminino no período gestacional sofre mudanças anatômicas e funcionais, procurando adaptar-se para a presença do feto em desenvolvimento. As manifestações dessas adaptações ocorrem em todo o organismo materno, sendo eles locais (órgãos genitais e/ou sexuais) ou gerais(surgem nos sistemas digestório, urinário, respiratório, nervoso, esquelético e em pele e anexos). Visando reconhecer os desvios da normalidade, é de suma importância o conhecimento das alterações fisiológicas. Algumas alterações do sistema urinário coletor são evidentes na gravidez. Fatores hormonais como a produção de estrógenos e de progestógenos geram fenômenos angiogênicos e vasodilatadores, provocam hipotonia da musculatura dos ureteres e da bexiga, causando discreta hidronefrose e aumento do volume residual vesical. Fatores mecânicos, como aumento do plexo vascular ovariano direito, dextrorrotação e compressão extrínseca uterina, predispõem a acentuação da hidronefrose do lado direito e a redução da capacidade vesical, demonstrada por meio de polaciúria fisiológica da gravidez.<sup>14</sup>

As singularidades citadas anteriormente, propiciam à estase urinária, o que de uma forma geral acaba aumentando as chances de infecções do trato urinário e se não tratadas podem evoluir para quadros de maior gravidade.

O volume sanguíneo no período gestacional aumenta de 45 a 50% dos níveis pré-gestacionais, enquanto o volume de eritrócitos se eleva em 30%, o que estabelece o estado de hemodiluição. Essa elevação do volume sistólico junto ao acréscimo da frequência cardíaca basal, geralmente em 15 a 20 bpm, determinam o aumento do débito cardíaco. A osmolaridade plasmática também sofre influência do aumento do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da redução do limiar para secreção de ADH, entretanto é importante ressaltar a existência de uma refratariedade vascular aos estímulos vasoconstritores de angiotensina II e de catecolaminas, ocasionada pelo aumento da produção de prostaciclina em comparação à produção de tromboxano A<sub>2</sub>. O óxido nítrico que também está elevado no período gravídico auxilia localmente para este estado de vasodilatação sistêmica.<sup>14</sup>

A trombocitopenia e coagulopatia de consumo são muitas vezes associadas a sepse grave. Contudo, existem várias alterações no sistema de coagulação durante a gravidez levando a um estado de hipercoagulabilidade. Os

níveis dos fatores de coagulação são elevados, incluindo fatores I, II, VII, VIII, IX e XII. Enquanto que os inibidores do ativador do plasminogênio I e II (precursor da plasmina, que remove fibrina, metabólito final da cascata de coagulação) e a antitrombina III aumentam consideravelmente, os níveis de proteína C, apesar de não variar significativamente durante a gravidez, sofre uma resistência à sua forma ativa e a diminuição da proteína S, favorecem a formação de fibrina intravascular, sepse grave e possivelmente contribuem para a patogênese da secreção intravascular disseminada.<sup>15</sup>

Proveniente a um maior volume plasmático o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular elevam-se na gestação, resultando em níveis reduzidos de ureia e creatinina séricos. Dessa forma, níveis considerados normais fora do período gravídico podem se relacionar a comprometimento renal leve na sepse. A falência renal na sepse é relacionada à necrose tubular aguda, cujos principais mecanismos de lesão são o de isquemia-reperfusão, decorrente do aumento do tônus simpático, e a deposição de microtrombos nos glomérulos, secundária ao estado pró-coagulante da gestação e da sepse.<sup>16</sup>

A propriedade antibacteriana da urina está ligada diretamente à sua capacidade de concentração, essa condição está deficiente no período gestacional, passando a excretar quantidades menores de potássio e maiores de glicose e aminoácidos, além de produtos de degradação hormonal. Somado a essa susceptibilidade, observa-se na urina um PH mais alcalino, e uma maior capacidade de adesão de cepas específicas de *Escherichia coli* portadoras de adesinas tipo I, às células uroepiteliais<sup>10,12</sup> induzidas pelo hiperestrogenismo gestacional favorecendo o crescimento bacteriano e aparecimento de sintomas.<sup>3,4</sup>

Os micro-organismos podem atingir o trato urinário pela propagação hematogena ou linfática, mas há evidências clínicas e experimentais abundantes para mostrar que a ascensão de micro-organismos da uretra é o caminho mais comum que leva a ITU, especialmente organismos de origem entérica. Isso fornece explicação lógica para a maior frequência de infecções do trato urinário em mulheres que em homens.<sup>17</sup>

Destaca-se a importância do acompanhamento no pré-natal, assim como os exames clínicos regulares preconizados, valorizando os sinais e sintomas comunicados pelas pacientes, como a exemplo da disúria, polaciúria, dores em

baixo-ventre que ocorrem durante toda a gestação. E frente a esses aspectos, tomar condutas, considerando a solicitação de urocultura com antibiograma, bem como a prescrição empírica de antibióticos, para reduzir o índice de resistência bacteriana e nova solicitação de cultura após o término do tratamento para confirmação da eliminação do patógeno.

## **Categoria 2**

Definiu-se sepse como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) associada a um foco infeccioso, essa síndrome é uma resposta inflamatória disseminada pelo organismo frente a um insulto variado, caracterizada pela presença de dois dos seguintes critérios: febre ou hipotermia (temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  ou  $<36^{\circ}\text{C}$ ); taquicardia (frequência cardíaca  $>90\text{bpm}$ ); taquipneia (frequência respiratória  $>20\text{ipm}$  ou pressão parcial de dióxido de carbono arterial -  $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$ ); leucitose ou leucopenia (leucócitos  $>12.000$  células/ $\text{mm}^3$  ou  $<4.000$  células/ $\text{mm}^3$ , ou presença de  $>10\%$  de formas jovens – bastões). É considerado choque séptico, hipotensão (não atribuível a outra causa) com hipoperfusão tecidual ocasionada por sepse refratária a ressuscitação volêmica, e sepse grave quando associada à disfunção orgânica de um ou mais órgãos.<sup>11</sup>

A ativação da resposta imune ocorre com objetivo de localizar e eliminar qualquer organismo invasor, assim, a interação de endotoxinas da parede celular de gram-negativos (lipopolissacarídeos) e exotoxinas de alguns gram-positivos (peptideoglicanas, ácido lipoteicoico) com receptores específicos na superfície de monócitos, denominados “toll-like receptors” gera uma complexa cascata de eventos que envolvem a liberação de mediadores inflamatórios e a ativação de neutrófilos, macrófagos e linfócitos. A atuação das citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral ( $\text{TNF-}\alpha$ ), interferon- $\gamma$  e interleucina 1 e 2 (IL-1 e IL-2), geram radicais livres, produção de proteases, indução de óxido nítrico sintase, liberação de hormônios vasoativos, aumento de permeabilidade endotelial, ativação da cascata de coagulação e inibição do sistema fibrinolítico. Esses eventos são fundamentais para conter uma infecção vigente, entretanto podem gerar lesão tecidual ao hospedeiro. Visando manter o sistema sob controle, células TCD4 são estimuladas a liberar citocinas anti inflamatórias, a falha em controlar essa resposta inflamatória ou uma superexpressão da resposta anti-inflamatória é que leva aos eventos patológicos associada à

sepsis.13,18

Como sabemos, os níveis de óxido nítrico estão aumentados tanto no período gestacional quanto na vigência de infecção, conhecemos sua capacidade de vasodilatar e aumentar a permeabilidade vascular, contudo, estudos recentes mostram que o óxido nítrico em excesso é capaz de inibir a função mitocondrial da musculatura esquelética, dificultando a oxigenação adequada para o tecido, predispondo a disfunção orgânica.

É importante que o médico responsável conheça as peculiaridades das pacientes obstétricas, visto que tais singularidades podem dificultar o diagnóstico precoce de sepsis e diminuir a resposta fisiológica frente ao evento agressor. Este grupo apresenta valores de normalidade para testes sanguíneos diferentes da população em geral. Como dito anteriormente, a creatinina sérica  $>1,0\text{mg/dL}$  já representa um valor anormal para essa população, a redução da resistência vascular periférica, aumento do volume plasmático e a leucocitose gestacional podem dissimular sinais iniciais da sepsis intensificando a hipoperfusão, a taquipneia com conseqüente alcalose metabólica e aumento da frequência cardíaca retardam a resposta fisiológica frente a acidose metabólica característica na sepsis.11

Aumento da taxa de parto prematuro, infecção fetal, hipóxia e acidose, bem como mortalidade fetal, além de maior probabilidade de ser necessária a realização de cesárea são possíveis complicações relacionadas ao evento da sepsis durante a gestação. Exames gerais, como hemograma, bioquímica, função renal e hepática, eletrólitos, coagulograma, gasometria arterial, glicemia e, sobretudo, culturas, devem ser coletados precocemente, pois podem ajudar a guiar a terapia e prever o prognóstico.11

Desde o início da sepsis, a hipoperfusão tecidual (com ou sem hipotensão) e a lesão inflamatória resultam em um dano isquêmico e disfunção tubular renal. Há oligúria progressiva com queda da taxa de filtração glomerular e elevação da creatinina, contrapondo ao que ocorre na gestação. A ressuscitação clínica inicial, com restauração da volemia e uso de drogas vasoativas, pode reverter o processo e evitar a necrose tubular aguda. A instalação do quadro de insuficiência renal aumenta muito a morbimortalidade, mesmo realizando terapia renal substitutiva precoce.19

As diretrizes para tratamento da sepsis permanecem em contínuo

aprimoramento, uma vez que sua fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida. Contudo, a identificação e a instituição de um tratamento são cruciais para o prognóstico materno-fetal, assim, a implementação de uma equipe de resposta rápida, seguindo protocolo institucional preestabelecido é fundamental para aumento da sobrevida nestes casos. Lembrando que, na sepse grave e choque séptico, é fundamental a internação em unidade de terapia intensiva visto a necessidade de maior suporte.<sup>11,13</sup>

Na sepse o comprometimento fetal resulta principalmente da descompensação materna, logo, especialmente no início da reanimação as prioridades do tratamento devem ser direcionadas primeiro para o bem-estar materno. A reposição volêmica inicial deve ser precoce e agressiva, em pacientes hipovolêmicos, inicialmente é recomendado a administração de fluidos por via endovenosa, iniciando com 1.000 mL de cristalóide ou 300 a 500 mL de colóide nos primeiros 30 minutos, durante as primeiras 6 horas de ressuscitação (terapia precoce), até atingir uma pressão venosa central (PVC) de 8 a 12 mm Hg, uma pressão arterial média (PAM) maior ou igual a 65 mmHg e débito urinário superior a 0,5 mL/kg/h, saturação venosa de O<sub>2</sub> (veia cava superior)  $\geq 70\%$ , evitando assim, os danos causados pelo estado de perfusão tissular inadequada.<sup>13,18</sup>

Se a instabilidade hemodinâmica persistir mesmo após reposição de fluidos, deve-se administrar vasopressores como a norepinefrina e a dopamina objetivando as metas anteriormente citadas. Estes devem ser administrados por meio de cateter central e com monitorização invasiva da pressão arterial, quando prescritos é necessário monitorização fetal, pois tanto a dopamina quanto a noradrenalina podem reduzir o fluxo sanguíneo útero-placentário.<sup>13</sup>

A introdução de antibióticos deve ser iniciada na primeira hora após o reconhecimento da sepse, o atraso nessa medida promove aumento da mortalidade. É recomendado que o tratamento seja iniciado empiricamente com uma ou mais drogas de amplo espectro e que atinjam concentrações adequadas nos prováveis focos de infecção, o regime antimicrobiano deve considerar a prevalência e a padrões de suscetibilidade dentro do hospital e deve ser reavaliado e ajustado de acordo com os resultados da cultura e padrões de sensibilidade aos antibióticos.<sup>20</sup> Com isso, a educação em saúde para os profissionais que atuam na prevenção e no manejo clínico na sepse deve ser

instituída continuamente, através de protocolos e programas para atualização, bem como estímulos dos mesmos.

Sabe-se que o tratamento antimicrobiano inadequado ao agente em questão, está associado ao aumento da mortalidade e existem evidências claras de que a demora no início da antibioticoterapia também aumenta o risco do óbito. Assim sendo, não se deve aguardar a identificação do agente infeccioso para instituição da terapêutica. Outra questão importante para um bom prognóstico, está relacionado a reposição volêmica agressiva, visando restabelecer o fluxo sanguíneo adequado e a oferta tecidual de oxigênio, diante uma hipovolemia multifatorial própria da sepse, decorrente da venodilatação, aumento da permeabilidade capilar, redução da ingesta hídrica oral e aumento das perdas insensíveis por febre e taquipneia.<sup>21</sup>

Em casos de choque séptico associado a baixa resposta à reposição volêmica e ao uso de drogas vasoativas a hidrocortisona mostrou-se efetiva ao diminuir o tempo para a reversão do choque, porém não reduziu a taxa de mortalidade. A transfusão de concentrado de hemácias, objetivando níveis de hematócrito igual ou superiores a 30% também pode ser realizado nesses casos. O parto não é indicado para fins terapêuticos quando o foco infeccioso não estiver relacionado com a gestação. A via de parto mais indicada é a do parto normal, no entanto, em casos onde a instabilidade materna é grave a cesárea de emergência pode ser instituída, independente da idade gestacional.

## **CONCLUSÃO**

Apesar dos grandes avanços ocorridos, relacionados com o suporte de vida, permitindo a maior sobrevivência, bem como um cuidado mais especializado para a sepse, ainda precisamos compreender melhor a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos desta síndrome. A detecção precoce do foco infeccioso específico, reduz a cascata de danos e consequentemente torna-se a melhor chance na redução da mortalidade materno-fetal.

As alterações fisiológicas presentes no período gravídico, sejam anatômicas, hormonais ou mudança do pH, justificam o aumento progressivo e a incidência prevalente de infecção urinária em gestantes, assim, se torna essencial a busca pela confirmação da integridade do aparelho urinário durante o pré-natal e o tratamento precoce de eventual infecção, visando principalmente

evitar esta grave complicação que é a sepse.

Esta patologia já se tornou um dos mais graves problemas de saúde na atualidade, gerando altos custos aos cofres públicos, nas gestantes, é uma das principais causas de admissão em unidades de terapia intensiva. Visto isso, fica evidente a necessidade da integração multidisciplinar, a fim de elucidar as particularidades da sepse na paciente grávida assegurando tratamento rápido e eficiente, utilizando os parâmetros fornecidos pelo tratamento precoce guiado por metas. Por fim, estabelecer relação de confiança com a paciente e familiares, decidindo junto a eles, os melhores momentos para intervenções é fundamental para a resolução do quadro.

### **AGRADECIMENTOS**

A UNIFESO, seu corpo docente, direção e demais funcionários que me deram oportunidade para aprimorar e evoluir, pautado sempre na ética e compromisso, possibilitando a realização de um grande sonho.

A Teresópolis que de maneira única me acolheu, transformando-se em um lar aconchegante e revigorante nessa árdua trajetória.

A meu orientador Flávio Eduardo Frony Morgado, pelo suporte e atenção mesmo no pouco tempo de trabalho, além das correções e dos incentivos.

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicional e a minha namorada, pela companhia em todos os momentos e pela sua admiração à obstetrícia.

### **REFERÊNCIAS**

1. Figueiredo A, Gomes G, Campos A. Infecções urinárias e gravidez - diagnóstico, terapêutica e prevenção. *Acta Obstet Ginecol Port* 2012; 6 (3): 124-133.
2. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-54.
3. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30 (2):93100.
4. Baumgartena MCS, Silva VG, Mastalirb FP, Klausb F e Azevedo PA. Infecção Urinária na Gestação: uma Revisão da Literatura. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde* 2011; p.334.
5. Schnarr J, Smail F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008;38(S2):50-7
6. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):18-23

7. Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary Tract Infection in Women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1085-92
8. Duarte G, Quintana SM, El Beitune P, Marcolin AC, Cunha SP. Infecções gênero-urinárias na gravidez. In: Alves Filho N, Corrêa MD, Alves Jr JMS, Corrêa Jr MD. *Perinatologia básica*. 2006. p.129-41.
9. Brasil. MS1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Atenção ao pré-natal de baixo risco*. Brasília; Ano 2012. p. 220.
10. Hackenhaar AA, Albernaz EP. Prevalência e fatores associados à internação hospitalar para tratamento da infecção do trato urinário durante a gestação. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2013.
11. Cordioli RL, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis e gravidez: sabemos tratar?; *Rev Bras Ter Intensiva/S.P.* Ano 2013. p.334.
12. Cabar FR. Choque séptico. In: Zugaib M, Bittar RE, editores. *Protocolos assistenciais da Clínica Obstétrica da FMUSP*. 3a ed. São Paulo. Ano 2007. p. 649-56.
13. Castro EO, Figueiredo MR, Bortolotto L., Zugaib M., Sepsis e choque séptico na gestação: manejo clínico. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2008. Dec; 30( 12 ): p. 631-638.
14. Zugaib M, *Obstetricia*, 3ª edição, Barueri-SP, 2016.
15. Evans RFMD, Salam SMD, Shanthan PMBBS e Christopher FMD. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No. 10 .p.289.
16. Rezende J, Montenegro CAB. *Obstetrícia fundamental*. 9a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 73-87
17. Grabe M, Bjerklund JTE, Botto M, Naber MÇKG, Tenke P, Wagenlehner F. *Guidelines urological infections*. Europ Assoc of Urol. 2010.
18. Guinn DA, Abel DE, Tomlinson MW. Early goal directed therapy 1. for sepsis during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Ano 2007. p.459-79.
19. Ferreira CP, Watanabe M, Dezoti CF, Ide CO, Fátima MFV. A sepsis como causa de lesão renal aguda: modelo experimental. *Rev. Esc. Enferm USP.* 2012.
20. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. *Intensive Care Med.* 2008.
21. Instituto Latino-Americano para Estudo da Sepsis – ILAS, *Sepsis: um problema de saúde pública*. Brasília, CFM, 2015, p.36-39.

# EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO LCZ696 NO TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: REVISÃO SISTEMÁTICA

## *EFFECTIVENESS AND SAFETY OF LCZ696 IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE: SYSTEMATIC REVIEW*

---

*Bruno Rodrigues Rosa<sup>1</sup>; Luís Henrique Martins Gonçalves<sup>2</sup>*

---

Descritores: Insuficiência Cardíaca; LCZ696; Sacubitril/valsartana; Entresto; Revisão Sistemática.

Keywords: Heart Failure; LCZ696; Sacubitril/valsartan; Entresto; Systematic Review

### RESUMO

**Contexto:** a Insuficiência cardíaca constitui uma síndrome clínica complexa e progressiva, atribuída a uma agressão ao músculo cardíaco que resulta em comprometimento do enchimento ventricular ou da capacidade de ejeção de sangue. Representa um significativo problema econômico e de saúde, tendo 300.000 mortes/ano atribuídas diretamente à síndrome. **Objetivo:** avaliar a efetividade e segurança do LCZ696 na Insuficiência cardíaca com fração preservada e reduzida. **Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática com busca realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (acessado via PubMed) e biblioteca Cochrane, sendo adicionados os ensaios clínicos randomizados que compararam o LCZ696 à placebo ou a qualquer intervenção clínica para IC em pacientes adultos com estágio  $\geq$  NYHA II. **Resultados:** o LCZ696 se mostrou relativamente seguro, mas não mostrou superioridade a longo prazo em relação ao controle no tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Se mostrou melhor como tratamento primário na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, superando o grupo controle. Porém, o único estudo que o avalia para fração de ejeção reduzida possui risco de viés ou conflito de interesses, pois faltam informações do seu design e houve participação da empresa farmacêutica responsável pela produção desse medicamento na elaboração do artigo. **Conclusão:** apesar da eficácia do LCZ696 na IC-FER há necessidade de novos ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e sem patrocínio para um melhor nível de qualidade de evidência.

## **ABSTRACT**

**Background:** Heart failure is a complex and progressive clinical syndrome attributed to an aggression to the heart muscle that results in compromised ventricular filling or blood ejection capacity. It represents a significant economic and health problem, with 300,000 deaths / year attributed directly to the syndrome. **Aims:** to evaluate the effectiveness and safety of LCZ696 in heart failure with preserved and reduced fraction. **Methods:** This was a systematic review with a search carried out in the electronic databases MEDLINE (accessed via PubMed) and the Cochrane Library, with the addition of randomized clinical trials comparing LCZ696 to placebo or to any clinical intervention for HF in adult patients with stage  $\geq$  NYHA II. **Results:** LCZ696 was relatively safe, but did not show long-term superiority in relation to the control in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. It was shown to be better as primary treatment in heart failure with reduced ejection fraction, surpassing the control group. However, the only study that evaluates it for reduced ejection fraction has a risk of bias or conflict of interest, since its design information is lacking and there was participation of the pharmaceutical company responsible for the production of this drug in the elaboration of the article. **Conclusion:** Despite the superiority of LCZ696 in heart failure with reduced ejection fraction, there is a need for new multicenter, randomized and unsponsored clinical trials for a better level of quality of evidence.

## **INTRODUÇÃO**

### **A insuficiência cardíaca**

Apesar dos avanços na prevenção, diagnóstico e manejo das doenças cardiovasculares (DCV), ao longo do último século, com notáveis melhorias no prognóstico de condições cardíacas individuais, a prevalência de insuficiência cardíaca (IC) continua aumentando. As mortes relacionadas às DCVs, ajustadas por idade, diminuíram cerca de dois terços nos países industrializados. As taxas de mortalidade associadas às síndromes coronarianas agudas (SCA), doenças cardíacas valvares e congênitas, além de hipertensão arterial não controlada e muitas arritmias, têm caído dramaticamente<sup>1</sup>. A insuficiência cardíaca (IC) é, notavelmente, uma exceção a essas tendências animadoras. Por um lado, benefícios foram alcançados nessa trajetória: a sobrevivência após um diagnóstico de IC melhorou nos últimos 30 anos, a taxa de mortalidade ajustada por idade

diminuiu e a idade média de ocorrência de óbito por IC aumentou. Por outro lado, a mortalidade em até 5 anos após o diagnóstico permanece em cerca de 50%, maior que muitos cânceres<sup>2</sup>. Depois do parto normal, ainda nos dias de hoje, IC se constitui como a causa mais comum de hospitalização<sup>1</sup>.

Globalmente falando, a IC representa um significativo problema econômico e de saúde<sup>3</sup>. Estimativas recentes apontam para uma prevalência global atual de mais de 23 milhões de casos de IC, podendo ser aumentada em 46% na população acima de 18 anos em 2030. Além disso, o número de internações anuais por IC como causa primária ou secundária chega a 2,4 milhões e cerca de 300.000 mortes/ano são atribuídas diretamente à síndrome<sup>4</sup>. O custo econômico global da IC, em 2012, foi estimado em 108 bilhões de dólares por ano<sup>5</sup>, já inclusos gastos diretos e indiretos.

Esse notório paradoxo possivelmente pode ser explicado por 3 fatores<sup>1</sup>:

- 1) Embora o risco de mortalidade em cada um desses distúrbios tenha sido reduzido, os pacientes não são "curados". Por exemplo, enquanto a mortalidade precoce em pacientes com infarto agudo do miocárdio pode ter sido reduzida em cerca de 75% durante a metade do último século, os sobreviventes ainda são portadores de doença arterial coronariana (DAC) e permanecem em risco potencial para episódios subseqüentes de lesão isquêmica com dano adicional de miocárdio e possivelmente IC;
- 2) Um maior número de miócitos morre com o envelhecimento e em decorrência da condição cardíaca adversa ocasionada pelas condições comórbidas, cujas prevalências aumentam com a idade; e
- 3) A lenta, mas progressiva melhora no prognóstico da IC, traz como consequência natural e esperada, o aumento da prevalência dessa condição<sup>1</sup>.

A IC constitui uma síndrome clínica complexa e progressiva, atribuída a qualquer agressão (estrutural ou funcional) ao músculo cardíaco que, em vias finais, resulta em comprometimento do enchimento ventricular ou da capacidade de ejeção de sangue<sup>6,7,8</sup>. Durante as últimas décadas, os mecanismos que envolvem a IC foram profundamente investigados, a partir de uma variedade de diferentes perspectivas<sup>9</sup> expressas através de modelos explicativos, dentre os quais se destacam:

- 1) Modelo hemodinâmico – IC é caracterizada por uma anormalidade da função miocárdica que, por sua vez, é responsável pela falha do coração para bombear sangue a uma taxa proporcional às necessidades dos tecidos durante

a atividade normal<sup>9</sup>.

2) Modelo neuro-humoral - Moléculas biologicamente ativas como norepinefrina, angiotensina II e aldosterona ajudam a manter a homeostase cardiovascular através de aumento da expansão de volume, vasoconstrição arterial periférica e aumento da contratilidade miocárdica em indivíduos saudáveis. Contudo, níveis elevados e sustentados dessas moléculas são amplamente tóxicos para o coração e circulação. Essas constatações levaram ao uso de medicamentos que atuam como antagonistas neuro-hormonais, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, antagonistas de aldosterona e  $\beta$ -bloqueadores<sup>10</sup>.

3) Modelo cardiorenal – Enfatiza a estreita interação entre o coração e o rim, que interagem entre si para manter a homeostase hemodinâmica e o equilíbrio hidroeletrólítico. Quando o coração começa a falhar, ocorre ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona que induz à retenção de sódio e água, e excreção de potássio, tendo como contra regulação os hormônios peptídeo natriurético atrial (ANP) cardíaco e peptídeo natriurético cerebral tipo B (BNP). No entanto, com a evolução da IC, as ações contrarreguladoras protetoras desses peptídeos e do seu segundo mensageiro 3', 5' monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) são perdidas, levando à progressão da doença por meio do remodelamento, hipertrofia, fibrose e morte celular de cardiomiócitos, com diminuição de regeneração dos mesmos. Paralelamente, o rim sofre desadaptação com diminuição do fluxo renal e/ou seu retorno venoso, com congestão e aumento secundário de sua pressão intersticial<sup>11</sup>.

Num quadro de expansão de volume ou sobrecarga de pressão, o estresse da parede resultante inicia síntese de pré-proBNP no miocárdio ventricular. Posteriormente, o peptídeo é clivado primeiro para proBNP, depois o BNP biologicamente ativo e o fragmento amino-terminal inativo (NTproBNP). NT-proBNP é um biomarcador liberado em resposta ao estiramento dos miócitos ventriculares utilizado para avaliar o grau de ativação neuro-hormonal, portanto o monitoramento desse identifica indivíduos em risco de eventos cardiovasculares como hipertrofia ventricular esquerda, disfunção sistólica e insuficiência cardíaca. Embora os níveis de BNP e NT-proBNP terem razoável correlação seus níveis absolutos não são intercambiáveis, o BNP tem meia vida de aproximadamente 20 minutos enquanto o NT-proBNP possui entre 1 a 2

horas e menor flutuação sanguínea. Em geral adultos jovens e saudáveis 90% deles possuem BNP < 25 pg/ml e NT-proBNP ≤70 pg/ml<sup>12,13,14</sup>.

Dada à sua magnitude, as atenções são voltadas para identificar pessoas com potencial risco de desenvolver a síndrome. Fatores como hipertensão, doença isquêmica do coração, febre reumática, cardiomiopatias, doença cardíaca congênita, tabagismo, obesidade e diabetes, além de levar à IC (sozinhos ou combinados a outros fatores), podem servir como preditores de sua gravidade<sup>4,15</sup>. O diagnóstico de IC é clínico e normalmente feito a partir de suas manifestações cardinais, que são fadiga e dispnéia. Por sua vez, esses sinais levam à intolerância ao exercício, principal fator que faz com que portadores de IC busquem ajuda médica<sup>16</sup>. A rotina clínica diagnóstica de IC inclui anamnese cuidadosa e exame físico, podendo ser combinados a exames complementares, como o ecocardiograma e eletrocardiograma<sup>17,18</sup>.

IC pode se manifestar sob dois fenótipos diferentes: IC com fração de ejeção normal (IC-FEN) e IC com fração de ejeção reduzida (IC-FER)<sup>7</sup>. IC-FER é causada por um comprometimento da contração ventricular esquerda, normalmente, caracterizado pelo alargamento deste ventrículo<sup>8</sup>. Episódio prévio de infarto agudo do miocárdio (IAM) é o principal fator responsável pelo alargamento do ventrículo esquerdo, embora hajam outras causas, como por exemplo, doenças valvares. Dessa forma, IC-FER é definida como o diagnóstico clínico de IC associada a uma fração de ejeção de sangue (FE) do ventrículo esquerdo (VE) ≤ 40%<sup>6</sup>. Nesses pacientes, a fração acurada de ejeção do VE mostrou ser preditora de morte cardiovascular, hospitalização por IC e mortalidade por todas as causas de maneira relativamente linear, sendo que quanto mais ao extremo inferior do espectro, maior o risco.<sup>19</sup>

A IC-FEN é usualmente caracterizada pela rigidez ventricular esquerda, causando dificuldade no seu enchimento com sangue<sup>20</sup>. Diferentemente da IC-FER, a IC-FEN apresenta uma função sistólica preservada e sua ocorrência normalmente é concomitante à isquemia miocárdica, hipertensão, hipertrofia miocárdica ou mesmo constrição miocárdica/pericárdica. A proporção de IC-FEN gira em torno de 35-50% dos casos<sup>21</sup>. Essa proporção vem aumentando e possivelmente se tornará o fenótipo mais prevalente de IC nesta década<sup>7</sup>. Quando comparados aos portadores de IC-FER, o perfil dos portadores de IC-FEN é mais comumente caracterizado por mulheres mais velhas, hipertensas,

obesas, portadoras ainda de anemia e fibrilação atrial. Nestes casos, ocorre disfunção diastólica e esta pode permanecer assintomática por anos; porém, com a progressão da idade, a doença renal, a hipertensão e a evolução desta disfunção, parece haver uma associação com o desenvolvimento de IC sintomática nessa população<sup>1</sup>.

Tanto a American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA), quanto a New York Heart Association (NYHA), fornecem informações úteis e complementares acerca da presença e gravidade da IC. A ACCF/AHA categoriza a doença de acordo com o seu desenvolvimento e progressão nas classes A, B, C e D. Já a NYHA aborda a IC do ponto de vista da capacidade funcional do portador, sobretudo quanto à sua sintomatologia e capacidade de realizar exercícios, classificando-a nos níveis I, II, III e IV<sup>6</sup>. Os estágios C e D da ACCF/AHA, e NYHA II-IV compreendem pacientes em estágios mais avançados, com doença estrutural cardíaca conhecida e sintomas atuais ou prévios de IC.<sup>22</sup>

## **1.2. Intervenções em insuficiência cardíaca**

Há três questões principais que devem ser consideradas quanto ao tratamento da insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com fração de ejeção reduzida ventricular esquerda (FEVE): (1) melhora dos sintomas e da qualidade de vida, (2) retardar a progressão ou reverter a disfunção cardíaca e periférica, e (3) reduzir a mortalidade. Nessa perspectiva, através de ensaios clínicos desenvolvidos até a última década duas classes de agentes se tornaram a pedra angular do tratamento de IC-FER < 40%, mostrando-se eficazes quanto a morbidade e mortalidade: os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os beta-bloqueadores, especialmente em pacientes com IC crônica<sup>23,24</sup>.

Essa terapêutica se baseia em no bloqueio neuro-hormonal (ligado a fisiopatologia da IC) da descarga adrenérgica com betabloqueadores, e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com IECA, BRA e bloqueadores da aldosterona (não havendo diferença significativa entre o uso de IECA e BRA).<sup>22,25</sup>. Entretanto, seu efeito sobre a mortalidade é inconsistente, uma vez que esta permanece alta, com até 50% dos pacientes indo à óbito em 5 anos do diagnóstico da síndrome<sup>3,6,26</sup>.

Os diuréticos são recomendados apenas para pacientes hipervolêmicos

(por aliviar os sintomas, mas não a mortalidade), que apresentam sinais e sintomas como aumento de peso, dispnéia, estertores, edema periférico, distensão venosa jugular. Nos mais graves, com hepatomegalia, ascite e anasarca, devem ser prescritos na menor dose efetiva possível, visto que podem adversamente causar ativação do SRAA e SNS e piorar a IC. Restrição de sódio e líquidos podem ser recomendadas para pacientes selecionados.<sup>22</sup>

A inibição do SRAA bloqueia (ou retarda) a vasoconstrição moderada, hipertrofia dos miócitos e fibrose do miocárdio, efeitos que se traduziram em melhorias clinicamente significantes na capacidade funcional e sobrevida. Os peptídeos natriuréticos (incluem peptídeo natriurético atrial, peptídeo natriurético tipo B e urodilatina) são secretados pelo coração, vasculatura, rim, sistema nervoso central e em resposta ao aumento da tensão da parede do miocárdio, dentre outros estímulos. Os peptídeos natriuréticos têm potentes propriedades natriuréticas e vasodilatadoras, além de inibir o sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduzir o impulso simpático, e possuir efeitos antiproliferativos e anti-hipertróficos. Assim, a atuação conjunta desses peptídeos com a inibição do SRAA na IC é mais efetiva do que a ação de cada um deles sozinhos.<sup>27,28</sup>

A neprilisina é uma endopeptidase neutra que degrada vários peptídeos vasoativos endógenos, incluindo os peptídeos natriuréticos, a bradicinina e a adrenomedulina. A inibição desta enzima, subsequentemente, aumenta os níveis dessas substâncias, o que vai na contra-mão da ativação neuro-hormonal, contribuindo para a vasoconstrição, retenção de sódio e remodelação mal adaptada das fibras cardíacas<sup>29</sup>. O LCZ696, o primeiro da sua classe - "Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors" (ARNi), faz a inibição dos receptores de neprilisina e de angiotensina, combinando assim, metade da prodroga inibidora de neprilisina (AHU 377) e metade de um bloqueador do receptor da angiotensina (valsartana) em um único composto<sup>7,30</sup>.

Em estudos clínicos de pacientes com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e preservada, o LCZ696 demonstrou melhorar níveis dos biomarcadores da função cardiorrenal. Os efeitos desse medicamento sobre os resultados cardiovasculares e sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca estão atualmente sendo investigados, mas já há estudos que sugerem tanto a melhora da sobrevida global, mortes por desfecho cardiovascular, quanto riscos de deterioração clínica<sup>31,32</sup>. Em adição

aos seus efeitos, a inibição da neprilisina causa natriurese, reduz a pressão intraglomerular e proteinúria, somando, ainda, com a inibição do sistema renina-angiotensina, o que aponta um potencial no tratamento da doença renal crônica<sup>33</sup>.

O uso do fármaco Sacubitril/valsartan – Entresto (LCZ696) para o tratamento da IC com FRVE foi aprovado pela agência americana Food and Drug Administration (FDA), em julho de 2015<sup>28</sup>, e pela European Medicines Agency (EMA) em setembro de 2015<sup>34</sup>.

### **1.3. Justificativa**

Após décadas de domínio do maleato de enalapril no tratamento de IC, devido à sua ação inibidora da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadora do receptor de angiotensina (BRA), o LCZ696 surge como uma nova opção terapêutica para os portadores da doença. Em estudos clínicos de pacientes com IC crônica, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tanto reduzida quanto preservada, o LCZ696 demonstrou um aumento de eficácia em relação ao tratamento tradicional, com melhora significativa dos biomarcadores da função cardiorrenal. Esses resultados evidenciam a necessidade de análise combinada dos resultados dos estudos clínicos, agrupando todos os elementos, a fim de avaliar a efetividade e segurança do LCZ696 no tratamento da insuficiência cardíaca, sobremaneira porque ensaios clínicos randomizados (ECRs) não estão livres de influências externas (por exemplo, fontes de patrocínio, registro seletivo de resultados, dentre outros).

O objetivo deste estudo foi o de revisar de forma sistematizada a literatura indexada, relativa a estudos experimentais avaliando a efetividade e segurança do LCZ696 no tratamento da insuficiência cardíaca com frações de ejeção preservada e reduzida.

## **OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

Avaliar a efetividade e segurança do LCZ696 no tratamento da insuficiência cardíaca com frações de ejeção preservada e reduzida.

### **2.2 Objetivo secundário**

Comparar a eficácia do LCZ696 nos dois principais fenótipos da doença (frações de ejeção preservada versus reduzida).

## **MÉTODOS**

### **3.1. Tipo de estudo, critérios de inclusão e exclusão, e desfechos**

Este estudo é uma revisão sistemática de ECRs que avaliaram a efetividade e segurança do LCZ696 no tratamento da insuficiência cardíaca com frações de ejeção preservada e reduzida. Foram elegíveis os ECRs que compararam o LCZ696 à placebo ou a qualquer intervenção clínica para IC (por exemplo, enalapril), em portadores da doença com pelo menos 18 anos (estágios NYHA II, III e IV), de ambos os sexos, por qualquer período de seguimento. ECRs potencialmente relevantes foram excluídos da revisão quando apresentaram, pelo menos, uma das seguintes características: 1) Estudos que avaliassem outros medicamentos como intervenção na IC (ex. enalapril); 2) Ensaios clínicos randomizados com participantes < 18 anos; 3) Outros tipos de estudos (ex. COORTE, caso controle); 4) Estudos que avaliassem a eficácia do LCZ696 em outras condições que não sejam IC (ex. hipertensão arterial). Os desfechos avaliados foram subdivididos em primários e secundários. Os desfechos primários foram mudança do marcador NT-proBNP e mortes por causas cardiovasculares. Já o desfecho secundário, foianalise de segurança do medicamento estudado em relação aos grupos controles.

Eventos adversos (EAs) foram definidos como qualquer experiência indesejável associada à utilização de uma intervenção clínica em um paciente. A ocorrência de EAs foi registrada como a taxa de eventos adversos locais e/ou sistêmicos, a taxa de ocorrência de EAs graves e a taxa de ocorrência de EAs relacionados à intervenção (este último é definido, como qualquer ocorrência médica indesejável que se segue à aplicação da intervenção e que não tem necessariamente uma relação causal com o seu uso). EAs avaliados, incluíram hipotensão, tosse, hipercalemia e disfunção renal, dentre outros.

### **3.2. Busca e coleta de dados**

A busca sistemática da literatura foi realizada por meio da consulta aos indexadores de pesquisa nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (acessado via PubMed) e biblioteca Cochrane. Também foi realizada verificação das listas de referência de todos os ECRs incluídos. Não houve restrição quanto ao idioma ou ano de publicação. Artigos potencialmente relevantes foram avaliados de forma independente por 02 revisores (Bruno Rodrigues Rosa; Luís Henrique Martins Gonçalves) de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. Um

diagrama de fluxo, descrevendo o processo de seleção do estudo foi criado, seguindo as diretrizes do modelo PRISMA (*the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*)<sup>35,36</sup>. Quando constatada a ausência de dados relevantes, os autores dos ECRs foram contactados para esclarecimento.

### **3.3. Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos**

O risco de viés nos estudos selecionados foi avaliado de forma independente por dois autores revisores (Bruno Rodrigues Rosa; Luís Henrique Martins Gonçalves), considerando os seguintes domínios associados: 1) Geração da sequência de alocação - método usado para gerar a alocação nos dois grupos (sorteio); 2) Ocultação da alocação - método utilizado para ocultar o resultado do sorteio, a fim de saber se as alocações de intervenção poderiam ter sido previstas com antecedência; 3) Cegamento de participantes, pesquisadores e avaliadores de resultados - medidas utilizadas para impedir que pesquisadores e participantes do estudo tomem conhecimento acerca da intervenção que eles próprios ou qualquer outro participante possa ter recebido); e 4) Registro seletivo de resultados - estado em que pode ter havido publicação de parte dos resultados do estudo. Cada um desses itens foi classificado em categorias: "Sim", "Não" ou "Incerto", indicando baixo, alto ou desconhecido risco de viés, respectivamente. Os critérios utilizados nessa avaliação foram extraídos da abordagem GRADE (*The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) da Colaboração Cochrane para a avaliação de risco de viés<sup>37</sup>.

### **3.4. Análises**

Os dados dicotômicos (efetividade e segurança) foram comparados utilizando-se o risco relativo (RR). Todas as estimativas tiveram intervalo de confiança de 95% (IC 95%), sendo  $p < 0.05$  como estatisticamente significativa<sup>38</sup>. Metanálise foi realizada quando um mesmo desfecho foi avaliado por, pelo menos, dois ECRs. A heterogeneidade entre os estudos foi quantificada pela estatística  $I^2$ , onde:  $I^2 < 25\%$ ,  $25-50\%$  e  $> 50\%$  indicam um baixo, moderado e alto nível de inconsistência, respectivamente<sup>38</sup>. Todas as análises foram executadas pelo software *Review manager 5.3* (RevMan 5.3), fornecidos pela Colaboração Cochrane<sup>38</sup>.

## **RESULTADOS**

Um total de 02 ensaios clínicos preencheram os critérios de seleção e

foram incluídos na revisão, envolvendo 8700 participantes, sendo 4336 no grupo de intervenção versus 4364 no grupo controle (Mcmurry, 2014 e Solomon, 2012)<sup>39,40</sup>. A figura 1 apresenta um diagrama de fluxo do processo seleção dos ECRs, assim como as razões para a exclusão dos demais registros. Não foram obtidos registros adicionais potencialmente relevantes nas listas de referência dos ECRs ou no banco de dados clinicaltrials.gov. O quadro 01 apresenta as características dos estudos incluídos.

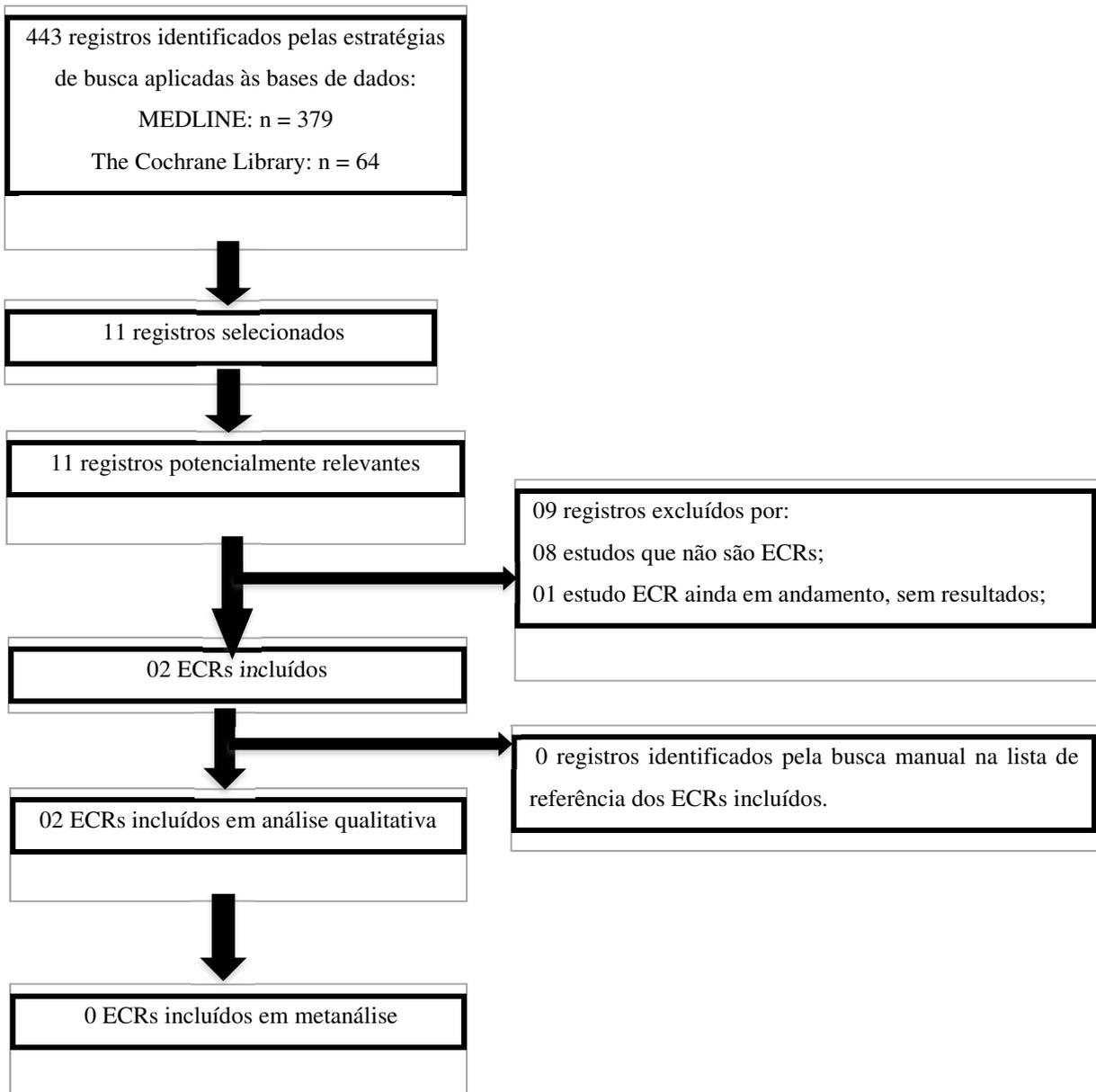


Figura 01: Diagrama de fluxo de seleção dos estudos incluídos

Autor/ ano	País	Desenho	Amostra	Idade (média)	Doença	Follow up	Intervenção	Controle	Desfechos
McMurray 2014	Reino Unido	ECR/ Fase 3	8399	63.8±11.5	IC/ FE Reduzida	27 meses	LCZ696	Enalapril	Óbito por causas cardiovasculares / Eventos adversos
Solomon 2012	EUA	ECR/ Fase 2	266	71.0±9.15	IC/ FE Preservada	36 semanas	LCZ696	Valsartan	Mudança no NTproBNP/ Declínio da função renal (variável contínua)/ Eventos adversos

Quadro 01. Características dos estudos incluídos

#### 4.1. Eficácia

Não foi possível realizar metanálise para os desfechos de óbito por causas cardiovasculares ou diminuição do marcador NT-proBNP, pois os ensaios clínicos selecionados não avaliaram os mesmos desfechos. McMurray et al. (2014), estudaram 8399 pacientes, apresentando IC de fração reduzida, os quais foram randomizados em dois grupos, por um tempo médio de 27 meses: um grupo intervenção (LZC696) com 4187 pacientes e um grupo controle (Enalapril) com 4212 pacientes. Foi registrado óbito por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC (desfecho primário) em 914 participantes (21,8%) do grupo LCZ696 e 1117 participantes (26,5%) do grupo controle - enalapril (hazard ratio 0,80; IC 95%, 0,73 a 0,87;  $p < 0,001$ ), sendo 558 (13,3%) mortes devido a causas cardiovasculares no grupo LCZ696 e 693 (16,5%) no grupo enalapril (hazard ratio 0,80; intervalo de confiança 95%, 0,71 a 0,89;  $P < 0,001$ ).

Um total de 711 pacientes (17,0%) no grupo LCZ696 e 835 pacientes (19,8%) no grupo enalapril morreram (hazard ratio para morte por qualquer causa, 0,84; IC 95%, 0,76 a 0,93;  $P < 0,001$ ). A mudança média da linha de base para o mês 8 no KCCQ score (Questionário de cardiomiopatia de Kansas City), não apresentou diferença entre os dois grupos. Foi observada uma redução de 2,99 pontos no grupo LCZ696 e uma redução de 4,63 pontos no grupo enalapril (diferença entre grupos 1,64 pontos, IC 95% 0,63 a 2,65;  $P = 0,001$ ) e, desconsiderando as mortes, houve uma melhora no grupo intervenção e uma piora no grupo controle (0,95; 95% IC 0,31 até 1,59  $P = 0,004$ ).

Por outro lado, Solomon et al. (2012) avaliaram a redução no marcador de estresse ventricular NT-proBNP em uma amostra de 266 participantes (134

alocados no grupo de intervenção - LCZ696 *versus* 132 no grupo controle - valsartan). Quando comparada ao *baseline*, a redução do NT-proBNP foi significativamente maior no grupo de intervenção na 12<sup>a</sup> semana (LCZ696: de 783 pg/mL [95% IC 670–914] para 605 pg/mL [512–714]; *versus* valsartan: de 862 pg/mL [733–1012], para 835 pg/mL [710–981] (razão de risco 0,77, IC 95% 0,64-0,92,  $p=0,005$ ). Apesar disso, em uma avaliação secundária na trigésima sexta semana, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa ( $p=0,20$ ).

Adicionalmente, foi notada diminuição do volume ( $p= 0,003$ ) e dimensão ( $p=0,034$ ) do átrio esquerdo após 36 semanas, em relação ao valsartan, apontando uma melhora do remodelamento dessa câmara cardíaca, sem, entretanto, outra diferença entre os grupos, em medidas ecocardiográficas. Na 36<sup>a</sup> semana, a pressão arterial foi reduzida em 7,5 (15) / 5,1 (10,8) no grupo LCZ696 *versus* 1,5 (16) / 0,34 (11,5) no grupo valsartan ( $p = 0 \cdot 006$  para sistólica e  $p = 0 \cdot 001$  para diferenças de pressão arterial diastólica). A melhoria da classe da NYHA na 12<sup>a</sup> semana não foi significativamente diferente entre os grupos ( $p = 0,11$ ), mas foi observado uma melhora na classe NYHA na 36<sup>a</sup> semana no grupo LCZ696 em comparação com o grupo valsartan ( $p = 0,05$ ). A avaliação clínica após 12 semanas ( $p = 0,19$ ) e 36 semanas ( $p = 0,17$ ) de tratamento não diferiu significativamente entre os grupos. Não houve diferença no escore KCCQ entre os grupos de tratamento em qualquer ponto do tempo. Foi relatado nesse estudo apenas uma morte no grupo intervenção e duas no grupo controle após 36 semanas.

#### **4.2. Segurança**

Verificou-se número significativamente maior de pacientes com hipotensão no grupo intervenção (19%) que no grupo controle (14%), enquanto ocorreu mais casos de disfunção cardíaca e hipercalemia no grupo controle, também com significância estatística. Angioedema ocorreu em apenas 20 pacientes no grupo intervenção e 10 pacientes no grupo controle, sendo 3 deles hospitalizados no grupo intervenção e 1 no grupo controle, porém sem comprometimento de via aérea. Eventos adversos graves foram constatados em maior quantidade no controle com IC abaixo de 1 e  $p$  de 0,0001. A Tabela 01 registra com os principais resultados da análise de segurança.

Eventos adversos	Intervenção		Controle		RR (IC 95%)	Valor p
	n/N	%	n/N	%		
Eventos adversos (geral)	3515/4336	81%	3614/4364	83%	0.98 (0.96-1.00)	0.04
Disfunção renal	475/4336	11%	551/4364	13%	0.86 (0.68-1.09)	0.22
Hipotensão	827/4336	19%	601/4364	14%	1.45 (1.31-1.61)	0.00001
Disfunção cardíaca	1322/4336	30%	1487/4364	34%	0.88 (0.81-0.96)	0.006
Hipercalcemia	500/4336	12%	601/4364	14%	0.84 (0.75-0.94)	0.002
Declínio da função renal (quantidade de pessoas)	99/4336	2,2%	112/4364	3,5%	0.89 (0.68-1.16)	0.39
Eventos adversos graves	1959/4336	45%	2172/4364	50%	0.91 (0.87-0.95)	0.0001

Tabela 01. Principais resultados da análise de segurança

### 4.3. Risco de viés

Os dados (método de randomização, ocultação da alocação, e cegamento de investigadores e pacientes) para avaliação do risco de viés foram bem expostos em Solomon (2012) e considerados de boa qualidade; classificados, então, como baixo risco. Entretanto, quanto ao registro seletivo de resultados foi constatado que o objetivo primário desse estudo foi situado apenas nas 12 semanas pós randomização, quando os resultados eram favoráveis ao novo medicamento, enquanto na 36<sup>a</sup> semana pós randomização o resultado mostrava que a diferença entre os grupos não tinha relevância estatística. McMurray (2014), no entanto, não expôs as informações sobre método de randomização, ocultação da alocação, e cegamento de investigadores e pacientes, mas apresentou um bom registro de resultados. Abaixo, segue a figura 02, com o resumo do risco de parcialidade dos estudos incluídos.

McMurray 2014	Solomon 2012		Baixo risco
			Risco indeterminado
			Alto risco
		Método de randomização	
		Ocultação da alocação	
		Cegamento (investigadores e pacientes)	
		Registro seletivo de resultados	

Figura 02. Risco de parcialidade dos estudos incluídos

## DISCUSSÃO

Até esta data, não foi encontrada na literatura uma revisão sistemática de

ensaios clínicos randomizados que tenha avaliado a efetividade e segurança do LCZ696 em indivíduos com insuficiência cardíaca. Nessa revisão, analisamos os dois ensaios clínicos disponíveis na literatura, o PARAMOUNT que avaliou o LCZ696 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e o PARADIGM-HF que avaliou o LCZ696 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Obteve-se uma amostra total de 8700 pacientes (8399 no PARADIGM e 301 no PARAMOUNT), com média de 64 anos e apenas 23% mulheres. Como citado anteriormente, a efetividade não pôde ser comparada, pois os estudos não compararam o mesmo desfecho.

O estudo PARAMOUNT comparou os níveis do marcador NT-proBNP entre pacientes que usaram LCZ696 e Valsartan demonstrando que a diminuição foi maior no grupo de intervenção nas primeiras 12 semanas de observação pós randomização; porém, ao final do estudo, após 36 semanas, a diferença entre os grupos não era mais significativa. Além disso, houve uma maior redução nas pressões sistólica e diastólica no grupo intervenção, o que pode representar tanto uma melhora da pressão arterial sistêmica em pacientes hipertensos, quanto um aumento dos casos de hipotensão. Ocorreu decréscimo da dimensão e volume atriais esquerdos em ambos os grupos; no entanto, a queda registrada no grupo LCZ696 foi significativamente maior, se comparada ao grupo que recebeu o valsartan o que pode representar melhora do remodelamento no grupo intervenção em relação ao controle. Contraditoriamente, foi apresentada superioridade na evolução da classe NYHA após 36 semanas ( $p=0,05$ ), enquanto que, na avaliação clínica ou KCCQ score, que avalia qualidade de vida, não houve diferença entre os dois grupos.

O estudo PARADIGM-HF demonstrou que para pacientes com IC-FER menor que 35% a mortalidade global, a mortalidade cardiovascular específica e a hospitalização por insuficiência cardíaca foram estatisticamente superiores no grupo que fez uso de enalapril, corroborando sua tese inicial de que a substituição dessa terapia consagrada, pelo LCZ696, poderia ser vantajosa. Quanto à evolução clínica e qualidade de vida dos pacientes foi usado o score KCCQ que demonstrou uma redução média de 2,99 pontos no grupo intervenção e uma redução de 4,63 pontos no grupo enalapril, revelando um declínio da qualidade de vida dos pacientes (menor no grupo que recebeu o LCZ696 em relação ao enalapril). Em oposição ao estudo PARAMOUNT, não foram

observadas diferenças significantes entre os grupos no oitavo mês.

Quanto à segurança, a análise dos principais eventos adversos evidenciou que esses são consideráveis nos dois grupos (81% no grupo intervenção e 83% no grupo controle), porém ainda em quantidade menor e menos graves no grupo de pacientes que fizeram uso do LCZ696 em relação aos grupos controles de medicamentos já legitimados (Valsartan e Enalapril). Ainda que o número de casos de hipotensão tenham sido significativamente maiores nos grupos de intervenção, o número de disfunção renal, hipercalemia, e outros eventos adversos graves foram maiores nos grupos controles, sendo assim o LCZ696 se mostrou relativamente seguro.

O LCZ696, ao contrário de outro medicamento semelhante, o Omepralat, que consiste em um inibidor da neprilisina mais inibidor da enzima conversora de angiotensina, não causou nem um número significativo de angioedema nem angiodemas que necessitaram controle de via aérea avançada como aconteceu no Ensaio Clínico OCTAVE<sup>41</sup>. Isso ocorre, provavelmente, porque o LCZ696 não leva a um acúmulo tão importante de bradicinina, efeito secundário do Omepralat tanto à inibição da neprilisina quanto à inibição da ECA e endopeptidase<sup>42</sup>. O resultado da diminuição da pressão foi compatível com outro estudo que avaliou o uso dessa medicação (LCZ696) para pacientes hipertensos versus valsartana no grupo controle, mostrando-se também relativamente seguro para esses pacientes<sup>43</sup>.

Recentemente, em 08/05/2017, a Anvisa liberou sua comercialização no Brasil para o tratamento da ICFER NYHA classe II-IV e, hoje, esse medicamento já se encontra disponível em farmácias; porém, o custo de tratamento é expressivamente elevado em comparação com o tratamento tradicional, inviabilizando os possíveis benefícios para a grande parcela da população.

A limitação para proceder a essa revisão sistemática deveu-se à ausência de concordância nos dados finais coletados de cada ensaio clínico. O PARAMOUNT coletou o marcador no início e no final do trial enquanto o PARADIGM apenas coletou no início; o PARAMOUNT não avaliou mortalidade geral ou por causas cardiovasculares, enquanto o outro ensaio o fez. Também houve dificuldade para encontrar informações relevantes ao estudo ou que poderiam se tornar, por exemplo, os dados completos do KCCQ do PARAMOUNT ou o modelo de randomização empregado no PARADIGM ou

método utilizado para o cegamento do resultado da randomização, tanto para os pacientes quanto para os pesquisadores e avaliadores do resultado. Porém, o principal empecilho foi a escassez de ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura que avaliassem o LCZ696 na insuficiência cardíaca, inviabilizando, assim, o desenvolvimento de metanálises da efetividade e outros fins.

## **CONCLUSÃO**

O LCZ696 se mostrou relativamente seguro, porém não se mostrou benéfico, a princípio, no tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, não obtendo diferença significativa na redução do marcador de estresse de ventrículo esquerdo NT-proBNP em relação ao Valsartana, sugerindo uma eficácia similar. O LCZ696 se mostrou promissor como tratamento primário na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, superando o Enalapril, um bloqueador do receptor de angiotensina, em mortalidade cardiovascular e hospitalização. Porém esse resultado deve ser refletido com cautela, posto que foi apenas um estudo (PARADIGM) que avaliou essa situação, e mesmo que a amostra seja significativa o mesmo corre risco de viés ou conflito de interesses, já que faltam informações do seu design e houve patrocínio, consultoria, assistência na elaboração da configuração, bem como a participação de funcionários da empresa farmacêutica Novartis na elaboração do artigo, a qual é responsável pela produção desse medicamento. Seriam necessários, portanto, novos ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e com menos conflito de interesses para um melhor nível de qualidade de evidência.

## **REFERÊNCIAS**

1. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(1):1-20.
2. Ross JS, Chen J, Lin Z, Bueno H, Curtis JP, et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalizations. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(1): 97–103.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129(3): e28-e292.
4. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8(1): 30-41.
5. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014; 171(3): 368-76.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, et al. Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.

Circulation 2013; 128: e240-e327.

7. Mesquita ET, Jorge AJL, Junior CVS, Cassino JPP. Systems biology applied to heart failure with normal ejection fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(5): 510-7.

8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic heart failure. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 108. August 2010.

9. Katz AM. Definition, historical aspects. In: Katz AM, Konstam MA, editors. *Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Management*. 2nd. ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

10. Schwartz PJ, La Rovere MT, De Ferrari GM, Mann DL. Autonomic modulation for the management of patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015; 8(3): 619-28.

11. Buglioni A, Burnett Jr JC. Pathophysiology and the cardiorenal connection in heart failure. Circulating hormones: biomarkers or mediators. *Clin Chim Acta.* 2015; 443: 3-8.

12. Daniels LB, Maise AS. Natriuretic Peptides. *JACC.* 2007; 50(25): 2357-2368.

13. Song KS, Nimse SB, Sonawane MD, Warkad SD, Kim T. Ultra-Sensitive NT-proBNP Quantification for Early Detection of Risk Factors Leading to Heart Failure. *Sensors (Basel).* 2017; 17(9): 2116.

14. Park CS, Park JJ, Oh Y, Yoon CH, Choi DJ, et al. Relation of renal function with left ventricular systolic function and NT-proBNP level and its prognostic implication in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) registry. *Korean Circ J.* 2017; 47(5): 727–741.

15. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2013; 168(2): 1186-94.

16. Packer M. Can brain natriuretic peptide be used to guide the management of patients with heart failure and a preserved ejection fraction? The wrong way to identify new treatments for a nonexistent disease. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(5): 538-40.

17. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012; 33(14): 1787-847.

18. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013; 113(6): 646-59.

19. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(3): e002744.

20. Horizon Scanning Centre. LCZ696 for chronic heart failure – first line. July 2013. NIHR HSC ID: 4867

21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 147). [March 2016]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

22. Reed BN, Sueta CA. A practical guide for the treatment of symptomatic heart failure with reduced ejection fraction (HFREF). *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11(1): 23–

- 32.
23. Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. Executive summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010; 16(6): 475–539.
24. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D’Ascenzo F, Castagno D, et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f55.
25. Cagide A. Evolución del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 2015; 10 (1): 49-55.
26. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2013; 15(9): 1062-73.
27. Jessup M. Neprilysin inhibition - A novel therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1062-1064.
28. AT Owens, SC Brozena, M Jessup. New management strategies in heart failure. *Circ Res.* 2016; 118(3): 480-95.
29. Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypert.* 2004; 44(6): 913-8.
30. Willsa B, Prada LP, Rincón A, Buitrago AF. Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI): una alternativa en los pacientes con falla cardiaca. *Rev Col Cardiol* 2016; 23: 120-7.
31. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2012; 9(4): e131–e139.
32. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circul.* 2015; 131(1): 54-61.
33. Judge P, Haynes R, Landray MJ, Baigent C. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(5): 738-43.
34. European Medicines Agency. New medicine to treat heart failure recommended for approval. Entresto brings a new mechanism of action to the treatment of heart failure. 2015.
35. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLOS Med.* 2009; 6(7): 1-28.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097.
37. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343: d5928.
38. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002; 21(11): 1539-58.
39. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371(11):

993-1004.

40. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9851): 1387-95.

41. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004; 17(2): 103-11.

42. Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, Widomski DL, Backes BJ, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *Br J Pharmacol*. 2008; 153(5): 947-55.

43. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010; 375(9722): 1255-66.

# EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO IPILIMUMABE NO TRATAMENTO DO MELANOMA METASTÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA

*EFFECTIVENESS AND SAFETY OF IPILIMUMAB IN THE  
TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA: SYSTEMATIC  
REVIEW*

---

*Bruno Rodrigues Rosa<sup>1</sup>; Júlia Almuíña Holmer Silva<sup>2</sup>*

---

Descritores: Melanoma; Ipilimumabe; Revisão Sistemática.

Keywords: Melanoma; Ipilimumab; Systematic Review

## RESUMO

**Contexto:** O melanoma é um câncer de pele que se forma a partir da transformação maligna dos melanócitos, sendo responsável por 1% das neoplasias da pele, porém, com um alto potencial metastático precoce e elevado índice de mortalidade. **Objetivo:** avaliar a efetividade e segurança do ipilimumabe no melanoma metastático não-resssecável. **Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática com busca realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (via PubMed) e biblioteca Cochrane, sendo adicionados os ensaios clínicos randomizados que compararam o ipilimumabe à placebo ou qualquer intervenção terapêutica para o melanoma metastático não ressecável, fases III ou IV, em pacientes de ambos os sexos com pelo menos 18 anos. **Resultados:** demonstram que o ipilimumabe tem potencial para prolongar a sobrevida global de portadores de melanoma metastático em estágio avançado, porém, não apresentou resultado tão consistente com relação à sobrevida livre de progressão; em todos os estudos foi descrito pelo menos um efeito adverso dentre os usuários do fármaco. **Conclusão:** apesar da alta toxicidade, o ipilimumabe é bem tolerado e parece aumentar significativamente a sobrevida global, em comparação ao grupo controle, entre pacientes com melanoma avançado.

## ABSTRACT

**Background:** Melanoma is a type of skin cancer that forms from the malignant transformation of melanocytes, accounting for 1% of the skin neoplasms, but with a high early metastatic potential and high mortality rate. **Aims:** to evaluate the

effectiveness and safety of ipilimumab in non-resectable metastatic melanoma. **Methods:** This is a systematic review with the search carried out in the electronic databases MEDLINE (via PubMed) and the Cochrane Library, with the addition of randomized clinical trials comparing ipilimumab to placebo or any therapeutic intervention for metastatic nonresectable melanoma, phases III or IV, in patients of both sexes and at least 18 years. **Results:** demonstrated that ipilimumab has the potential to prolong the overall survival of patients with advanced metastatic melanoma, but did not present a consistent result towards the progression-free survival; in all studies at least one adverse event has been reported among drug users. **Conclusions:** Despite the high toxicity, ipilimumab is well tolerated and appears to significantly increase overall survival compared to the control group among patients with advanced melanoma.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pele é o mais comum entre todas as neoplasias e, dentre estas, o melanoma é responsável por cerca de 1% dos casos<sup>1</sup>. Apesar disso, pelo seu grande potencial metastático precoce, alto custo de tratamento e elevado índice de mortalidade, é considerado o mais grave<sup>2</sup>. Em 2016, nos Estados Unidos (EUA), foi o terceiro câncer mais prevalente entre homens e o quinto entre as mulheres (613.460 e 612.790 casos registrados, respectivamente)<sup>3</sup>. A sua incidência está aumentando em grande parte do mundo, principalmente em locais em que pessoas de pele branca se expõem excessivamente ao sol<sup>4</sup>, contudo, há evidências de que, entre mulheres, este quadro está se estabilizando<sup>3</sup>.

As estimativas para 2017 nos EUA, segundo a Sociedade Americana de Câncer (*American Cancer Society*), predizem 87.110 novos casos de melanomas (52.170 em homens e 34.940 em mulheres) e 9.730 prováveis óbitos pela doença<sup>1</sup>. Na Europa, a taxa de incidência é inferior a 10-25 novos casos por 100 mil habitantes; nos EUA, 20-30 por 100 mil habitantes; e na Austrália, onde se encontram os maiores números, cerca de 50-60 por 100 mil habitantes<sup>4</sup>. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o melanoma representa 3% dos cânceres malignos de pele, tendo sido estimado para o ano 2016, 5.670 novos casos, acometendo 3.000 homens e 2.670 mulheres. As maiores taxas de incidência no território brasileiro são encontradas na Região Sul, assim como as maiores taxas de mortalidade<sup>5</sup>.

Devido, principalmente, à campanhas de prevenção e à detecção precoce, houve uma expressiva melhora na sobrevivência dos pacientes acometidos pela enfermidade, estando a média mundial estimada para 5 anos em 69% dos casos, sendo 73% destes em países desenvolvidos e 56% nos em desenvolvimento<sup>2, 6</sup>.

O melanoma forma-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, que são células produtoras de melanina (pigmento que dá cor à pele e pelos nos seres humanos e protege as células cutâneas da radiação ultravioleta emitida pelo sol). A maioria dos tumores (70%) se origina de mutações de novo na pele normal, enquanto o restante tem origem em nevos melanocíticos pré-existentes<sup>7</sup>. Esse câncer é gerado primariamente na pele, mas pode surgir também nos olhos (úvea, conjuntiva e corpo ciliar), meninges e em diferentes superfícies mucosas<sup>4</sup>. Devido à menor pigmentação, ocorre, principalmente, em pessoas de peles, cabelos e olhos claros, com fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, que apresentam maior chance de se queimar ao invés de se bronzear ao se expor ao sol<sup>8</sup>.

São outros fatores de risco importantes: exposição intermitente e prolongada ao sol durante a vida (especialmente se houve grande quantidade de queimaduras solares durante a infância); história prévia de câncer de pele; presença de xeroderma pigmentoso (doença genética caracterizada por uma extrema sensibilidade à radiação UV consequente de uma deficiência enzimática), de múltiplos nevos comuns (mais de 50) e de nevos displásicos; faixa etária entre 30 e 60 anos - a partir dos 65 anos, homens possuem duas vezes mais chances de desenvolver a neoplasia que mulheres da mesma idade; sistema imune deficiente; uso de câmaras de bronzeamento (proibidas no Brasil desde 2009); história familiar de melanoma e de nevos atípicos, além de mutações hereditárias nos genes CDKN2A e CDK4 que estão relacionadas com um aumento de risco de 60 a 90% para a neoplasia<sup>7, 9, 5, 10</sup>. Topograficamente, nas mulheres é mais comum que a doença surja nos membros superiores e inferiores; enquanto que nos homens ela é mais comum no dorso, tórax e abdome<sup>9</sup>.

O melanoma é classificado pela Organização Mundial de Saúde nos seguintes subtipos histológicos principais: de crescimento superficial, nodular, lentigo melanoma, acral lentiginoso e desmoplásico<sup>11</sup>. O subtipo de crescimento superficial é o mais comum entre caucasianos e corresponde a 70% de todos os

melanomas. Este possui um crescimento inicialmente horizontal ou radial lento, podendo ter pigmentação variada e contornos irregulares.<sup>4, 12</sup>. O melanoma nodular corresponde a 15-30% dos casos e é caracterizado por possuir um crescimento vertical agressivo, com rápida invasão da derme, não possuindo a fase de crescimento superficial. Encontrá-lo precocemente na fase intraepidérmica é quase impossível. A sua aparência é de uma lesão exofítica, pedunculada ou nodular, comumente de coloração marrom, avermelhada ou preta que pode aparecer erodida ou como um tumor sangrante<sup>4, 12</sup>.

O lentigo melanoma ocorre em 4-10% da doença e advém do tumor *in situ*, lentigo maligno. Este possui um desenvolvimento horizontal lento, podendo chegar a décadas antes de desenvolver propriedade vertical, invadir a derme e transformar-se no lentigo melanoma. Essa mudança pode ser indicada clinicamente pela presença de nódulos ou pápulas locais. Normalmente ocorre em indivíduos mais velhos, em áreas mais danificadas pelo sol<sup>4, 12</sup>. Já o melanoma acral lentiginoso é tipicamente palmoplantar ou subungueal e é responsável por 2 a 8% dos casos. Este possui contornos irregulares, com pigmentação mal delimitada; e uma lesão nodular reflete o padrão invasivo tardio<sup>4, 12</sup>. O subtipo desmoplásico é mais raro, menos de 4% do total, e tem maior tendência de crescimento local persistente e menos metástases nodais. É classificado, na maioria dos casos, como puro (apenas componente desmoplásico) ou como misto, e pode ter associação com outros subtipos de melanoma. Normalmente surge como lesões semelhantes a cicatrizes bem definidas, ou como placas ou nódulos amelanóticos<sup>11, 13</sup>.

O diagnóstico precoce do melanoma proporciona melhores chances de cura, de sobrevivência e menores custos com o tratamento<sup>2</sup>. Nesse contexto, o INCA estimula a população a realizar o autoexame periódico da pele, assim como demonstra a necessidade da orientação da mesma quanto aos sinais de alerta que devem levá-la à procura de assistência médica<sup>7</sup>. Não existe um consenso quanto à recomendação do rastreamento populacional, entretanto, pessoas com alto risco para melanoma (ex. história pessoal ou familiar positiva) devem ser periodicamente examinadas pelo médico<sup>5</sup>.

A investigação começa pela suspeição clínica de uma lesão de pele, a partir da regra do ABCDE, sendo A – assimetria, B – bordas irregulares, C – coloração não-homogênea, D – diâmetro maior ou igual a 5 mm, e E – evolução

(ex. mudança no tamanho, forma ou cor)<sup>5, 4</sup>. Esse método, quando realizado por um dermatologista experiente, possui sensibilidade estimada de 70%<sup>4</sup>. Existe também a regra do “patinho feio” (*ugly duckling sign*) em que o clínico deve realizar uma análise comparativa dos nevos do paciente à procura de um que fuja ao padrão<sup>4, 14</sup>. A dermatoscopia (método não invasivo que promove a visualização da distribuição da melanina nas lesões, permitindo avaliação mais criteriosa das mesmas), quando realizada por médicos habilitados, permite a diferenciação do melanoma em relação a outras doenças semelhantes, além de aumentar a sensibilidade e especificidade de suspeição para 89% e 79%, respectivamente.<sup>7, 4</sup>. Entretanto, o diagnóstico só será confirmado após a biópsia excisional do tumor com margens de 2 mm de pele normal e um pedaço de subcutâneo, e sua posterior análise anatomopatológica<sup>15</sup>.

O parecer histopatológico, de acordo com a classificação do Comitê Americano de Câncer (*American Joint Committee on Cancer – AJCC*), deve incluir informações quanto: ao subtipo do melanoma; à espessura máxima em milímetros (índice de Breslow); ao índice mitótico quando os tumores forem menores que 1 mm; à presença de ulcerações; ao comprometimento das margens; e à presença e extensão de regressão<sup>14</sup>. Outros dados essenciais são a fase de crescimento radial ou vertical do tumor, invasão vascular ou perineural, invasão linfocitária e presença de microssatélites<sup>7, 4, 14</sup>. O estadiamento será feito então, a partir dessas informações e por exames complementares (como exames de imagem), pelo sistema TNM, onde T é relativo ao tamanho do tumor e à sua profundidade, N ao acometimento linfonodal e M à presença ou não de metástases à distância<sup>7</sup>. Pode-se classificar também o melanoma em estágios de 0 a IV, sendo o estágio 0 correspondente ao melanoma *in situ*, os I e II doença localizada, o III doença regional e o estágio IV quando há presença de metástase à distância<sup>10</sup>. O prognóstico será estabelecido com base nas informações histopatológicas do tumor e do seu estadiamento, sendo pior nos pacientes com metástase à distância (a sobrevida média é de 6 a 9 meses para os indivíduos não tratados), principalmente se o sítio for visceral extrapulmonar ou com elevação dos níveis de desidrogenase láctica (LDH)<sup>7, 4</sup>.

Cirurgia é considerada o tratamento primário para a maioria dos melanomas<sup>3</sup>. Para pacientes com doença localizada, deve ser realizada uma excisão larga com margens de segurança de 0,5 cm para tumores *in situ*, de 1

cm para aqueles com profundidade de até 2 mm, e de 2 cm para tumores mais profundos<sup>14</sup>. Reduções nas margens podem ser avaliadas nos casos de lesões acrais e faciais, para que seja preservada a função e a estética local<sup>14</sup>. Se o tumor possuir mais de 1 mm de profundidade ou mais que 0,75 mm associado a fatores de risco adicionais, deve-se fazer o mapeamento linfonodal com biópsia do linfonodo sentinela<sup>14, 16</sup>. Caso haja presença de metástase, deve-se discutir com o paciente a possibilidade de realizar uma linfadenectomia regional; estudos comprovaram que não há melhora na sobrevida dos pacientes com micrometástases em linfonodo sentinela que realizam o esvaziamento linfonodal regional<sup>4, 14</sup>.

Terapia adjuvante deve ser oferecida para os doentes sem evidência de metástase macroscópica, mas que possua alto risco ou presença confirmada de metástase microscópica; segundo artigos publicados, esta tem sido adotada para aqueles com tumores mais profundos que 1,5 mm ou, pelo critério de estadiamento do AJCC, nos pacientes com melanoma grau II ou III<sup>4</sup>. A imunoterapia adjuvante poderá ser realizada com interferon alfa ou com o anticorpo monoclonal anti-antígeno associado ao linfócito T citotóxico (CTLA) 4 ipilimumabe apresentando boa resposta; entretanto, ambos demonstraram toxicidade considerável com presença de muitos efeitos adversos<sup>14, 16</sup>. Em casos selecionados de doentes com lesão grau IV, como os que possuem oligometástases (número limitado de novos tumores em uma ou duas partes do corpo) e boa performance-status, a terapia de escolha deve ser a remoção cirúrgica do foco metastático<sup>4, 14</sup>. Já nos casos inoperáveis e com metástases à distância, está indicada a terapia sistêmica realizada com terapia alvo e drogas imunoterápicas, os quais têm evidenciado que prolongam a sobrevida do doente<sup>3, 4</sup>.

Nesses casos, inicialmente, os tecidos tumorais devem ser avaliados quanto à presença de mutações, principalmente do códon V600 do gene BRAF, que está presente em 35-50% dos casos; se presente, o tratamento (aprovado nos Estados Unidos e União Europeia) deve ser feito com os inibidores altamente seletivos vemurafenibe, dabrafenib e trametinibe<sup>14, 16</sup>. Apesar da boa resposta anti-tumoral, esses medicamentos raramente possuem uma ação durável e o desenvolvimento de resistência secundária é comum<sup>4, 16</sup>. Caso a pesquisa genética dê negativa, a via de escolha é o tratamento imunoterápico.

Este pode ser feito com anticorpos monoclonais anti-proteínas de morte programada 1 (anti-PD1) ou com anticorpos monoclonais anti-CTLA-4. Os anticorpos anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) são considerados atualmente como a primeira linha de tratamento para o melanoma metastático, pois possuem melhor ação com relação à sobrevida geral e à sobrevida livre de progressão da doença, e menos toxicidade<sup>4, 16</sup>.

Já os anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 (ipilimumabe e tremelimumabe), apesar de possuírem boa resposta anti-tumoral, apresentam importante toxicidade e são considerados atualmente como intervenções de segunda linha<sup>4</sup>. Está em estudo a combinação de nivolumabe com ipilimumabe a qual, apesar de apresentar maior toxicidade, vem demonstrando efeito anti-tumoral superior do que essas mesmas drogas individualizadas<sup>4, 16</sup>. Quimioterapia deve ser considerada como segunda ou terceira linha de tratamento, para aqueles que foram resistentes às terapias citadas anteriormente; o quimioterápico com melhor e mais duradoura resposta é a dacarbazina, porém suas taxas de remissão ficam entre 5 e 12%<sup>4</sup>. Tratamento paliativo com radioterapia deve ser considerado para pacientes com metástases cerebrais sintomáticas e ósseas que apresentem dor<sup>14</sup>.

O ipilimumabe, por ser um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4, age bloqueando o CTLA-4, o que resulta em uma melhor resposta imune anti-tumoral devido a ativação prolongada, maior proliferação e amplificação da resposta imune mediada pelas células T citotóxicas<sup>17</sup>. Este anticorpo foi o primeiro imunoterápico a apresentar benefícios na sobrevida geral nos pacientes com melanoma grau IV<sup>4</sup>. Porém, essa imunoestimulação é não-específica e pode provocar toxicidade mediada pela imunidade; cujas principais manifestações incluem enterocolite, hepatite, dermatite e endocrinopatias, mas qualquer órgão pode sofrer alterações<sup>4, 16</sup>. O ipilimumabe é utilizado no tratamento do melanoma metastático na dose de 3 mg/kg, em 4 doses com intervalo de 21 dias entre elas, em infusões intravenosas; já a dose utilizada para terapia adjuvante (terapia complementar aplicada após o tratamento primário) é 10 mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses e doses adicionais a cada 12 semanas por 3 anos<sup>16</sup>.

O tratamento do melanoma grau IV evoluiu muito nos últimos anos, promovendo uma melhora substancial na sobrevida e na evolução da doença. O ipilimumabe é considerado atualmente como terapia de segunda linha, porém,

ainda não existe uma revisão sistemática sobre esse fármaco. A análise combinada dos estudos clínicos randomizados existentes é importante, pois estes não estão livres da introdução de vieses. Logo, é necessário que todos os fatores intervenientes sejam analisados, a fim de avaliar a efetividade e segurança do ipilimumabe no tratamento do melanoma.

## **OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

O objetivo deste estudo foi o de revisar de forma sistematizada a literatura indexada relativa a estudos experimentais, avaliando a efetividade e segurança do ipilimumabe no tratamento do melanoma metastático não ressecável.

## **MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de estudo, critérios de inclusão e exclusão, e desfechos**

Este estudo é uma revisão sistemática com metanálise de estudos clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e segurança do ipilimumabe no tratamento do melanoma metastático. Para alcançar o objetivo do estudo, foram elegíveis os ECR que comparam o ipilimumabe à placebo ou qualquer intervenção terapêutica para o melanoma metastático não ressecável, fases III ou IV, em pacientes de ambos os sexos com pelo menos 18 anos.

Estudos potencialmente relevantes foram excluídos da revisão quando apresentaram, pelo menos, um dos seguintes critérios: 1) Avaliaram outros medicamentos como intervenção de interesse para o melanoma metastático; 2) ECR com participantes < 18 anos; 3) Outros tipos de estudo (ex. caso controle, coorte); 4) Avaliaram a eficácia do ipilimumabe em quaisquer outros agravos diferentes do melanoma metastático.

Os desfechos avaliados foram subdivididos em primários e secundários. Os desfechos primários, foram: 1) Sobrevida global; e 2) Sobrevida livre de progressão. Sobrevida global foi definida como a proporção de pacientes com resposta parcial ou completa à intervenção<sup>18</sup>. Sobrevida livre de progressão foi definida como o tempo entre a randomização e a progressão ou morte documentada (sendo expresso em meses)<sup>18</sup>. Já o desfecho secundário, foi: 3) Eventos adversos. Eventos adversos (EA) foram definidos como qualquer experiência indesejável associada à utilização de uma intervenção clínica em um paciente. A ocorrência de EA foi registada como a taxa de EA e taxa de EA

graves.

### **3.2. Busca e coleta de dados**

A busca sistemática da literatura foi realizada por meio da consulta aos indexadores de pesquisa nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (acessado via PubMed) e biblioteca Cochrane. Não houve restrição de idioma ou ano de publicação. Foi realizada verificação das listas de referência de todos os ECR incluídos. Artigos potencialmente relevantes foram avaliados de forma independente por 2 revisores (BRR e JAHS). Um diagrama de fluxo descrevendo o processo de seleção do estudo foi criado, seguindo as diretrizes do modelo PRISMA (*the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*)<sup>19, 20</sup>. Quando verificada a ausência de dados relevantes, os autores dos ECR foram contatados para esclarecimento.

### **3.3. Análises**

Dados dicotômicos (efetividade e segurança) foram comparados utilizando o risco relativo (RR). Todas as estimativas tiveram intervalo de confiança de 95% (IC 95%), sendo  $p < 0.05$  como estatisticamente significativa<sup>21</sup>. Metanálise foi realizada quando um mesmo desfecho foi avaliado por pelo menos dois ECR. Todas as análises foram executadas pelo software *Review manager 5.3* (RevMan 5.3), fornecidos pela Colaboração Cochrane<sup>21</sup>.

### **3.4. Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos**

O risco de viés nos estudos selecionados foi avaliado de forma independente por dois autores (BRR e JAHS), considerando os seguintes domínios associados: 1) Geração da sequência de alocação (método usado para gerar a alocação nos dois grupos (sorteio)); 2) Ocultação da alocação (método utilizado para ocultar o resultado do sorteio, a fim de saber se as alocações de intervenção poderiam ter sido previstas com antecedência); 3) Cegamento de participantes, pesquisadores e avaliadores de resultados (medidas utilizadas para impedir que pesquisadores e participantes do estudo tomem conhecimento acerca da intervenção que eles próprios ou qualquer outro participante possa ter recebido); e 4) Registro seletivo de resultados (estado em que pode ter havido publicação de parte dos resultados do estudo). Cada um desses itens foi classificado em categorias: "Sim", "Não" ou "Incerto", indicando baixo, alto ou desconhecido risco de viés, respectivamente. Os critérios utilizados nessa avaliação foram extraídos da abordagem GRADE (*The Grades of*

*Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) da Colaboração Cochrane para a avaliação de risco de viés<sup>22, 23</sup>.

### **3.5 Questões éticas**

Em conformidade com as diretrizes e normas regulamentares da resolução nº 510/16, esta pesquisa não foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por se tratar de um estudo que utilizou apenas dados secundários de domínio público – textos científicos já publicados para revisão da referida literatura. Pelos mesmos argumentos, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) não se fez necessário.

Não houve conflito de interesses neste estudo.

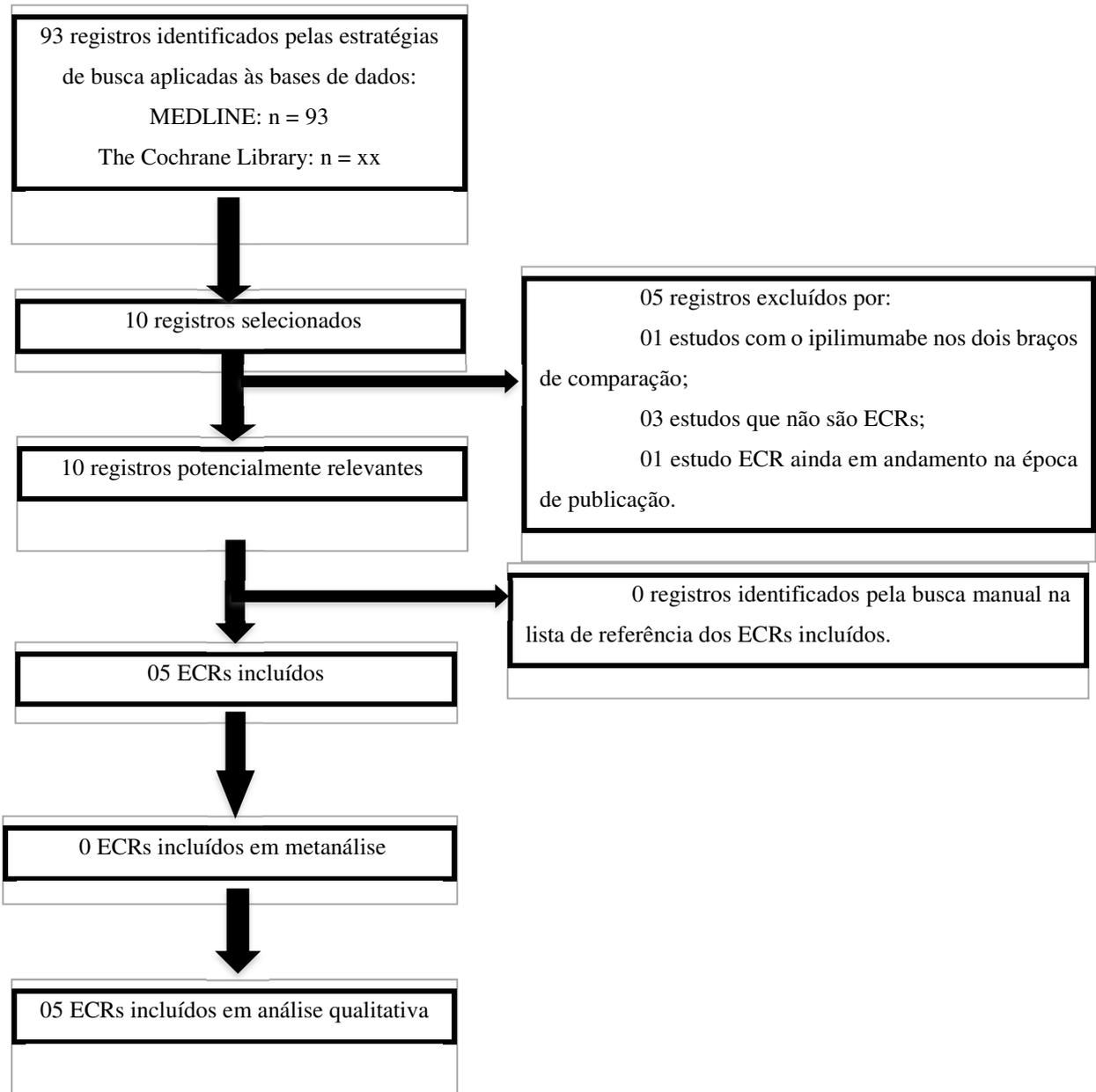
## **RESULTADOS**

Um total de 5 ensaios clínicos preencheram os critérios de inclusão da revisão, envolvendo 2914 participantes (1456 no grupo de intervenção versus 1458 no grupo controle)<sup>24, 25, 26, 27, 28</sup>. A figura 1 fornece um diagrama de fluxo do processo de identificação e seleção dos ECR, assim como as razões para a exclusão dos demais registros. Não foram obtidos registros adicionais potencialmente relevantes através da verificação das listas de referência dos ECR incluídos. O quadro 1 apresenta as características dos estudos incluídos.

A média de idade dos participantes foi 57 anos, com predominância do gênero masculino. Três estudos incluíram 3 braços de comparação<sup>25, 26, 28</sup>. Nesses casos, foram incluídos na revisão dados provenientes de apenas 2 grupos. Todos utilizaram o ipilimumabe como intervenção (em um estudo ele foi associado à dacarbazina<sup>27</sup>). Como controle, foram utilizados placebo<sup>24</sup>; glicoproteína 100<sup>25</sup>; nivolumabe<sup>26</sup>; dacarbazina<sup>27</sup>; e pembrolizumabe<sup>28</sup>.

Todos avaliaram o ipilimumabe para o melanoma metastático em estágio avançado (estágios III ou IV; à exceção de Eggermont (2016), que realizou avaliação com participantes exclusivamente em estágio III). A condição de tratamento prévio foi exigida em dois estudos<sup>24,25</sup>, parcialmente em um<sup>28</sup> e não exigida em outros dois<sup>26, 27</sup>.

**Figura 01: Diagrama de fluxo de seleção dos estudos incluídos**



Autor/ Ano	Desenho	Amostra	Idade (média)	Doença	Follow up	Intervenção	Controle	Desfechos
Eggermont 2016	ECR/ Fase 3	951	51	Melanoma grau III	5.3 anos	Ipilimumabe	Placebo	Sobrevida livre de recorrência/ Sobrevida global/ Eventos adversos/ Sobrevida livre de metástases à distância/ Qualidade de vida
Hodi 2010	ECR/ Fase 3	539	56	Melanoma grau III e IV	4 anos	Ipilimumabe + gp100	gp100	Sobrevida global/ Taxa de melhor resposta global/ Duração da resposta/ Sobrevida livre de progressão
Larkin 2015	ECR/ Fase 3	631	60	Melanoma grau III e IV	12.5 meses	Ipilimumabe	Nivolumabe	Sobrevida global/ Sobrevida livre de progressão/ Taxa de resposta objetiva/ Expressão de tumor PD-L1 como biomarcador preditivo para resultados de eficácia/ Segurança
Robert 2011	ECR/ Fase 3	502	57	Melanoma grau III e IV	3 anos	Ipilimumabe + Dacarbazina	Dacarbazina + Placebo	Sobrevida global/ Sobrevida livre de progressão/ Taxa de melhor resposta global/ Taxa de controle da doença/ Tempo para a resposta/ Duração da resposta/ Segurança
Robert 2015	ECR/ Fase 3	834	62	Melanoma grau III e IV	± 21 meses	Ipilimumabe	Pembrolizumabe	Sobrevida global/ Sobrevida livre de progressão/ Taxa de resposta objetiva/ Duração da resposta/ Segurança

Quadro 1 – Características dos estudos incluídos

## Sobrevida global

O desfecho de sobrevida global foi avaliado por todos os estudos incluídos. Apesar disso, não foi possível realizar metanálise porque os autores trabalharam com períodos distintos de sobrevida. Por exemplo, Eggermont et al. (2016) avaliaram esse desfecho por até 5 anos; já Hodi et al. (2010) o fizeram por até 2 anos; e Robert et al. (2015) por até 1 ano. Essa heterogeneidade não permitiu combinar os dados, de maneira que as estimativas não seriam uniformes.

Considerando um período de até 5 anos, a taxa de sobrevida global avaliada por Eggermont et al. (2016) foi de 65,4% no grupo que recebeu ipilimumabe versus 54,4% no grupo que recebeu placebo (hazard ratio 0,72; IC 95%, 0,58 a 0,88;  $p = 0,001$ )<sup>24</sup>. Na mesma direção, Hodi et al. (2010) demonstraram que a taxa de sobrevida global aos 24 meses foi maior no grupo que recebeu ipilimumabe (23,5%), versus 13,7% do grupo controle (os dados de significância estatística não foram divulgados para o cálculo da taxa deste desfecho; apenas foram divulgados dados para o cálculo do tempo de sobrevida global)<sup>25</sup>. De maneira diferente dos demais, Larkin et al. (2015) calcularam a sobrevida global avaliando separadamente a resposta completa e a resposta parcial à intervenção. Apesar disso, eles apresentaram os resultados finais (somatório dos dois indicadores). Dessa forma, a taxa de sobrevida global no grupo que recebeu o ipilimumabe foi 43.7% (IC 95%, 38.1-49.3) versus 19.0%

(IC 95%, 14.9-23.8) no grupo controle<sup>26</sup>. No estudo de Robert et al. (2011), as maiores taxas de sobrevida foram observadas no grupo ipilimumab + dacarbazina aos 2 anos (28,5% vs. 17,9%; hazard ratio 0,72;  $p < 0,001$ ). Por fim, Roberto et al. (2015) estimaram as taxas de sobrevida global ao final de 12 meses em 58,2% no grupo de intervenção (ipilimumabe) versus 74,1% no grupo controle (pembrolizumabe) (taxa de risco para óbito por pembrolizumabe a cada 2 semanas, 0,63; IC 95%, 0,47 a 0,83;  $p = 0,0005$ ).

### **Sobrevida livre de progressão**

Três estudos avaliaram a sobrevida livre de progressão<sup>25, 26, 28</sup>. A exemplo da sobrevida global, o tempo de acompanhamento adotado por cada um dos autores variou bastante. Por exemplo, Hodi et al. (2010) acompanharam os participantes do grupo de intervenção até 27.8 meses; e os do grupo controle até 17.2 meses; Larkin et al. (2015) realizaram o acompanhamento até 9 meses; e Robert et al. (2015) o fizeram até 6 meses, o que não permitiu combinar os dados em metanálise.

No estudo de Hodi et al. (2010), a mediana do tempo de sobrevida livre de progressão no grupo de intervenção foi 2,86 meses (IC 95%, 2,76 - 3,02) versus 2,76 meses no grupo controle (IC 95%, 2,73 - 2,83)<sup>27</sup>. Por sua vez, Larkin et al. (2015) encontraram uma mediana de sobrevida livre de progressão de 2,9 meses com ipilimumabe (IC 95%, 2,8 - 3,4) versus 6,9 meses com nivolumabe (95% CI, 4,3 - 9,5) (hazard ratio para comparação com ipilimumab, 0,57; IC 99,5%, 0,43 - 0,76;  $p < 0,001$ ). Finalmente, Robert et al. (2015) estimaram as medianas de sobrevida livre de progressão em 5,5 meses para o grupo controle – pembrolizumabe em um regime de 2 semanas (IC 95%, 3,4 - 6,9), versus 2,8 meses para o grupo que recebeu ipilimumabe (IC 95%, 2,8 - 2,9) (hazard ratio para a progressão da doença para pembrolizumabe versus ipilimumabe de 0,58 (IC 95%, 0,46 a 0,72;  $P < 0,001$ ).

### **Eventos adversos**

Todos os estudos avaliaram os eventos adversos relacionados às intervenções, sendo possível a realização de análise estatística. Os dados que constituíram a análise referem-se às proporções de participantes que apresentaram, pelo menos, um evento adverso. Assim, 1416 participantes do grupo de intervenção versus 1448 do grupo controle apresentaram ao menos um evento adverso (risco relativo de 1.22 [IC 95%, 1.18 - 1.26];  $p < 0.00001$ ).

## Análise do risco de viés

Globalmente, a qualidade dos ECR foi considerada boa. Para qualquer dos indicadores, não foi registrado alto risco de viés. Apesar disso, quatro estudos<sup>25, 26, 27, 28</sup> não apresentaram a técnica usada para o processo de randomização, assim como também não discorreram sobre a ocultação da alocação por parte dos pesquisadores que aplicaram as intervenções. Em função disso, para esses indicadores, os ECR foram classificados como moderado risco de viés. A figura 2 exibe o sumário do risco de viés entre os estudos.

Eggermont 2016	Hodi 2010	Larkin 2015	Robert 2011	Robert 2015	Risco de viés	
					Alto risco	Baixo risco
						Baixo risco
						Risco indeterminado
						Alto risco
						Método de randomização
						Ocultação da alocação
						Cegamento (investigadores e pacientes)
						Registro seletivo de resultados

Figura 2. Sumário do risco de viés dos estudos.

## DISCUSSÃO

Apesar da impossibilidade de uma análise combinada dos dados dos estudos, na qual seriam possíveis gerar estimativas mais confiáveis acerca do efeito do ipilimumabe, os resultados desta revisão demonstram que este anticorpo monoclonal tem potencial para prolongar a sobrevida global de portadores de melanoma metastático em estágio avançado. À exceção do ECR de Robert et al. (2015), todos os demais estudos mostram que o ipilimumabe foi melhor que o controle no aumento da sobrevida global ao longo de diversos períodos de acompanhamento. Por outro lado, no que tange à sobrevida livre de progressão, ele não mostrou a mesma consistência. Em dois estudos, a sobrevida livre de progressão foi menor com ipilimumabe. Larkin et al. (2015) relatam que o tratamento com nivolumabe sozinho ou em combinação como o ipilimumabe resultaram em uma sobrevida livre de progressão significativamente maiores, além de maiores taxas de resposta objetiva, se comparados ao tratamento com o ipilimumabe sozinho<sup>26</sup>.

Alguns estudos recrutaram apenas participantes que já haviam sofrido intervenção prévia (incluindo cirurgia, quimioterapia, radioterapia, dentre outros), mas esse critério não foi associado a melhores desfechos. Por exemplo, Eggermont et al. (2016) relata que, apesar do tratamento ter sido bem sucedido com cirurgia (seguido de terapia adjuvante em pacientes com alto risco de recorrência da doença), apenas cerca de 45% dos pacientes com melanoma no estágio III estiveram livres de doença após 4 anos. Por outro lado, menos de 40% dos pacientes que apenas operam se veem livres da doença após 4 anos<sup>24</sup>. Em relação à segurança, os resultados sugerem que, apesar de tóxico, o ipilimumabe causa significativamente menos eventos adversos que o controle. Num contexto geral, o seu perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores<sup>25, 27</sup>.

Esses achados são consonantes com uma revisão sistemática de ensaios clínicos recente<sup>29</sup>. O estudo incluiu 6 ECR e avaliou 3 combinações de intervenções diferentes: 1) Nivolumabe + pembrolizumabe versus quimioterapia; 2) Nivolumabe versus ipilimumabe; e 3) Nivolumabe + ipilimumabe versus ipilimumabe. A análise combinada da sobrevida livre de progressão foi de 0,42 (IC 95%, 0,36-0,49) para o nivolumabe/pembrolizumabe versus quimioterapia; 0,58 (IC 95%, 0,50-0,66) para o nivolumabe versus ipilimumabe; e 0,41 (IC 95%: 0,30-0,52) para o nivolumabe + ipilimumabe versus ipilimumabe<sup>29</sup>.

Esta revisão apresentou algumas limitações que merecem destaque. Em primeiro lugar, não foi possível combinar os dados para realização de metanálise devido à heterogeneidade dos mesmos, com relação ao tempo de seguimento dos participantes. A ausência de análise estatística para os desfechos primários do estudo diminui a estimativa do efeito da intervenção de interesse.

## **CONCLUSÃO**

O ipilimumabe parece aumentar significativamente a sobrevida global, em comparação ao grupo controle entre pacientes com melanoma de alto nível de estágio avançado. Em contrapartida, ele não demonstra a mesma eficácia sobre a sobrevida livre de progressão quando utilizado como terapia única. Finalmente, apesar da alta toxicidade, demonstrada pela proporção de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso, o ipilimumabe é bem tolerado pelos portadores de melanoma metastático avançado.

## REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society [Homepage da Internet]. Key Statistics for Melanoma Skin Cancer. ACS, 2017. [Acessado em: 23 jan 2017]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>
2. Xavier MHSB, Drummond-Lage AP, Baeta C, Rocha L, Almeida AM, et al. Delay in cutaneous melanoma diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(31): e4396.
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66(4): 271-89.
4. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016; 63: 201-17.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [Homepage da Internet]. Informativo Detecção Precoce. INCA/MS Boletim ano 7, nº.3, setembro/dezembro 2016. [Acessado em: 03 fev 2017]. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/c53927804fea5a36be1cfe76651c600b/informativo\\_deteccao\\_precoce\\_final.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=c53927804fea5a36be1cfe76651c600b](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/c53927804fea5a36be1cfe76651c600b/informativo_deteccao_precoce_final.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=c53927804fea5a36be1cfe76651c600b)
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde [Homepage da Internet]. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. MS. PORTARIA Nº 357, DE 8 DE ABRIL DE 2013. [Acessado em: 03 fev 2017]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357\\_08\\_04\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html)
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
8. World Health Organization [Homepage da Internet]. Ultraviolet radiation (UV) - Skin cancers. WHO [Acessado em: 03 fev 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index2.html>
9. Guidetti MV, Morais GCG, Rezende LF. Incidência e importância do diagnóstico precoce de melanoma no Brasil. *Rev Bras Med*. 2016; 19(1): 147-154.
10. Fellner C. Ipilimumab (Yervoy) prolongs survival in advanced melanoma - Serious side effects and a hefty price tag may limit its use. *P T*. 2012; 37(9): 503-511, 530.
11. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Thompson JF, Long GV, et al. American Joint Committee of Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. Draft Version. Cap. 47, p. 1-5 – Melanoma of the Skin.
12. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, Letašiová S, Dusinska M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. *Environ Health*. 2012; 11(Suppl 1): S12.
13. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic Melanoma: A Review. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(5): 825–833.
14. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G; et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23 Suppl 7: vii86-91.
15. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, et al. British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010; 63(9): 1401-19.

16. Sosman JA, Atkins MB, Ross ME. Immunotherapy of advanced melanoma with immune checkpoint inhibition. UpToDate, 2017.
17. Achkar T, Tarhini AA. The use of immunotherapy in the treatment of melanoma. *J Hematol Oncol.* 2017; 88.
18. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, et al. Two-year overall survival rates from a randomised phase 2 trial evaluating the combination of nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11): 1558–1568.
19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and Elaboration. *BMJ.* 2009; 339: b2700.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097.
21. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002; 21(11): 1539-58.
22. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343: d5928.
23. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration [Homepage da Internet], 2011. [Acessado em: 17 mar 2017]. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org>.
24. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1845-1855.
25. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711-23.
26. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23-34.
27. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2517-2526.
28. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521-2532.
29. Hao C, Tian J, Liu H, Li F, Niu H, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med (Baltimore).* 2017; 96(26): e7325.

# APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO E SUAS REPERCUSSÕES CARVIOVASCULARES.

## *OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ITS CARDIOVASCULAR REPERCUSSIONS.*

---

*Lucas B. Laranjeira<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>.*

---

Descritores: Apneia Obstrutiva do Sono; Doenças Cardiovasculares; Hipertensão Arterial; Cardiologia; Otorrinolaringologia.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea; Cardiovascular Diseases; Arterial Hypertension; Cardiology; Otolaryngology.

### **RESUMO**

**Introdução:** A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é um distúrbio originado por episódios recorrentes de obstrução temporária da via aérea superior, podendo estar associada a risco aumentado para hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e morte por causas cardiovasculares. É caracterizada por obstrução parcial ou completa da via aérea superior, de forma intermitente e recorrente durante o sono. As principais manifestações incluem roncos, pausas respiratórias e fragmentação do sono sendo estes, fortes estímulos para a ocorrência de vasoconstrição arterial pulmonar e sistêmica o que acarreta aumento transitório da pressão arterial durante o sono e, posteriormente, elevação da pressão arterial diurna, levando a prejuízos como sonolência excessiva diurna, alterações cognitivas e cefaleia matinal, evidenciando a relevância do estudo e diagnóstico do apneia obstrutiva do sono no contexto da prevenção das doenças cardiovasculares.

**Objetivos:** Abordar a fisiopatologia, aspectos clínicos, fisiopatológicos e diagnósticos da AOS, bem como as comorbidades e seus efeitos deletérios no sistema cardiovascular. **Metodologia:** Revisão da literatura acerca da AOS e suas repercussões cardiovasculares. **Conclusão:** A AOS e as doenças cardiovasculares têm origem multifatorial e alta prevalência na população mundial. Considerando que as doenças cardiovasculares são a maior causa atual de morbidade e mortalidade no mundo, a determinação de fatores de risco passíveis de controle e tratamento, como a AOS, torna-se fundamental para o manejo das doenças cardiovasculares. Assim, fica clara a importância do reconhecimento de fatores preditores de AOS, além de perceber a importância do seu diagnóstico e consequente tratamento para prevenção das doenças

cardiovasculares.

## **ABSTRACT**

**Background:** Obstructive sleep apnea (OSA) is a disorder caused by recurrent episodes of temporary obstruction of the upper airway and may be associated with increased risk for systemic arterial hypertension, coronary artery disease, congestive heart failure, arrhythmias, and death from cardiovascular causes. It is characterized by partial or complete obstruction of the upper airway, intermittently and recurrent during sleep. The main manifestations include snoring, respiratory pauses and sleep fragmentation, being these, strong stimuli for the occurrence of pulmonary and systemic arterial vasoconstriction, which causes transient increase of the blood pressure during the sleep and, later, elevation of the diurnal arterial pressure, leading to damages such as excessive daytime sleepiness, cognitive changes and morning headache, evidencing the relevance of the study and diagnosis of obstructive sleep apnea in the context of the prevention of cardiovascular diseases. **Aims:** To address the pathophysiology, clinical, pathophysiological and diagnostic aspects of OSA, as well as comorbidities and their deleterious effects on the cardiovascular system. **Methods:** Review of the literature on OSA and its cardiovascular repercussions. **Conclusions:** OSA and cardiovascular diseases have a multifactorial origin and high prevalence in the world population. Considering that cardiovascular diseases are the greatest current cause of morbidity and mortality in the world, the determination of risk factors that can be controlled and treated, such as OSA, is essential for the management of cardiovascular diseases. Thus, it is clear the importance of recognizing predictive factors of OSA, perceive the importance of its diagnosis and consequent treatment for the prevention of cardiovascular diseases.

## **INTRODUÇÃO**

### **1.1 Definição**

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição clínica, individualizada em 1976 por Guilleminault et al, caracterizada por hipersonolência diurna, perturbações cardiorrespiratórias e neurocognitivas, secundárias a episódios recorrentes de obstrução temporária das vias aéreas superiores (VAS), durante o sono<sup>1</sup>.

Além disso, pode caracterizar-se também por episódios de obstrução

completa ou parcial das vias aéreas superiores (VAS) que ocorrem durante o sono<sup>2</sup>. São achados frequentes nos portadores de AOS: hipoxemia, retenção de gás carbônico, alteração na estrutura anatômica normal e respostas hemodinâmicas prejudiciais durante o sono.

Os efeitos da oclusão intermitente das vias aéreas superiores incluem esforços inspiratórios ineficazes, pausas ventilatórias, altas pressões negativas intratorácicas, alterações dos gases arteriais e estimulação de quimiorreceptores e barorreceptores, todos levando a despertares frequentes, aumento da atividade nervosa simpática muscular e resposta cardiovascular adversa.

Esses despertares prejudicam a arquitetura do sono e causam hipersonolência diurna e diversos sintomas cognitivos. A hipóxia e a hipercapnia alveolar e arterial crônicas podem também levar à hipertensão vascular pulmonar com repercussões em ambos os ventrículos.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AOS são: obesidade, sexo masculino e envelhecimento. Os efeitos em longo prazo se fazem principalmente no sistema cardiovascular.

Segundo Salles et AL, apud Young<sup>3</sup>, a AOS acomete 4% dos homens e 2% das mulheres. No Brasil, acomete 32,9% adultos, sendo 40,6% dos homens e 6,1% das mulheres.

Segundo Salles et AL, apud Young<sup>3</sup>, a AOS acomete 4% dos homens e 2% das mulheres. No Brasil, acomete 32,9% adultos, sendo 40,6% dos homens e 6,1% das mulheres.

## **1.2. Fisiopatologia**

A AOS é um distúrbio de etiologia ainda desconhecida. Entretanto, a relação com a incapacidade de se manter a patência das vias aéreas é conhecida e se deve ao desequilíbrio das forças que atuam tanto na dilatação quanto no fechamento da faringe durante o sono. Isso ocorre porque existe um déficit de estímulos para os músculos faríngeos, causando uma disfunção entre a tonicidade das VAS e a atividade neuromuscular do diafragma<sup>44</sup>. Assim, fatores anatomoestruturais e neuromusculares que constroem a faringe são essenciais para o desenvolvimento de apneias obstrutivas do sono.

Quanto à anatomia das vias aéreas superiores em pacientes com AOS, os locais mais frequentemente afetados são a região velofaríngea (78%), o estreitamento orofaríngeo (35%) e o estreitamento hipofaríngeo (54%). Tais

números são possíveis visto que as obstruções tendem a ocorrer no formato multinível em 52% dos casos, sendo o restante em um único nível<sup>3</sup>. Já quanto ao formato das VAS, estas geralmente possuem a forma circular, enquanto indivíduos saudáveis apresentam o formato em elipse<sup>5</sup>.

Quando se suspeita de uma desproporção das estruturas envolvidas na AOS é necessário aplicar a classificação de Samsoon e Young, que se baseia na classificação de Mallampati, porém com modificações. Nela as estruturas e alterações da faringe passam a ser ordenadas em 4 níveis: I- quando o palato mole, as tonsilas palatinas, a úvula e os pilares anterior e posterior da orofaringe são visíveis; II- todas as estruturas do nível I são visíveis, exceto os pilares da orofaringe; III- apenas a base da úvula é visível; e IV- a úvula não pode ser vista, e apenas o palato duro é visível<sup>3</sup>.

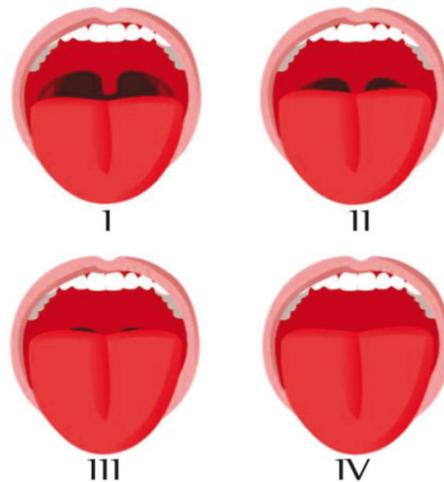


Figura 3: Classificação de Mallampati.<sup>3</sup>

### 1.3. Diagnóstico

Para o diagnóstico a história clínica deve ser detalhada, sendo altamente importante a presença de um familiar próximo para observação de roncos, respiração ofegante e apneia noturna. Esses sintomas associados à sonolência diurna colaboram para alta suspeição da apneia obstrutiva do sono.

Divididos entre noturnos e diurnos, os sintomas incluem ronco, apneia testemunhada, engasgos noturnos, noctúria, sono fragmentado, sonolência excessiva diurna, cefaléia matinal, além de prejuízos na concentração, atenção e memória. Dentre eles, o ronco é o sintoma mais frequente na apneia obstrutiva do sono, ocorrendo em até 95% dos pacientes<sup>1</sup>.

Deve-se avaliar durante o exame físico o peso e a altura, em conjunto com o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Deve-se medir também a

circunferência do pescoço, e se caso for encontrado um valor maior que 40 centímetros, há uma possibilidade grande de ocorrência de distúrbios respiratórios relacionados ao sono. Existe uma maior correlação entre o aparecimento de AOS e uma circunferência grande de pescoço do que um IMC alto<sup>1</sup>.

O exame da VAS é de extrema importância pois visa a descoberta de estruturas hipertrofiadas como as tonsilas e adenoides, além de má-formações ósseas que possam vir a dificultar a ventilação do paciente enquanto dorme<sup>1</sup>.

O exame considerado padrão ouro para o diagnóstico da AOS é a polissonografia noturna (PSG). Esse exame, realizado durante a noite, em uma clínica especializada, consiste em monitorar continuamente o paciente durante o período em que dorme, através de um eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EMG), eletrocardiograma (ECG), oxímetro e capnógrafo. É um exame de alta confiabilidade, possuindo especificidade e sensibilidade próximas a 95%.

A avaliação feita pela PSG leva em conta o índice apneia-hipopneia (IAH). Esse índice se baseia na quantidade de episódios apneicos ou hipopneicos que acometem o paciente enquanto dorme e serve tanto como fator preditivo para complicações futuras, quanto para orientar o tratamento. O ponto de corte usado para se diferenciar pacientes portadores da AOS de pessoas saudáveis é de 5 ou mais episódios em uma hora (ou AIH  $\geq 5$ ). A partir disso vai se escalonando: 5 a 15 episódios considera-se leve; 15 a 30 episódios, moderada e, acima de 30, um quadro grave<sup>6</sup>.

## **APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO E AS REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES**

Em um período de sono regular, nosso corpo alterna entre duas fases de sono recorrentes: a REM e a NREM. Essas duas fases são importantes para diferentes funções do corpo, uma vez que possibilitam o repouso e a recuperação do sistema cardiovascular, com dominância do estado normal de elasticidade e resistência do sistema nervoso autônomo que põe o corpo em estado de repouso, com menor frequência cardíaca e pressão arterial, e estabilidade elétrica.

Conforme a posição de adotada para o sono, esta também contribui com o retorno venoso para as câmaras cardíacas direitas e a pressão de enchimento

cardíaco, sendo o decúbito lateral mais indicado. Contudo, pode também aumentar a turgidez nas vias aéreas superiores<sup>8</sup>.

Os primeiros relatos da literatura sobre associação entre síndrome da apneia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica eram baseados em estudos segmentados. Na descrição inicial da AOS, Guilleminault et al<sup>9</sup>, sugeriam a relação entre a síndrome e aumento do risco cardiovascular. Estudos mais recentes, entretanto, vêm mostrando evidências da associação também com arritmias cardíacas, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e síndrome metabólica.

O estudo de maior repercussão da AOS na população foi o coorte de Wisconsin<sup>10</sup>, por ser o mais longo estudo populacional realizado. Nesse estudo, 1.522 indivíduos adultos de ambos os sexos, com idade inicial de 30 a 60 anos, foram acompanhados durante 18 anos. Ao serem admitidos no estudo, todos passaram por avaliação clínica geral e exame de polissonografia para diagnóstico da AOS, com monitorização do sono em ambiente calmo e apropriado, monitorizados via eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, esforço respiratório e frequência cardíaca e foi padronizado pela presença de cinco ou mais episódios de apnéia e/ou hipopnéia por hora de sono. Durante o período de acompanhamento ocorreram 80 óbitos, 25 deles por doença cardiovascular ou AVC, num percentual de 31%, e o risco apontado de mortalidade cardiovascular entre os portadores de AOS não tratada foi de 5.2, não estando esta possibilidade em correspondência com a presença de sonolência excessiva diurna.

A obstrução da VAS durante o sono leva a alterações do fluxo oronasal e aumento do esforço respiratório, com conseqüente queda da saturação da oxihemoglobina (ou seja, hipoxemia) e hipercapnia. Esse processo leva à ativação do sistema nervoso simpático, com aumento da frequência cardíaca, da resistência vascular e da pressão arterial, culminando num microdespertar que restabelece a ventilação normal por contrair a musculatura da faringe. Esses eventos alternam-se várias vezes durante a noite.

Durante cada episódio de apneia/hipopneia obstrutiva, a inspiração forçada contra a via aérea ocluída é acompanhada de pressão negativa no espaço pleural. À medida em que a apneia se prolonga, acentuam-se a

hipoxemia e a hipercapnia, levando à vasoconstricção pulmonar, com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar transitória.

A estimulação do sistema nervoso simpático pode provocar um aumento significativo da pressão arterial durante o sono, mesmo em indivíduos com pressão arterial normal durante a vigília.

O fenômeno de hipoxemia e reoxigenação recorrentes, repetido por inúmeras vezes durante a noite, leva ao desenvolvimento de estresse oxidativo com formação de radicais livres, que é atualmente considerado um fator importante para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares observadas nesses pacientes com AOS<sup>1</sup>.

## **2.1 Arritmias cardíacas**

O estudo da correlação entre a AOS e as arritmias foi realizado também por Guilleminault et al.<sup>8</sup> em 1983, em um grupo de 400 pacientes diagnosticados como portadores de AOS, no qual foram avaliados o holter eletrocardiográfico de 24 horas e o registro simultâneo da PSG noturna. Dentre 400 pacientes citados, 193 (48%) apresentavam: taquicardia ventricular não sustentada em oito pacientes; parada sinusal com duração de 2,5 a 13 segundos em 43 pacientes; BAV de 2º grau em 31 pacientes e 75 pacientes apresentaram complexos ventriculares prematuros. Para resolução de arritmias consideradas significativas foi realizada traqueostomia em 50 pacientes.

Em estudo realizado durante 16 meses, Simantirakis et al.<sup>8</sup> monitorizaram continuamente 23 pacientes por meio da implantação de *loop recorder*. Em comparação com o resultado da monitorização por *holter* de 48 horas, obteve-se maior registro de eventos (47%) com o *loop* do que com o *holter* (13%) na fase pré-tratamento. As arritmias encontradas foram de bradicardias graves múltiplas, paradas sinusais, bloqueios, acidente vascular total e taquicardia supraventricular, com ocorrência principalmente durante o período de sono e correlacionados com IMC, níveis de hipoxemia noturna e IAH. Com o tratamento da AOS com CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas), os resultados positivos nas arritmias foram verificados após oito semanas.

Pacientes com fibrilação atrial (FA) que seriam submetidos à cardioversão elétrica e pacientes sem FA, avaliados em rotina de seguimento cardiológico, foram analisados por Gami et al.<sup>8</sup>, em estudo de probabilidades por meio do Questionário de Berlim, identificando pacientes com AOS. A proporção de

pacientes com AOS no grupo com FA foi maior, com coeficiente de associação (odds ratio) de 2,19.

O Sleep Heart Health Study – (Estudo de Saúde do Coração e do Sono - estudo de coorte multicêntrico implementado pelo Instituto Nacional de Coração, Pulmão e Sangue para determinar as consequências cardiovasculares e outras consequências dos distúrbios respiratórios do sono) avaliou, por intermédio de PSG domiciliar, 3.295 pacientes e verificou nos pacientes portadores de AOS, coeficientes de associação para arritmias, corrigidos para IMC, idade, sexo e doença cardiovascular, de: 3.4 para taquicardia ventricular não sustentada; 1.74 para ectopia ventricular complexa e 4.02 para fibrilação atrial<sup>8</sup>.

Os medicamentos anti-hipertensivos para pacientes hipertensos com AOS não corrigem os distúrbios do sono, devendo-se iniciar uma abordagem dirigida para o tratamento da AOS como um fator de risco para a hipertensão e não simplesmente tratar a hipertensão arterial sistêmica. Por sua vez, o tratamento da AOS com traqueostomia ou CPAP tem mostrado reversão das arritmias cardíacas, conforme Ryan et al.<sup>8</sup> que evidenciaram, em estudo randomizado controlado em pacientes com AOS, insuficiência cardíaca congestiva e ectopias ventriculares, redução de 59% das arritmias após um mês de uso de CPAP.

## **2.2 Doença cardíaca isquêmica**

Estudos clínicos têm constatado que a AOS é fator de risco isolado para doença cardíaca isquêmica (DCI). Esses estudos realizados desde os anos 1990, como o de Hung et al, estudaram pacientes jovens, do sexo masculino e com IAM (Infarto Agudo do Miocárdio), e observaram a prevalência do IAH (Índice de Apnéia e Hipopnéia) no grupo com IAM e que o risco relativo de IAM era maior no grupo com maiores índices de IAH.

A ocorrência de AOS em pacientes portadores de DCI e depressão do segmento ST vem sendo demonstrada em diversos estudos, com ou sem correlação clínica, e sua reversão com tratamento da síndrome com CPAP. Entretanto, poucos estudos foram realizados comparando a efetividade do tratamento da AOS e a predição da DCI. Em estudo prospectivo, Milleron et al. Comprovaram a diminuição do risco de morte, síndrome coronariana aguda e hospitalização por causa da DCI ou revascularização com o uso de CPAP, em pequeno grupo de pacientes com DCI.<sup>8</sup>

### **2.3 Insuficiência cardíaca congestiva**

Permanece como significativo fator de morbidade e mortalidade a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A evidenciação da ligação entre AOS e ICC apresentou novas perspectivas de diagnósticos e de terapêuticas para os portadores, cuja incidência de demasiada sonolência diurna não se configura em queixa frequente e mesmo os indicadores da Escala de Hipersonolência de Epworth são normais.

A presença de AOS em pacientes portadores de ICC está evidente em 50% a 72%, com prevalência entre dois tipos de apneia: apneias centrais em torno de 40% e obstrutivas entre 15% e 36%. Nesses pacientes a prevalência de AOS foi ligeiramente maior em homens (38%) do que em mulheres (31%), sendo que nos homens o fator de risco relacionado foi a obesidade e nas mulheres, a maior faixa etária<sup>6,7</sup>. Assim como em outros estudos, o tratamento da AOS com CPAP nos pacientes com ICC apresentou melhora na função cardíaca, na pós-carga do ventrículo esquerdo, na fração de ejeção e também reduzindo o tônus simpático, a respiração de Cheyne-Stokes e o fator natriurético atrial<sup>6,8</sup>. Já a predominância de AOS com hipertensão pulmonar varia entre 20% e 41% dos pacientes estudados. A pesquisa de AOS está incluída nos protocolos de avaliação de pacientes portadores de hipertensão vascular pulmonar.

### **2.4 Acidente vascular cerebral (AVC)**

Como segunda maior causa de óbito no mundo, as doenças cerebrovasculares foram causadoras de 9,7% dos óbitos em 2004. No Brasil, as doenças cerebrovasculares são a principal causa de óbito, excedendo as DCIs.<sup>11</sup>

A vinculação entre ronco e AVC vem sendo evidenciada há vários anos. Partinen e Palomäki<sup>12</sup> em estudo de caso-controle, constataram compatibilidade de AVC em roncadores comparado a não roncadores de 10.3. Em estudo de Hu et al., o ronco foi apontado como agente de risco isolado para AVC em mulheres: a frequência relativa de AOS (IAH  $\geq$  10/h) em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) agudo é de 44% a 72%.<sup>8</sup> Os resultados dos SHHS para AVC revelaram uma razão de possibilidade para AVC em AOS moderada e grave de 1.38 e 1.55, respectivamente.

Publicado em 2005, um estudo de coorte avaliou 1.022 pacientes por meio de PSG noturna, dos quais 68% tiveram diagnóstico de AOS e todos foram

acompanhados durante três anos. O risco relativo de óbito ou AVCI, controlado para outras possibilidades nos pacientes com AOS, foi de 1.97; nos pacientes com SAOS moderada foi de 1.74 e naqueles com SAOS grave, de 3.3074.<sup>8</sup>

Em fase aguda do AVCI, 152 pacientes foram analisados por Bassetti et al.<sup>13</sup>. O diagnóstico de AOS (IAH  $\geq$  10/h) foi evidenciado em 58% dos pacientes e de AOS grave (IAH  $\geq$  30/h) em 17%. O índice de IAH esteve associado ao maior risco de mortalidade a longo prazo por AVC, além de idade avançada, ocorrência de diabetes, hipertensão e doença coronariana isquêmica.

Resultados do acompanhamento de 132 pacientes durante dez anos, que haviam apresentado AVCI ou AVCH e que se submeteram a PSG na fase aguda do AVC – até um mês foram publicados em 2008. Desses, 23 (17,4%) tinham AOS (IAH  $\geq$  15/h) e 28 (21,2%) tinham apneias centrais. Durante esse estudo, 116 indivíduos evoluíram para óbito, onde a incidência foi maior (OR 1.76) no grupo com AOS em correlação aos controles.<sup>8</sup>

Em avaliação de pacientes em fase aguda do AVC hemorrágico hipertensivo Pontes-Neto et al.<sup>14</sup> verificaram a presença de AOS. Em 32 pacientes avaliados por PSG, 78,1% apresentavam IAH > 5/hora e 28,1% apresentavam IAH > 30/hora. Havia ainda incidência de história prévia sugestiva de AOS nesses pacientes. A presença de AOS não se correlacionou com pior prognóstico após seis meses de acompanhamento sistêmico.

Por meio de tratamento com CPAP, Buchner et al.<sup>15</sup> em estudo de coorte não controlado de pacientes com AOS leve a moderada, observaram menor número de eventos cardiovasculares fatais e não fatais no grupo de pacientes tratados – 30/209 (14,4%) – do que no grupo de pacientes que não utilizou CPAP – 20/78 (25,3%).

Risco aumentado de mortalidade foi evidenciado em estudo com duração de cinco anos de acompanhamento de 166 pacientes portadores de AVCI e AOS moderada a grave, em uso de CPAP. Esse estudo demonstrou haver risco intensificado de mortalidade entre os indivíduos que não se submeteram o CPAP em relação aos pacientes com AOS leve (OR 2.69) e aos indivíduos tratados (OR 1.58). Não se verificou diferença evidente na mortalidade entre os pacientes acompanhados e tratados, o grupo sem AOS e o grupo com AOS leve.<sup>8</sup>

## **TRATAMENTO - CONDUTAS**

A partir do diagnóstico da AOS, é necessário que se tome um conjunto de

medidas terapêuticas, sejam elas comportamentais ou de cunho médico, para que se alcance o retorno da qualidade de vida para o paciente.

As medidas terapêuticas, que variam de acordo com a gravidade em que o paciente se encontra, visam corrigir os déficits anatomofisiopatológicos que levam a uma dificuldade na ventilação e, por consequência, ao aparecimento da doença, podendo ser um baixo tônus muscular nas vias aéreas, obesidade mórbida, consumo elevado de álcool ou a presença de estruturas hipertrofiadas, como as tonsilas palatinas. Tais medidas englobam desde mudanças comportamentais até o uso de dispositivos como o CPAP, aparelhos intrabucais e cirurgias<sup>4, 16, 17</sup>.

### **3.1 Medidas gerais comportamentais**

#### *Posição corporal*

Fatores como a posição de dormir podem ter grande influência na progressão da AOS. Sabe-se, através do estudo de polissonografias, que dormir em decúbito dorsal intensifica o quadro em relação ao decúbito lateral. Além disso, uma leve inclinação da cabeceira da cama, em cerca de 30 graus, pode levar a um melhor fluxo aéreo e uma melhor qualidade de sono<sup>7</sup>.

#### *AOS e obesidade*

A epidemia global de obesidade tem tomado cada vez mais destaque nas diversas áreas da medicina. Não é diferente quanto ao estudo do sono. Sabe-se que quanto maior o IMC, maior a incidência de AOS, em comparação a pessoas saudáveis. Em casos mais graves, como em obesos mórbidos, o risco de se desenvolver a doença vai de 12 a 30 vezes mais.

Tais fatores, que são extremamente nocivos quando isolados, são potencializados ao se unirem, aumentando exponencialmente o risco de diabetes mellitus, dislipidemias e hipertensão arterial sistêmica e, por consequência, o aparecimento de doenças cardiovasculares. Portanto, é mandatória a redução de peso para esses pacientes<sup>7</sup>.

#### *Álcool, sedativos e tabagismo*

O consumo de álcool, drogas sedativas e relaxantes musculares, além de favorecer ao aparecimento de dependências químicas, deve ser visto com cautela nas pessoas que sofrem de AOS. Tais substâncias atuam favorecendo tanto o aumento do tempo de apneia, quanto a frequência destas. Em adição, exercem ação depressora no sistema nervoso central, o que pode dificultar o

despertar em momentos de apneia severa. Em conjunto a isso, temos a diminuição da fase REM do sono, responsável por possibilitar uma boa qualidade a esse e um maior relaxamento do corpo.

Com relação ao tabaco, esse deve ser desestimulado visto que leva a um processo inflamatório nas vias aéreas o que acarreta uma maior facilidade de obstrução e, por consequência, uma maior probabilidade de eventos relacionados à AOS<sup>7</sup>.

#### *Higiene do sono*

Higiene do sono é um conjunto de orientações passadas aos pacientes para que estes modifiquem seus hábitos cotidianos, visando um sono de boa qualidade e melhora nas atividades do dia a dia. Alguns deles são:

- a) regularidade na hora de deitar e de despertar;
- b) adequação do tempo em que se permanece na cama em relação ao tempo necessário para manter o sono adequado para cada pessoa;
- c) exercícios físicos devem ser evitados próximo ao horário de dormir, porém mantidos regularmente todos os dias;
- d) alimentação leve com intervalo mínimo de 2 horas antes de se deitar;
- e) evitar o uso de substâncias que contenham cafeína e/ou nicotina por no mínimo 4 horas antes de dormir;
- f) limitar ao mínimo o consumo de bebidas alcoólicas;
- g) adequar o ambiente para favorecer o sono repousante, eliminando atividades incompatíveis como TV, lanches e telefone<sup>16, 17</sup>.

### **3.2 Medidas específicas**

#### *Método físico-mecânico (CPAP)*

O CPAP, modificado por Sullivan, para o tratamento da SAHOS, caracteriza-se por um aparelho cuja função é a injeção de ar comprimido, através de uma máscara nasal, cuja função é manter uma pressão positiva e contínua nas vias aéreas, facilitando a passagem de ar durante o sono. Entretanto, apesar de ser um método com alta eficácia, não possui uma adesão a longo prazo<sup>4</sup>.

#### *Aparelhos intrabucais*

São a primeira escolha para tratamento da AOS, sendo reconhecidos e considerados uma alternativa ao CPAP desde 1995 pela American Sleep Disorders Association (agora, American Academy of Sleep Medicine).

No ocorrência de AOS grave, em que outros métodos de tratamento

tenham sido rejeitados ou proscritos, pode vir a ser utilizado, entretanto vem a ser necessário um acompanhamento multimodal, a longo prazo, associado também à mudanças e cooperação do paciente<sup>16</sup>.

### **3.3 Medidas Cirúrgicas**

As cirurgias otorrinolaringológicas têm grande benefício em pacientes que se enquadram nos critérios cirúrgicos ou quando o CPAP não traz benefício. São baseadas em aumentar o diâmetro das VAS através da modificação de suas partes moles e ósseas. A mais comum delas é a uvulopalatofaringoplastia, entretanto existem também cirurgias maxilo-faciais, nasais, uvuloplastia assistida a laser, somnoplastia e redução volumétrica por radiofrequência.

Tendo noção que a obesidade está intimamente ligada à AOS, a cirurgia bariátrica passa também a ter importância no tratamento desta afecção. O procedimento acarreta uma redução ponderal que acaba por reduzir significativamente os fenômenos fisiopatológicos responsáveis pela doença, fato verificado numa meta-análise e observado em 87% dos pacientes que foram submetidos ao tratamento. Num estudo anterior, também foi observado que uma perda de 10% no peso pode acarretar uma redução de 26% no IAH.

Deve-se reconhecer que a AOS é um problema multifatorial em que os sinais e sintomas interagem entre si e por isso nem sempre têm efetividade imediata<sup>4</sup>.

## **CONCLUSÃO**

A apneia obstrutiva do sono e as doenças cardiovasculares têm origem multifatorial e alta prevalência na população mundial.

Diversos estudos demonstram a relação da apneia obstrutiva do sono com doenças cardiovasculares e morte súbita. A AOS é uma doença sistêmica e é considerada fator de risco independente para hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, doença arterial coronária e arritmias.

Considerando que as doenças cardiovasculares são a maior causa atual de morbidade e mortalidade no mundo, a determinação de fatores de risco possíveis de controle e tratamento, como a AOS, torna-se fundamental para prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares.

Apesar disso, o diagnóstico e tratamento da AOS ainda não recebem a devida importância na prática clínica. Os distúrbios do sono, apesar de altamente prevalentes, são subdiagnosticados e conseqüentemente não tratados. Isso

ocorre em parte pela falta de investigação na rotina da atenção primária e pela falta de conhecimento sobre a importância do tema pelos profissionais da saúde.

O AOS não tratada pode originar complicações graves, de natureza neuropsicológica e cardiovascular. Por acumulação de evidências nos últimos anos, as alterações respiratórias durante o sono estão associadas a excesso de morbidade e mortalidade.

Com relação à associação entre os fatores de risco cardiovascular e a AOS, pode concluir-se que o seu diagnóstico é importante no contexto da prevenção das doenças cardiovasculares. Daí que seja benéfico fazer por rotina uma avaliação cardiológica em pacientes com AOS (especialmente os que apresentam HTA refratária). Acredita-se que ao por este procedimento em prática, o paciente ganhará mais saúde, uma melhor relação com a sua família, com o trabalho e com a sociedade em geral, na busca constante por melhora da qualidade de vida e sobrevivência da população

## REFERÊNCIAS

1. Campostrini DDA, Prado LDF, Prado GF. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares. Rev. Neurocienc. 2014; v.22, n.1, p.102-112.
2. Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e doença cardiovascular. – Rev Med (São Paulo). 2008 abr.-jun.;87(2):121-7.
3. Salles Cristina, Terse-Ramos Regina, Souza-Machado Adelmir, Cruz Alvaro A. Obstructive sleep apnea and asthma. J. bras. pneumol. [Internet]. 2013 Oct [cited 2018 Apr 08] ; 39( 5 ): 604-612. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132013000500604&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132013000500604&lng=en).
4. Pipa JAC, A importância do diagnóstico do síndrome de apneia obstrutiva do sono na prevenção das doenças cardiovasculares. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto. Portugal, 2009
5. Silva GA, Sander HH, Eckeli AL, Fernandes RMF, Coelho EB, Nobre F. Conceitos básicos sobre síndrome da apneia obstrutiva do sono in <https://www.researchgate.net/publication/238076172>
6. Teixeira RRN, Preditores de apneia obstrutiva do sono em pacientes com hipertensão arterial resistente. Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.
7. Bárbara C. Fisiopatologia da síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS). In: Gomes M, Sotto-Mayor R, editors. Tratado de Pneumologia. Lisboa; 2003. Vol I, secção K, cap 77, p. 1036-9.
8. Silva GA, Sander HH, Eckeli AL, Fernandes RMF, Coelho EB, Nobre F. Conceitos básicos sobre síndrome da apneia obstrutiva do sono 156 Rev Bras Hipertens vol.16(3):150-157, 2009.

9. Guilleminault C, Cumiskey J, Dement WC. Sleep apnea syndrome: recent advances. *Adv Intern Med*. 1980;26:347-72.
10. Young T, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
11. Lotufo P, Goulart AC, Bensenor IM. Race, gender and stroke subtypes mortality in São Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3B):752-7.
12. Partinen M, Palomäki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet*. 1985;2(8468): 1325-6.
13. Bassetti C, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*. 2006;37(4):967-72.
14. Pontes-Neto O, et al. Obstructive sleep apnea in acute phase of spontaneous intracerebral hemorrhage. In press. 2009.
15. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1274-80.
16. Ito, FA. Anatomia relacionada à síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono, ao ronco e ao Aparelho Anti-Ronco®. 2002. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização)-Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
17. Ito, FA; Ito RT; Moraes NM; Sakima T; Bezerra MLS.; Meirelles RC. Conduas terapêuticas para tratamento da Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS) e da Síndrome da Resistência das Vias Aéreas Superiores (SRVAS) com enfoque no Aparelho Anti-Ronco (AAR-ITO). *R Dental Press Ortodon Ortop Facial Maringá*, v. 10, n. 4, p. 143-156, jul./ago. 2005.

# TEMPESTADE TIREOIDIANA

## THYROID STORM

---

*Antonio Ayrton Justino Caetano<sup>1</sup> ; Luciana Nogueira de Barros<sup>2</sup>*

---

Descritores: Crise Tireotóxica, Tempestade tireoidiana.

Keywords: Thyroid Crisis, Thyroid Storm

### RESUMO

A Crise tireotóxica ou tempestade tireoidiana é uma grave emergência endócrina que representa o extremo clínico da tireotoxicose, na qual ocorre descompensação de um ou mais sistemas orgânicos. É uma condição rara, que tem como principal fator precipitante a infecção no portador da doença de Graves, no entanto pode ser uma complicação de qualquer doença causadora da tireotoxicose. A febre é a manifestação mais comum, sempre associada a sinais e sintomas hiperadrenérgicos como palpitações, sudorese excessiva e taquicardia. Tem uma elevada mortalidade (10-20%), por isso é de extrema importância o diagnóstico e o tratamento precoce, a fim de instituir rapidamente o tratamento adequado e, dessa forma, reduzir sua morbimortalidade.

### ABSTRACT

Thyrotoxicosis crisis or thyroid storm is a severe endocrine emergency that represent the worst clinical end of thyrotoxicosis, in which decompensation of one or more organic systems occurs. It's a rare condition, that most common precipitating factor is the infection in Graves' disease, however it may be one complication of any thyrotoxicosis causes. Fever is the most common, always associated with hiperadrenergic symptoms and signs such as palpitations, excessive sweating and tachycardia. It has a elevated mortality, so it's extremely important to diagnosis and treat it early in order quickly institute appropriate treatment and thus reduce its morbidity and mortality.

### INTRODUÇÃO

A tireotoxicose é uma consequência fisiológica da exposição dos tecidos corporais as elevadas concentrações de hormônios tireoidianos.<sup>1</sup> Pode ocorrer devido a síntese hormonal excessiva pela glândula, liberação após inflamação

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos

<sup>2</sup> Professora de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

ou mesmo pela ingestão iatrogênica de hormônios.<sup>1</sup> Já o Hipertireoidismo é um termo reservado para as situações em que a tireotoxicose for resultante da produção aumentada e sustentada de hormônios sintetizados pela tireoide, excetuando a inflamação transitória da glândula.<sup>1</sup>

Quando ocorre uma exacerbação da tireotoxicose, denominamos tempestade tireotóxica, que é o extremo clínico de um estado de excesso de hormônios tireoidianos. É predominante em pacientes do sexo feminino, portadoras da doença de Graves (bócio difuso tóxico) uma doença autoimune, que acomete mulheres jovens. Está associada na maioria das vezes com um fator precipitante causador da crise tireotóxica.<sup>2</sup> Outras causas menos comuns não associadas ao hipertireoidismo também estão relacionadas a crise tireotóxica como a tireoidite subaguda, tireoidite crônica de Hashimoto (fase aguda) , uso de amiodarona, e a tireoidite factícia ou exógena.<sup>3</sup> Pode decorrer também de fontes extras tireoidianas com produção ectópica de t3 e t4, como no caso do teratoma ovariano (struma ovarii) e da metástase funcionante do carcinoma folicular.<sup>1</sup>

Há algumas décadas, a tempestade tireoidiana era diagnosticada com maior frequência em pacientes hipertireóideos não preparados de forma correta para cirurgia de tireodectomia. Nos dias de hoje, com o maior conhecimento acerca da necessidade de um preparo adequado, a crise cirúrgica é um evento raro.<sup>4</sup> Em grande parte dos casos é a descompensação clínica que precipita esta emergência endócrina como na vigência de uma infecção aguda, hipoglicemia, parto, estresse emocional importante, embolia pulmonar, acidente vascular encefálico, trauma á glândula tireoide, infarto do miocárdio, entre outros.<sup>5</sup> Apesar dos avanços no tratamento clínico e nas medidas de suporte, a síndrome clínica hipercinética causada pelo excesso de hormônios tireoidianos pode levar a uma taxa de mortalidade muito elevada, em até 30%, principalmente devido a insuficiência cardíaca, arritmias e hipertermia. Por isso é muito importante o reconhecimento precoce e o tratamento intensivo para redução da mortalidade.<sup>1,2,5,6</sup>

## **OBJETIVOS**

Essa revisão bibliográfica aborda a tempestade Tireotóxica, uma emergência endócrina e traz como objetivo compreender a síndrome clínica e a importância de se estabelecer suas principais manifestações e o diagnóstico

precoce, a fim de instituir rapidamente o tratamento adequado e, dessa forma, reduzir sua elevada morbimortalidade.

## **METODOLOGIA**

Para a confecção desse artigo foram utilizados artigos encontrados na plataforma SciELO, MEDline PubMed e livro texto, que abordavam a síndrome discutida neste trabalho. Foram encontrados artigos e livros sobre o tema, considerando os descritores utilizados: “crise tireotóxica”, “tireotoxicose”, “tempestade tireotóxica” onde foram encontradas referências tanto em português quanto em inglês.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **4.1. Definição**

A tempestade tireoidiana é uma emergência endócrina causada pelo excesso de hormônios tireoidianos no organismo, representando o resultado do extremo clínico de um estado de hipertireoidismo, que cursa com descompensação de um ou mais sistemas orgânicos.<sup>6</sup> É uma condição rara, porém fatal, se não diagnosticada e tratada precocemente. Foi descrita pela primeira vez por Lahey em 1926 como “The Crisis of Exophthalmic Goiter” devido ao grande número de pacientes com doença de Graves que apresentavam exacerbação da doença. Na maioria das vezes, surge devido a fatores precipitantes em pacientes que já possuem hipertireoidismo, sendo mais comum a Doença de Graves, no entanto também pode ser uma complicação de qualquer outra causa de tireotoxicose, como por exemplo, na tireoidite induzida por amiodarona ou na doença de Plummer<sup>1</sup>. Essa emergência endócrina é uma rara apresentação clínica, acometendo em torno de 1-2% do total de doentes internados com hipertireoidismo. Em uma recente pesquisa nacional no Japão a incidência foi de 0,2 caso a cada 100.000 pacientes hospitalizados.<sup>5,8</sup>

### **4.2. Etiologia**

Para entender a crise tireotóxica primeiro é necessário definir as principais etiologias da tireotoxicose, as quais podem sofrer por fatores agudos precipitantes, responsáveis por desencadear essa grave emergência endócrina. Existe o grupo de causas endógenas, que estão relacionado ao aumento da produção de hormônios pela glândula tireoide ou pela liberação anômala de hormônios tireoidianos por dano causado durante um processo inflamatório. E o

segundo grupo formado pelas causas exógenas, relacionado ao uso iatrogênico de hormônios tireoidianos como a tireotoxicose factícia. Também pode ser dividido conforme a captação de I<sup>131</sup> durante a cintilografia.<sup>3</sup>

Dentro das causas endógenas e com alta captação de I<sup>131</sup> na cintilografia temos a doença de Graves, uma desordem autoimune de causa desconhecida, que acomete na maioria das vezes mulheres na faixa de 20 e 50 anos, mas também pode acometer idosos.<sup>3,9</sup> É responsável por 80% dos casos de hipertireoidismo e acredita-se estar relacionada a fatores ambientais como estresse, tabagismo, infecções virais associado a fatores genéticos como a presença do HLA-DR, CTLA-4, CD25 e PTPN22. <sup>6</sup>As manifestações clínicas da doença de Graves é desencadeada pela ação do anticorpo antirreceptor de TSH , conhecido como TRab. Esse auto anticorpo mimetiza o efeito do hormônio tireotrófico ao se ligar no receptor do TSH, desempenhando funções como hipertrofia da glândula, aumento da produção e secreção de hormônios tireoidianos, além de aumentar a vascularização da glândula. <sup>6</sup>Além do quadro de hipertireoidismo, a doença é caracterizada pela oftalmopatia infiltrativa presente em 20-40% dos casos e de dermopatia encontrada em 5% dos casos.<sup>6,9</sup>

Uma outra importante causa de tireotoxicose é o bócio multinodular, predominante em mulheres idosas e configura a segunda maior causa de hipertireoidismo.<sup>9</sup> É caracterizado pela presença de múltiplos nódulos que levam ao aumento da glândula tireoide. Inicialmente há o bócio multinodular atóxico, na qual o paciente se encontra, em sua maioria, assintomáticos e eutiroideo. Com o passar dos anos os nódulos se tornam hiperfuncionantes, e nesse momento o paciente poderá apresentar sinais de tireotoxicose como palpitações, taquicardia e nervosismo<sup>6,9</sup>. O bócio presente nesta patologia pode chegar a grandes dimensões levando a sintomas compressivos como dificuldade de deglutir pela compressão esofágica ou até mesmo insuficiência respiratória por compressão traqueal.<sup>9</sup>

A doença de Plummer ou adenoma tóxico, é um distúrbio frequente entre as mulheres idosas e tende a aumentar conforme a idade. <sup>6,9</sup>Leva ao hipertireoidismo de uma forma muito semelhante ao bócio multinodular toxico, por ser um nódulo produtor de hormônios tireoidianos. No entanto, nessa doença, a fisiopatologia é conhecida e se sabe que há uma mutação no receptor de TSH das células foliculares da tireoide, que promove hiperplasia da glândula.

A tireotoxicose nesses casos costuma ser leve, com a presença principalmente de sintomas cardiovasculares.<sup>6,9</sup>

Outras causas de tireotoxicose, relacionadas a baixa ou normal captação de iodo de I<sup>131</sup> na cintilografia, também apresentam importância clínica.<sup>1</sup> Geralmente são causas de tireotoxicose sem a presença de hipertireoidismo, na qual os hormônios são liberados pela destruição glandular como no caso das tireoidites ou através da secreção ectópica de hormônios na circulação sanguínea, como acontece em pacientes femininas portadoras de mola hidatiforme, um tumor placentário da gestação produtor de HCG que atua de forma semelhante ao TSH na glândula tireóidea<sup>6</sup>. Uma causa que vem crescendo nos últimos anos devido ao culto da beleza corporal é a tireotoxicose factícia, causada pela ingestão de produtos que contenham hormônios tireoidianos como T3 e T4 em sua composição. O TSH está suprimido nesse caso, e nesses pacientes não se encontra presença de oftalmopatia e ou bócio.<sup>10</sup>

#### **4.3. Fisiopatologia e a relação com os fatores precipitantes**

Para desencadear a tempestade tireoidiana é preciso que ocorra um fator precipitante. No entanto, a fisiopatologia ainda não está bem estabelecida, acredita-se que a sensibilidade dos receptores adrenérgicos esteja aumentada, devido ao acréscimo no número de receptores, causado pela rápida elevação dos hormônios tireoidianos na sua forma livre.<sup>7</sup> Isso ocorre pela redução da ligação dos hormônios à TBG (Tireoglobulina), ocasionando o aumento da fração livre de T3 e T4. Dessa forma eles irão atuar nos seus órgãos alvos como o coração, trato gastrointestinal, vasos periféricos e outros tecidos sensíveis aos hormônios tireoidianos<sup>4,5</sup>. A associação da liberação de catecolaminas em um evento agudo com o aumento da sensibilidade adrenérgica são os responsáveis pelos efeitos adrenérgicos exagerados como taquicardia, fibrilação atrial e sudorese excessiva.<sup>4,5</sup>

A tempestade tireoidiana é mais frequente em pacientes que possuem a Doença de Graves, que durante a evolução da doença houve a sobreposição de algum evento agudo, embora também possa ocorrer devido a interrupção do tratamento com drogas antitireoidianas.<sup>5</sup> No passado, a manipulação cirúrgica da glândula tireoide através da tireoidectomia era o principal evento desencadeante da crise tireotóxica, no entanto, devido ao adequado preparo pré-operatório e o aprimoramento nas condutas, houve uma brusca diminuição

dessa complicação perioperatória.<sup>4</sup> Hoje se sabe que a infecção é a maior causadora da tempestade, porém há diversos outros fatores que também estão relacionados, como a gravidez, Cetoacidose diabética, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, retirada abrupta de medicamentos antireoidianos, politraumatizado, grande queimado, mola gestacional e a sobrecarga aguda de iodo pelo efeito de Jod Basedown.<sup>4,5</sup>

#### **4.4. Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas da crise tireotóxica são as mesmas da tireotoxicose porém, apresentam de forma mais exacerbada principalmente no sistema cardiovascular e sistema nervoso simpático.<sup>5,11</sup>

Os sinais e sintomas estão relacionados a um estado hiperadrenérgico associado ao alto consumo de oxigênio pelo organismo.<sup>7,12</sup> A febre é o principal sintoma, presente em todos os pacientes, quase sempre associada a taquicardia.<sup>4</sup> A hiperpirexia pode induzir a sudorese excessiva contribuindo para distúrbios hidroeletrólíticos e desidratação. Taquiarritmias são comuns, sendo a fibrilação a mais encontrada.<sup>11</sup> Além disso há relato de insônia, diarreia, fadiga, dispneia, agitação psicomotora, palpitação, perda de peso, intolerância ao calor, queda de cabelo e distúrbios menstruais.<sup>12</sup> Também apresentam fraqueza e apatia, associado a sintomas cardíacos como a fibrilação atrial e insuficiência cardíaca.<sup>12</sup>

No exame clínico observa-se a pele quente, úmida, associada a extremidades com um tremor fino e sustentado.<sup>6</sup>

Devido a algumas características peculiares de cada patologia podemos sugerir determinada etiologia através do exame físico, sendo a palpação de tireoide essencial por avaliar o aspecto, volume e a presença de nódulos.<sup>3</sup> Se o paciente for portador da doença de Graves há aumento no tamanho da glândula, sendo de superfície lisa e indolor.<sup>3</sup> Diferentemente do bócio multinodular que apresenta aumento irregular com nódulos de tamanhos diferentes.<sup>6,9</sup> Dor a palpação nos leva a pensar em tireoidite granulomatosa subaguda De Quervain.<sup>3,6</sup> Se durante a palpação o nódulo for unilateral, único, firme e bem delimitado maior que 3 cm sugere-se fortemente a presença de um adenoma tóxico.<sup>3,6</sup>

Alterações oculares também são frequentemente encontradas. Existem aquelas alterações que estão presente na maiorias das causas de tireotoxicose

como a retração das pálpebras e o atraso palpebral .<sup>6</sup> Já na Doença de Graves ocorre a orbitopatia infiltrativa um achado mais específico que ocorre em 70% dos pacientes com essa patologia, que manifesta com edema ocular, hiperemia conjuntival, exoftalmia e disfunção do nervo óptico.<sup>3</sup>

Sintomas (%)		Sinais (%)	
• Nervosismo	99	• Taquicardia	100
• Sudorese	91	• Bócio	97
• Calor excessivo	89	• Alterações cutâneas	97
• Palpitações	89	• Tremores	97
• Fadiga	88	• Sopro na tireoide	71
• Perda de peso	85	• Alterações oftalmológicas	71
• Dispneia	75	• Ritmo cardíaco irregular	10
• Fraqueza	70	• Esplenomegalia	10
• Aumento do apetite	65	• Ginecomastia	10
• Queixas Oculares	54	• Eritema palmar	8
• Hiperdefecação	33		
• Diarreia	23		
• Anorexia	9		

Tabela 1 – Achados clínicos na tireotoxicose .,4,11,12

Martins HS. Emergências Clínicas: abordagem prática. 12<sup>a</sup>.ed. Barueri: Manole; 2017.

#### 4.5. Diagnóstico

A tempestade tireoidiana é uma emergência endócrina que põe em risco a vida dos pacientes acometidos e por isso deve ser diagnosticado o mais precocemente possível para a redução da sua morbimortalidade.<sup>7</sup>

Pensando nisso em, 1993 Burch e Wartofsky (BW) elaborou critérios (tabela 3) para o rápido diagnóstico baseado nos sinais e sintomas da crise tireotóxica estabelecendo um escore de pontuação .<sup>1,7,11</sup> Os critérios de BW se fazem através da gravidade de cada manifestação clínica. Ao somar os pontos, se o escore for >45, temos um quadro altamente sugestivo de tempestade tireotóxica, entre 44-25 temos um diagnóstico sustentado e <25 o diagnóstico é improvável .<sup>1,7,11</sup>

Recentemente em 2012 A Japan Thyroid Association (JTA) propôs um sistema de diagnóstico adicional, semelhante ao de Burch e Wartofsky, no entanto esses dois sistemas foram comparados, o que mostrou uma maior

sensibilidade ao critério diagnóstico de BW.<sup>1,8</sup>

<b>Disfunção termoregulatória</b>	Pts	<b>Disfunção Cardiovascular</b>	Pts
Temperatura	5	Taquicardia	5
37,0-37,7	10	90-109	10
37,8-38,1	15	110-119	15
38,2-38,5	20	120-129	20
38,6-38,8	25	130-139	25
38,9-39,2	30	> 140	25
> 39,3			
<b>Efeitos SNC</b>	0	<b>ICC</b>	
Ausente	10	Ausente	0
Leve (agitação)	20	Leve (edema MMII)	5
Moderado (delirium, psicose, letargia)	30	Moderada (estertores em bases)	10
Grave (convulsão, coma)	20	Grave (EAP)	15
	30		
<b>Disfunção gastrointestinal / hepática</b>		<b>Fibrilação Atrial</b>	
Ausente	0	Ausente	0
Moderada (dor abdominal, diarreia, vômitos)	10	Presente	10
Grave (icterícia)	20		
<b>Fator Precipitante</b>			
Negativo			0
Positivo			10

Escore superior a 45 pontos indica tempestade tireotóxica ; Entre 25 e 44 pontos indica que a crise é eminente ; Menor do que 25 pontos indica que a crise é improvável.

Maciel LMZ. Crise tireotóxica. Medicina 2003; (36): 380-383.

**Tabela 2** - Critérios diagnósticos para Tempestade tireotóxica

Como o diagnóstico é feito baseado essencialmente na clínica do paciente, se os achados da crise tireotóxica forem fortemente sugestivo, não se deve esperar resultados de exames laboratoriais para iniciar o tratamento

pois isso pode causar uma atraso no início do tratamento .<sup>1,2,7</sup>

A avaliação complementar da glândula tireóidea se encontra no mesmo padrão do hipertireoidismo, sendo difícil diferenciar de um paciente com tempestade tireoidiana.<sup>4</sup> O TSH hormônio tireoestimulante se encontra suprimido com valores menores que 0,05  $\mu$ U/ml, já os hormônios T3 livre e T4 livre se encontram elevados. <sup>4,7</sup> Em raros casos poderá haver um TSH normal ou elevado , como no caso de um adenoma produtor de TSH .<sup>4,7</sup>

Deve ser feito nesses pacientes exames laboratoriais a fim de ajudar no manuseio do tratamento e na procura de fatores que possam ser considerados como gatilhos para crise tireotóxica.<sup>11,12</sup> Os principais exames a serem solicitados são: Hemograma completo, função renal, enzimas hepáticas, albumina, eletrólitos, glicemia, perfil tireoidiano, eletrocardiograma e raio x de tórax. Já a presença de leucocitose pode indicar um processo infeccioso.<sup>7</sup> Hipercalcemia e aumento da Fosfatase alcalina podem ser encontrados devido ao aumento da reabsorção óssea pela atividade osteoclastica.<sup>7,13</sup> Hiperglicemia acontece em metade dos pacientes devido ao aumento da ação das catecolaminas e inibição da ação da insulina .<sup>7,13</sup> Já a hipocalemia pode ser encontrada devido a atividade simpática aumentada. <sup>7</sup>O eletrocardiograma é fundamental para diagnóstico das taquiarritmias, sendo a fibrilação atrial a mais encontrada.

Na procura de fatores precipitantes, a gestação deve ser excluída em mulheres em idade sexualmente ativas através do B -HCG (gonadotrofina coriônica humana).<sup>4</sup> Enzimas cardíacas também devem ser solicitadas em pacientes coronariopatas, assim como outras avaliações podem ser feitas dependendo de cada paciente.<sup>4,7,13,14</sup>

#### *4.5.1. Diagnóstico Diferencial*

O diagnóstico diferencial deve ser feito com situações clínicas que tenham sintomas hiperadrenérgicos associado a aumento da temperatura como feocromocitoma. Hipertermia maligna, síndrome da abstinência alcoólica, sepse e também após um ato operatório em pacientes com hipertireoidismo devido a reações medicamentosas ou transfusionais.<sup>13</sup>

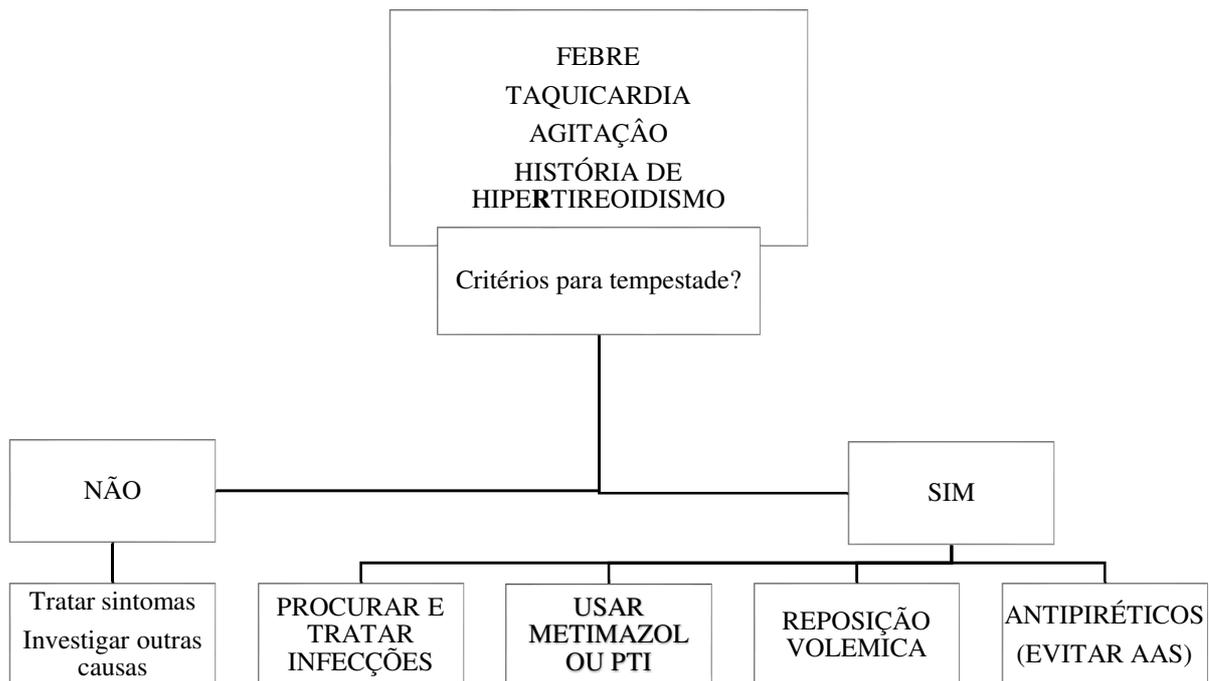
## **4.6. Tratamento**

Em um paciente portador de hipertireodismo, ao se visualizar os critérios clínicos da crise tireotóxica associado a um fator precipitante, a terapêutica deve

ser instituída o mais precoce possível pois se não tratada pode levar ao óbito em poucas horas .<sup>4,7,12</sup> É importante frisar que também pode acontecer em pacientes que possuem tireotoxicose por outras causas como nas tireoidites subagudas, tireoidite factícia ou pela secreção exógena como no caso do coriocarcinoma.<sup>1,7</sup>

Não é necessário aguardar os resultados dos exames laboratoriais para o início do tratamento.<sup>2</sup> O paciente deve ser manejado para um ambiente de terapia intensiva para um tratamento multidisciplinar, suporte adequado com ressuscitação volêmica, correção de distúrbios hidroeletrólíticos e suporte nutricional. <sup>11,12</sup>

Os objetivos do tratamento da crise tireotóxica é baseada na redução dos hormônios tireoidianos circulante através da diminuição na sua síntese e secreção pela glândula. Além disso, é essencial o bloqueio dos efeitos periféricos adrenérgicos para melhora, principalmente, dos sintomas cardiovasculares, prevenindo a disfunção orgânica de múltiplos sistemas. Outro fator importante é a procura e o tratamento do fator precipitante da crise para melhor manejo do paciente.<sup>4,8,13</sup>



Algoritmo 1- Abordagem na tempestade tireotóxica (Adaptado de Martins HS. Emergências Clínicas: abordagem prática. 12ª.ed. Barueri: Manole; 2017)

#### 4.6.1. Suporte terapêutico

Pacientes na crise tireotóxica estão na maioria das vezes desidratados devido a grande perda de líquido causada pelo hipermetabolismo, febre e

diarreia. Por isso necessitam de um suporte adequado de cristaloides intravenoso. No entanto, deve ser feito de forma cuidadosa em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou congestão volêmica através da monitorização hemodinâmica com cateter de pressão venosa central.

A febre pode ser controlada com antitérmicos associado a medida de resfriamento corporal externo. O mais indicado é o acetaminofeno, sendo os salicilatos contraindicados devido ao seu potencial de exacerbar a crise tireotóxica por ter o efeito de diminuir a ligação dos hormônios t3 e t4 a proteína carreadora de hormônios tireoidianos, aumentando sua concentração sérica. Taquiarritmias associadas a instabilidade hemodinâmica devem ser manejadas com cardioversão elétrica.

Eventos agudos responsáveis pela precipitação da crise tireotóxica precisam ser identificados através da anamnese e o exame clínico, sendo a infecção o fator mais comum, nesses casos o foco infeccioso deve ser prontamente identificado e tratado com antibioticoterapia .<sup>1,8,15,</sup>

#### *4.6.2. Terapia com drogas Antitireoidianas*

##### *4.6.2.1. Inibição da formação de hormônios tireoidianos*

Para reduzir a ação dos hormônios tireoidianos há drogas capazes de reduzir a síntese, secreção e sua liberação. As tionaminas são utilizadas para reduzir a síntese hormonal, tendo como principais drogas o propiltiouracil (PTU) e metimazol (MMII). Seu mecanismo de ação se dá através da inibição da peroxidase tireoidiana (TPO), uma enzima responsável pela formação de T3(tri-iodotironina) e T4(tetraiodotironina ou tiroxina) na célula folicular tireoidiana. Essas duas drogas diminuem a síntese de novos hormônios 1-2 horas após sua administração. Sendo as duas utilizadas no hipertireoidismo, no entanto o propiltiouracil é a droga de escolha na crise tireotóxica por ter um efeito adicional na redução da conversão periférica de T4 em T3 através do bloqueio da enzima desidrodase tipo I. Isso é uma grande vantagem pois o T3 é o maior responsável pela ação hormonal no tecido periférico. As doses utilizadas são maiores que aquelas utilizadas em um hipertireoidismo não complicado. O último guideline de 2016 da American association of clinical endocrinologist/american thyroid association recomenda 500 a 1000 mg de PTU na dose de ataque , seguido de 200-300 mg de 4/4 a 6/6 horas. Já o metimazol é utilizado de 60-80 mg diários dividido de 4/4 a 6/6h. <sup>4,8,9,11,12,13,15</sup>

Recentemente em 2010, a US Food and Drug administration (FDA) , adicionou um alerta acerca do uso do PTU , recomendando a sua utilização apenas em ocasiões específicas como no primeiro trimestre da gravidez e na tempestade tireoidiana devido ao seu alto risco de lesão hepática. Em todos os outros casos de tireotoxicose , deve-se preferir a utilização do metimazol , a não ser que exista uma contraindicação como no caso da gestação .<sup>4</sup>

#### *4.6.2.2. Redução da secreção de hormônios tireoidianos*

O bloqueio na síntese não é suficiente para o tratamento da crise tireotóxica, por isso 1-2h após a utilização das tionaminas deve ser feito o bloqueio da liberação de hormônios pré-formados na célula folicular, por meio de soluções contendo iodo na sua composição. Uma sobrecarga aguda de iodo tem como finalidade suprimir a liberação de hormônios tireoidianos através de um fenômeno autoregulador da tireoide denominado efeito de wolff-chaikoff, que consiste na bloqueio da organificação do iodo durante a exposição da célula folicular da tireoide a uma grande carga de iodo. É importante esperar o tempo de ação das drogas antitireodianas para que não ocorra um aumento da produção de hormônios tireoidianos pela utilização do iodo como matéria prima. A combinação da terapia das tionaminas e de iodo podem diminuir o nível sérico de t4 para próximo a normalidade em poucos dias.

O lítio pode ser uma alternativa ao iodo, podendo ser usado como droga de segunda linha na dose de 300 mg a cada 6 horas, com necessidade de controle dos seus níveis séricos para evitar intoxicação.

O iodo pode ser utilizado sobre a forma de iodeto de potássio na posologia de 5 gotas a cada 6/6h (via oral ou retal). Outra solução que pode ser utilizada é o Lugol, sendo a dose utilizadas 8 a 10 gotas a cada 6/6h . O ácido iopanoico, um contraste radiológico contendo iodo também se encontra como opção para reduzir a liberação dos hormônios tireoidianos armazenados, e ainda tem a vantagem de bloquear conversão de T4 em T3 por inibir a desidase tipo 1 e 2.  
4,8,9,11-15

### **4.7. Prognóstico**

O prognóstico não é favorável, a menos que o tratamento seja feito de forma rápida. Uma terapia adequada reduz a mortalidade em 10% dos casos. A morte ocorre principalmente devido a falência orgânica, tendo como principais complicações; arritmia, coagulação intravascular disseminada, eventos

tromboembólicos, perfuração gastrointestinal e sepse.<sup>1,11,</sup>

## **CONCLUSÃO**

Foi possível por meio da revisão bibliografia realizada, verificar que tempestade tireoidiana ainda é um desafio clínico pois mesmo com tratamento adequado está associada a alta mortalidade e morbidade<sup>7</sup>. Porém, um conhecimento a cerca dessa emergência endócrina é essencial para o médico conduzir corretamente o tratamento e melhorar seu prognóstico, uma vez que apresenta uma ameaça a vida do paciente. Seu diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas e o seu tratamento é baseado em drogas antitireoidianas, sendo necessário internação do paciente em ambiente de terapia intensiva para uma abordagem multidisciplinar.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos da UNIFESO, em especial aos meus professores pelo apoio e ensino durante a minha formação. Agradeço também a minha orientadora, professora Dra. Luciana Nogueira de Barros, que me incentivou e mostrou disposta a me apoiar nesse trabalho.

## **REFERÊNCIAS**

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL. et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10): 3-14.
2. Maciel LMZ. Crise tireotóxica. *Medicina* 2003; (36): 380-383.
3. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMSF, Carvalho GA, Graf. et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013; 57(3): 205-232.
4. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010; 1 (3) 139-144.
5. Pokhrel B, Bhusal K. Thyroid, Storm. *StatPearls* 2017; 1-2.
6. Fauci.; KASPER, Hauser.; LONGO, Jameson. *Harrison Medicina Interna* 19.ed. Mc Graw Hill, 2015. cap. 170, p. 889-892.
7. Chiha M, Samarasinghe S. Kabaker A. Thyroid Storm. *J Intensive Care Med.* 2015; 30(3): 131-40.
8. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T. et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 2012; 22 (7):15-20.

9. Silva AS, Maciel LMZ, Mello LM, Magalhães PKR, Nunes AA. Principais distúrbios tireoidianos e suas abordagens na atenção primária à saúde. Rev. AMRIGS 2011; 4(55): 380-388.
10. Bittencourt ACM, Pereira AGC, Nascimento LFC, NuneS MHS, Bomfim MBP, Andrade VLA. et al. Tireotoxicose factícia causada pelo uso de suplementos alimentares e produtos naturais. Int J Nutrol 2015; 8(1): 13-14.
11. Papi G, Corsello SM, Pontecorvi A. Clinical Concepts on Thyroid Emergencies. Front Endocrinol 2014;5(102): 4-7.
12. Martins HS. Emergências Clínicas: abordagem prática. 12<sup>a</sup>.ed. Barueri: Manole; 2017.
13. Guimarães HP, Lopes RD, Lopes AC. Tratado de Medicina de Urgência e Emergência - Pronto-Socorro e UTI. São Paulo: Atheneu; 2010.
14. Chong HW, See KC, Phua J. Thyroid storm with multiorgan failure. Thyroid 2010; 20(3):333-6.
15. Hampton J. Thyroid Gland Disorder Emergencies: Thyroid Storm and Myxedema Coma. AACN Adv Crit Care 2013; 24(3): 325-332.

# MACROANEURISMA ARTERIAL RETINIANO: MANEJO E TERAPIAS DISPONÍVEIS

## RETINAL ARTERIAL MACROANEURISM: MANAGEMENT AND AVAILABLE THERAPIES

---

*Phillip Cerqueira<sup>1</sup>, João Maria<sup>2</sup>*

---

Descritores: Aneurismas, retina, hemorragia.

Keywords: Aneurysms, retina, hemorrhage.

### RESUMO

**Introdução:** Os aneurismas retinianos são patologias raras e de curso benigno, mas que podem se complicar levando a hemorragias retinianas extensas e edema macular. Eles são mais prevalentes na população feminina e nos idosos, estão associados à Hipertensão Arterial Sistêmica e demais patologias cardiovasculares. A queixa principal dos pacientes com este tipo de comorbidade é a redução brusca e aguda da acuidade visual. **Objetivos:** Entender os processos fisiopatológicos envolvidos nos Aneurismas Retinianos, bem como o manejo e tratamento desta comorbidade **Metodologia:** foi realizada uma Revisão de Literatura nas bases de dados Scielo e Pubmed, preferindo as publicações realizadas nos idiomas português e inglês, nos últimos 15 anos. **Resultados:** Os Aneurismas Arteriais Retinianos ainda possuem etiopatogenia pouco esclarecida, acredita-se que a mesma esteja relacionada ao processo de envelhecimento do indivíduo. O manejo é realizado com base nos exames de imagem, como Arteriografia e Tomografia de Coerência Óptica. As opções terapêuticas são diversas e englobam fotocoagulação, aplicações de VEGF e excisão cirúrgica. **Conclusão:** O Aneurisma Retiniano é uma patologia benigna, que mesmo quando complicada pode ser resolvida por procedimentos terapêuticos, que devem ser individualizados.

### ABSTRACT

**Backgrounds:** Retinal aneurysms are rare and benign pathologies, but may be

---

<sup>1</sup>. Discente do curso de Medicina do UNIFESO.

<sup>2</sup>. Professor do curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos..

complicated by extensive retinal haemorrhages and macular edema. They are more prevalent in the female population and in the elderly, they are associated with Systemic Arterial Hypertension and other cardiovascular pathologies. The main complaint of patients with this type of comorbidity is the sharp and acute reduction of visual acuity. **Aims:** To understand the pathophysiological processes involved in Retinal Aneurisms, as well as the management and treatment of this comorbidity. **Methods:** a Literature Review was carried out in the Scielo and Pubmed databases, preferring publications in Portuguese and English over the last 15 years. **Results:** Retinal Arterial Aneurysms still have unclear etiopathogenesis, it is believed that it is related to the aging process of the individual. Management is performed based on imaging tests, such as Arteriography and Tomography of Optical Coherence. The therapeutic options are diverse and include photocoagulation, VEGF applications and surgical excision. **Conclusions:** Retinal Aneurysm is a benign pathology that, even when complicated, can be solved by therapeutic procedures, which should be individualized.

## INTRODUÇÃO

O Macroaneurisma Arterial Retiniano (RAM) é uma patologia rara, com uma prevalência de aproximadamente 1:9000 casos.<sup>1,2</sup> Esta patologia é adquirida durante o curso da vida e está mais presente em mulheres, idosas, portadoras de doenças cardiovasculares. A história natural é benigna na maioria das vezes.<sup>2,3,4</sup> No entanto, a importância desta patologia encontra-se nas suas possíveis complicações, pois esta patologia é uma das poucas que tem a capacidade de produzir hemorragias peri, intra e subretiniana ou vitreal.<sup>3</sup>

Os macroaneurismas retinianos foram identificados pela primeira vez em 1973, por Robertson, que os descreveu como uma grande dilatação, fusiforme ou arredondada das arteríolas da retina. Além disso, eles são considerados uma superposição da retina e geralmente aparecem nas três primeiras bifurcações da artéria da retina.<sup>2,3</sup>

O paciente pode se apresentar completamente assintomático nos estágios iniciais. Porém, quando a patologia progride, produzindo hemorragias e exsudatos, os pacientes geralmente referem perda da acuidade visual e, não raramente, esta queixa é recebida na atenção primária.<sup>3</sup>

Por apresentar uma história natural benigna, boa parte dos casos

regridem espontaneamente, porém naqueles em que houve uma hemorragia mais grave, faz-se necessário o emprego de intervenção terapêutica por meio da aplicação de lasers, agentes intravítreos como anti-VEGF ou bevacizumab. Nos casos em que a hemorragia é refratária a estas terapias, a excisão cirúrgica deve ser considerada.<sup>5</sup>

A presente Revisão de Literatura tem como meta relatar o desenvolvimento de hemorragias retinianas a partir do Macroaneurisma Arterial Retiniano, bem como elencar as terapias que têm sido utilizadas nos últimos anos para conter este tipo de complicação.

## **OBJETIVOS**

Primários: Estudar o Macroaneurisma Arterial Retiniano como fator desencadeante de hemorragias retinianas.

Secundários: Entender o manejo e tratamento das hemorragias retinianas causadas pelos Macroaneurismas Arteriais, elencando as técnicas terapêuticas que têm sido utilizadas nos últimos anos.

## **MÉTODOS**

O presente artigo trata-se de uma Revisão de Literatura baseada em artigos publicados nas bases de dados PubMed e Scielo, onde foram usados os seguintes descritores para pesquisa: hemorragias retinianas, macroaneurismas retinianos, Tomografia de coerência óptica e bevacizumab. Durante a busca por publicações, priorizou-se a escolha de artigos publicados nos últimos 15 anos, mas também foram adicionadas literaturas antigas. Houve preferência pelos idiomas português e inglês. Os artigos foram selecionados a partir do Abstract apresentado pelos sites de base de dados anteriormente citados, em seguida, de acordo com a relevância das informações presentes nos resumos, foi realizada a leitura completa dos artigos escolhidos. De modo que, ao fim deste estudo, o trabalho em questão conta com relatos de caso, revisões de literatura e estudos comparativos, totalizando 15 referências.

## **RESULTADOS**

Os Macroaneurismas Arteriais Retinianos são condições de história natural benigna. Porém, quando esta patologia se complica com exsudatos e hemorragias, o paciente pode evoluir com redução e até perda da acuidade visual. Tal fato, faz com que esta comorbidade tenha grande relevância

clínica.<sup>1,5,6</sup>

Determinadas doenças oftalmológicas devem ser diferenciadas dos RAM's, uma vez que elas também provocam dilatação de vasos, exsudação retiniana e hemorragias em diferentes camadas. Dessa forma, diante destes achados, as patologias como retinopatia hipertensiva, retinopatia diabética, arterite retiniana, doença de Coats, doença de Von Hippel-Lindau, devem ser afastadas por meio de exames de imagem.<sup>1</sup>

Dentre os exames de imagem, o mais importante é a angiografia, que pode ser auxiliada por meio da aplicação de corantes fluorescentes como a fluoresceína (FAG) e a indocianina verde (ICG), sendo que esta última é mais utilizada naqueles casos em que a hemorragia inibe a imagem por FAG.<sup>6,7</sup> De acordo com a literatura, os aneurismas fórmicos se enchem rapidamente na fase inicial, já nos saculares, o enchimento acontece mais tardiamente. Porém, estes dados podem ser alterados pela presença de coágulos intraluminários, que alteram a velocidade do enchimento.<sup>5</sup> Além disso, a ICG se mostrou superior à FAG pois tem menos capacidade de escorrer, proporcionando imagens mais claras e fáceis de ser interpretadas. Adicionalmente, a ICG se mostrou mais eficaz ao ultrapassar hemorragias mais densas e ao apresentar imagens bem definidas por hiperfluorescência.<sup>6,7,8</sup>

A Tomografia de Coerência Óptica (TCO) tem sido amplamente utilizada para avaliar a mácula, diagnosticar e monitorar o edema retiniano adjacente ao RAM. Ela também é capaz de detectar a presença de fluidos subretinianos associados. Outra vantagem desta modalidade de exame de imagem é a sua característica não invasiva, o que o faz ser utilizado anteriormente à Angiografia. No entanto, a TCO não se mostrou eficaz na avaliação de hemorragia intra vitreal.<sup>7,8</sup>

Atualmente, tem entrado em uso uma nova modalidade de imagem que integra a TCO à angiografia, tornando esta menos invasiva. Um estudo publicado em 2016 analisou retrospectivamente, três olhos, de três pacientes portadores de RAM. Estes pacientes foram submetidos aos exames de imagem: TCO, FAG e TCO integrada à angiografia. Os resultados mostram que com esta nova técnica foi possível detectar a localização e os principais vasos acometidos pela RAM, assim como determinar a profundidade da patologia na retina. Dessa forma, esta nova modalidade se mostrou eficiente no manejo da RAM,

apresentando como vantagem o fato de não precisar realizar um procedimento invasivo.<sup>9</sup>

A principal preocupação médica com relação à RAM é o desenvolvimento de complicações e uma delas é a hemorragia, que pode afetar diferentes camadas da retina. Os relatos de caso a seguir podem confirmar essa relação.

Um relato de caso publicado em 2014, mostra que um homem, com 68 anos de idade, hipertenso, sem acompanhamento há 1 ano, procura o serviço de saúde queixando-se de perda visual aguda. Apresentava em seu histórico, um relato de RAM em olho direito, tratado a oito anos, por laser. Ao exame apresentou acuidade visual de 6/9 em olho direito e “contagem de dedos a dois pés” em olho esquerdo, sendo que há um mês a acuidade visual do olho esquerdo foi de 6/7.5. Ao exame de fundo de olho, foi detectada, no olho esquerdo, uma hemorragia extensa, atingindo a região temporal superior e a mácula. Foi observado sangue em múltiplas camadas, caracterizando uma hemorragia pré retiniana, intra retiniana, se sub retiniana, com hemorragia de ruptura no vítreo. Assim o paciente foi diagnosticado com o segundo RAM, dessa vez, no olho esquerdo. A angiografia com fluoresceína foi realizada e confirmou as hemorragias anteriores, diagnosticando um novo ponto de hemorragia intra retiniana, que não havia sido diagnosticado no exame de fundo de olho. O paciente foi tratado com três aplicações de bevacizumab ao longo de três meses. O resultado foi uma melhora da acuidade visual, agora em 6/24. A hemorragia foi resolvida, porém foi detectada fibrose subretinal residual.<sup>6</sup>

Em outro relato de caso, publicado em 2002, um paciente masculino, de 68 anos, queixa-se de redução da acuidade visual em olho direito, há dois dias, após uma crise de espirros. Pela escala de Snellen, a acuidade visual naquele momento foi de 1/60 em olho direito e 6/6 em olho esquerdo. À oftalmoscopia, observou-se hemorragia sub-hialoide e sub-retiniana ao longo da borda inferotemporal. Não sendo detectada a causa das hemorragias. No oitavo dia de apresentação, o paciente foi submetido à hialodotomia a laser de argônio para drenagem da hemorragia sub hialoide. Após o procedimento, a acuidade visual melhorou para 6/12. Uma semana depois, à fundoscopia foi detectado um RAM ao longo da região inferior da arcada temporal, tal achado foi confirmado pela FAG, que mostrou um vazamento difuso, compatível com a hemorragia sub-retiniana. O paciente foi então submetido a uma nova terapia com laser de

argônio e um mês depois a acuidade visual melhorou para 6/9.<sup>10</sup>

O tratamento da RAM é voltado para os casos de hemorragias, principalmente as sub retinianas, pois elas são mais graves. As modalidades de tratamento são diversas, dentre elas pode ser usada a fotocoagulação com laser de argônio, no entanto, esta técnica é voltada para aqueles casos de macroaneurismas exsudativos e ameaças à mácula. Nos últimos anos, a abordagem direta pelo laser têm sido a preferência, ela é realizada com queimaduras lentas e de baixa energia, que facilita a involução do RAM.<sup>11</sup>

Atualmente, outra modalidade de tratamento, com aplicações intravítreas de fator de crescimento endotelial anti-vascular (VEGF) têm sido utilizadas. O mecanismo de ação ainda não está claro, mas acredita-se que ao estimular o óxido nítrico, o VEGF provoca a ativação da cascata de coagulação. As injeções com bevacizumab mostraram que podem ser tão efetivas quanto os outros tratamentos, mas principalmente, mais rápidas. Sendo capaz de fechar os RAM em duas aplicações e resolver o edema macular já na quarta semana de tratamento.<sup>12,13</sup>

Em um outro relato de caso, publicado em 2011, uma paciente de 71 anos, apresentou redução súbita da visão do olho esquerdo. Apresentava uma história de hipertensão arterial sistêmica e aneurisma da artéria cerebral média à 10 anos. À fundoscopia, foram detectados dois focos de hemorragia, uma pré-retinal e uma sub retiniana, além do diagnóstico de RAM, obtido por meio da FAG, devido à detecção de enchimento precoce lentificado e uma hemorragia em mácula, mascarada. A terapia escolhida foi a aplicação de bevacizumab, com boa recuperação da acuidade visual já no segundo mês, assim como a recuperação anatômica, documentada por FAG. A paciente permaneceu em seguimento e ao fim de 39 semanas, pode-se documentar a recuperação da acuidade e campo visual a níveis normais.<sup>14</sup>

A vitrectomia pars plana (VPP) é considerada uma alternativa terapêutica para os casos de hemorragia não limpa, após acompanhamento de três meses. No entanto, este tempo de espera pode não ser considerado, uma vez que a hemorragia pré retiniana densa pode causar a formação da membrana epirretiniana e causar efeitos tóxicos sobre a retina. Na maioria dos casos, o prognóstico baseado na resolução espontânea da hemorragia é bom e por isso deve sempre ser comparado às complicações da VPP, quando se pensa em

utilizar esta técnica.<sup>11</sup>

No Brasil, em 2015, foi publicado um estudo retrospectivo, observacional, analisando quatro olhos de quatro pacientes, com faixa etária compreendida entre 63 e 78 anos, hipertensos, apresentando hemorragia retiniana extensa, com acometimento de mais de 2/3 da área macular. Todos eles foram submetidos à terapia por VPP, associada à injeção de rtPA sub retiniana, com gás intravítreo. Após o período pós operatório de 10 a 22 meses, os pacientes apresentaram uma melhora da acuidade visual total de 20/30 a 20/80. Além disso, todos tiveram o deslocamento da hemorragia sub-retiniana da fóvea, após a cirurgia. Isso demonstra que esta técnica parece ser efetiva a melhora visual de pacientes com edema macular e hemorragias sub-retinianas causadas pelo RAM.<sup>15</sup>

## **DISCUSSÃO**

O Macroaneurisma Arterial Retiniano (RAM) é descrito como uma patologia adquirida, caracterizada pela dilatação de uma artéria retiniana, principalmente as três primeiras bifurcações da artéria central. É uma condição benigna, mas que muitas vezes complica em hemorragias e exsudatos que comprometem a acuidade visual do paciente. Grande parte dos pacientes acometidos apresentam hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus e dislipidemias como doenças de base.<sup>1,2,3,4</sup> Tal fato pode ser verificado nos relatos de caso expostos anteriormente.

Epidemiologicamente, esta patologia é mais comum em indivíduos mais velhos e na população feminina.<sup>3,4</sup> Apesar deste último fator ser concordante entre todos os artigos, a maioria dos relatos de caso aqui apresentados tratavam-se de pacientes masculinos.

A etiologia desta patologia ainda encontra-se obscura. No entanto, suspeita-se que esta condição é proveniente do processo de envelhecimento e das comorbidades associadas a ele.<sup>3,4,5</sup> Tais fatores levariam a uma atrofia da camada muscular, fibrose da parede arterial, desgaste e perda da elasticidade da mesma. Desse modo, uma parede arterial debilitada estaria mais suscetível aos efeitos maléficos da hipertensão arterial. Quanto à localização, os estudos mais recentes sugerem que estes locais são hospedam mais trombos e êmbolos e por isso são preferidos.<sup>11</sup>

O quadro clínico desta patologia nem sempre se mostra classicamente e

na maior parte das vezes aparece como uma síndrome mascarada,<sup>10,11</sup> como foi apresentado no segundo relato de caso, aqui exposto anteriormente. Assim como no primeiro relato de caso, muitas vezes espera-se que a doença se apresente como perda abrupta da acuidade visual e à oftalmoscopia detecta-se a presença de hemorragias nas camadas pré, intra, sub-retiniana e vítrea. Estes quadros hemorrágicos são as complicações mais preocupantes e ocorrem devido ao rompimento de um vaso de grande pressão.<sup>6,10,11</sup> Anteriormente ao rompimento, os aneurismas podem se manifestar como uma dilatação pulsátil. Além disso, exsudatos também estão presentes e eles aparecem no padrão circinativo, envolvendo o aneurisma.<sup>10,11</sup>

O manejo desta patologia é iniciado pelo exame físico, avaliando a acuidade visual através da escala de Snellen, seguido de oftalmoscopia, momento no qual, as principais lesões podem ser identificadas. A seguir, são solicitados os exames de imagem, que são variados e cada um se mostra mais eficiente em diferentes aspectos. Dentre as opções, aquela mais utilizada é a Tomografia de coerência óptica (TCO), pois é um procedimento não invasivo que permite diagnosticar e monitorar o edema retiniano, bem como determinar a presença de edema macular e hemorragias.<sup>11</sup>

Outro exame de imagem que pode ser realizado é a FAG, um procedimento invasivo, que é preferencialmente utilizado nos casos em que as lesões dos aneurismas não estão tão evidentes. A velocidade de enchimento varia com o tipo de aneurisma, os fusiformes são evidenciados logo na fase inicial, porém os saculares são melhor visualizados nas fases média e tardia.<sup>1,11</sup> A angiografia nos últimos anos foi implementada com um novo tipo de marcador, a indocianina verde (ICG). Esse tipo de corante tem a característica de ser mais forte, de se difundir melhor entre as hemorragias mais densas e conseqüentemente, evidenciar com mais precisão as lesões dos aneurismas. Dessa forma, ela tem se mostrado mais eficaz no diagnóstico e tratamento dos RAMs.<sup>11</sup>

Nos últimos anos, uma nova opção de exame de imagem é a combinação da angiografia com a TCO, este método proporciona a visualização do plexo vascular interno e externo da retina e da camada coreocapilar, sem a utilização de corantes. Tal fato é uma vantagem uma vez que esses marcadores provocam diversas reações alérgicas e patologias renais. Esta nova tecnologia foi descrita

como uma ferramenta útil no diagnóstico ou acompanhamento de várias patologias vasculares retinianas ou coroideas. Ela tem sido utilizada na retinopatia diabética, coriorretinopatia serosa crônica e degeneração macular relacionada à idade. Quando comparada à FAG, principal exame diagnóstico para os casos de RAM, concluiu-se que o novo exame é mais dinâmico, capaz de apontar a localização exata dos aneurismas, bem como avaliar o fluxo sanguíneo pelas artérias retinianas.

Os aneurismas retinianos são patologias benignas e muitas vezes podem se resolver de forma espontânea, dependendo das lesões e complicações associadas. Dessa forma, foi possível constatar que o tratamento deve ser individualizado. Nas lesões sem complicações, os aneurismas provavelmente seguirão o curso normal, com trombose, seguido de fibrose e retorno da acuidade visual. Por esta razão preconiza-se que o tratamento deve ser observacional, por 6 meses ou até a resolução completa. Nos casos em que as RAMs estão associadas à hemorragias extensas, grandes exsudatos e comprometimento da mácula, o paciente deve ser encaminhado ao especialista em retina.<sup>11,12</sup>

Existe uma ampla possibilidade de procedimentos terapêuticos para a patologia em questão. Porém, até o momento não existe um protocolo de tratamento estabelecido.<sup>11</sup> A fotocoagulação a laser é o procedimento mais utilizado nos dias atuais e pode ser realizado de duas formas, diretamente, com o objetivo de acelerar o processo de involução e conter o vazamento da hemorragia, ou indiretamente, onde o laser é aplicado na retina adjacente, com a finalidade de conter a progressão de vazamento em direção à mácula.<sup>11</sup> Existem ainda, outras possibilidades de laser, como o sub-limiar, que tem o objetivo de reduzir as complicações causadas pelos laser tradicional.<sup>11</sup>

A utilização de injeções intravítreas de análogos do VEGF ainda é uma nova modalidade terapêutica e por isso é menos utilizada quando comparada à fotocoagulação. Elas são a terapêutica de escolha para aqueles casos de RMA complicados com edema macular e objetiva reduzir a permeabilidade vascular e diminuir a dilatação da artéria retiniana.<sup>1,11</sup>

A excisão cirúrgica deve ser considerada quando a hemorragia proveniente dos aneurismas é muito grande e houve falha na utilização dos métodos anteriores. Dentre as modalidades, aquela mais utilizada é a vitrectomia

(VPP) com o uso de um ativador de plasminogênio tecidual intravítreo.<sup>1,11</sup>

## CONCLUSÃO

Os macroaneurismas arteriais da retina são patologias raras e benignas, mas que podem se complicar severamente, levando a hemorragias retinianas e exsudação, que culminam em redução brusca e acentuada da acuidade visual. O manejo desta patologia envolve a utilização de diversos exames de imagem, que são utilizados de acordo com os achados da fundoscopia. Além disso, eles direcionam a conduta terapêutica que deve ser adotada. Quanto à terapêutica, ela deve englobar um tratamento individualizado, tratando não só os aneurismas e suas complicações, mas também as patologias de base como a hipertensão arterial, considerada um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento da patologia. Dentre as possibilidades de tratamento, temos a conduta expectante, adotada nos casos mais leves, a fotocoagulação e as aplicações intravítreas de análogos do VEGF, que são terapêuticas preferidas nos casos de hemorragia e exsudação com comprometimento da mácula. A excisão cirúrgica encontra-se reservada para os casos de fracasso das terapias anteriores, ou naqueles em que o grau de hemorragia e edema macular são mais graves.

## REFERÊNCIAS

1. Pitkänen L, Tommila P, Kaarniranta K, Jääskeläinen JE, Kinnunen K. Macroaneurismas arteriais da retina. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92: 101–4.
2. Cleary PE, Kohnert EM, Hsmilton AM, Bird AC. Retinal macroaneurysms. *Brit. J. Ophthalmol.* (1975) 59, 355-361.
3. Lewis RA, Norton EWD, Gass JDM. Acquired arterial macroaneurysms of the retina. *Brit. J. Ophthalmol.* (1976) 60, 21-8.
4. Panton RW, Goldberg MF, Farber MD. Retinal arterial macroaneurysms: risk factors and natural history. *British Journal of Ophthalmology*, 1990,74,595-600.
5. Kishore K. Long-Term Management of Complications of Retinal Artery Macroaneurysms with Intravitreal Aflibercept Injection. *Case Rep Ophthalmol* 2016;7:162–171.
6. Aumiller MS, Rinehart J. Multi-layered haemorrhage secondary to retinal arterial macroaneurysm: A case report and review. *Clinical and Experimental Optometry* 98.2 March 2015.
7. Lavin MJ, Marsh RJ, Peart S, Rehman A. Retinal arterial macroaneurysms: a retrospective study of 40 patients. 1987 *Br J Ophthalmol* 71: 817– 825.
8. Moradian S, Soheilian M. Periretinal Hemorrhage Due to Retinal Arterial Macroaneurysm: The Role of ICG Angiography in Solving a Diagnostic Dilemma. *J Ophthalmic Vis Res.* 2009 Apr; 4(2): 125–126.
9. Alnawaiseh M, Schubert F, Nelis P, Wirths G, Rosentreter A, Eter N. Optical coherence tomography (OCT) angiography findings in retinal arterial macroaneurysms. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16: 120.

10. Vaidya AR, Shah NJ. A ruptured retinal arterial macroaneurysm presenting as subhyaloid haemorrhage. *Indian J Ophthalmol.* 2002; 50: 56-8. Available from: <http://www.ijo.in/text.asp?2002/50/1/56/14820>
11. Speiburg AM, Klemencic SA. Ruptured Retinal arterial macroaneurysm: Diagnosis and management. *J Optom.* 2014 Jul; 7(3): 131–137
12. Leung EH, Reddy A, Vedula AS, Flynn Jr HW. Serial bevacizumab injections and laser photocoagulation for macular edema associated with a retinal artery macroaneurysm. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 601-9.
13. Chen YY, Lin LY, Chang PY. Et al. Laser and Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Agent Treatments for Retinal Arterial Macroaneurysm. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 2017; 6:5: 444-9.
14. Tsakpinis D, Nasr MB, Tranos P. et al. The use of bevacizumab in a multilevel retinal hemorrhage secondary to retinal macroaneurysm: a 39-month follow-up case report *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 1475–7.
15. Cunha LP, Cunha LVFC, Costa CF. Et al. Anatomic and functional outcome of eyes with massive submacular hemorrhage secondary to retinal macroaneurysm submitted to vitrectomy. *Rev Bras Oftalmol.* 2015; 74 (1): 30-6.

# PARTO DOMICILIAR: RISCOS x SEGURANÇA

## HOME BIRTH: SAFETY X RISKS

---

*Agnnes Lins Balieiro<sup>1</sup>; Marcus Jose do A. Vasconcellos<sup>2</sup>*

---

Descritores – Parto normal; Parto humanizado; Saúde Pública  
Keywords: Normal delivery; humanizing delivery; Public Health

### RESUMO

**Introdução** – Nos últimos anos, em nosso país, vem sendo adotado o conceito de parto humanizado para combater a violência contra a mulher no momento da procriação. Entre várias atitudes que certamente devem ser aceitas e adotadas, o parto domiciliar supervisionado por membro das equipes de saúde. Esta conduta recebe críticas de várias entidades de classe e de um grupo significativo de profissionais envolvidos no parto. **Objetivo** - Ilustrar com artigos que reforçam a opinião que o ato de nascer deve ser realizado em ambiente hospitalar, contemplando esta opinião com os riscos inerentes a este procedimento médico.

**Método** - realizada revisão nos sistemas de busca em línguas inglesa, espanhola ou portuguesa, com descritores: *parto vaginal; parto humanizado, saúde pública; riscos em obstetrícia*. **Resultados** – o parto, mesmo sem nenhuma interferência médica, tem percentual de anormalidades que sempre acontecerão em qualquer grupo de mulheres que se coloque em tela. Alguns exemplos: diabetes gestacional acontece em 5% dos casos, pré-eclâmpsia grave em 5%, apresentação cômica em 1%. Outros exemplos acontecerão durante o trabalho de parto: sofrimento fetal, desproporção cefalopélvica.

**Conclusões** – Quando contemplamos as diversas possibilidades de complicações que podem acontecer com mãe e seu filho, já com trabalho de parto ou período expulsivo, não aceitamos que o parto não seja tratado como uma cirurgia de ambiente hospitalar. A violência obstétrica não pode ser colocada neste fato, mas sim na forma com que a equipe de saúde se relaciona e trata sua paciente.

### ABSTRACT

**Introduction** - In recent years, in our country, the concept of humanized childbirth has been adopted to combat violence against women at the time of procreation. Among several attitudes that must certainly be accepted and adopted, home birth

supervised by a member of the health teams. This conduct receives criticism from various class entities and a significant group of professionals involved in childbirth. **Aims** - To illustrate with articles that reinforce the opinion that the act of being born should be performed in a hospital environment, contemplating this opinion with the risks inherent to this medical procedure. **Method** - carried out review in the search systems, in articles in English, Spanish or Portuguese, with descriptors: vaginal delivery; humanized delivery, public health; risks in obstetrics. **Results** - childbirth, even without any medical interference, has a percentage of abnormalities that will always occur in any group of women who put on screen. Some examples: gestational diabetes occurs in 5% of cases, severe preeclampsia in 5%, presentation in 1%. Other examples will occur during labor: fetal distress, cephalopelvic disproportion. **Conclusions** - When contemplating the various possibilities of complications that may occur with mother and child, with labor or delivery period, we do not accept that the delivery is not treated as a hospital environment surgery. Obstetric violence can not be posed in this fact, but in the way the health team relates and treats its patient.

## INTRODUÇÃO

O parto é experiência importante na vida da mulher. Até 1920 os partos domiciliares aconteciam em maior quantidade do que no ambiente hospitalar. Até então a paciente é que tinha o poder de decisão como, com quem e onde parir. <sup>(1)</sup>

A assistência obstétrica hospitalar implantou-se a partir desta época, mas na metade do século 20 vários foram os movimentos espalhados pelo mundo que advogaram a chamada “humanização” do parto: parto sem dor, parto sem medo, método de Dick-Read, Lamaze e Leboyer, parto sem violência e o parto natural do movimento hippie. <sup>(2)</sup>

No Brasil os partos domiciliares tornaram-se raros, predominando no Norte e Nordeste do país, mas tendo como causa principal a falta de profissionais e unidades de saúde. Nas demais regiões evoluiu como uma opção da paciente, levando em seu contexto o incentivo às casa de parto. <sup>(3)</sup>

Matão et al. <sup>(1)</sup> realizaram inquérito com a opinião dos médicos sobre o parto domiciliar no município de Goiânia. Nenhum destes profissionais tinha experiência nesta prática, e verbalizou sua vontade de “experimentar”. Além do mais o Conselho Regional de Medicina daquele estado, não permite que o parto

seja, por opção médica, realizado na residência da paciente. Esta decisão, que parece ser totalmente aceita pelos outros Conselhos Regionais, aproxima o profissional do processo ético e civil quando algo não acontecer dentro dos conhecimentos hoje existentes sobre a gestação e suas possíveis complicações.

Neste inquérito, uma das opiniões mais ouvidas, foi que em países desenvolvidos, onde o parto em casa é uma possibilidade prevista, é acompanhada de unidade móvel terciária à porta da casa da paciente para qualquer emergência imprevisível. ( 4 ) As conclusões deste trabalho são peremptórias: o médico não aceita o parto domiciliar, pois conhece e sempre está pensando em uma emergência, não admitindo que elas acontecem, mas não com a frequência tão considerável.

Em contrapartida Chamilco et al. ( 5 ) publicaram um inquérito de satisfação entre mulheres que tiveram seus filhos em casa com parteiras ( nenhum profissional de saúde presente no momento do parto). Este fato aconteceu por falta de unidades hospitalares no Amapá. As respostas foram favoráveis ao desfecho em residência. Mas não podemos esquecer que: não havia outra opção nos casos apresentados; nenhuma delas conheceu a experiência hospitalar; e o artigo não descreve as prováveis complicações que estes partos apresentaram.

Em nosso país o parto domiciliar não pode ser uma opção em todos os casos. Em alguns momentos é a única forma de ter um filho.

Como parte importante desta introdução citamos a Tese de Livre Docência de um dos autores deste trabalho ( 6 ), que com a finalidade de propor uma taxa de cesarianas adequada a uma maternidade com internação aberta à população em geral, agrupou em período de tempo pré-determinado, o principal grupo de patologias e complicações obstétricas possíveis de acontecer.

Este grupo de pacientes, que para o autor corresponde a 35% dos partos, necessita da presença de equipe de saúde ao lado da paciente, e rapidez de resolução que somente pode ser obtida em ambiente hospitalar, inclusive, em alguns casos, de unidades terciárias de saúde.

A Tabela 1, tendo como base o período entre 2001 e 2003 no Hospital Universitário Gaffree e Guinle, hospital universitário da Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro ( UNIRIO ), e apresenta somente as indicações de cesariana que envolvem uma resolução quase que imediata.

<b>Indicação</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Percentual do total ( % )</b>
Desproporção cefalopélvica	159	7,3
Sufrimento fetal	100	4,6
Apresentação pélvica	56	2,5
Descolamento prematuro de placenta	16	0,7
Placenta prévia	4	0,1
Procedência de membro	2	0,09
Procedência de cordão	2	0,09

TABELA 1 – Distribuição das indicações de cesariana ( 2 170 casos no total de partos ) onde a resolução do caso deve ser imediata. ( 6 )

A tabela mostra que em 17% das indicações de cesariana, o ideal é que estas pacientes estivessem em ambiente hospitalar, pois sua evolução é inversamente proporcional ao tempo de resolução do caso.

## **OBJETIVOS**

### **Primário**

Ratificar a necessidade de se encarar o parto como um procedimento que deve ser realizado em ambiente hospitalar, de preferência com todos os recursos necessários para cobrir qualquer emergência que possa acontecer.

### **Secundários**

Concordar com as entidades de classe vinculadas à classe médica, que condenam o parto domiciliar.

Considerar que realizar um parto humanizado é o que acontece com respeito à paciente, sem nenhuma relação com o local onde ele será realizado.

## **MÉTODOS**

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e Periódicos CAPES, em artigos dos últimos 5 anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: *parto vaginal; parto humanizado; saúde pública e riscos em Obstetrícia*

Foram selecionados artigos que falavam em violência obstétrica, mas também os que se referiam às emergências obstétricas.

## RESULTADOS

Procuramos artigos com envolviam entrevistas com pacientes que escolheram ter seu filho no ambiente familiar. Santalice & Shimo <sup>(7)</sup> aplicaram questionário baseado na análise de conteúdo de Bardin ( semi-estruturado e com questões abertas ) em 14 mulheres que optaram, pelo menos uma vez, pelo parto domiciliar. Os resultados levaram a duas questões emergentes: falta de conhecimento do processo da parturição e o modelo institucional do parto hospitalar, assustavam as pacientes, levando à opção pelo “ não sair de casa “ para ter seu filho.

Uma das dificuldades atribuídas ao parto hospitalar é a dificuldade da participação do acompanhante ( escolhido pela paciente ) do parto. Frutuoso et al. <sup>(8)</sup> em trabalho realizado em Santa Catarina, quando 16 pacientes foram acompanhadas até o desfecho do parto mostrou que mesmo dentro do Centro Obstétrico, estes acompanhantes não causaram nenhum obstáculo e, ao contrário, foram extremamente importantes em ajudar a parturiente na fase final do parto. Os autores admitem que para isso um preparo deve ser institucionalizado na unidade de saúde para que tudo dê certo.

O primeiro artigo encontrado valorizando a urgência em algumas condutas obstétricas foi publicado em 1996 por Funayama et al. <sup>(9)</sup> que estudaram na cidade de Ribeirão Preto, uma série de complicações obstétricas em crianças nascidas a termo e suas complicações com a encefalopatia hipóxico-isquêmica e sua sequelas. O estudo acompanhou estas crianças até 5 anos de vida ( 78 pacientes ).

A encefalopatia foi classificada em três graus: leve, moderada e grave. Estas crianças foram comparadas com grupo controle onde a complicações neurológica não foi diagnosticada. Os maiores riscos na neuropatia foram observadas em pacientes com pré-eclâmpsia, trabalho de parto prolongado, período expulsivo prolongado e líquido meconial, o descolamento prematuro de placenta e parto pélvico. Estes resultados comprovam que o tempo de exposição à isquemia hipóxico-cerebral está diretamente relacionada com a lesão neurológica, na sua maioria com sequelas irreversíveis.

Estas complicações, sob o ponto de vista fetal, levam ao sofrimento fetal agudo, que quando não evitado antes do trabalho de parto pela cesariana ( Ex. parto pélvico ), pode perfeitamente ser diagnosticado pela monitorização

contínua dos batimentos fetais, hoje exercida com pequena taxa de falsos positivos, pela cardiotocografia.

Com esta premissa é que Nazar et al.<sup>(4)</sup> em trabalho no Uruguai há quase 10 anos publicado, mas que até hoje nos serve de base aplicar como rotina no acompanhamento do trabalho de parto. Os autores em 183 pacientes, obtiveram 58% de desaceleração intra-parto tipo 2 ( DIP II ), bradicardia mantida em 43%, diminuição da variabilidade em 6%, DIP I desfavorável em 6%. Com estes dados os autores calcularam uma média de 16 minutos entre o diagnóstico e o nascimento por cesariana. As conclusões foram: deve ser rotina a monitorização eletrônica do trabalho de parto, e que sempre será necessária a rapidez entre o diagnóstico e o parto.

Artigo publicado há 10 anos e realizado no Peru por Castilla et al.<sup>(10)</sup> se fixou no descolamento prematuro de placenta, e estudando 133 casos da complicação obstétrica, é claro em mostrar que quanto mais rápido entre o possível diagnóstico e a resolução do caso com a retirada do feto, menor a possibilidade de sequelas maternas e neonatais. Esta série não apresentou morte materna, mas com 50% de morte perinatal.

Cabar et al.<sup>(11)</sup> ratifica este resultado obtido no vizinho sul-americano, com a comparação de dois períodos em serviço médico terciário do comportamento dos casos de descolamento prematuro da placenta. O primeiro período foi entre 1994 e 1997, quando 60 casos significaram 0,68% dos partos. O segundo entre 2001 e 2005, apresentou 51 casos (0,59% do total dos partos). As duas séries são unânimes em afirmar que as complicações maternas são mais comuns quando acontece o óbito fetal, e que é fundamental o atendimento rápido em maternidade bem equipada.

Mas os grupos que defendem o parto domiciliar, alegando um rótulo de violência obstétrica institucional publicaram uma revisão sistemática em 2017 com 20 artigos.<sup>(12)</sup> O principal resultado desta revisão atribui ao médico, equipe de enfermagem e acadêmica de medicina. Estes resultados foram agrupados da seguinte forma: formação inadequada dos profissionais da saúde; prática da episiotomia sem recomendação clínica; medicalização excessiva do parto; anulação do direito do acompanhante e despreparo institucional aliado à falta de recursos.

## DISCUSSÃO

A ideia deste trabalho foi abordar referências bibliográficas recentes, mas nos permitimos a trazer algumas informações mais antigas que não só são emblemáticas, como também não sofreram modificações com o passar dos anos. Um exemplo é a comunicação de Magalhães et al. ( <sup>13</sup> ) que peremptoriamente declaram que entre o início dos sintomas e a morte, somente se passam, em média, 6 horas. Mesmo em ambiente hospitalar é muito rápido, impondo decisões e condutas imediatas.

O artigo de Funayama et al. ( <sup>9</sup> ) é muito elucidativo em relacionar as lesões neurológicas graves e definitivas com o tempo de anoxia pré-parto. O atendimento imediato a estes casos, quer seja enquanto gestantes, quer seja para o recém-nascido, é de fundamental importância na profilaxia destas complicações. Aqui fica claro que estas ações de saúde só podem ser feitas em ambiente hospitalar.

Um grande exemplo da necessidade do ambiente hospitalar é o descolamento prematuro de placenta. Os dois artigos citados no capítulo de resultados são claros em demonstrar que a perda materna e fetal estão diretamente relacionadas com a rapidez entre o início do quadro e sua resolução.

A única forma de defender o parto domiciliar, sem a visão do risco, é a econômica. Oliveira et al. ( <sup>14</sup> ) fizeram análise de custo do parto e concluíram que quando feito em casa de parto, o que se equivale ao parto em residência, as despesas são muito diferentes que o realizado em ambiente hospitalar. Os autores calcularam que a economia para o município do Rio de Janeiro em 2010 teria sido de cerca de 1 800 000,00 de reais, se os partos ocorressem nas casas de parto. O que nos preocupa é saber quanto custaria uma criança internada em uma Unidade Terciária Perinatal proveniente de sofrimento fetal agudo e consequente hipóxia neonatal não atendida em emergência que é inerente ao quadro. Neste raciocínio não estamos embutindo gastos posteriores na vida desta criança, muito menos o “gasto” social e emocional.

Opinião publicada por Pereira & Ribeiro ( <sup>15</sup> ) sobre as casas de parto, enfatizam que duas normas devem ser primordiais para o sucesso deste modelo: uma seleção muito criteriosa das pacientes que podem ser atendidas neste local, além da necessidade de grupos educativos que são considerados extremamente necessários para que o parto possa acontecer nesta estrutura sem médicos,

insumos para emergência, e fundamentalmente equipes que encaram o parto como uma “ complicação a qualquer momento “.

Estas premissas necessárias às casas de parto, podem e devem ser adotadas por toda maternidade, quer seja em sua filosofia, quer seja na sua prática e forma de atendimento de suas pacientes. Portanto, poderíamos ter “ casas de parto “ dentro de unidades hospitalares providas de todos os recursos para as emergências, e não somente uma ambulância de remoção.

O que precisamos é não confundir a violência obstétrica relacionada com maus tratos, impaciência, agressão verbal, que é praticada de forma desumana por qualquer profissional de saúde, com o não reconhecimento das complicações agudas e fatais que acontecem em Obstetrícia.

A revisão sistemática apresentada no capítulo resultados <sup>( 12 )</sup>, é feliz em citar a formação completa do profissional de saúde. A graduação na área da saúde não promove a humanização no atendimento, ocupando a maioria do tempo na teoria e prática clínica. Critica também a falta de recursos como uma das causas, o que vem de encontro ao nosso pensamento, mas não podemos aceitar que decisões técnicas sejam influenciadas, na maioria das vezes por leigos. Um médico indica uma episiotomia somente quando existem fatores muito fortes de proteção do binômio materno e fetal.

Nesta mesma linha de pensamento que busca argumentos para o parto domiciliar, Sanfelice & Shimo <sup>( 16 )</sup> admitem que uma estrutura ambiental favorável, a liberdade de escolha, o apoio e suporte emocional e o comprometimento da equipe de saúde são fundamentais para que o parto domiciliar seja exitoso. Podemos claramente observar que todos estes fatores deveriam ser inerentes às condutas de uma boa maternidade. Portanto, o parto pode ser hospitalar sem muitas diferenças, e com a segurança da possível correção célere das emergências.

Encerramos este artigo com uma opinião pessoal. As “modernas “ correntes que defendem o parto domiciliar estão baseadas em informações e esclarecimentos sobre as vantagens do parto cercado pela família, de preferência sem a presença do médico. O que não é oferecido às pacientes são as complicações agudas, de resolução muito rápida, que envolvem uma parte das pacientes. Podemos aceitar que estas complicações têm uma incidência controlada, mas em várias situações não são possíveis de predição e/ou

prevenção.

Somente os obstetras que passaram por um prolapso de cordão, por um sofrimento fetal agudo, por uma distocia de ombros, por um descolamento prematuro de placenta silencioso, entre outros eventos, e que poderão realmente responder que ter um filho tem que ser cercado de respeito e amor, mas dentro de uma unidade provida de recursos para estas emergências. Resumindo: SÓ FAZ OBSTETRÍCIA QUEM TEM AMOR PARA TROCAR, E CONHECE O QUE FAZ.

## **CONCLUSÕES**

1 – A violência obstétrica não pode ser aceita de forma alguma. O parto deve ser encarado como um dos momentos mais importantes da vida de um casal, e principalmente da mulher.

2 – O desfecho da gravidez pode apresentar complicações de caráter emergencial, e com resolução imediata, deve ser realizado em ambiente hospitalar.

3 – O ambiente hospitalar deve conter os insumos necessários para essas emergências, além de equipe de saúde capaz de saber resolver.

4 – Atender uma parturiente com AMOR, e COMPETÊNCIA é obrigação do Estado, do hospital e dos profissionais da saúde.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Matão MEL, Miranda DB, Costa BP, Borges TP. A visão médica do parto domiciliar: factível ou utópico? Rev Enferm Centro Oeste Min. 2016;6(2);2147-55.
2. Miranda DB, Bortolon FCS, Matão MEL, Campos PHF. Parto normal e cesárea: representações de mulheres que vivenciaram as duas experiências. Rev Elet Enferm.2008;10(2):337-46.
3. Kruno RB, Bonilha ALL. Parto domiciliar na voz das mulheres: uma perspectiva à luz da humanização. Rev Gaúcha Enferm.2015;25(3):396-407.
4. Nazar MF, Fiol V, Martinez A, Pons JE, Alonso J, Briozzo L. Importancia de lamonitorizacion eletrónica de la frecuencia cardíaca fetal intraparto como predictor de los resultados neonatales. Rev Med Urug.2008;24:94-101.
5. Chamilco RASI, Nery IS, Alves AKS. Percepção de mães amapaenses com experiência de parto hospitalar e parto domiciliar por parteiras tradicionais. Nursing.2016;19(218):1351-54.
6. Vasconcellos MJA. Análise da Taxa de Cesarianas do Hospital Universitário Gaffree e Guinle: Proposta de diminuição baseada em evidências [ Trabalho de Livre Docência ]. Rio de Janeiro. Universidade Federal do Estado do Rio de

Janeiro, Curso de Medicina, Departamento de Cirurgia Geral e Especializada,2003.

7. Sanfelice CFO, Shimo AKK. Home birth: understanding the reasons for the choice. Texto contexto-Enferm. 2015;24(3):doi.org/10.1590/0104-070720150028500014 –

8. Frutuoso LD, Bruggemann OM, Monticelli M, Oliveira ME, Costa R. Percepções de acompanhante de escolha da mulher acerca da organização e ambiência do centro obstétrico. Rev Pesqui Cuid Fundam.2017;9(2):363-70.

9. Funayama CAR, Ribeiro MVLM, Moura Gonçalves AL, Cunha SP. Fatores maternos-obstétricos, anoxia neonatal e sequelas neurológicas. Ver Bras Ginecol Obstet.1996;18(9):715-8.

10. Castilla F, Montoya A, Fernandez A. Desprendimento prematuro de placenta. Ginecol Obstet.1997;43(2):125-31.

11. Cabar FR, Nomura RMY, Machado TRS, Zugaib M. Óbito fetal no descolamento prematuro da placenta: comparação entre dois períodos. Ver Assoc Med Bras. 2008;54(3).

12. Souza AB, Silva LC, Alves RN, Alarcão ACJ. Fatores associados à ocorrência de violência obstétrica institucional: uma revisão integrativa da literatura. Rev Ciênc Med.2017;25(3):115-28.

13. Magalhães AV, Silva AM, Ferraz EM, Raick NA. Infusão de líquido amniótico. Apresentação de um caso. J Bras Ginecol.1981;91(6):489-92.

14. Oliveira FA, Progianti JM, Peregrino AAF. Custos diretos do parto envolvidos com a prática obstétrica de enfermagem em Casa de Parto. Esc Anna Nery.2014;18(3):345-9.

15. Pereira ALF, Ribeiro LV. Avaliação dos grupos educativos na assistência pré-natal em casa de parto. Rev APS.2016;19(1):24-30.

16. Sanfelice CFO, Shimo AKK. Boas práticas em partos domiciliares: perspectivas de mulheres que tiveram experiência de parto em casa. Rev Eletrônica Enferm.2016;18:1-10.

# PREVALÊNCIA DA SÍFILIS EM GESTANTES E TRANSMISSÃO VERTICAL NA CIDADE DE TERESÓPOLIS E NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

*PREVALENCE OF SYPHILIS IN PREGNANT WOMEN AND VERTICAL TRANSMISSION IN THE CITY OF TERESÓPOLIS AND IN THE STATE OF RIO DE JANEIRO*

---

*Iago Peres Teixeira<sup>1</sup>; Denise L. Monteiro<sup>2</sup>*

---

Descritores: Sífilis. Gestação. Sífilis congênita. Prevalência.  
Keywords: Syphilis. Gestation. Congenital syphilis. Prevalence.

## RESUMO

**Introdução:** A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível, que afeta um milhão de gestantes por ano em todo o mundo, acarretando mais de 300 mil óbitos fetais e neonatais. **Objetivo:** Descrever a prevalência de sífilis congênita e gestacional no município de Teresópolis e no estado do Rio de Janeiro no período entre 2012 e 2017. **Métodos:** Estudo epidemiológico descritivo, com levantamento retrospectivo e abordagem quantitativa. A coleta de dados foi realizada em novembro de 2017 na Secretaria Municipal de Saúde de Teresópolis e em publicações oficiais do Ministério da Saúde. **Resultados:** A incidência de sífilis congênita e prevalência de sífilis gestacional apresentam importante aumento, comparando o início e final das datas analisadas. A prevalência de sífilis gestacional em Teresópolis aumentou de 11,2 para 15,8/1000 nascidos vivos (NV) e a incidência de sífilis congênita passou de 8 para 18,9/1000 NV, no período de 2012 a 2017. No estado do Rio de Janeiro a prevalência de sífilis gestacional apresentou incremento de 12,6 para 23,4/1000 NV e a incidência de sífilis congênita passou de 10,4 para 11,8/1000 NV, no período de 2012 a 2016. **Conclusão:** Verificou-se que Teresópolis segue a tendência de crescimento da doença, refletindo a situação do estado do Rio de Janeiro, o que gera desafios quanto ao diagnóstico precoce e tratamento adequado das gestantes com sífilis.

## ABSTRACT

**Introduction:** Syphilis is a sexually transmitted infection that affects one million pregnant women every year worldwide, resulting in more than 300,000 fetal and neonatal deaths. **Objective:** To describe the prevalence of congenital syphilis in the municipality of Teresópolis and in the state of Rio de Janeiro. **Methods:** Descriptive epidemiological study, with retrospective survey and quantitative approach. The data collection was performed in November 2017 at the Municipal Health Secretariat of Teresópolis and in official publications of the Ministry of Health. **Results:** The incidence of congenital syphilis and prevalence of gestational syphilis presented an important increase, comparing the beginning and end of the analyzed dates. The prevalence of gestational syphilis in Teresópolis increased from 11.2 to 15.8 / 1000 live births (LB) and the incidence of congenital syphilis changed from 8 to 18.9 / 1000 LB in the period from 2012 to 2017. In the state of Rio de Janeiro the prevalence of gestational syphilis increased from 12.6 to 23.4 / 1000 NV and the incidence of congenital syphilis from 10.4 to 11.8 / 1000 LB, between 2012 and 2016. **Conclusion:** It was verified that Teresópolis follows the trend of growth of the disease, reflecting the situation of the state of Rio de Janeiro, which generates challenges for early diagnosis and appropriate treatment of pregnant women with syphilis.

## INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, infectocontagiosa e sistêmica, causada pela bactéria gram-negativa espiroqueta *Treponema pallidum*, que penetra na pele e mucosa em regiões de microtrauma, se disseminando sistemicamente dentro de 24 horas. Pode ser transmitida da mãe para o feto em qualquer período da gestação por via transplacentária ou, em certos casos, durante o nascimento, pelo contato com lesões maternas infectadas.<sup>1,2</sup>

É classificada como primária, secundária, latente ou terciária. A sífilis primária ocorre aproximadamente após três semanas de exposição ao treponema, com o aparecimento de uma lesão ulcerosa única e indolor de 0,3 a 3 cm, que some em até seis semanas. De seis semanas a seis meses após a infecção primária não tratada ocorre a sífilis secundária, com a ocorrência de "rash" eritematoso, condiloma plano, febre, hiporexia, mal-estar, prurido e cefaleia. A fase latente inclui pacientes assintomáticos e pode durar de um a 10

anos após inoculação, até o surgimento da sífilis terciária em um terço dos infectados; com acometimento neurológico e cardiovascular graves.<sup>3,4,5</sup>

O Ministério da Saúde preconiza que sejam feitos dois exames VDRL de rastreio durante a gravidez: um na primeira consulta e outro em torno da 28<sup>a</sup> semana de gestação. Caso algum destes seja reagente, a história da paciente deve ser levada em conta e ser realizado teste treponêmico para confirmação diagnóstica, sendo o FTA-abs (Fluorescent treponemal antibody absorption) o exame de referência nesse caso.<sup>6,7</sup> Quando necessário, o tratamento recomendado é a penicilina benzatina e deve ser realizado concomitantemente nos parceiros, mesmo que apresentem títulos negativos.<sup>8</sup>

Os possíveis resultados adversos da sífilis na gravidez incluem: prematuridade, morte fetal, anomalias congênitas, baixo peso ao nascer e infecção por sífilis congênita com sequelas a longo prazo.<sup>9,10</sup> Um estudo de metanálise indica que a ocorrência de resultados adversos observados ao parto é de 66,5% em mulheres com sífilis não tratada e de 14,3% nas mulheres sem sífilis; permitindo saber que a frequência dos resultados adversos no primeiro grupo é 4,5 vezes maior que no segundo.<sup>11</sup>

A OMS estima que ocorra mundialmente 357 milhões de novas Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) por ano. Dentre elas está a sífilis, que afeta um milhão de gestantes por ano em todo o mundo, acarretando mais de 300 mil óbitos fetais e neonatais.<sup>12</sup> Apesar destes números, menos de 10% dos casos de sífilis na gestação são diagnosticados e tratados adequadamente<sup>13</sup>. O objetivo da Organização Panamericana de Saúde é eliminar a sífilis congênita nas Américas, tendo uma ocorrência menor que 0,5 casos para cada 1.000 nascidos vivos. Esse objetivo foi adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil.<sup>14</sup>

No total de gestantes, a cobertura pré-natal no Brasil é elevada e consegue alcançar mais de 90%. Porém ela é desproporcional quando comparamos as diferentes regiões brasileiras. A menor cobertura pré-natal ocorre na região Norte, assim como entre as mulheres negras e com menor grau de escolaridade, sendo este o grupo com maior prevalência de sífilis gestacional. Diferentemente, entre as mulheres brancas e com maiores graus de escolaridade, o rastreio e tratamento da sífilis durante a gestação não acompanha a menor taxa de provisão do cartão da gestante, pois usualmente é o mesmo profissional que realiza acompanhamento pré-natal e parto.<sup>15</sup>

Em 2015 o Estado do Rio de Janeiro obteve números alarmantes: de acordo com o Ministério da Saúde, a incidência de sífilis em mulheres grávidas foi 2,2% e de sífilis congênita foi de 16 a cada 1000 nascidos vivos, demonstrando ser um dos estados mais afetados pela doença no país.<sup>16,17</sup> Este e os números mais atuais ainda são inferiores ao que se estima de casos em todo território brasileiro, o que demonstra nossa grande dificuldade no diagnóstico e notificação da mulher com sífilis na gravidez.<sup>15</sup>

## **OBJETIVO**

Este estudo tem como finalidade descrever a prevalência de sífilis congênita e gestacional no município de Teresópolis e no estado do Rio de Janeiro, visando traçar um panorama da situação epidemiológica nos últimos anos, para ajudar a prevenir novos casos de sífilis na gestação, sífilis congênita e suas complicações.

## **MÉTODOS**

Estudo de delineamento transversal, com utilização de dados epidemiológicos encontrados nas fontes de pesquisa: Secretaria Municipal de Saúde de Teresópolis; para obter informações sobre os casos notificados número de nascidos vivos por ano, no município de Teresópolis, no período de 2012 a 2017. Os dados obtidos sobre o estado do Rio de Janeiro foram encontrados no site do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde<sup>16</sup> e no Boletim Epidemiológico de Sífilis 2017 do Ministério da Saúde<sup>17</sup>.

A pesquisa bibliográfica foi feita no Medline (por meio do Pubmed), Scielo, Lilacs com as seguintes palavras-chave: sífilis, gestação, sífilis congênita, prevalência. Foram usados filtros para apenas mostrar estudos realizados em humanos. Os artigos utilizados foram os de maior relevância entre os publicados no período de 2009 a 2017; como base para esclarecer informações etiológicas, epidemiológicas e possíveis complicações da sífilis gestacional e congênita.

Segundo a recomendação da gestão estratégica do MS, a prevalência da sífilis em gestantes é a razão entre o número de casos de sífilis detectados em gestantes para cada 1.000 nascidos vivos, no espaço geográfico em um determinado período. Para o cálculo da prevalência utilizamos como numerador o número de casos de sífilis detectados em gestantes, em um determinado ano

de notificação e local de residência multiplicado por 1.000 e dividido pelo número total de nascidos vivos, residentes no mesmo local, no mesmo ano de notificação. O numerador pode ser encontrado no SINAN e o denominador no SINASC. Para o cálculo da prevalência de gestantes em porcentagem utilizamos como numerador o número de casos de sífilis em gestantes identificados em nosso estudo e como denominador o número de nascidos vivos nesse local e período, multiplicado por 100.

$$\text{Prevalência da sífilis (\%)} = \text{Número de casos} \times 100 / \text{Nascidos vivos}$$

Seguindo a recomendação do MS para o cálculo da incidência de SC utilizamos como numerador o número de casos de SC identificado em nosso estudo e como denominador o número de nascidos vivos (SINASC) nesse local e período, multiplicado por 1000.

$$\text{Cálculo da incidência da sífilis congênita} = \text{Número de casos} \times 1000 / \text{Nascidos vivos}$$

## RESULTADOS

Tabela 1 - Prevalência de sífilis em gestantes no município de Teresópolis entre 2012 e 2017\*

Ano	Frequência	NV SINASC	Prevalência %	Prevalência (casos/1000 NV)
2012	25	2232	1,12	11,2
2013	30	2356	1,27	12,7
2014	23	2288	1,0	10,0
2015	25	2356	1,06	10,6
2016	26	2097	1,23	12,3
2017	30	1895	1,58	15,8
<b>Total</b>	159	13224	1,2	12,0

\* Em 2017: dados parciais até o mês de novembro

Tabela 2 - Incidência de sífilis congênita no município de Teresópolis entre os anos 2012 e 2017\*

Ano	Frequência	NV SINASC	Incidência (casos/1000 NV)
2012	18	2232	8
2013	15	2356	6,3
2014	14	2288	6,1

<b>2015</b>	15	2356	6,3
<b>2016</b>	9	2097	4,2
<b>2017</b>	36	1895	18,9
<b>Total</b>	107	13224	8,3

\* Em 2017: dados parciais até o mês de novembro

Tabela 3 - Prevalência de sífilis em gestantes no Estado do Rio de Janeiro entre os anos 2012 e 2016:

<b>Ano</b>	<b>Frequência</b>	<b>NV SINASC</b>	<b>Prevalência %</b>	<b>Prevalência (casos/1000 NV)</b>
<b>2012</b>	2817	222.859	1,26	12,6
<b>2013</b>	3285	224.031	1,46	14,6
<b>2014</b>	4137	233.584	1,77	17,7
<b>2015</b>	4297	236.960	1,81	18,1
<b>2016</b>	5540	236.960	2,34	23,4

Tabela 4 - Incidência de sífilis congênita no Estado do Rio de Janeiro entre os anos 2012 e 2016:

<b>Ano</b>	<b>Frequência</b>	<b>NV SINASC</b>	<b>Incidência (casos/1000 NV)</b>
<b>2012</b>	2321	222.859	10,4
<b>2013</b>	2537	224.031	11,3
<b>2014</b>	2649	233.584	11,3
<b>2015</b>	2770	236.960	11,6
<b>2016</b>	2805	236.960	11,8

## DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho demonstram que a prevalência de sífilis gestacional em Teresópolis, teve queda entre os anos 2012 (11,2) e 2014 (10/1000 NV). A partir de então houve aumento de quase 50% na prevalência entre os anos 2015 (10,6) e 2017 (15,8/1000 NV), sendo detectado maior incremento entre 2016 e 2017. Concomitantemente, no entanto, percebe-se que houve redução gradual no número de nascidos vivos nesse período de 2015 a 2017, o que implica diretamente no cálculo da prevalência, podendo contribuir para esse aumento na prevalência.

Seguindo esta linha de análise, foi também observado que os anos de 2013 e 2017 apresentam a mesma frequência absoluta de casos entre si, com diferença considerável de 3,1 casos / 1000 NV entre suas prevalências, conseqüente a um número inferior de nascidos vivos em 2017 com relação a 2013.

Sobre a sífilis congênita em Teresópolis, na tabela 2, fica ainda mais evidente o aumento expressivo da incidência, no ano de 2017, em relação aos outros anos. Em relação ao ano de 2016, a incidência passou de 4,2/1000 NV para 18,9/1000 NV, o que mostra aumento superior a quatro vezes no número de casos, apesar da diminuição de nascidos vivos.

Olhando para o Estado do Rio de Janeiro é possível notar um aumento importante da prevalência e do número de casos de sífilis gestacional por ano. Entre 2012 e 2016 a prevalência cresceu aproximadamente 186%. Nas taxas de sífilis congênita também se percebe um comportamento crescente do número de casos por ano, mas não tão acentuado quanto da sífilis gestacional, sugerindo possível melhora na detecção e tratamento adequado da doença durante a gestação, mas também pode sugerir maior ocorrência de abortamentos e natimortos. A figura 1 demonstra essa curva crescente do número de abortos e natimortos a nível nacional. Segundo informações do Ministério da Saúde, o Rio de Janeiro é o estado com maior número de óbitos infantis por sífilis (figura 2).<sup>18</sup>

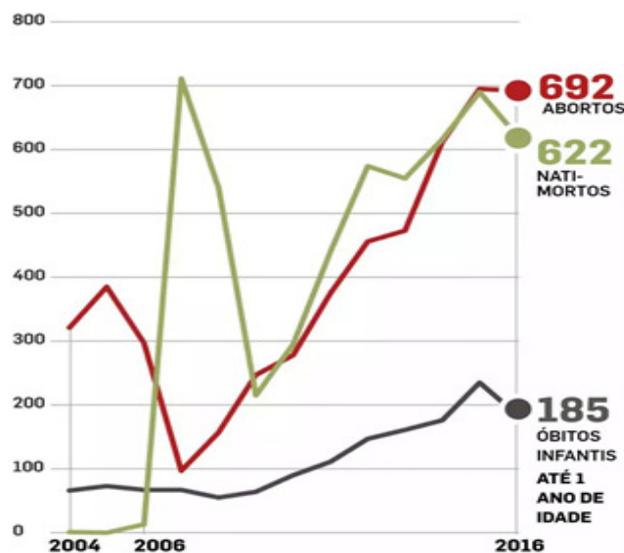


Figura 1: Número de bebês e fetos mortos por sífilis

Fonte: Ministério da Saúde

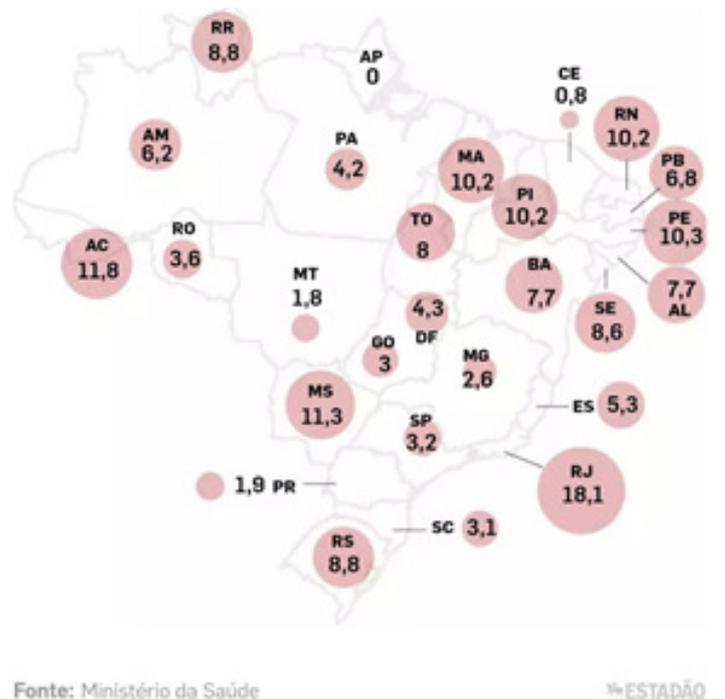


Figura 2: Estados com maior coeficiente de óbitos infantis por sífilis em 2016 (por 1000 NV)

Em uma breve comparação; o município de Teresópolis possui menores taxas de prevalência na sífilis gestacional e incidência na sífilis congênita, com relação ao total geral do estado do Rio de Janeiro entre os anos 2012 e 2016.

De acordo com o Ministério da Saúde, a sífilis em gestantes apresenta curva crescente nos últimos anos. No Brasil, sua taxa de detecção aumentou em 95% entre 2012 e 2015 (0,59% - 2012, 0,74% - 2013, 0,97% - 2014, 1,15% - 2015). Entre 2005 e 2013 o aumento de casos de sífilis gestacional foi de 1047%.<sup>19</sup>

A região Sudeste apresentou crescimento de 0,71% para 0,87% nos casos de sífilis entre 2012 e 2013. No estado do Rio de Janeiro também foi observado este crescimento, de 1,2% em 2012 para 1,4% em 2013, quando passou a ocupar a segunda posição das maiores taxas de sífilis em gestantes do Brasil, perdendo apenas para o Mato Grosso do Sul (1,7%).<sup>19</sup>

No ano de 2016, foram notificados 37.436 casos de sífilis em gestantes e 20.474 casos de sífilis congênita no Brasil. O Sudeste teve a maior proporção de casos notificados. A taxa de óbitos por sífilis congênita em menores de 1 ano de idade se sobressai no estado do Rio de Janeiro, com 18,1 óbitos/1000 nascidos vivos, representando 23,2% do total observado em todo país (figura 2).<sup>17</sup>

Pode-se dizer assim que a sífilis gestacional é doença de difícil controle no Estado do Rio de Janeiro, incluindo o município de Teresópolis, longe do alvo do Ministério da Saúde de 0,5 para cada 1000 nascidos vivos. A principal causa para isso está na falta do conhecimento sobre a doença, por parte da população em geral. Existe hoje uma carência por campanhas que esclareçam e conscientizem as pessoas sobre a prevenção, rastreamento, diagnóstico, tratamento e possíveis resultados adversos da sífilis gestacional. Sabe-se, portanto, que a principal forma de fazer o acompanhamento necessário da mulher durante a gravidez é mantendo sua assiduidade às consultas pré-natais. O curto intervalo de tempo para identificação e tratamento adequado da sífilis durante a gestação, quando somados ao início tardio do pré-natal, dificuldade para discorrer sobre doenças sexualmente transmissíveis com os parceiros durante a gestação e a falta de conhecimento sobre as possíveis complicações; se tornam alguns pontos que dificultam a abordagem da sífilis nesse período da gravidez.<sup>20</sup>

Estudos exploratórios realizados nos últimos anos deixam claro que é cada vez mais comum o início precoce da vida sexual, favorecendo a uma exposição antecipada às ISTs. O propósito para o uso de preservativos nem sempre está associado à prevenção das ISTs, mas sim da gravidez indesejada. Assim o uso de anticoncepcionais orais também pode motivar o desinteresse pelos métodos de barreira, contribuindo para a infecção nos casos de relação sexual desprotegida.<sup>21,22</sup>

A partir de 2014, o Brasil enfrentou escassez no fornecimento da penicilina, fator que contribuiu para a realização de tratamentos alternativos ao recomendado e que não são ideais para a cura da doença, pois não atravessam a barreira placentária de forma consistente. O abastecimento só se normalizou no início de 2017.<sup>18</sup>

O número de grávidas com a doença passou de 1.863 em 2005 para 21.382 em 2013, alta de 1.047%. Já o número de notificações de sífilis congênita, quando a mãe passa a doença para o bebê, subiu de 5.832 para 13.705 no mesmo período, com crescimento de 135%.<sup>23</sup>

Segundo dados do Ministério da Saúde, a epidemia de sífilis que atinge o país fez o número de óbitos infantis e fetais triplicarem nos últimos 10 anos. Em 2006, foram constatados 477 casos de infecção pela patologia, que acabaram em abortamentos, natimortos ou morte até um ano após o parto. No ano de 2016

esse número passou para 1499 e só não foi maior do que em 2015 (1620).<sup>18</sup>

O recente surto da doença e o aumento da mortalidade por sífilis congênita apresentam múltiplas causas. Os principais fatores são a recente falta de penicilina no mercado, crescimento do comportamento sexual de risco no país e falhas na assistência à gestante.<sup>18</sup>

Como a sífilis é uma doença de fácil diagnóstico, tratamento estabelecido e gera baixos custos para testagem e tratamento durante a gestação seria esperado o controle da doença. No entanto, a doença continua avançando no Brasil em números alarmantes.

Cabe aos profissionais de saúde que convivem diariamente com esta triste realidade, prezar pela excelência no atendimento das gestantes. Em pleno século 21, as altas taxas de sífilis em gestantes e de sífilis congênita no Brasil ainda são ignoradas e subestimadas.<sup>24</sup>

## **CONCLUSÃO**

Concluiu-se que as taxas de sífilis em gestantes e de sífilis congênita no município de Teresópolis permanecem em ascensão em 2017. Esse perfil reflete o crescimento das taxas da doença no estado do Rio de Janeiro até 2016.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rashid U, Yaqoob U, Bibi N, Bari A. Symptomatic Early Congenital Syphilis: A Common but Forgotten Disease. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25 Suppl 2:S137-9.
2. Clarissa PHR, Célia LPVK, Vinícius PHR. Secondary syphilis: The great imitator can't be forgotten *Rev Assoc Med Bras* 2017; 63(6):481-3.
3. Kent M, Romanelli F. Reexamining. Syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(2): 226-36.
4. Oliveira E, Filho J, Monteiro A, Pozetti E, Antônio J. Sífilis secundária com acometimento pulmonar. *An Bras Dermatol*. 2007; 82 (2): 163-67.
5. Sukthankar A. Syphilis. *Medicine*. 2010; 38(5): 263-6.
6. Campos AL, Araújo MA, Melo SP, Andrade RF, Gonçalves ML. Syphilis in parturients: aspects related to the sex partner. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012; 34(9): 397-402.
7. Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(4): 244-53.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Diretrizes para o controle da sífilis congênita: manual de bolso, Brasília, DF, Ministério da saúde,

2006.

9. Organização Mundial da Saúde. Eliminação mundial da sífilis congênita: fundamento lógico e estratégia para ação, Genebra, OMS, 2008.

10. Saab F, Tomaz C. Prevalencia de sífilis en mujeres gestantes atendidas por el Programa de Protección a la Gestante (PPG) y reporte de aborto en el Estado de Sergipe, Brasil. Rev Univ Ind Santander Salud. 2016; 48(2):214-220.

11. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic literature review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2013; 91(3):217-26

12. World Health Organization. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission (EMTCT) of HIV and syphilis. Geneve: WHO; 2014. Disponível em: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rctis/9789241505888/en/>. Acesso em 03Nov2017.

13. Klausner JD. The sound of silence: missing the opportunity to save lives at birth. Bull World Health Organ. 2013; 91(3):158.

14. Pan American Health Organization. 2012 Progress Report: elimination of mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis in the Americas [Internet]. Washington (DC): PAHO; 2013. Disponível em: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=20942&Itemid=](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=20942&Itemid=). Acesso em 03Nov2017.

15. Domingues RM, Szwarcwald CL, Souza Junior PR, Leal MC. Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: birth in Brazil study. Rev Saude Publica. 2014;48:766-74.

16. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico sífilis 2016. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em <http://indicadoressifilis.aids.gov.br>. Acesso em 10Nov2017.

17. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico da sífilis, 2017. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>. Acesso em 06Dez2017.

18. Cambricoli F, Bernardes M. Mortes de bebês e abortos por sífilis no Brasil triplicam em dez anos. São Paulo. Jornal o Estado de São Paulo, 30 de novembro de 2017. Disponível em <http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,mortes-de-bebes-e-abortos-por-sifilis-no-brasil-triplicam-em-dez-anos,70002102299>.

19. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em saúde. Nota técnica informativa. Brasília, DF: Ministério da Saúde. 2016.

20. Domingues RM, Saracen V, Hartz ZM, Leal M do C. Congenital syphilis: a sentinel event in antenatal care quality. Rev Saude Publica. 2013;47(1):147-56.

21. Bruno JBF, Romeu G. AIDS prevention in the period of sexual initiation: aspects of the symbolic dimension of the conduct of young men. Cien. Saude Colet. 2012, 17(12):3311-22.

22. Maria LDP, Ana CPC, Priscila de VM. Representações sociais de adolescentes acerca da relação sexual e do uso do preservativo. Rev Gaucha Enferm. 2015, 36(1):84-91.

23. Cambricoli F. Casos de grávidas com sífilis aumentam 1.047% entre 2005 e 2013. São Paulo. Jornal o Estado de São Paulo, 29 de maio de 2015. Disponível em <http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,notificacoes-de-casos-de-gravidas-com-sifilis-aumentam-1047,1696341>.

24. Cerqueira LRP, Monteiro DLM, Taquette SR, Rodrigues NCP, Araujo BM, Souza FM, Trajano AJB. The magnitude of syphilis: from the prevalence of the disease to its vertical transmission. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (on line). 2017; 59:1-7.

# MENINGITES E ENCEFALITES DE ETIOLOGIA VIRAL

## *VIRAL ETIOLOGY MENINGITIS AND ENCEPHALITIS*

---

*Almir M. R. de C. Filho<sup>1</sup>; Andreia S. S. Moreira<sup>2</sup>.*

---

Descritores: Meningite viral; Encefalite viral; Herpes; Enterovírus.  
Keywords: Viral meningitis; Viral encephalitis; Herpes; Enterovirus.

### **RESUMO**

**Introdução:** As infecções virais podem afetar o sistema nervoso central (SNC) causando diferentes manifestações, principalmente meningites e encefalites. Diversos patógenos virais podem estar relacionados com as manifestações neurológicas, porém os mais comumente encontrados são Enterovírus e Herpes Simples tipo 2 (HSV-2), causando a meningite e Herpes simples tipo 1 (HSV-1), Varicela zoster, Flavivirus, causando a encefalite. **Objetivo:** Este artigo visa realizar uma revisão bibliográfica sobre meningite e encefalite de etiologia viral, dando ênfase para os agentes etiológicos mais prevalentes, descrevendo epidemiologia, principais métodos diagnósticos, manifestações clínicas, tratamento e prognóstico. **Métodos:** Estudo na modalidade revisão bibliográfica não sistemática através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Com esse intuito, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, LILACS e SCIELO. Foram usados os seguintes descritores de busca: Meningite viral; Encefalite viral; Herpes; Enterovírus. Sendo selecionados vinte e um artigos e um livro. **Conclusão:** O diagnóstico de meningites e encefalites de etiologia viral é difícil e em grande parte dos casos, o agente etiológico é desconhecido. O tratamento geralmente é inespecífico e o prognóstico é significativamente melhor quando o diagnóstico é precoce. Deve-se suspeitar sempre do HSV enquanto o diagnóstico definitivo não é estabelecido, principalmente por sua alta incidência. A epidemiologia dessas patologias são redefinidas periodicamente sempre que são encontrados novas etiologias ou apresentações.

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

<sup>2</sup> Professor do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Viral infections can affect the central nervous system (CNS) causing different manifestations, mainly meningitis and encephalitis. Several viral pathogens may be related to neurological manifestations, but the most commonly found are Enteroviruses and Herpes simplex virus (HSV-2), causing meningitis and Herpes simplex (HSV-1), Varicella zoster, Flavivirus, causing encephalitis.

**Objective:** This article aims to perform a literature review on meningitis and encephalitis of viral etiology, emphasizing the most prevalent etiological agents, describing epidemiology, main diagnostic methods, clinical manifestations, treatment and prognosis. **Methods:** Study in the bibliographic review modality through the search of articles in research platforms and electronic journals. For this purpose, the following platforms were used: PUBMED, LILACS and SCIELO. Twenty one articles and a book are selected. **Conclusion:** The diagnosis of meningitis and encephalitis of viral etiology is difficult and in most cases, the etiological agent is unknown. Treatment is usually non-specific and the prognosis is significantly better when the diagnosis is early. HSV should always be suspected while the definitive diagnosis is not established, mainly because of its high incidence. The epidemiology of these pathologies are periodically redefined whenever new etiologies or presentations are found.

## **INTRODUÇÃO**

As infecções virais podem afetar o sistema nervoso central (SNC) causando principalmente meningites e encefalites<sup>1</sup>. Diversos patógenos virais podem estar relacionados com as manifestações neurológicas, porém os mais comumente encontrados são Enterovírus e vírus da herpes simples (HSV), causando a meningite e Herpes simples, Varicela zoster, Flavivirus, causando a encefalite<sup>1,2</sup>.

A virulência do patógeno associado à condição do hospedeiro influenciam no prognóstico.

O diagnóstico correto através de exames do líquido cefalorraquidiano (LCR), PCR, cultura do LCR, exames de imagem e testes sorológicos são fundamentais para confirmação da etiologia e tratamento adequado, com uso de antiviral específico quando indicado<sup>3</sup>.

## **OBJETIVOS**

Este artigo visa realizar uma revisão bibliográfica sobre meningite e encefalite de etiologia viral, dando ênfase para os agentes etiológicos mais prevalentes, descrevendo epidemiologia, principais métodos diagnósticos, manifestações clínicas, tratamento e prognóstico.

## **MÉTODOS**

Estudo na modalidade revisão bibliográfica não sistemática através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Com esse intuito, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, LILACS e SCIELO. Foram usados os seguintes descritores de busca: Meningite viral; Encefalite viral; Herpes simples vírus; Enterovírus. Sendo selecionados vinte e um artigos entre 2007 e 2017 nos idiomas inglês, francês e português.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **Meningites virais**

As meningites virais estão geralmente associadas à cefaleia, febre e sinais de irritação meníngea como rigidez de nuca. Outras manifestações menos específicas como odinofagia, fotofobia, desconforto abdominal, parestesias focais, diplopia, náuseas e vômitos também podem estar presentes. A etiologia viral pode ser abrangente, entretanto, os vírus mais prevalentes são os enterovírus, herpesvírus simples tipo 2, arbovírus e o vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>1-3</sup>.

O diagnóstico deve ser realizado o quanto antes para que as medidas terapêuticas possam ser iniciadas o mais breve possível.

Os enterovírus (EV) pertencem à família de Picornavirida e possuem RNA de cadeia simples. O vírus Coxsackie B5 e as cepas de echovírus 6, 9 e 30 estão mais comumente associadas a surtos e epidemias, em contrapartida, as cepas A9, B3 e B4 estão geralmente relacionadas com casos individuais<sup>4</sup>.

Enterovirus 71 (EV71) é um dos principais agentes patogênicos causantes da doença mão, pé e boca. Foi responsável por grandes epidemias de doenças neurológicas, principalmente no sudeste da Ásia, enquanto nos EUA representou apenas casos esporádicos. Isso demonstra a característica endêmica de alguns enterovírus<sup>4,5</sup>.

Os EV são a causa mais provável de meningite viral, constituindo cerca

de 85% dos casos em que é possível identificar um patógeno específico. A prevalência é consideravelmente maior em crianças.

O quadro clínico envolve febre súbita, cefaleia, rigidez de nuca, vômitos, anorexia, diarreia, tosse, faringite e mialgias. O exame físico deve ser minucioso e direcionado à pesquisa de sinais característicos como doença mão, pé e boca, exantemas, herpangina, pleurodinia e conjuntivite hemorrágica.

O LCR apresenta pleocitose linfocitária, glicose normal e concentração proteica normal ou levemente aumentada.

O tratamento consiste em suporte, os pacientes geralmente se recuperam bem, sem sequelas.

O vírus da herpes simples (HSV) é, provavelmente, a segunda causa de meningite viral em adultos correspondendo a cerca de 5 a 10% dos casos<sup>6</sup>.

A meningite por HSV acomete cerca de 25 a 35% das mulheres e cerca de 10 a 15% dos homens por ocasião do episódio inicial de herpes genital<sup>1</sup>. Dos pacientes afetados, cerca de 20% sofrerão com meningite recorrente. Estima-se que a maioria dos casos de meningite linfocítica recorrente ou meningite de Mollaret seja causada pelo HSV<sup>6,7</sup>.

Das meningites causadas pelo HSV, a grande maioria se dá pelo HSV-2, em contrapartida, o HSV-1 é responsável pela maior parte dos casos de encefalite viral.

O quadro clínico geralmente é brando e autolimitado, apresentando cefaleia, febre e fotofobia leve, durando entre 2 e 7 dias. Em geral, não são observadas sequelas neurológicas. A infecção genital primária geralmente está associada<sup>6-8</sup>.

O LCR demonstra pleocitose linfocítica e a realização do PCR fecha o diagnóstico.

A terapia antiviral reduz os episódios de meningite recorrente.

HIV - O vírus atravessa a barreira hemato-cefálica entrando no sistema nervoso central em um estágio inicial do infecção. Sem tratamento, o HIV gradualmente provoca uma variedade de problemas neurológicos e complicações incluindo a meningite e o Transtorno neurocognitivo associado ao HIV (HAND). As manifestações variam individualmente podendo o paciente estar assintomático ou com HAND leve até a Demência associada ao HIV (HAD). A HAD, em seu estágio mais avançado produz um estado praticamente vegetativo,

onde o paciente possui nível rudimentar de compreensão e respostas sociais e intelectuais, mutismo total ou quase total, paraplegia ou paraparesia além de incontínências urinária e fecal<sup>9</sup>.

A hipótese diagnóstica de meningite associada ao HIV deve ser suspeitada em todo paciente que se apresente com meningite viral e tenha infecção conhecida pelo vírus ou fatores de risco para tal.

A terapia antirretroviral (TARV) demonstra efeitos benéficos tanto na meningite quanto na HAD, reduzindo complicações e melhorando escores neuropsiquiátricos.

O diagnóstico é feito principalmente pela análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), constituindo este, teste laboratorial indispensável. Na análise, tipicamente serão encontradas pleocitose linfocitária (25 a 100 células/ $\mu$ l), nível de proteína inalterado ou pouco elevado (20 a 80 mg/dL) e glicose normal. Não são observados microorganismos pelo método de coloração de Gram do LCR<sup>1-3,10</sup>.

O emprego da PCR, amplificando o DNA ou RNA virais específicos encontrados no LCR, tornou-se o método mais importante de diagnóstico, principalmente quando o patógeno causador é o HSV, pois as culturas virais podem ser negativas<sup>1-3,10</sup>.

Outros métodos podem ser empregados no diagnóstico de meningites virais como as já citadas culturas virais, testes sorológicos além de exames de imagem. Testes mais corriqueiros como hemograma, teste de função hepática e renal, velocidade de hemossedimentação (VHS), eletrólitos, glicose, amilase, lipase, entre outros também devem ser empregados a fim de excluir outras causas<sup>1-3,10,11</sup>.

O tratamento na maioria dos casos envolve apenas sintomáticos com analgésicos, antitérmicos e antieméticos. A internação hospitalar geralmente é desnecessária e se reserva a casos de pacientes imunocomprometidos, com perfil liquórico atípico, sinais e sintomas focais (sugerido encefalite), alterações de consciência significativas ou crises convulsivas<sup>1-3,10,11</sup>.

A terapia antiviral oral ou intravenosa (aciclovir e valaciclovir) podem beneficiar alguns pacientes, principalmente os infectados pelo HSV-1 ou 2.

Pacientes com infecção pelo HIV devem ser tratados com terapia antirretroviral intensamente ativo (HAART).

A prevenção através da vacinação é uma maneira eficaz e relativamente segura de se prevenir meningites e outras manifestações neurológicas associadas às infecções virais.

No caso das meningites virais, o prognóstico em geral é excelente. A recuperação de indivíduos adultos é quase sempre total. Em casos raros podem haver cefaleia persistente, déficit mental leve e astenia generalizada por algumas semanas ou até meses<sup>12,13</sup>.

O prognóstico de recém nascidos e lactentes (<1 ano) é reservado. Alguns estudos evidenciaram a presença de deficiência intelectual, dificuldade de aprendizado, surdez e outras consequências neurológicas duradouras<sup>12,13</sup>.

### **Encefalite Viral**

Nesta patologia, diferentemente das meningites virais onde o processo infeccioso e a resposta inflamatória se limitam às meninges, o parênquima cerebral também é afetado. Em diversos casos pode ser observada a infecção concomitante do parênquima com as meninges (Meningoencefalite), com a medula espinhal (encefalomielite) ou com as raízes nervosas (encefalomielorradiculite)<sup>12-14</sup>.

Além das manifestações clínicas observadas nas meningites virais, as encefalites comumente apresentam déficits neurológicos mais importantes como alterações do nível de consciência (confusão e alterações de comportamento) e depressão do mesmo evoluindo de letargia leve ao coma<sup>14,15</sup>.

Os sintomas apresentados geralmente são focais e refletem os sítios de infecção acometidos. Os achados mais comuns são afasia, ataxia, tremores e movimentos involuntários. O comprometimento do eixo hipotálamo-hipofisário pode gerar desregulação de temperatura corporal, diabetes insípido ou a síndrome de secreção inapropriada do hormônio anti-diurético (SIADH)<sup>1,13-15</sup>.

Existe vasta quantidade de patógenos que podem causar a encefalite de origem viral porém a maioria dos casos se limita a um grupo específicos de patógenos. Os herpes vírus são geralmente os principais agentes etiológicos encontrados em encefalites de adultos imunocompetentes. Os arbovirus são os responsáveis mais usuais em casos de epidemias, principalmente do gênero Flavivirus<sup>16</sup>.

A patogênese do HSV ainda permanece incompreendida. Cerca de 30% dos casos de encefalopatia herpética (HSE) estão relacionados à infecção HSV

primária (mais comumente em crianças e adolescentes), enquanto 70% dos casos são atribuídos à reativação HSV<sup>4</sup>. As manifestações clínicas e evolução da doença não diferem quanto à infecção primária ou reativação<sup>17</sup>.

Em adultos, a encefalite herpética apresenta-se com um quadro agudo com lesões iniciais envolvendo os lobos temporal e frontal unilateralmente. Os sintomas prodrômicos incluem cefaleia, alterações de comportamento e ocasionalmente alucinações olfativas<sup>17,18</sup>.

As convulsões ocorrem em cerca de metade dos casos. Uma variedade de síndromes comportamentais, incluindo hipomania (humor elevado, animação excessiva, diminuição da necessidade de sono, auto-estima inflada, e hipersexualidade), síndrome de Kluver-Bucy e amnésia foram descritas, especialmente no início do curso da doença<sup>18</sup>.

A evolução da doença geralmente se dá ao longo de alguns dias e os pacientes podem demonstrar deterioração progressiva do nível de consciência.

A apresentação clínica não é específica sendo impossível distinguir da encefalite causada por outros patógenos.

Arbovírus são assim designados pelo fato de parte de seu ciclo de replicação ocorrer nos insetos, podendo ser transmitidos aos seres humanos e outros animais pela picada de artrópodes hematófagos. Dos mais de 545 espécies de arbovírus conhecidos, cerca de 150 causam doenças em humanos<sup>(5)</sup>. De todas as doenças causadas pelos arbovírus a doença do vírus do oeste do Nilo (WNV) e a encefalite de St. Louis, ambas do gênero flavivirus, merecem destaque<sup>16</sup>.

O WNV é transmitido por mosquitos *Culex*. Humanos e os cavalos são hospedeiros acidentais do vírus. A transmissão ocorre principalmente pelo sangue em casos de transfusão, entretanto a transmissão após o transplante de órgãos é possível uma vez que 80% dos pacientes infectados são assintomáticos. As manifestações neurológicas como encefalite, meningite, paralisia de flácida aguda ou mielite, ocorreram em menos de 1 % de casos. Idade avançada e imunodeficiência são fatores de risco para as formas sintomáticas da doença. A idade média de pacientes com encefalite é de 60 e a letalidade foi de 12%. A infecção é consideravelmente maior em áreas temperadas<sup>19</sup>.

A Encefalite de St. Louis também é transmitida por mosquitos *Culex*, a

encefalite de St. Louis é uma patologia muito próxima ao WNV. O vírus é mais persistente na América do Sul e no Canadá. A incidência média nos EUA na década de 90 foi de 0,007 casos / 100.000 habitantes / ano. Mais de 75% dos casos, ocorreram em pacientes com mais de 40 anos e a evolução para encefalite aumenta proporcionalmente com a idade. A grande maioria dos casos, cerca de 81%, ocorreram no verão, e a taxa de letalidade gira em torno de 8%<sup>20</sup>.

Em relação ao diagnóstico, a análise do LCR deve ser feita em todos os pacientes suspeitos, salvo em casos de hipertensão intracraniana. Os achados são idênticos aos encontrados na meningite viral, pleocitose linfocitária, nível de proteína inalterado ou pouco elevado e glicose normal<sup>18-20</sup>.

Cerca de 20% dos pacientes apresentam quantidade significativa de eritrócitos no LCR, descartando-se a punção traumática. Esse achado pode auxiliar no diagnóstico da encefalite hemorrágica, comum na infecção pelo HSV<sup>16,17</sup>.

O exame dePCR do LCR ainda consiste no principal método diagnóstico das infecções virais do SNC, principalmente quando se suspeita da infecção pelo HSV.

A cultura do LCR geralmente não auxilia no diagnóstico, sendo frequentemente negativa, além de levar muito tempo o que atrasa o tratamento imediato.

Diferentemente das meningites virais, nas encefalites os exames de neuroimagem e o EEG são usados com frequência e ajudam a confirmar ou excluir diagnósticos, além de identificar lesões focais ou difusas. Achados focais em pacientes com encefalites levantam a forte hipótese diagnóstica de infecção por HSV<sup>6-8,17,18</sup>.

No caso da infecção pelo HSV encontra-se na RM áreas de sinal hiperintenso em regiões frontotemporal, áreas focais de hipodensidade, efeito de massa e captação de contraste na TC ou base lenta ou de baixa amplitude no EEG.

Dos pacientes com encefalite pelo HSV 80% apresentam anormalidades no lobo temporal, 10% apresentam achados em regiões extra temporais e outros 10% não apresentam anormalidades na RM.

No caso da WNV, 66% apresentam achados na RM. Geralmente envolvem estruturas mais profundas com tálamo, tronco encefálico e núcleos da

base. Esses achados, entretanto, podem apenas ser evidenciados em imagens em FLAIR<sup>19</sup>.

A biópsia cerebral é realizada quando o diagnóstico é incerto, o paciente apresenta lesões focais evidenciadas na RM e a evolução clínica é desfavorável apesar do tratamento com aciclovir<sup>11-14</sup>.

Por ser um quadro potencialmente mais grave, o tratamento da encefalite viral requer mais cuidados do que o tratamento de meningites assépticas. No início da evolução, muitos pacientes necessitam de tratamento em unidades de terapia intensiva. O tratamento deve possuir monitoração da pressão intracraniana (PIC), supressão da febre e restrição hídrica. As convulsões são muito presentes nos casos mais graves de encefalite e devem ser tratadas de maneira convencional, o tratamento profilático deve ser levado em consideração<sup>16-18</sup>.

O uso do aciclovir é indicado em pacientes com encefalite pelo HSV, sendo utilizado também empiricamente enquanto o diagnóstico ainda não está fechado, principalmente quando houver sinais de acometimento focal.

A dose de aciclovir para adultos é de 30mg/kg/dia dividido em três tomadas, de 8/8h, por um período de 14 a 21 dias, via intravenosa. Em recém-nascidos com encefalite herpética a dose é de 20mg/kg de 8/8h por um período mínimo de 21 dias, também por via intravenosa<sup>1-4</sup>.

O ganciclovir, o foscarnet e o cidofovir, também são utilizados para tratamento de encefalites virais não herpéticas, usadas em combinação ou não, apesar de sua eficácia ainda não possuir comprovação<sup>17,18</sup>.

Não há tratamento comprovadamente eficaz para WNV, sendo os pacientes acometidos tratados com interferon  $\alpha$  e rivabarina utilizados mais comumente<sup>19</sup>.

O prognóstico das encefalites virais é indiscutivelmente mais preocupante em relação aos casos de meningite e está diretamente relacionado com a idade dos paciente e o grau de acometimento apresentado no início do tratamento, principalmente no caso da encefalite herpética. Pacientes com comprometimento importante da função neurológica (ECG < 8 pontos) no início do tratamento, evoluíram para o óbito ou sobreviveram com sequelas graves. Em contrapartida, 100% dos pacientes com menos de 30 anos de idade e boa função neurológica no início do tratamento sobreviveram e cerca de 62%

apresentaram sequelas leves ou inexistentes<sup>12-15</sup>.

Das encefalites cuja etiologia é pelo WNV, muitos apresentam sequelas moderadas a graves, como déficit cognitivo, miastenia, tremor, mioclonia e parkinsonismo. Estima-se que o tempo para recuperação desses paciente varia entre 112 e 455 dias<sup>19</sup>.

## **DISCUSSÃO**

Os artigos consultados concordam em relação ao principais agentes etiológicos e a evolução clínica das patologias pesquisadas. Sobre a meningite viral, os enterovírus tem papel de destaque na etiologia e é de conhecimento comum que a evolução da doença é mais branda, sequelas são raras e o tratamento é, geralmente sintomático. No tocante à encefalite, o HSV-1 possui uma incidência muito maior quando comparado aos outros agentes etiológicos. A evolução da doença requer mais atenção dos médicos e o prognóstico é reservado. As sequelas são mais comumente observadas e o tratamento pode demandar cuidados intensivos.

Novos patógenos e novas apresentações são constantemente observadas o que dificulta a confecção de guidelines e diretrizes sólidas em relação às abordagens terapêuticas e diagnósticas dessas patologias. Além de interferir diretamente nos dados epidemiológicos.

## **CONCLUSÃO**

O diagnóstico etiológico das meningites e encefalites virais é difícil e em grande parte dos casos o desfecho da afecção se dá sem o conhecimento do mesmo. O tratamento geralmente é inespecífico sendo o prognóstico significativamente melhor quando o diagnóstico é precoce.

Sempre que a etiologia não é conhecida, a suspeita deve recair sobre os agentes etiológicos mais prevalentes como os enterovírus no caso das meningites e o HSV-1 no caso das encefalites, iniciando o tratamento empírico a fim de melhorar o prognóstico da doença.

A epidemiologia dessas patologias são redefinidas com elevada frequência, pois constantemente são descobertos novos agentes causadores e diferentes formas de apresentação clínica.

Por não ter notificação compulsória, os dados epidemiológicos não são fidedignos, dificultando estudos mais abrangentes e medidas preventivas

eficazes, sendo uma doença muitas vezes subdiagnosticada. A disseminação dos conhecimentos acerca de tais patologias no meio médico é de suma importância para uma melhora no prognóstico, visto que o diagnóstico precoce é pedra fundamental para uma evolução satisfatória dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roos KL, Tyler KL. Meningite, encefalite, abscesso cerebral e empiema. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Medicina Interna de Harrison. Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 3410-3434.
2. Artal FJC. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. Clin Auton Res. Clin Auton Res. 2017; 1-15.
3. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. Curr opin infect dis. 2007; 20: 272–277.
4. Lee KY. Enterovirus 71 infection and neurological complications. Korean J Pediatr. 2016; 59(10): 395-401.
5. Beal JC. Increased Intracranial Pressure in the Setting of Enterovirus and Other Viral Meningitides. Neurol Res Int. 2017; 2017: 1-4.
6. Berger JR, Houff S. Neurological Complications of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. Arch Neurol. 2008; 65(5): 596-600.
7. Rosenberg J, Galen BT. Recurrent Meningitis. Curr Pain Headache Rep. 2017; 21(33): 1-9.
8. Amorim J, Guerra IC, Lima R, Cunha J, Carrilho I, et al. Encefalomielite aguda disseminada – pós-infecção por Herpes Vírus 6. Nascir Crescer. 2013; 22(4): 234-237.
9. Heikinheimo T, Poutiainen E, Salonen O, Elovaara I, Ristola M. Three-decade neurological and neurocognitive follow-up of HIV-1-infected patients on best-available antiretroviral therapy in Finland. BMJ Open. 2015; 5: 1-7.
10. Rotbart HA. Viral Meningitis. Semin neurol. 2000; 20(3): 277-292.
11. Bookstaver PB, Mohorn PL, Shah A, Tesh LD, Quidley AM, et al. Management of Viral Central Nervous System Infections: a Primer for Clinicians. J Cent Nerv Syst Dis. 2017; 9: 1-12.
12. Halperin JJ. Diagnosis and management of acute encephalitis. Neurol Clin Pract. 2014; 4(3): 206–215.
13. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzelé R, Crabol Y, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. Med Mal Infect. 2017; 47(3): 221-235.
14. Munjal S, Ferrando SJ, Freyberg Z. Neuropsychiatric aspects of infectious diseases: an update. Crit Care Clin. 2017; 33(3): 681-712.
15. Roos KL. Encephalitis. Neurol Clin. 1999; 17(4): 813-33.
16. Lopes N, Nozawa C, Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2014; 5(3): 55-64.
17. Gnann Jr JW, Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: an update. Curr Infect Dis Rep. 2017; 19(13): 13.

18. Rabinstein AA. Herpes Virus Encephalitis in Adults. *Neurol Clin.* 2017; 35(4): 695-705.
19. Hammami S, Hassine TB, Conte A, Amdouni J, Massis F, et al. West Nile disease in Tunisia: an overview of 60 years. *Veterinaria Italiana.* 2017; 53 (3): 225-234.
20. Chiu Cy, Coffey LL, Murkey J, Symmes K, Sample HA, et al. Diagnosis of Fatal Human Case of St. Louis Encephalitis Virus Infection by Metagenomic Sequencing, California, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017 Oct; 23(10):1964-1968.
21. St. Louis Encephalitis Virus Infection by Metagenomic Sequencing, California, 2016. *Emerg infect dis.* 2017; 23(10): 1694-1698.

# TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATEÇÃO COM HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

## *TREATMENT OF THE ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: A LITERATURE REVIEW*

---

*Mariana Lima Barboza<sup>1</sup>; Simone Rodrigues<sup>2</sup>*

---

Palavras-chave: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; Metilfenidato; Psicoterapia.

Keywords: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Methylphenidate; Psychotherapy.

### RESUMO

**Introdução:** O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma síndrome, geralmente manifestada na infância, causada por alterações neuronais no córtex pré-frontal do cérebro que levam a um padrão persistente de desatenção e hiperatividade-impulsividade. Como seus sintomas interferem negativamente no desenvolvimento dos seus portadores o adequado diagnóstico para o devido tratamento é fundamental para minimizar as consequências da doença. **Objetivo:** Analisar os atuais parâmetros no tratamento e no diagnóstico da doença levando em consideração as individualidades cognitivas e comportamentais de cada paciente. **Metodologia:** Foi feita uma revisão bibliográfica usando as seguintes plataformas COCHRANE, PUBMED, SCIELO, LILACS nas quais foram selecionados 12 artigos. Além de 3 livros e o DSM-5. **Resultados:** Atualmente o diagnóstico preconizado pela DSM é feito através de um questionário que analisa o comportamento da criança em diferente ambientes e situações. Embora seja o método mais aceitável atualmente, o diagnóstico da doença é bastante complexo. Os aspectos do transtorno não são exclusivos, podendo existir em outras afecções psiquiátricas, como também fazer parte, mesmo que em diferentes graus, da natureza humana. Além do mais, os aspectos analisados são subjetivos e estão sujeitos a adequações sociais e culturais. No entanto, quando adequadamente indicada a terapia medicamentosa com psicoestimulantes aliada a terapia comportamental é capaz de melhorar a atenção e a concentração, otimizando as habilidades cognitivas do paciente. **Conclusão:** Mesmo diante da dificuldade de diagnóstico

o tratamento adequado, principalmente no que se trata da terapia combina (farmacológica e psicoterapia), traz inúmeros benéficos aos pacientes.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a syndrome usually manifested in childhood. It's caused by neuronal changes in the prefrontal cortex of the brain that lead to a persistent pattern of inattention and hyperactivity-impulsivity. Their symptoms interfere negatively in the development of patients so the adequate diagnosis and treatment are fundamental to minimize the consequences of the disease. **Objective:** Analyze the current parameters in the treatment and diagnosis of the disease taking into consideration the cognitive and behavioral individualities of each patient. **Methodology:** A bibliographic review was done using COCHRANE, PUBMED, SCIELO, LILACS researches platforms. Which 12 articles were selected. In addition to 3 books and the DSM-5. **Results:** Nowadays the diagnosis proposed by the DSM is made through a questionnaire that analyzes the behavior of the child in different environments and situations. Although the method is most acceptable today, the diagnosis of the disease is quite complex. The aspects of the disorder are not exclusive, and may exist in other psychiatric affections as well as being part of human being nature. Moreover, the analyzed aspects are subjective and are subject to social and cultural adjustments. However, when properly indicated the drug therapy with psychostimulants allied to behavioral therapy is able to improve the attention and concentration, optimized the cognitive abilities of the patient. **Conclusion:** Even in the face of the difficulty of diagnosis the adequate treatment, especially in what concerns the combination therapy (pharmacological and psychotherapy), brings innumerable benefits to the patients.

## **INTRODUÇÃO**

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade é caracterizado por um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, considerando que esse padrão interfira no funcionamento ou no desenvolvimento do indivíduo.<sup>1,2</sup> Por ser o transtorno psiquiátrico mais diagnosticado em crianças é considerado sempre um diagnóstico possível quando o especialista encontra-se diante de um quadro onde o comportamento da criança é discrepante daquele esperado para sua faixa etária.<sup>3</sup>

O diagnóstico, na maioria das vezes é feito na infância, na fase escolar onde os sintomas impedem que a criança tenha um desempenho satisfatório na escola.<sup>1</sup> É dado quando o paciente apresenta no mínimo 6 sintomas, em uma lista de 9 sintomas característicos de desatenção, e no mínimo 6 sintomas, em uma lista de 9 sintomas característicos de hiperatividade/impulsividade. Os sintomas devem persistir por pelo menos 6 meses. Devem interferir na vida social, acadêmica ou profissional. Devem estar presentes em 2 ou mais ambientes e não ocorrerem durante a vigência ou serem explicados por algum transtorno psicótico. Além disso, alguns sintomas devem estar presentes antes dos 12 anos de idade.<sup>2</sup>

Em relação ao tratamento preconizado, a literatura revela bons resultados com a terapia medicamentosa que pode ser associada a psicoterapia.<sup>4</sup> Na terapia medicamentosa o padrão ouro são os psicoestimulantes, sendo o metilfenidato o mais prescrito.<sup>3</sup> Sua prescrição cresceu consideravelmente nos últimos anos. Isso se deve ao fato do medicamento ser apresentado como seguro, eficiente e com poucos efeitos colaterais.<sup>4</sup>

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primário**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os atuais parâmetros no tratamento do TDAH, levando em consideração as individualidades cognitivas de cada paciente, bem como as expectativas sociais estabelecidas atualmente no comportamento das crianças.

### **Objetivos Secundários**

Analisar os argumentos que respaldam o uso da terapia medicamentosa para a doença.

Apresentar as controvérsias dos atuais métodos de diagnóstico do TDAH.

Revisar sobre a eficácia da terapia comportamental em crianças diagnosticadas com TDAH.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho de conclusão de curso trata-se de uma revisão bibliográfica que foi realizada através da busca de artigos indexados em

plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Para esse fim, foram utilizadas as seguintes plataformas: COCHRANE, PUBMED, SCIELO e LILACS. Os 12 artigos escolhidos foram selecionados no período de 2005 a 2017, publicados em inglês, espanhol ou português utilizando os seguintes descritores: TDAH, metilfenidato e psicoterapia no TDAH. Além dos artigos foram selecionados 3 livros e o DSM-V e feita a revisão bibliográfica das publicações

## **RESULTADOS**

### **Histórico da doença**

O pioneirismo na descrição do quadro hoje entendido como TDAH foi do pediatra inglês George Frederic Still, em 1902, sendo o primeiro a entender como condição médica o que até então era tratado como mal comportamento. Still estudou crianças ditas indisciplinadas, agressivas, desatentas e sem a capacidade de obedecer a regras mesmo sendo educadas em ambientes familiares ditos satisfatórios. Como entre essas crianças era comum o histórico familiar de desordem psiquiátricas e de comportamento similar em seus familiares, Still criou um conceito de “defeito de controle moral” que seria herdado geneticamente.<sup>5</sup>

Em 1962, em Londres, em um simpósio promovido pela Spastic Society, a ideia de disfunção cerebral mínima (DCM) começou a ser utilizada, devido a impossibilidade de se identificar uma lesão cerebral específica que pudesse causar o transtorno. Por definição o termo DCM englobava crianças com inteligência na média, ou a cima da media, que apresentavam distúrbios de aprendizado. As crianças também deveriam apresentar desvios no funcionamento do sistema nervoso central manifestados através da memória, linguagem, percepção, atenção e função motora. Tais alterações poderiam ser resultado de fatores genéticos, bioquímicos ou traumas sofridos desde o nascimento. A possibilidade de se atribuir o mal desempenho escolar e o mal comportamento das crianças a uma disfunção cerebral mínima se adequou a sociedade da época que se sentiu livre da culpa pelo fracasso acadêmico e pela indisciplina dos seus filhos. Nesse contexto, a DCM acabou ganhando espaço entre leigos e profissionais da época.<sup>5</sup>

Por ser considerada uma definição muito ampla, que enquadrava clinicamente muito diversas, o conceito de DCM foi aos poucos sendo substituído por outros. A ideia de se diferenciar distúrbios de linguagem e aprendizado dos que

predominavam a hiperatividade ganhou força. Então, em 1957 Loufer, Denhoff e Salomons propuseram a categoria de “Síndrome do Impulso Hipercinético” defendendo a ideia de que haveria um problema de filtragem dos estímulos que chegavam ao tálamo no cérebro das crianças acometidas. Essa foi a primeira tentativa de responsabilizar uma área cerebral específica pelo transtorno.<sup>5</sup>

Em 1960, Estela Chees, psiquiatra especialista em crianças, considerou a hipótese de não haver dano cerebral. Considerado a possibilidade de uma “hiperatividade neurológica fisiológica” surge o conceito da “Síndrome da Criança Hipercinética”. Essa nova concepção teve tanto respaldo na comunidade científica que a categoria Reação Hipercinética da Infância, foi incluída na segunda edição do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-II) da Associação Psiquiátrica América (APA), em 1968.<sup>5</sup>

Apesar de vários pesquisadores defenderem uma causalidade biológica para o transtorno, a ascendência da psicanálise entendia a síndrome como uma junção de fatores ambientais e psicológicos, defendendo que sua causa deveria estar relacionada a situação vividas pela criança durante seu desenvolvimento. Já na DSM-III, a entidade foi denominada de “Distúrbio de Déficit de Atenção” que se dividia em distúrbio com ou sem hiperatividade. O destaque que foi dado a atenção foi importante na distinção desse transtorno de outros que também poderiam cursar com um comportamento hiperativo, como o autismo e transtorno de ansiedade. Além de, incluir crianças apenas com dificuldade de concentração no quadro. Em 1987, após críticas ao enfoque dado a atenção, a hiperatividade volta a ter relevância na revisão da DSM-III, ganhando sua atual definição: Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH).

Mais tarde, em 1994, o DSM IV dividiu o transtorno em 3 subtipos: desatento, hiperativo-impulsivo, e o tipo combinado. No entanto, a Organização Mundial de Saúde com a Classificação internacional das Doenças (CID) manteve o destaque para a hiperatividade. A CID-9 denominava o transtorno de “Síndrome Hipercinética da Infância” a CID-10 de 1992 de “Transtorno Hipercinético” preferindo a não utilização do termo “Déficit de Atenção”.

### **Definição atual da doença**

A principal característica do TDAH é um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade sendo que esse padrão precisa interferir no funcionamento ou no desenvolvimento do indivíduo.<sup>2</sup> A atenção é responsável por direcionar a consciência para um estímulo específico. Sem essa capacidade de seleção a mente seria invadida por uma quantidade tão grande de informações que qualquer atividade psíquica se tornaria impraticável. Portanto, é a atenção que permite a concentração em um determinado objeto. Sem atenção a sensopercepção e a memória, seja para aprendizado ou para evocação de situações anteriores, estariam prejudicadas. O que acontece no TDAH é um estado de hipotenuidade (baixa capacidade de concentração) e hiper mobilidade (facilidade de desviar a atenção de um objeto para outro) da atenção, caracterizando a labilidade da atenção. Ou seja, o indivíduo não é capaz de manter sua atenção em um determinado estímulo por algum tempo.<sup>6</sup>

Evidências sugerem que o transtorno pode ser resultado de produção insuficiente de dopamina e norepinefrina no córtex pré-frontal o que acabaria resultando em comportamentos sociais ditos inadequados como desatenção, hiperatividade e impulsividade.<sup>3</sup> A síndrome ocorre em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos na maioria das populações. É mais frequente no sexo masculino na proporção 2:1 entre crianças e 1,6:1 entre adultos.<sup>2</sup> É o transtorno comportamental mais diagnosticado na infância, por isso a exigência de que alguns sintomas se iniciem antes dos 12 anos e por persistir muitas vezes na adolescência e na vida adulta é considerado uma doença crônica.<sup>3, 7</sup>

### **Diagnóstico segundo o DSM-5**

Segundo o DSM-5, o TDAH é um tipo de transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por um padrão de desatenção e/ou hiperatividade – impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, caracterizado por desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade (A)

- 1) Desatenção: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e têm diretamente impacto negativo nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou dificuldade para compreender tarefas ou

instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.

a. Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (p. ex., negligencia ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).

b. Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (p. ex., dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).

c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente (p. ex., parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).

d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (p. ex., começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).

e. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (p. ex., dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mau gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).

f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado (p. ex., trabalhos escolares ou lições de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos).

g. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular)

h. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados).

i. Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas (p. ex., realizar tarefas, obrigações; para adolescentes mais velhos e adultos, retornar ligações, pagar contas, manter horários agendados). 60 Transtornos do Neurodesenvolvimento

2. Hiperatividade e impulsividade: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o

nível do desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou dificuldade para compreender tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.

a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.

b. Frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (p. ex., sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).

c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado. (Nota: Em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude.)

d. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.

e. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado” (p. ex., não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).

f. Frequentemente fala demais.

g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (p. ex., termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).

h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (p. ex., aguardar em uma fila).

i. Frequentemente interrompe ou se intromete (p. ex., mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.

C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão

presentes em dois ou mais ambientes (p. ex., em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).

D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional ou de que reduzem sua qualidade.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno da personalidade, intoxicação ou abstinência de substância).

Determinar o subtipo:

Apresentação combinada: Se tanto o Critério A1 (desatenção) quanto o critério A2 (hiperatividade-impulsividade) são preenchidos nos últimos 6 meses.

Apresentação predominantemente desatenta: Se o Critério A1 (desatenção) é preenchido, mas o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) não é preenchido nos últimos 6 meses.

Apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva: Se o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) é preenchido, e o Critério A1 (desatenção) não é preenchido nos últimos 6 meses.

### **Tratamento medicamentoso com metilfenidato**

O Metilfenidato é um fármaco estimulante leve do sistema nervoso central indicado como primeira escolha no tratamento do TDAH. Sendo o medicamento, em linha gerais, universalmente prescrito para o transtorno sendo considerado padrão-ouro para o seu tratamento.<sup>8</sup> O metilfenidato é um inibidor da receptação da dopamina e da noradrenalina. Através da Inibição os receptores DAT e NET bloqueiam a captura das catecolaminas pelas terminações das células nervosas pré-sinápticas; mantendo-as por mais tempo no espaço sináptico. Assim tanto a noradrenalina quanto a dopamina permanecem ativas por mais tempo, aumentando suas concentrações na sinapses neuronais.<sup>9</sup>

O Ministério da Saúde classifica a droga como substância psicotrópica entorpecente, substância que pode causar dependência física ou psíquica. Sua prescrição é passível de notificação e de receituário tipo A. Mesmo sendo classificado como entorpecente, o que implica em um rígido controle de sua comercialização, o metilfenidato é o psicoestimulante sintético mais vendido

no mundo.<sup>10</sup>

Dentre os principais efeitos colaterais da droga estão insônia, redução do apetite ou até mesmo anorexia, cefaleia e dor abdominal. Frequentemente observam-se ansiedade, irritabilidade, labilidade emocional, alterações de humor e psicose. Doenças cardiovasculares, alterações no crescimento e a dependência física e psíquica são descrito como efeitos colaterais a longo prazo.<sup>11</sup>

### **A eficácia da terapia medicamentosa**

Os psicoestimulantes são o tratamento de primeira linha recomendado para o TDAH por provocarem aumento nos índices de norepinefrina e dopamina no córtex pré-frontal. O metilfenidato é o mais prescrito e diversos estudos evidenciam que seu uso melhora os sintomas do TDAH.<sup>3</sup> Várias publicações na literatura avaliaram os efeitos das drogas sobre os resultados acadêmicos em crianças.<sup>12</sup>

Prasad et al (2012) analisou diversas publicações relacionadas a estudos feitos sobre o tratamento medicamentoso em criança. Os trabalhos analisaram a produtividade e a execução de tarefas em sala de aula, em um ambiente controlado, onde seria possível analisar os resultados através de atividades compatíveis a idade e ao desenvolvimento das crianças. Estudos afirmaram que crianças com TDAH estão suscetíveis a menor desempenho acadêmico como também a conseqüentes prejuízo que poderiam se manifestar posteriormente na vida adulta dessas crianças. Outras pesquisas avaliaram o resultado do tratamento medicamentoso nas crianças portadoras de TDAH, concluindo que este melhora a motivação, atenção e concentração. Mesmo com pouca evidência de melhora do desempenho acadêmico, a terapia medicamentosa atuou positivamente na melhora da atenção e do comportamento em sala de aula.<sup>12</sup>

Ainda na análise de suas revisões bibliográficas sobre o uso do metilfenidato na produtividade e na execução de tarefas, apenas um estudo não evidenciou o aumento do rendimento nessas áreas. Uma análise comparativa com metilfenidato de baixa dosagem e o placebo mostrou um aumento de 9,72% em relação a rendimento e produtividade escolar. Já no uso do de altas dosagens o rendimento chegou a ser 14,04% maior em comparação ao placebo. Além de também demonstrarem que o comportamento e a

atenção crescem proporcionalmente ao aumento da dose de metilfenidato.<sup>12</sup>

Dentre 30 estudos analisados, medindo a produtividade e a precisão na execução de trabalhos, 14 mostraram aumento significativo do rendimento em relação a crianças em uso de placebo de 11,76% para doses baixas e 14,40% para doses altas do medicamento. E apenas 8 estudos não demonstraram melhora do desempenho em relação ao uso do placebo.<sup>12</sup>

#### **4.6 Dificuldades e controvérsias no diagnóstico do TDAH**

Não somente o tratamento como também o diagnóstico do TDAH é complexo. Tanto pelo duplo aspecto da doença (desatenção e hiperatividade) como também pela prevalência de outras desordens psiquiátricas associadas. Essas questões podem dificultar o diagnóstico e tornar o tratamento inadequado e ineficiente. No transtorno invasivo do desenvolvimento (TID), por exemplo os sintomas de desatenção, impulsividade e hiperatividade ocorrem de maneira semelhante ao identificados no TDAH. Outro ponto são os déficits cognitivos globais. Em mais da metade dos pacientes portadores de retardo mental é comum o transtorno de controle do impulso, de ansiedade, do humor e até mesmo, o próprio TDAH. Isso ocorre mesmo que a maioria das crianças com TDAH apresentem inteligência na média ou até mesmo acima da média.<sup>13</sup>

Em relação aos transtornos do aprendizado, que também representam um fator de risco para o mal rendimento escolar, acredita-se que possam ser encontrados em cerca de 25% das crianças com TDAH, piorado ainda mais o desenvolvimentos desses alunos. Dessa forma tratar o TDAH pode levar a melhora do armazenamento do que foi aprendido e a habilidade de priorizar estímulos relevantes.<sup>13</sup>

Diversas patologias manifestam-se com o quadro de desatenção, de desconcentração e de impulsividade/hiperatividade, O diagnóstico diferencial entre outros transtornos que também se apoiam nesses aspectos acaba se tornando complexo devido aos atuais sistemas classificatórios em psiquiatria infantil.<sup>2,14</sup> Ou seja, os parâmetros para diagnóstico do TDAH tornam-se confusos quando outras patologias psiquiátricas são consideradas.<sup>14</sup>

O diagnóstico de TDAH é controverso por que os sintomas que o

definem fazem parte da natureza humana em maior ou menor grau. Para os neuropsiquiatras a diferenciação do aspecto patológico na desatenção e na hiperatividade da normalidade não são qualitativos e sim quantitativos “Para que o diagnóstico seja definido, seus sintomas devem ser quantitativamente anormais.” Dificultando a distinção do que é tido como anormal ou normal.<sup>14</sup>

Os indivíduos portadores de TDAH seriam apenas mais imaturos na capacidade de manter a atenção e o controle de suas ações quando comparados a indivíduos na mesma faixa etária, estando na verdade apenas um pouco atrasado na sua capacidade de executar tarefas. Como a compreensão de maturidade é muito subjetiva não é possível estabelecer conceitos gerais de comportamento que se apliquem a todas as sociedades.<sup>14</sup>

Outros estudos criticam o distúrbio quanto a abrangência de sintomas aleatórios. Considerando sua definição um amontoado de sintomas que não se encaixam em uma descrição médica clara e objetiva. Considerando que o diagnóstico é baseado em comparações sem objetividade científica com o que é dito normal. Dessa forma a linha que separaria o normal do anormal seria tão tênue que não poderia ser definida.<sup>14</sup>

Não existe nenhum exame neurológico ou teste específico no diagnóstico preciso do TDAH, portando este ainda é feito através de história clínica, teste psicológico e análise do desempenho acadêmico através de relatos de pais e educadores. A diferença entre indivíduos desatentos e hiperativos dentro do normal e dos ditos portadores de TDAH acabaria se sujeitando a perspectivas sociais e morais.<sup>14</sup>

Na maioria das atuais classificações as diferenças culturais entre as populações são ignoradas. Tal fato é demonstrado quando observamos o diagnóstico do transtorno em diferentes regiões do mundo e a discrepância entre dados estáticos em diferentes localidades. Ou seja, a ideia de uma definição homogênea para todo planeta é de difícil concepção.<sup>5,14</sup>

## **Psicoterapia**

Atualmente a Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) é tida como a melhor modalidade de psicoterapia para o tratamento do TDAH, se apoiando no fato de que o transtorno seria causado por um quadro de deficiência de estratégias cognitivas.<sup>15</sup> A análise comportamental demonstra que alterações em variáveis ambientais são capazes de promover alterações

significativas nos quadros de desatenção e hiperatividade/impulsividade. Além do que a terapia traria consciência do seu problema ao paciente, ensinando-o a trabalhar melhor seu quadro.<sup>16</sup> Mesmo que o transtorno apresente bases biológicas, variáveis cognitivas e comportamentais podem alterar os sintomas. Sendo assim, a terapia pode auxiliar o portador do transtorno a redirecionar sua atenção, modificando o comportamento e melhorando o desenvolvimento de habilidades.<sup>15,16</sup>

Foi observado em crianças em tratamento com a psicoterapia melhora do rendimento escolar, da organização e da atenção. Além disso, observou-se também redução no sintomas de hiperatividade e impulsividade com diminuição da atividade motora excessiva, melhorando as relações sociais. Dessa maneira, a psicoterapia apresenta resultados comprovados na melhora dos sintomas do TDAH trazendo mais qualidade de vida e maior aceitação dessas crianças em sociedade. A psicoterapia vem a se somar a terapia medicamentosa. Considerando que dentre as possibilidades de tratamento empregados para TDAH temos o farmacológico, a terapia comportamental e a combinação desses dois métodos formando a terapia combinada, a última alternativa é considerada o tratamento mais eficaz, e que até então trouxe maiores benefícios para os pacientes.<sup>16</sup>

## **CONCLUSÃO**

Ao término desse trabalho conclui-se que sendo o TDAH é a um transtorno que afeta diretamente a capacidade de interação social e de aprendizado portanto, seu diagnóstico e tratamento adequados é fundamental para o desenvolvimento infantil e para melhoria das relações sociais e profissionais na vida adulta. Entretanto, um diagnóstico inadequado dificultaria o tratamento ou o tornaria inapropriado e conseqüentemente ineficiente.

Em relação ao diagnóstico a literatura evidencia que o atual método de diagnóstico para a doença se mostra muito eficiente. No entanto, os sintomas descritos para o transtorno ainda são considerados por muitos estudiosos aleatórios. Os sintomas não são considerados patognomônicos podendo estar presentes em indivíduos que não apresentam o transtorno, como também em diversas outras patologias psiquiátricas que podem ter seu diagnóstico baseado na desatenção ou na hiperatividade/impulsividade. Além disso, as questões discutidas para o diagnóstico da doença estão sujeitas a variações

sociais, culturais e temporais entre as populações sendo consideradas subjetivas.

Na terapia medicamentosa o metilfenidato é o atual padrão ouro para o tratamento, a literatura atual confirma sua eficiência com significativa melhora em questões como motivação, atenção, concentração, capacidade de executar tarefas e rendimento escolar. O fármaco mostrou-se uma droga segura com poucos efeitos colaterais principalmente em relação aos benefícios que ela traz.

A terapia comportamental por sua vez também traz excelentes resultado na redução de sintomas de desatenção e atividade motora excessiva, trazendo melhora do quadro. Outro aspecto positivo da terapia é o de ensinar o próprio paciente a entender a se relacionar melhor com aspectos da sua doença. Podemos concluir, dessa forma, que a terapia combinada soma o efeito benéficos da terapia medicamentosa aos da psicoterapia sendo o melhor tratamento atualmente descrito para o transtorno.

## REFERÊNCIAS

1. Pereira HS, Araújo APQC, Mattos P. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): aspectos relacionados à comorbidade com distúrbios da atividade motora. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant. 2005; 5 (4): 391-402
2. Manual diagnóstico e estatístico de transtorno mentais: DSM-V/ American Psychiatric Association – 5ª ed.- Artmed, 2014
3. Punja S, Zorzela L, Hartling L, Urichuk L, Vohra S. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. BMJ Open 2013 15;3(3)
4. Peixoto LB, Rodrigues MMP. Diagnóstico e tratamento de TDAH em escolares, segundo profissionais da saúde mental. Aletheia 2008. 28: 91-103
5. Lima RC, Somo todos desatentos? O TDA/H e a construção de bioidentidade. 1ªed. Relume dumarã; 2005: 61-93
6. Cheniaux E, Manual de Psicopatologia. 5 ed. Guanabara Koogan; 2015:45-53
7. Shirakawa DM, Tejada SN, Marinho CAF. Questões atuais no uso indiscriminado do metilfenidato. Omnia Saúde 2012, 9 (1):46-53
8. Schachter HM<sup>1</sup>, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. CMAJ. 2001;165(11):1475-88
9. Rang HP, Dale MM, Ritter JM; et al. Rang e Dale Farmacologia. 7ªed. Rio de Janeiro Elsevier, 2012.
10. Brant LC, Carvalho TRF. Metilfenidato: medicamento gadget da contemporaneidade. Interface comunicação saúde e educação 2012. 42(16) :

11. Martins FAG, Ladislau AJ, Vilchez MK, Fiamoncini GM, Ferreira MAN, Karpinski DM, et al. Metilfenidato em Crianças no Brasil: Análise Crítica de Publicações Científicas de 2004 a 2014. *Rev Neurocienc* 2015;23(2):190-204
12. Prasad V, Brogan E, Mulvaney C, Grainge M, Stanton W, Sayal K. How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22 (4):203-16
13. Machado FSN, Caetano SC, Hounie AG, Scivoletto S, Muszkat M, Gattás IG et al. Uso de metilfenidato em crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Revista Saúde Pública* 2015;49:32
14. Dorneles BV, Corso LV, Costa AC, Pisacco NMT, Speraficio YLS, Rohde LAP. Impacto do DSM-5 no diagnóstico de transtornos de aprendizagem em crianças e adolescentes com TDAH: um estudo de prevalência. *Psicologia Reflexão e Crítica*. 2014
15. Monteiro BC. TDAH: Proposta de tratamento clínico para crianças e adolescentes através da terapia cognitivo-comportamental. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano* 2014 Maio; 2(1): 101-108.
16. Santos LF, Vasconcelos LA, Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças: uma revisão interdisciplinar. 2010, 26(4): 717-724

# INFECÇÃO CONGÊNITA PELO CITOMEGALOVÍRUS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

## CONGENITAL INFECTION BY CYTOMEGALOVIRUS: A LITERATURE REVIEW

---

*Simon Araújo Soares<sup>1</sup>; Simone Rodrigues<sup>2</sup>.*

---

Descritores: Citomegalovírus, Transmissão vertical de doença Infecciosa, Transmissão Perinatal.

Keywords: Cytomegalovirus, Infectious Disease Transmission Vertical, Perinatal Transmission

### RESUMO

**Introdução:** O citomegalovírus (CMV) é um vírus da classe  $\beta$ -Herpesvírus humano que afeta todo o mundo. A infecção pode ocorrer através do contato com saliva, sêmen, leite materno, urina, transmissão vertical e transplante de órgãos. A infecção congênita é uma forma bastante comum e umas das principais sequelas são alterações neurológicas, onde nem sempre o feto é atingido, e quase sempre com perda auditiva. O risco de infectividade é maior no primeiro trimestre de gravidez e os testes de IgM, IgG e avidéz de IgG representam os principais testes para diagnóstico da doença em conjunto com exames de imagem. A principal linha de tratamento atualmente é o Ganciclovir, além que grandes avanços estão sendo feitos para compreensão da patogênese e da história natural da infecção, sendo que a prevenção continua sendo a principal forma de evitar a contaminação. **Objetivo:** A intenção desse estudo é a partir da revisão bibliográfica, conhecer os principais fatores de risco e prevenção da infecção pelo citomegalovírus. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa na base de dados BVS e PubMed com artigos em inglês e português, além de busca das diretrizes da sociedade Brasileira de Pediatria como também protocolos do Ministério da Saúde. **Conclusão:** Apesar da infecção congênita pelo citomegalovírus ser uma patologia grave, poucos profissionais da saúde dá a devida importância. Embora exista um aporte tecnológico com exames para o diagnóstico precoce e antirretrovirais para tratamento da doença, a higiene pessoal continua sendo considerada a maior arma de prevenção.

## ABSTRACT

**Background:** Cytomegalovirus (CMV) is a virus of the human  $\beta$ -Herpesvirus class that affects the whole world. Infection can occur through contact with saliva, semen, breast milk, urine, vertical transmission, and organ transplantation. Congenital infection is a very common form and one of the main sequelae are neurological alterations, where the fetus is not always reached, and almost always with hearing loss. The risk of infectivity is highest in the first trimester of pregnancy and the IgG, IgG and avidity IgG tests represent the main diagnostic tests for the disease in conjunction with imaging tests. Ganciclovir is currently the main treatment line, and great advances are being made to understand the pathogenesis and natural history of the infection, and prevention is still the main way to avoid contamination. **Aims:** The purpose of this study is to review the literature, to know the main risk factors and prevention of cytomegalovirus and to avoid congenital infection during pregnancy, in order to guarantee a quality of life for the concept. **Methods:** a survey was carried out on the BVS and PubMed database with articles in English and Portuguese, as well as guidelines of the Brazilian Society of Pediatrics as well as protocols of the Ministério da Saúde. **Conclusion:** the review shows that, despite congenital cytomegalovirus infection, severe pathology few health professionals give due importance. And even with antiretroviral and early diagnosis through exams, personal hygiene is considered the greatest weapon of prevention against the disease.

## INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV) está classificado na família dos Herpesviridae e infecta a maior parte dos seres humanos ao longo da vida. O vírus foi isolado e classificado por três diferentes investigadores.<sup>1</sup> Desde então o CMV é a causa mais comum de infecção viral congênita, levando a perda auditiva de causas não genéticas e sequelas neurológicas em recém-nascido.<sup>1,2</sup>

A infecção congênita por CMV pode ocorrer de forma sintomática e assintomática, sendo que a forma sintomática em recém-nascidos é caracterizada por um prognóstico ruim pelo maior risco de sequelas neurológicas.<sup>1</sup> A doença causada pelo CMV tem sido reconhecida como uma causa importante de morbidade mortalidade, principalmente em paciente imunodeprimidos e em transplantados. É importante reconhecer a clínica da doença causada pelo CMV em crianças para ser tratado o quanto antes e evitar

maiores complicações futuras.<sup>2,3,5</sup>

Na infecção congênita é comumente observada sequelas no neurodesenvolvimento, principalmente a perda auditiva, sendo a principal causa da perda auditiva não hereditária. As consequências da infecção pelo CMV são pouco conhecidas pela maioria da população se comparada com outras condições que alteram o desenvolvimento do feto. Pode-se se dar como exemplo: a espinha bífida, síndrome fetal alcoólica e a síndrome de Down. Essa falta de conhecimento se torna um problema, devido ao fato que o único meio de se prevenir da infecção seria os hábitos pessoais de higiene tais como lavar as mãos e evitar as fontes de infecções do vírus.<sup>6</sup>

## **OBJETIVOS**

Sumarizar o conhecimento sobre a epidemiologia, patogênese, diagnóstico, tratamento e o prognóstico da infecção congênita por CMV. Relacionando com o que se tem de mais atual sobre estratégias de prevenção e tratamento, incluindo vacinas e triagem clínicas. E por fim, mostrar a importância do diagnóstico precoce para evitar complicações futuras.

## **METODOLOGIA**

Realizado revisão bibliográfica com busca na base de dados indexados na plataforma BVS e PubMed, onde foram utilizadas as palavras chaves: Cytomegalovirus, Infectious Disease Transmission Vertical, Perinatal Transmission. Foram encontrados cerca de 82.133 artigos na plataforma BVS e 64.837 na plataforma Pubmed. Foram filtrados os artigos dos últimos 20 anos priorizando os artigos dos últimos sete anos e selecionado o filtro “humans”. Desta maneira foram selecionados 46 artigos de acordo com a necessidade da revisão. Incluídos também, guidelines da Sociedade Brasileira de Pediatria e do Ministério da Saúde além de trabalhos com graus de evidências A e B.

## **DISCUSSÃO**

O CMV é um causador de várias síndromes na pediatria, sendo uma infecção comum e atinge boa parte da população enquanto a doença associada é mais difícil de encontrar. Na infecção congênita podem ser observadas sequelas no neurodesenvolvimento, perda auditiva, hepatoesplenomegalia, alterações das enzimas hepáticas e muito raramente microcefalia e coriorretinite. As consequências da infecção pelo CMV são pouco conhecidas, mas devem ser

distinguidas o mais rápido para evitar a progressão da doença. <sup>5,6,7</sup>

## **Epidemiologia**

Os dados epidemiológicos são bem divergentes no mundo sendo que a infecção pelo CMV é mais comum em lugares mais subdesenvolvidos. Pessoas com maiores níveis econômicas apresentam maior suscetibilidade à infecção por apresentar menor imunidade ao vírus, enquanto os de menores poder aquisitivo apresentam maior imunidade. Mesmo assim, os lugares com maiores níveis de soro prevalentes apresentam maiores índices de infecção congênita. Países da América do sul, Ásia e África apresentam a maior quantidade de soro positividade enquanto países do oeste Europeu e Estados Unidos possuem os menores índices de soro conversão. Os fatos responsáveis por fatores geográficos e variação sorológica referente à raça não são bem entendidos. Apesar de haver variações entre as taxas de soro prevalência em populações de diversos países, estas não estão relacionadas à distribuição geográficas, mas ao nível sócio econômico. <sup>7, 8, 9,10</sup>

Entre o ano de 1978 a 2011 foi realizada uma revisão epidemiológica, por Lanzieri, *et al* (2014)<sup>11</sup>, onde a taxa de infecção congênita pelo CMV estava em 0,2% e 3,2% enquanto em países desenvolvidos está entre 0,6% e 6,1%.<sup>12,13,14</sup> Um amplo estudo Realizado em Portugal, sobre a frequência de anticorpos anti-HCMV, mostrou que a frequência de anticorpo HCMV (cerca de 2.143 amostras) mostrou que cerca de 77% já seriam soropositivo; Já outro estudo sobre prevalência de anticorpos anti-HCMV, demonstrou que a prevalência pela infecção inicia na infância é aumenta de acordo ao passar dos anos tendo o maior número de anticorpo aos 25 anos.<sup>15,16</sup>

A maioria dos dados sobre a prevalência do CMV no Brasil tem se baseado em estudos por pesquisadores da região sudeste. Alguns trabalhos mostram que a idade média de aquisição do vírus pode estar compreendida entre cinco meses e 18 anos e que as mulheres durante a gravidez são as mais suscetíveis a primeira infecção.<sup>17</sup> Numa ampla análise realizada com 1.045 amostras de doadores de sangue do Estado de Santa Catarina, mostrou que a prevalência de anticorpos IgG para o CMV foi de 96,45% e de 2,3% para anticorpos IgM, o que indica infecção aguda.<sup>18</sup> Em outro estudo, Serra, *et al* (2009),<sup>19</sup> coletaram 4.620 amostras de grávidas de São Paulo, Rio de Janeiro e de outros estados brasileiros, sendo investigado IgG e IgM anti-CMV. O índice

de soro prevalência variou entre 50% e 100% nos diferentes estados. Os estados do Rio de Janeiro e São Paulo representavam cerca de 1.400 e 1.500 amostras respectivamente, desta forma o trabalho não poderia representar o Brasil como um todo. No Rio de Janeiro a soro prevalência foi de 78,7% enquanto em São Paulo foi de 84,8%.<sup>15,17</sup>

### **Patogênese**

O CMV é constituído por uma fita dupla de DNA, sendo que o genoma do vírus é formado por diferente isômero. E estruturalmente dividido em três regiões: Capsídeo, tegumento e envelope. A infecção congênita pode ser devido à infecção primária da mãe como também pela recidiva. Alguns estudos relatam que a transmissão intrauterina do CMV é irrisória e os mecanismos envolvidos não são claramente conhecidos.<sup>20</sup> A existência do CMV concomitantemente com o hospedeiro são facilitados por algumas estratégias desenvolvidas pelo vírus. Podem-se citar três mecanismos basicamente: estabelecimento de um estado de latência da infecção, replicação em tecidos específicos com uma vigilância imunológica menos intensa, comprometimento do mecanismo de defesa.<sup>20,21</sup>

A transmissão viral no período de gestação pode ocorrer normalmente de maneira assintomática, sendo que a viremia da gestante é um fator importante para disseminação por via transplacentária. Ainda não está totalmente esclarecido se o vírus ultrapassa a barreira transplacentária no interior dos leucócitos ou livre no plasma. Vale ressaltar que alguns estudos relatam que idade gestacional parece ter pouca influência na frequência da infecção fetal.

Ocorre uma elevada excreção cervical do vírus durante o terceiro trimestre de gravidez. O CMV também pode infectar o neonato durante o trabalho de parto devido ao contato com secreções ou pelo leite materno. A infecção perinatal normalmente pode ser diagnosticada em neonatos que não apresentam evidências de infecção ao nascimento, mas se tornaram viúricos. A infecção intrauterina ou congênita ocorre numa faixa de 0,5%-2,2% no total de todos nascidos vivos.<sup>3</sup> Outros fatores que estão relacionadas com a infecção por CMV são as transfusões sanguíneas e os transplantes de órgãos.<sup>22,23</sup>

### **Apresentação Clínica**

Cerca de 40 mil crianças nascem com infecção congênita e aproximadamente 10 a 15% apresentam anormalidades clínicas. A infecção envolve múltiplos órgãos e sistemas e tem uma predileção pelo sistema nervoso

e tecido reticulo endotelial. As apresentações clínicas mais observadas são: petéquias, icterícia, hepatoesplenomegalia, anormalidades neurológicas, microcefalia e astenia. Conforme tabela 1.<sup>24</sup>

Os achados laboratoriais encontrados nessas crianças envolvem elementos hepatobiliares e o sistema reticulo endotelial, dentre eles podemos citar: aumento da bilirrubina conjugada, trombocitopenia e elevação das enzimas hepáticas. Cerca de 10 % dos recém-nascidos sintomáticos irão morrer no período neonatal, a mortalidade gira em torno de 5%. E as crianças que sobrevivem, estão propensas a sofrer com deficiências psicomotoras e perceptivas severas. Dentre elas cerca de 50% terão perda auditiva, menos de 70% retardo mental e microcefalia. Outros sintomas são: corioretinite, anormalidades cranianas detectadas tomografia computadorizada no primeiro mês de vida, hepatite, trombocitopenia e calcificações intracerebrais associada ao desenvolvimento da perda auditiva.<sup>24, 25,26</sup>

**TABELA 1 - Achados clínicos e laboratoriais em recém-nascidos com infecção congênita por citomegalovírus.**

ACHADOS ANORMALIDADES	PERCENTUAL	COM
<b>Achados clínicos</b>		
Petéquias	76	
Icterícia	67	
Hepatoesplenomegalia	60	
Microcefalia	53	
Crescimento intrauterino retardado		50
<b>Achados Laboratoriais</b>		
Elevação AST ( > 80U/L)	83	
Bilirrubina Conjugada (>4mg/dl)	81	
Trombocitopenia ( <100.000/mm <sup>3</sup> )		77
Elevação de fluido cérebro-espinhal (>120mg/dl)		46

Fonte: Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection: Neonatal Morbidity and Mortality. 24

A infecção congênita assintomática ocorre em cerca de 90% dos recém-nascidos infectados. Normalmente a criança apresenta um bom desenvolvimento, porém, 10% dos assintomáticos iram desenvolver perdas

auditivas, cerca de 50% com déficits bilaterais e muitas vezes podem ocorrer uma perda auditiva progressiva. Outra complicação neurológica que pode ser encontrada com uma frequência mais baixa é a microcefalia e defeito neuromusculares (cerca de 5%) e corioretinite em 2%. Além disso, estas crianças tem o risco de desenvolver dificuldades na aprendizagem e problemas comportamentais.<sup>24, 25,26</sup>

### **Diagnóstico**

O padrão ouro de diagnóstico da infecção congênita pelo citomegalovírus é a detecção do vírus na urina ou na saliva dentro das duas primeiras semanas de vida. Os métodos de detecção viral através da saliva e urina nos recém-nascidos é bastante eficaz devido aos que nascem com infecção congênita apresentam uma grande quantidade de vírus nos fluidos corporais. Após as duas semanas a excreção do vírus pode ocorrer devido uma infecção natal ou pós-natal. A detecção do CMV-IgG é complicada através da transferência transplacentária de anticorpos maternos. Além disso, os testes atuais para IgM não tem uma taxa de sensibilidade e especificidade boas.<sup>2</sup>

A presença do CMV é confirmada pelo método de imunofluorescência utilizando anticorpos. Embora o padrão de cultura de tecido seja eficaz é necessário 2 a 4 semanas ou mais para o resultado. Durante os últimos 25 anos, métodos rápidos de cultura foram desenvolvidos com bons padrões de especificidade e sensibilidade nos quais os resultados são disponíveis entre 24 - 36h.<sup>14,26</sup>

Estes métodos requerem centrifugação para aumentar a infectividade do vírus encontrado na amostra. Após 18 a 24 horas, as culturas são coradas com anticorpos monoclonais contra antígenos do CMV. Ultimamente um método rápido utilizado é uma placa de micro titulação e um anticorpo monoclonal com a proteína PP72 que se mostrou sensível 100% para urina dos recém-nascidos infectados. Esse mesmo teste foi realizado com a saliva e também obteve resultados satisfatórios. Estas técnicas são ultimamente consideradas padrão ouro para diagnóstico congênito de CMV.<sup>16,27</sup>

Os métodos através de ácidos nucleicos amplificados, Polymerase Chain Reaction (PCR) é um método bastante sensível para a detecção do CMV. O ensaio de PCR é bastante utilizado para estabelecer diagnósticos de infecção. Além disso, o PCR ajuda a quantizar o vírus, sendo útil para o monitoramento

na resposta ao tratamento. Demmler et al e colegas descobriu que o PCR tem 93% de sensibilidade e 100% de especificidade ao testar amostras de urina de um recém-nascido.<sup>28</sup>

Outro estudo realizado por Warren, *et al*, 1992, deu como resultado 89,2% de sensibilidade e 95,8% de especificidade comparado com a cultura de tecido padrão.<sup>29</sup> Em outro estudo, o CMV foi detectado no líquido cefalorraquidiano em cerca de 60% de crianças com infecção congênita com CMV sintomática.<sup>30</sup> Uma desvantagem do PCR é que a viremia no sangue periférico pode não ser encontrados em todos os recém-nascidos com infecção congênita. Logo dessa maneira não pode identificar todos os Recém-nascidos com infecção congênita. Desta maneira a utilização desse exame, torna este método pesado e impraticável para o diagnóstico rotineiro da infecção.<sup>2</sup>

Ultimamente existe um aumento no interesse de diagnóstico de CMV congênito através do Dried Blood Spot (DBS) (mancha de sangue seco em papel). A aplicação de DBS consiste na coleta de pequenas amostras de sangue, onde há uma perfuração indolor em um dos dedos da mão, que são futuramente são aplicadas em um papel especial fornecido pelo laboratório. O uso de DBS tem se tornando bastante atrativo para o diagnóstico de infecção congênita por CMV, devido que a amostra é coletada de todos os recém-nascidos. Alguns estudos já demonstraram positividade para infecção congênita de CMV no momento da detecção da perda auditiva. Um estudo realizado por Johansson, *et al*, 1997, testou retrospectivamente cerca de 16 crianças com CMV congênito e o DBS positivou para 14 crianças.<sup>31</sup>

Outros estudos realizados na Itália, 509 crianças através foram testada através do DBS, relatou a sensibilidade PCR DBS para 100% com uma especificidade de 99%.<sup>32</sup> Os achados sugerem que o PCR DBS tem sensibilidade e especificidade comparáveis, porém necessita de amostra com quantidades maiores. Sumarizando o uso do PCR em tempo real pode melhorar a capacidade de diagnóstico precoce em crianças com infecção congênita<sup>2</sup>.

O diagnóstico pré-natal pela infecção congênita por CMV se torna viável quando a infecção materna por CMV ocorre na gravidez. Pode se isolar o vírus através da cultura do líquido amniótico, mas vale ressaltar que tem um alto índice de falso negativo.<sup>33,34,35</sup> Um estudo de relatórios realizado por Landini, *et al* (2001), mostrou que os ensaios de avidéz de anticorpos para identificar as

mulheres com infecção primária durante a gravidez tiveram um elevado número de diagnóstico positivo devido a alta viremia. Os exames realizados antes das 21 semanas gestacionais dão normalmente falso negativo.<sup>36</sup> Podem também ser realizados exames com amostras de sangue fetal, mas ainda não está provado que este exame indique a gravidade da doença. Mesmo após o diagnóstico se confirmar vale lembrar que muitos recém-nascidos não irão desenvolver sequelas após o nascimento. Não existe uma triagem universal para gestantes e recém-nascidos. Mulheres grávidas podem ser diagnosticadas através de teste de imunoglobulinas (IgG) e IgM durante a avaliação pre-natal.<sup>2</sup>

### **Tratamento**

O tratamento da infecção congênita por CMV com antivirais deve ser indicado em lactentes com indício de comprometimento do SNC, incluindo perda da audição neurossensorial, e tem que se considerado nos que possuem doença graves dos órgãos finais, tais como, hepatite, pneumonia e trombocitopenia.

O pilar da terapia antiviral é o Ganciclovir, que foi o primeiro a ser liberado para tratamento específico de infecções por CMV. Ganciclovir é um sintético análogo de Nucleosídeo Acíclico, com estrutura semelhante à guanina. Possui estrutura semelhante à do Aciclovir, e como ele, requer fosforilação para a atividade antiviral. Ocorre então fosforilação por uma proteína viral conhecida como UL97; enzimas celulares fosforilam a forma de monofosfato aos metabolitos de di e trifosfato; o trifosfato de ganciclovir. O metabolito então está pronto para exercer seu efeito antiviral na célula infectada pelo CMV.

O Ganciclovir mostrou ser comumente seguro e bem tolerado quando usado em recém-nascidos. É essencial constatar que nenhum efeito sustentado no CMV pode-se esperar o aparecimento de lesões mucosas: uma vez que a terapia seja feita e finalizada de maneira correta, os bebês eliminam excrementos de CMV na urina e na saliva.<sup>37, 38,39</sup>

Está cada vez mais certo que o Ganciclovir também possui efeito em longo prazo para o benefício do desenvolvimento neurológico para alguns bebês com infecção congênita por CMV, como foi demonstrado em um estudo randomizado de Ganciclovir parenteral em recém-nascidos com infecção congênita sintomática por CMV. Recomenda-se seis semanas de terapia intravenosa de Ganciclovir no manejo de bebês com doença CMV congênita sintomática que envolve o SNC. É necessário que o tratamento seja iniciado no

primeiro mês da vida.<sup>40</sup> Os bebês precisam ser monitorados de perto devido ao risco de toxicidade, especialmente neutropenia, que pode acontecer em até 60% de bebês que são submetidos a terapia de longo prazo. É preciso prestar atenção nos ajustes de dosagem ao tratar lactentes com insuficiência renal. O tratamento de bebês com Ganciclovir deve ser discutido com informações realistas, e deve ser realizado com a ajuda e supervisão de um especialista que já tenha experiência com o uso desta medicação em lactentes. O risco de toxicidade dito anteriormente precisa ser explicado aos pais, e deve-se enfatizar que o Ganciclovir não reverte a lesão do SNC que já está estabelecida.<sup>41,42</sup>

Uma alternativa ao Ganciclovir intravenoso para neonatos que podem tomar medicação enteral é o uso de seu pró-fármaco oral, Valganciclovir. Esta abordagem é satisfatória na medida em que evita a necessidade do uso de um cateter venoso central durante seis semanas de terapia intravenosa. Valganciclovir é muito bem absorvido após a sua administração oral. Embora não licenciado para o tratamento do CMV congênito, sua administração pode ser considerada como uma alternativa à terapia intravenosa.<sup>43,44</sup>

Outros agentes antivirais estão disponíveis para infecção por CMV, incluindo drogas como Foscarnet e Cidofovir, mas existe muito pouca experiência com o uso desses agentes em lactentes e, atualmente, o seu uso é bem limitado, sendo apenas para circunstâncias excepcionais, como o surgimento de resistência ao Ganciclovir e/ou ao tratamento de bebês imunocomprometidos.<sup>44</sup>

### **Prognóstico**

Grandes avanços estão sendo feitos para compreensão da patogênese e da história natural da infecção congênita pelo CMV e também para o papel da terapia antiviral para crianças infectadas. Além disso, trabalhos sobre o desenvolvimento e padronização de métodos de diagnóstico moleculares confiáveis e simples estão em andamento, e a esperança é que esses métodos sejam acessíveis para uso clínico no dia a dia. Existe também um interesse crescente em examinar a viabilidade de um programa de seleção de recém-nascido para infecção congênita por CMV em associação com a triagem auditiva recém-nascida universal. Pesquisadores já adiantam que métodos confiáveis e mais simples, tais como DBS e PCR serão desenvolvidos e validados para a identificação de bebês com infecção congênita por CMV.<sup>45, 46,47</sup> A capacidade

do DBS para detectar a infecção congênita por CMV facilita o estabelecimento de triagem de recém-nascidos em grande escala em programas para infecção congênita por CMV. Um benefício dos métodos baseados em PCR é a capacidade de identificar crianças infectadas congênitas com maior chance de desenvolver perda de audição e outras sequelas no início da vida, medindo a carga viral em lactentes com infecção congênita por CMV. Essa capacidade de identificar crianças em risco no início da vida ajuda a usar os recursos de forma mais criteriosa e focada visando as crianças em risco para acompanhamento e monitoramento. Também existem estudos que estão em andamento para qualificar a mãe materna protetora, além de estudos sobre as vacinas que devem fornecer informações sobre as repostas imunes antivirais.<sup>46,47</sup>

O desenvolvimento de uma vacina para o CMV é a estratégia mais promissora para o problema da infecção congênita. Uma vacina poderia evitar sequelas neurológicas e outras disfunções orgânicas dando ao recém-nascido uma vida saudável. Outra forma de evitar danos seria a estratégia de imunização passiva através de imunoglobulina anti-CMV (IACM) para as mulheres com alto risco de transmissão para o feto. Estudos realizados mostram que o uso IACM durante a gravidez em mulher primo infectada mostrou uma melhora no desenvolvimento neuromotor nos primeiros de vida. Desta forma mostrando um fator preditor positivo para o tratamento.<sup>45,46</sup>

## **CONCLUSÃO**

A infecção congênita pelo citomegalovírus é algo comum e pouco conhecida pela maioria dos profissionais da saúde. Pediatras e profissionais da saúde primária devem se familiarizar com os riscos e a clínica apresentada pelos recém-nascidos para um diagnóstico mais precoce. As crianças com infecção congênita apresentam um risco muito grande de desenvolver sequelas neurológicas e outras disfunções orgânicas quando são sintomáticas, principalmente a perda auditiva sensorial.

Os pediatras têm um papel importante na prevenção, orientando as mães sobre os hábitos de higiene principalmente quando as mesmas não tiveram contato prévio com o vírus.

Apesar de toda estrutura tecnológica não temos uma vacina que previna a ocorrência da doença. O tratamento com os antirretrovirais são uma boa opção, principalmente o uso do ganciclovir, porém não existe ainda nada melhor

que a prevenção.

## REFERÊNCIAS

1. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(suppl 4): S178-S181.
2. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005; 16(1): 44-49.
3. Britt WJ. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: p. 706–55.
4. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11(21): 93–9.
5. Dreher MA, Arora N, Fowler KB. Referral bias in estimating disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. In: *Fourth Congenital Cytomegalovirus Conference and 14th International CMV / Betaherpesvirus Workshop*; 2012; San Francisco, CA.
6. Swanson E, Schleiss M. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am*. 60(2): 335-349.
7. Lobato-Silva DF. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. *Rev Pan-Amazônica Saúde (Online)*. 2013; 7(esp): 213-219.
8. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Walton PD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: the relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med*. 1982; 306(16): 945-9.
9. Pannuti CS, Vilas-Boas LS, Angelo MJO, Carvalho RPS, Segre CM. Congenital cytomegalovirus infection. Occurrence in two socioeconomically distinct populations of a developing country. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1985; 27(2): 105-7.
10. Linhares MIS, Andrade GP, Coelho AF, Tateno S, Eizuru Y, Minamishima Y. Prevalence of cytomegalovirus antibodies in Brazilian women of childbearing age and newborns. *Acta Paediatr Jpn*. 1989; 31(5): 620-2.
11. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis*. 2014; 22: 44-8.
12. Junqueira JJM, Sancho TM, Santos VA. Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. *Newslab*. 2008; 86: 88-104.
13. Pannuti CS. Citomegalia. In: Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu; 1996. p. 187-94.
14. Santos NJS, Tayra A, Silva SR, Buchalla CM, Laurenti R. A aids no Estado de São Paulo. As mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. *Rev Bras Epidemiol*. 2002; 5(2): 286-310.
15. Pannuti CS, Vilas Boas LS, Amato Neto V, Angelo MJO, Sabbaga E. Detecção de anticorpos IgM nas infecções primárias e secundárias pelo

citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante renal. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1987; 29(5): 317-22.

16. Ahumada-Ruiz S, Taylor-Castillo L, Visoná K, Luftig RB, Herrero-Urbe L. Determination of human cytomegalovirus genetic diversity in different patient populations in Costa Rica. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2004; 46(2): 87-92.

17. Almeida LNB, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2001; 35(2): 124-9.

18. Souza MA, Passos AM, Treitinger A, Spada C. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies in blood donors in southern, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43(4): 359-61.

19. Serra FC, Machado J, Nicola MH, Jorge MCAS, Cruz LE, Giordano MV, et al. Soroprevalência de citomegalovírus em gestantes brasileiras de classe socioeconômica favorecida. *DST J Bras Doenças Sex Transm*. 2009; 21(1): 12-5.

20. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clin Micr Rev* 2009; 22(1): 76-98.

21. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Figueiredo L. Infecção congênita e perinatal por citomegalovirus: aspectos clínicos, epidemiologia diagnóstico e tratamento. *Med Ribeirão Preto*. 1999; 32: 49-56.

22. Yamamoto AY, Figueiredo LTM, Mussi-Pinhata MM. Prevalência e aspectos clínicos da infecção congênita por citomegalovirus. *J Pediatr (Rio Janeiro)*. 1999; 75: 23-28.

23. Raynor DB. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Semin Perinatol*. 1993; 17: 394-402.

24. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11(2): 93-99.

25. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis*. 1999; 31(5): 443-457.

26. Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, Engele H, Rosegger H, Fölsch B, et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a 5-y study. *Scand J Infect Dis*. 2000; 32(2): 137-142.

27. Boppana SB, Smith RJ, Stagno S, Britt WJ. Evaluation of a microtiter plate fluorescent antibody assay for rapid detection of human cytomegalovirus infections. *J Clin Microbiol*. 1992; 30: 721-723.

28. Fox JC, Kidd IM, Griffiths PD, Sweny P, Emery VC. Longitudinal analysis of cytomegalovirus load in renal transplant recipients using a quantitative polymerase chain reaction: correlation with disease. *J Gen Virol*. 1995; 76(Pt 2): 309-319.

29. Warren WP, Balcarek KB, Smith R, Pass RF. Comparison of rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol*. 30(4): 786-789.

30. Atkins JT, Demmler GJ, Williamson WD, McDonald JM, Ista AS, Buffone GJ. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis.* 1997; 169(6): 1334-1337.
31. Johansson PJH, Jonsson M, Ahlfors K, Guthenberg C. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis.* 1997; 29:465-468.
32. Barbi M, Binda S, Primache V, Caroppo S, Didò P, Guidotti P, et al. Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection. *J Clin Virol.* 2000; 17(3): 159-165.
33. Grose C, Itani O, Weiner CP. Prenatal diagnosis of fetal infection: advances from amniocentesis to cordocentesis—congenital toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, varicella virus, parvovirus and human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8: 459-468.
34. Donner C, Liesnard C, Brancart F, Rodesch F. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestations in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 1994; 14(11): 1055-1059.
35. Mulongo KN, Lamy ME, Van Lierde M. Requirements for diagnosis of prenatal cytomegalovirus infection by amniotic fluid culture. *Clin Diagn Virol.* 1995; 4: 231-238.
36. Lipitz S, Yagel S, Shalev E, Achiron R, Mashiach S, Schiff E. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol.* 1997; 89(5 pt 1): 763-767.
37. Fan-Havard P, Nahata MC, Brady MT. Ganciclovir—a review of pharmacology, therapeutic efficacy and potential use for treatment of congenital cytomegalovirus infections. *J Clin Pharm Ther.* 1989; 14(5): 329–340.
38. Vallejo JG, Englund JA, Garcia-Prats JA, Demmler GJ. Ganciclovir treatment of steroid-associated cytomegalovirus disease in a congenitally infected neonate. *Pediatr infect dis j.* 1994; 13(3): 239–241.
39. Nigro G, Scholz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience. *J pediatr.* 1994; 124(2): 318–322.
40. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J pediatr.* 2003; 143(1): 16–25.
41. Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol.* 2009; 46(Suppl 4): S22–26.
42. Swanson E, Schleiss M. Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Clin North Am,* 2013; 60(2): 335-349.
43. Marshall BC, Koch WC. Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants: focus on pharmacokinetics, formulations, dosing, and adverse events. *Paediatr Drugs.* 2009; 11(5): 309–321.

44. Stronati M, Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Regazzi M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of valganciclovir in newborns with symptomatic congenital Cytomegalovirus infection. *Curr Drug Metab.* 2012; 14(2): 208-15.
45. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005; 353(13): 1350–1362.
46. Buxmann H, Stackelberg OM, Schlosser RL, Enders G, Gonser M, Meyer-Wittkopf M, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med.* 2012; 40(4): 439–446.

# DOENÇA DE FABRY: A PROPÓSITO DE UM CASO

## FABRY DISEASE: ABOUT A CASE

---

*Pedro H. Q. S. Soares<sup>1</sup>, Andreia de Santana Silva Moreira<sup>2</sup>*

---

Descritores: Doença de Fabry; Erros inatos do metabolismo; Doenças de depósito lisossômico  
Keywords: Fabry disease; Metabolism, Inborn error; Lysosomal storage diseases

### RESUMO

**Introdução:** A doença de Fabry faz parte do grupo de doenças relacionadas a erros inatos do metabolismo. É causada por uma mutação genética ligada ao cromossomo X que afeta a produção da enzima alfa galactosidase em diferentes níveis. Os homozigotos manifestam a forma clássica da doença. As heterozigotas podem ou não manifestar a doença, a depender de outras mutações associadas. As manifestações clínicas são muito variáveis. O déficit da função dessa enzima no organismo leva a uma doença que se manifesta ainda na infância e se arrasta pela adolescência e vida adulta. **Objetivos:** Relatar um caso clínico de paciente com Doença de Fabry a partir de dados do prontuário do paciente. **Métodos:** Foi utilizado o prontuário do paciente e exames complementares. Também foi aplicado um termo de consentimento livre e esclarecido conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e realizado pesquisa sobre o tema em base de dados. **Discussão:** A doença de Fabry cursa com danos progressivos em diversos órgãos, como rins e coração, podendo levar a acidentes vasculares cerebrais precoces. A doença tem alta morbidade e alta mortalidade, principalmente pela deterioração da função renal, que pode levar a um estágio de rins em fase terminal, diálise e transplante. O diagnóstico é feito pela dosagem da atividade leucocitária ou plasmática da enzima alfa galactosidase. O tratamento se baseia na reposição enzimática e no controle dos sinais e sintomas com hipertensão, dislipidemia e doença renal crônica. **Conclusão:** A doença de Fabry leva a repercussões em diversos sistemas, por isso cursa com manifestações clínicas tão distintas entre os indivíduos acometidos. Assim, demanda-se conhecimento e atenção para a

---

<sup>1</sup> Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO. phquintao8@gmail.com. <sup>2</sup> Neuropediatra e professora do UNIFESO

suspeição diagnóstica precoce.

## **ABSTRACT**

**Background:** Fabry disease is part of the group of diseases related to innate errors of metabolism. It is caused by a genetic mutation linked to the X chromosome that affects the production of the enzyme alpha galactosidase in different levels. Hemizygous manifest the classic form of the disease. Heterozygous may or not manifest the disease, depending on other associated mutations. The manifestations are very variable. The deficiency of this enzyme's function in the organism leads to a disease that manifests itself in childhood and trails through adolescence and adulthood. **Aims:** Report a clinical case of a patient with Fabry disease using medical record from the patient for the clinical case report. **Methods:** The patient's medical record and complementary exams were used. A free and informed consent form was also applied according to the resolution of the Conselho Nacional de Saúde (CNS) and research was done on the subject in the database. **Discussion:** Fabry disease progresses with progressive damage to various organs, such as the kidneys and heart, which can lead to early cerebrovascular accidents. The disease has high morbidity and high mortality, mainly due to deterioration of renal function, which can lead to a terminal stage of kidneys, dialysis and transplantation. The diagnosis is made by measuring the leukocyte or plasma activity of the enzyme alpha galactosidase. Treatment is based on enzyme replacement and control of signs and symptoms with hypertension, dyslipidemia and chronic kidney disease. **Conclusion:** Fabry disease leads to repercussions in several systems, so it has clinical manifestations so different among the individuals affected. Thus, knowledge and attention is demanded for the early diagnostic suspicion

## **INTRODUÇÃO**

A doença de Fabry é resultado de uma mutação genética ligada ao cromossomo X que causa a queda ou a privação da atividade da enzima lisossomal alfa galactosidase A (alfa Gal-A) no organismo humano.<sup>1</sup> Tem uma incidência indefinida de 1/100.000 a 1/500.000 indivíduos e acomete todas as etnias. Os homens manifestam a forma clássica da doença, já as heterozigotas podem ser acometidas em diferentes níveis, o que dependeria do número de células com cromossomo X mutados somada a uma inativação randômica do

outro cromossomo X, fato ainda não esclarecido.<sup>2</sup>

O principal substrato metabólico da alfa Gal-A é a globotriasilceramida (Gb3), um glicoesfingolípido que, quando não metabolizado, acaba por se acumular em todas as células do organismo, em especial o endotélio vascular, resultando em uma doença progressiva que afeta diretamente o desempenho padrão de diversos órgãos.<sup>2,3</sup> Ainda durante a infância e adolescência se iniciam episódios recorrentes de dor neuropática nas extremidades causada pela destruição das células ganglionares pelo Gb3 ali depositado.<sup>4</sup> O quadro clínico é diversificado, e será determinado pela gravidade da mutação e pela atividade residual da enzima no organismo.<sup>5</sup>

O indivíduo afetado pode ter manifestações a nível cardíaco, com hipertrofia miocárdica e arritmias; ocular, com depósito na córnea (córnea verticilata); cutâneo, com pequenas lesões violáceas distribuídas pela cavidade oral, genitália, dorso e nas nádegas (angioqueratomas); sistema nervoso central e periférico, com as acroparestesias e os acidentes vasculares encefálicos; glândulas sudoríparas, com hipoidrose ou anidrose; gastrintestinal com náuseas e diarreia; renais com proteinúria, hipertensão e desfecho com doença renal crônica.<sup>6,7</sup>

A suspeição diagnóstica se inicia com a história e quadro clínico do paciente, além de antecedentes familiares. Deve-se estar atento aos grupos de risco, como naqueles pacientes jovens com acidentes vasculares encefálicos, daqueles em diálise e dos pacientes com hipertrofia miocárdica sem causa definida.<sup>8</sup> O diagnóstico é confirmado pela documentação de que a atividade leucocitária ou plasmática da enzima alfa Gal-A está abaixo da normalidade. No caso das heterozigotas, a atividade enzimática pode estar normal, sendo necessário estudo genético para o diagnóstico.<sup>9,10</sup>

A terapia a ser instituída é a de reposição enzimática por via endovenosa com formas recombinantes da alfa Gal-A humana, como a alfa agalsidade e beta agalsidase.<sup>11</sup> Além disso, o tratamento e controle específico das manifestações clínicas é de extrema importância, a fim de diminuir a morbidade e mortalidade da doença.

## **OBJETIVOS**

Relatar caso clínico de paciente com Doença de Fabry, enfatizando o quadro clínico a fim de chamar atenção para o diagnóstico de tal enfermidade,

auxiliando a comunidade acadêmica e científica a realizá-lo precocemente, e assim melhorar o prognóstico dessa enfermidade com alta morbidade e mortalidade para os indivíduos acometidos. Além disso, analisar a terapêutica proposta, com as novas tendências mundiais no assunto e seus efeitos na evolução da doença.

## **MÉTODOS**

Relato de caso. Para discussão do relato de caso foi realizada breve revisão não sistemática da literatura. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Lilacs, Scielo e Medline, com os seguintes descritores: doença de Fabry, esfingolipidose, erros inatos do metabolismo. Foram selecionados artigos de até dezesseis anos atrás. O paciente assinou um termo de consentimento livre e esclarecido e o trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa. CAAE: 81269617.7.0000.5247.

## **RELATO DO CASO**

Paciente masculino de 27 anos, sexo masculino, negro, ator, nascido em Madureira-RJ e morador de São João do Meriti-RJ com achado incidental de creatinina sérica acima dos níveis da normalidade, com proteinúria no exame de elementos anormais e sedimentos de urina (EAS) em rotina laboratorial, além de hipertensão. Foi encaminhado ao nefrologista, recebendo atendimento no mesmo ano. Na ocasião foram feitos exame clínico e análise dos exames trazidos pelo paciente.

Ainda na anamnese, história de lesões avermelhadas em virilha e genitália, intolerância ao calor, dor e queimação recorrente em mãos e pés desde a infância. Mãe doente renal crônica, transplantada renal. Ao exame a pressão arterial encontrava-se em 140x100 mmHg, apresentava pápulas eritematosas em região genital e inguinal. Exames laboratoriais revelavam creatinina de 2 mg/dl, EAS com proteinúria de 3+ e hemoglobinúria de 1+, sorologias para hepatite B, HIV e sífilis negativas. A princípio foi prescrito Enalapril 5mg e solicitados exames complementares para melhor avaliação.

Na consulta subsequente no ambulatório de nefrologia a pressão arterial foi aferida em 90x60 mmHg, sem queixas. A análise dos exames laboratoriais demonstrava alterações, com creatinina sérica de 2,9 (N: <1,5 mg/dl) mg/dl, ureia de 82 mg/dl (N: <45 mg/dl), sódio de 141 mEq/L (N: 135-145 mEq/L) e potássio

de 5,0 mEq/L (N: 3,5-4,5 mEq/L). A avaliação conjunta da proteinúria de 24 horas de 1304 mg e do clearance de creatinina em 16 ml/min demonstrava ainda que o paciente tinha diminuição grave da função renal. Associado a este quadro, o lipidograma apresentou hipercolesterolemia com LDL elevado e HDL baixo. Os níveis de PTH de 166 pg/mL (N: <65 pg/ml), com fósforo e cálcio em valores aumentados limítrofes indicavam hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica. Solicitado pesquisa para doença de Fabry. Avaliação com ultrassonografia de rins e vias urinárias, rins de tamanhos diminuídos (RD= 9 cm) e aspecto compatível com doença renal crônica. Radiografia de tórax com cardiomegalia.

Os níveis de paratormônio (PTH) seguiram aumentando mais de três vezes o limite superior da normalidade, com fósforo mantendo-se altos e limítrofes, sendo necessário prescrever Calcitriol e carbonato de cálcio. Os níveis pressóricos, apesar de estáveis por algum tempo, mais tarde chegaram a níveis máximos de 140x80 mmHg. A dosagem de colesterol total, triglicerídios e LDL alcançaram níveis cada vez mais altos, com HDL baixo, necessitando uso de Sinvastatina. Os níveis de potássio seguiram com aumentos constantes, chegando a 6,1 mEq/L. O paciente evoluiu com aumento progressivo de creatinina sérica, alcançando 14,1 mg/dl, além de proteinúria de 24 horas máxima de 2535 mg. O paciente necessitou de diálise peritoneal e aguarda na fila de transplante.

Foi diagnosticado doença de Fabry pela reduzida atividade da enzima alfa galactosidase A em leucócitos 0,07 mmol/mg proteína/h (N: >1,4mmol/mg proteína/h). A análise genética revelou alteração no éxon 5 W 226 X, mutação já descrita na literatura como causa de doença de Fabry. História materna de doença renal crônica e transplante renal. Feito rastreio familiar, mãe com mutação no gene da alfa Gal-A, também diagnosticada com a doença de Fabry. Avós maternos falecidos. Iniciada reposição enzimática com beta agalsidase.

## **DISCUSSÃO**

A doença de Fabry pertence a um grande grupo de doenças heterogêneas, os erros inatos do metabolismo.<sup>14,16</sup> É causada por uma mutação genética ligada ao cromossomo X que acarreta em deficiência na produção de uma enzima lisossomal essencial no metabolismo dos glicosíngolipídeos, principalmente a globotriasilceramida (Gb3).<sup>15</sup> Essas substâncias acabam por se

depositar no organismo levando à disfunção celular e patologias microvasculares.<sup>3,4</sup> Mais de 600 mutações no gene da alfa galactosidase A já foram descritas na literatura. A doença de Fabry foi inicialmente descrita como '*angiokeratoma corporis diffusum universale*', em 1898. Dois dermatologistas estudaram a doença de forma independente, Johannes Fabry na Alemanha e William Anderson na Inglaterra.<sup>14</sup> A doença acomete todas as etnias e tem uma incidência não estabelecida, que varia 1/100.000 a 1/500.000 habitantes.<sup>2</sup>

O quadro clínico é amplo e varia de acordo com a atividade residual da enzima alfa galactosidase A. A forma clássica da doença geralmente cursa com inatividade enzimática, no caso dos homens. As heterozigotas por sua vez podem ser acometidas em diferentes intensidades. A teoria mais aceita propõe que se a mulher possuir um cromossomo X mutado, seu outro X precisaria sofrer uma mutação ao acaso que permitisse a expressão do gene afetado e conseqüentemente um fenótipo - a doença. Porém, essa informação ainda não está confirmada e requer mais estudos.<sup>2,3</sup>

O progressivo acúmulo de glicoesfingolípídeos ocorre em todas as variedades celulares, incluindo as do endotélio vascular, renais em todos seus níveis, cardíacas e do sistema nervoso central e periférico. A disfunção celular tem como base fisiopatológica o comprometimento do metabolismo energético, com estresse oxidativo e disfunção endotelial. A consequência é devastadora, com morte celular, isquemia tecidual e fibrose irreversível dos tecidos renal e cardíaco.<sup>2,3,9</sup>

No caso em questão, uma das queixas do paciente está relacionada a episódios recorrentes de dor de forte intensidade e queimação em mãos e pés desde a infância. Afirmou ter procurado atendimento em mais de uma ocasião a fim de elucidar a causa das dores, sem sucesso. Sabe-se que ainda durante a infância e adolescência se iniciam os sinais e sintomas. Em cerca de 60-80% dos casos a dor neuropática é um dos sintomas mais precoces da doença, principalmente nos homozigotos.<sup>3</sup> A destruição das pequenas fibras nervosas do sistema nervoso periférico tanto somático e quanto autonômico leva a episódios de dor debilitante em extremidades, normalmente associada à parestesias - acroparestesias. As crises álgicas podem ser precipitadas por exercícios, estresse, mudança brusca de temperatura e febre. Trata-se da principal causa de morbidade da doença durante as duas primeiras décadas da vida.<sup>3,9</sup>

À medida que a criança acometida cresce e se desenvolve, outros sinais e sintomas da doença se manifestam. Há muitos relatos de fadiga crônica, dificuldade de ganho de peso e priapismo. O paciente em questão relata intolerância extrema ao calor, principalmente ao realizar algum exercício, acompanhado de hipoidrose ou até mesmo anidrose, além de pele seca, podendo ser origem de febre sem causa aparente. Propõe-se que o quadro seja secundário ao dano seletivo de nervos autonômicos, ao depósito de Gb-3 nas glândulas sudoríparas ou até à isquemia tanto os nervos autônomos quanto as glândulas sudoríparas. Esses fatores já foram relacionados a uma alta morbidade com impactos negativos no desenvolvimento infantil, do ponto de vista de performance escolar, social e física do indivíduo acometido.<sup>3,14,15</sup>

O depósito de Gb-3 no endotélio vascular da pele gera um dano cumulativo que leva à dilatação de um ou mais vasos sanguíneos na derme superior, logo abaixo da epiderme. O achado são grupos de lesões violáceas e queratinizadas com 1 a 10 mm de diâmetro, com preferência por genitália, nádegas, região da coxa e periumbilical, os angioqueratomas (Fig.1). Acredita-se que um fator mecânico atuaria como possível desencadeante do aparecimento dessas lesões, principalmente em áreas de trauma como cotovelos e tornozelos (fenômeno de Koëbner). Menos comum, o acometimento de mucosas, como da boca, podem ocorrer. O paciente em questão apresentava lesões em nádegas, pênis e saco escrotal desde a infância.<sup>14,15</sup>



Figura 1. Fonte: Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol.* 2009;84(4):367-76

O dano renal na doença de Fabry é o aspecto que mais contribui com a morbidade e mortalidade da doença.<sup>3</sup> O órgão é afetado em todo seu tecido,

resultando em desequilíbrio de principais funções renais, como filtração sanguínea, equilíbrios hidroeletrólítico, ácido-básico e regulação hormonal da absorção de cálcio. Resulta de depósitos de Gb3 no endotélio glomerular, afetando também as células mesangiais e intersticiais. O acometimento dos podócitos, das arteríolas renais, alça de Henle e túbulos distais também é de extrema importância na patologia. No início da doença renal ocorre hiperfiltração compensatória a fim de manter as funções fisiológicas. Normalmente, na segunda e terceira décadas de vida o paciente passa a apresentar hipertensão arterial sistêmica (HAS), proteinúria e microalbuminúria, como o relatado neste caso. O doente evolui com declínio progressivo da função renal, azotemia, atrofia tubular, esclerose e fibrose renal. Nas quarta e quinta décadas de vida geralmente a evolução natural da doença ocorre com rins em estágio terminal, a maior causa de morbidade e mortalidade na doença de Fabry. Os parâmetros laboratoriais para avaliação renal são a creatinina sérica, proteína de 24 horas, proteínas totais e o ritmo de filtração glomerular.<sup>2,3,17,18</sup> No caso em questão percebe-se que o paciente evoluiu com aumento progressivo dos níveis de proteinúria de 24 horas e de creatinina sérica, onde alcançou 14,1 mg/dl, além de níveis de potássio de 4,5 mEq/L. O ritmo de filtração glomerular com piora progressiva seguiu o curso natural da doença renal crônica ali instalada, chegando ao estágio de falência renal, necessitando de diálise e solicitação de transplante.

O paciente em questão tem o achado de cardiomegalia à radiografia de tórax. O comprometimento cardíaco na DF cursa com sintomas diversos, variando com o sexo e a idade. Estima-se que 40-60% dos pacientes com DF tenham manifestações clínicas relacionadas a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), doença arterial coronariana, insuficiência mitral, arritmias. O eletrocardiograma pode evidenciar padrões como inversão de onda T e diminuição do intervalo PR. O ecocardiograma avalia a estrutura e função do coração e auxilia na determinação da gravidade do quadro. A hipertrofia concêntrica é relatada como a alteração estrutural mais comum. O prognóstico da doença pode ser grave a depender das patologias cardíacas instaladas.<sup>7,13</sup>

Outra manifestação menos comentada na literatura se refere a alterações do perfil lipídico, podendo ser encontrado colesterol total discretamente elevado, elevação do colesterol HDL e níveis normais de colesterol LDL e

triglicerídeos.<sup>9,13</sup> No caso do paciente em questão o perfil lipídico se manteve com colesterol total acima dos níveis da normalidade, com valor máximo de 256 mg/dL. Os triglicerídios e LDL alcançaram níveis cada vez mais altos, associado a HDL baixo, sendo indicado o uso de Sinvastatina.

A ocorrência de acidentes vasculares em indivíduos jovens deve aventar a hipótese diagnóstica de doença de Fabry. Na idade adulta dos seres acometidos, a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) ocorre em média aos 34 anos em homozigotos e de 40 em heterozigotas, conseqüente à oclusão da microvasculatura ou à embolia. Outras alterações neurológicas podem estar presentes, como anomalias auditivas (hipoacusia), sensoriais e vestibulares (vertigem e zumbido).<sup>3</sup>

O achado ocular mais comum da DF é a córnea verticilata, presente na maioria absoluta dos homozigotos e na maior parte das heterozigotas. Trata-se do achado ao exame de oftalmoscopia com lâmpada de fenda. Nota-se uma ou mais linhas irradiando de um ponto próximo ao centro da córnea (Fig.2). Essa alteração não afeta a visão. Pode também ocorrer xeroftalmia de grau variável por diminuição da produção de lágrimas. Alterações conjuntivais podem estar presentes, com dilatações e tortuosidades vasculares aparentes.<sup>3,5</sup>

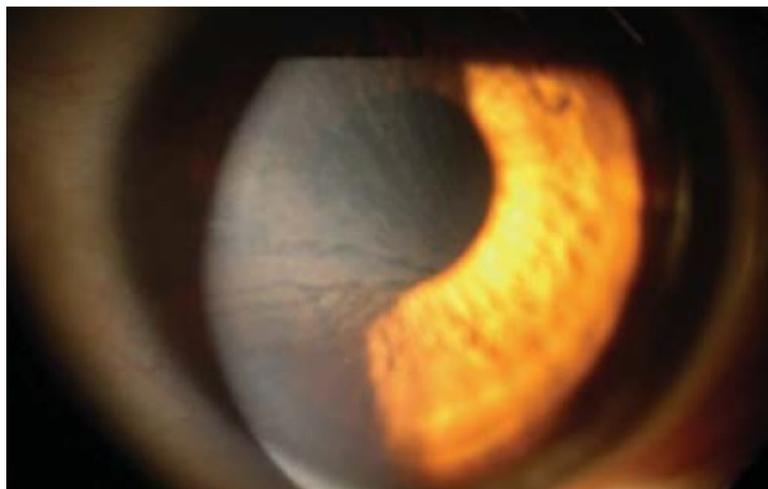


Figura 2: córnea verticilata. Fonte: An Bras Dermatol. 2014 Jan-Feb;89(1):141-3. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142785/

A princípio foram elencadas as principais hipóteses diagnósticas para doença renal crônica progressiva e sem causa aparente, associado à proteinúria em um paciente que apresenta que se apresenta de forma insidiosa, com níveis subnefróticos. Paciente sem *história* de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, descartado uso de captopril e anemia falciforme. Fazendo a

associação dos dados de diminuição grave da função renal, com hipertensão e pápulas eritematosas ao exame físico (possíveis angioqueratomas), além da história de acroparestesias desde a infância e mãe com doença renal crônica, elencou-se como hipótese diagnóstica a doença de Fabry.

A suspeita diagnóstica da DF muitas vezes é tardia, visto que se trata de uma doença com manifestações variadas e comuns a várias outras enfermidades, podendo se apresentar com combinações diferentes de sinais e sintomas.<sup>3,9,13</sup> Muitos pacientes, inclusive o paciente deste relato, procuram atendimento médico várias vezes antes da suspeição de DF. A confirmação diagnóstica se dá pela detecção de baixa atividade plasmática da enzima alfa-galactosidase no plasma ou em leucócitos.<sup>1,2,3,9</sup> Níveis abaixo de 1,4 mmol/mg proteína/h de atividade enzimática confirmam o diagnóstico nos homozigotos. A genotipagem com alteração no éxon 5 W 226 X, compatível com doença de Fabry. Estudo genético materno com resultado confirmatório para doença de Fabry. Avós maternos já falecidos. Nas mulheres o diagnóstico requer estudo genético para detecção da mutação, visto que os níveis enzimáticos podem estar dentro da normalidade.

O tratamento da DF tem como base a terapia de reposição enzimática e o tratamento médico convencional para os sinais e sintomas presentes na doença. É de extrema importância uma abordagem multidisciplinar que auxilie o doente a mudar do estilo de vida. O manejo das dores pode ser feito com carbamazepina, gabapentina ou fenitoína. O uso de antiinflamatórios não esteroidais não é eficaz, além de ser um potencial agressor renal.<sup>3</sup> O tratamento dos angioqueratomas ainda não está estabelecido, visto que não previne o aparecimento de novas lesões.<sup>3,14,15</sup> O tratamento farmacológico pode envolver inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), beta bloqueadores, antiplaquetários e fármacos para dislipidemia.<sup>3,9,13</sup> O paciente em questão iniciou o tratamento com Enalapril 5mg, sinvastatina, carbonato de cálcio e calcitriol para os distúrbios da paratireoide secundários à insuficiência renal. A elevação dos parâmetros laboratoriais, com creatinina alcançando 14,1 mg/dL, representa uma função renal gravemente diminuída, sendo indicado diálise após três anos da primeira consulta com no ambulatório de nefrologia. A terapia de reposição enzimática foi realizada com formas recombinantes da alfa Gal-A humana por via endovenosa

a cada duas semanas, a beta agalsidase. Há relato de melhora das dores, da intolerância ao calor – aumento da capacidade de suar e, conseqüentemente, da qualidade de vida do paciente. O uso da beta agalsidase para o tratamento da doença de Fabry foi aprovado em 2003 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) e já possui registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Trata-se de um tratamento de alto custo que ainda não se encontra na lista de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde.<sup>12,13</sup>

## **CONCLUSÃO**

O caso de doença de Fabry relatado apresentou algumas das manifestações clínicas já relatadas na literatura. Porém, sabe-se que, por se tratar de uma doença com amplo espectro fenotípico, os achados na anamnese e exame físico devem alertar o médico quanto à possibilidade de deficiência de alfa-galactosidase A. O paciente em questão apresentava os angioqueratomas, além das dores e queimação em extremidades desde a infância, um quadro muito sugestivo quando se tem o conhecimento da patologia.

Por meio desse trabalho podemos concluir que, apesar da heterogeneidade genotípica e conseqüentemente fenotípica, a suspeição diagnóstica precoce é de extrema importância. Trata-se de uma doença com alta morbidade e mortalidade, com impactos na vida do indivíduo acometido que o acompanha durante todo seu desenvolvimento. A abordagem terapêutica visa reorganizar o sistema de reações lisossomais com a reposição enzimática, interferindo na progressão dessa doença que pode levar à insuficiência renal com necessidade de diálise e transplante, além de acidentes vasculares encefálicos precoces e patologias cardiovasculares.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Pereira EM, Silva AS, Labilloy A, Monte Neto JT, Monte SJH. Podocitúria na doença de Fabry. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1): 49-53.
2. Abensur H, Reis MA. Acometimento renal na doença de Fabry. *J Bras Nefrol* 2016;38(2):245-254.
3. Germain D. Fabry disease. *Orphanet j rare dis.* 2010; 5: 1750-1172.
4. Schiffmann R, Kopp JB, Austin III HA, Sabnis S, Moore DF, et al. Enzyme replacement therapy in fabry diseaseA randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285(21):2743–2749.
5. Costa ALFA, Roisman V, Martins TGS. Córnea verticilata por doença de

- Fabry. *Einstein (São Paulo)*. 2014; 12(4): 527-528.
6. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney int*. 2017; 91(2): 284-293.
  7. Csányi B, Hategan L, Nagy V, Obál I, Varga ET, et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease With a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J*. 2017; 58(3): 454-458.
  8. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Pushkov AA, Savostyanov KV. Fabry disease in children: a federal screening programme in Russia. *Eur J Pediatr*. 2017; 176(10): 1385–1391.
  9. Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4: 21.
  10. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am J Hum Genet*. 2006; 79(1): 31–40.
  11. Bird S, Hadjimichael E, Mehta A, Ramaswami U, Hughes D. Fabry disease and incidence of cancer. *Orphanet j rare dis*. 2017; 12(150): 1-8.
  12. Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciênc saúde coletiva*. 2010; 15(Supl. 3): 3443-3454.
  13. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, et al. Fabry disease, an Under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 338–346.
  14. Boggio P, Abad ME, Luna PC, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(4):367-76.
  15. 2. Silva LBN, Enokihara MMSS, Badiz TCMT, Porro AM. Fabry disease: clinical and genotypic aspects of three cases in first degree relatives. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(1): 141-3.
  16. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*. 2017;2(1-2): 1–71.
  17. Iwafuchi Y, Maruyama H, Morioka T, Noda S, Nagata H, et al. Enzyme replacement therapy in a patient of heterozygous Fabry disease: clinical and pathological evaluations by repeat kidney biopsy and a successful pregnancy. *CEN Case Rep*. 2017; 6(2): 210–214.
  18. Perretta F, Antongiovanni N, Jauretche S. Early Renal Involvement in a Girl with Classic Fabry Disease. *Case Rep Nephrol*. 2017; 2017: 1-4.
  19. Figura 1: Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):367-76
  20. Figura 2: *An Bras Dermatol*. 2014 Jan-Feb;89(1):141-3. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142785

# SÍNDROMES NEUROCUTÂNEAS: A PROPÓSITO DE UMA SÉRIE DE CASOS

*NEUROCUTANEOUS SYNDROMES: ON THE SUBJECT OF A  
SERIES OF CASES*

---

*Hannaiza A. S. Dias; Andreia S. S. Moreira*

---

Descritores: síndromes neurocutâneas, neurofibromatose, esclerose tuberosa, síndrome de Sturge-Weber e síndrome PHACE.

Keywords: neurocutaneous syndromes, neurofibromatosis, tuberous sclerosis, Sturge-Weber syndrome and PHACE syndrome

## RESUMO

**Introdução:** As síndromes neurocutâneas configuram um conjunto de doenças heterogêneas, de cunho sistêmico, que apresentam em comum manifestações cutâneas típicas associadas a alterações neurológicas. São distúrbios congênitos, que resultam de alterações nos folhetos embrionários. **Objetivos:** Relatar 4 casos clínicos de síndromes neurocutâneas abordando diferentes patologias em cada caso, a partir de dados dos prontuários dos pacientes. **Métodos:** Foram utilizados prontuários dos pacientes e exames complementares. Também foi realizada pesquisa sobre o tema em base de dados. **Discussão:** Embora a maioria das síndromes neurocutâneas tenha expressão fenotípica variável, alguns aspectos clínicos costumam ser comuns a quase todas essas doenças, como lesões displásicas hamartomatosas, lesões cutâneas hipo ou hiperpigmentadas, tumores benignos ou malignos derivados de células embrionárias e uma grande variedade de malformações e displasias congênitas de órgãos. Neste trabalho serão abordados quatro casos de diferentes patologias dentro da síndrome, sendo elas: Neurofibromatose tipo 1, Síndrome de Sturge-Weber, Síndrome Phace e Esclerose Tuberosa. **Conclusão:** As síndromes neurocutâneas configuram distúrbios com repercussões multissistêmicas, o que culmina na variabilidade fenotípica da mesma patologia em indivíduos diferentes. Torna-se ainda mais importante, diante disso, avaliar o paciente como um todo, sem restringir a atenção apenas a sua queixa principal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Neurocutaneous syndromes are a set of heterogeneous, systemic diseases that show typical cutaneous manifestations associated with neurological changes. They are congenital disorders, which result from changes in the embryonic leaflets. **Objectives:** To report 4 clinical cases of neurocutaneous syndromes addressing different pathologies in each case, based on data from patients' records. **Methods:** Patients' charts and complementary exams were used. Also research was done on the topic in database. **Discussion:** Although most neurocutaneous syndromes have variable phenotypic expression, some clinical features are common to almost all of these diseases, such as hamartomatous dysplastic lesions, hypo or hyperpigmented cutaneous lesions, benign or malignant tumors derived from embryonic cells, and a wide variety of malformations and congenital dysplasia of organs. In this work, four cases of different pathologies within the syndrome will be addressed: Neurofibromatosis type 1, Sturge-Weber Syndrome, Phace Syndrome and Tuberous Sclerosis. **Conclusion:** Neurocutaneous syndromes constitute disorders with multisystemic repercussions, culminating in the phenotypic variability of the same pathology in different individuals. It is even more important, on the face of it, to evaluate the patient as a whole, without restricting attention to only his main complaint.

## INTRODUÇÃO

As Síndromes Neurocutâneas ou Facomatoses representam um grupo heterogêneo de desordens congênitas ou hereditárias, que envolvem alterações nos folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e, mais raramente, endoderma). O termo facomatose foi introduzido por Van der Hoeve, em 1923 e deriva do grego *phakos*, que significa sinal, mancha, nevos, enquanto *oma* significa tumor.<sup>1</sup> Caracterizam-se por alterações cutâneas típicas associadas a manifestações neurológicas. Embora a maioria das síndromes neurocutâneas tenham expressão fenotípica variável, alguns aspectos clínicos costumam ser comuns a quase todas essas doenças, como a presença de lesões cutâneas hipo ou hiperpigmentadas, lesões displásicas hamartomatosas, tumores benignos ou malignos derivados de células embrionárias e uma grande variedade de malformações e displasias congênitas de órgãos. Aproximadamente 25 desordens estão classificadas como síndromes

neurocutâneas, sendo elas: Neurofibromatose tipo 2, Facomatoses Melanocíticas, Melanose Neurocutânea, Ataxia Telangiectasia, Síndrome de Von-Hippel-Lindau, Esclerose Tuberosa, Neurofibromatose tipo 1, Síndrome Phace, Síndrome de Sturge-Weber, dentre outras. Serão explicitadas neste trabalho as quatro últimas patologias citadas.<sup>1,2,3</sup>

Neurofibromatose (ou doença de Von Recklinghausen) é uma denominação genérica para três doenças de origem genética autossômica dominante: Neurofibromatose tipo 1 (NF1), Neurofibromatose tipo 2 (NF2) e Schwannomatose.<sup>4,6</sup> A NF1 é a doença humana mais frequente causada pelo defeito em um único gene. É também conhecida como forma clássica ou periférica. A NF2 e a Schwannomatose são mais raras, acometendo cerca de 1/25.000 nascidos vivos, aparecendo normalmente no início da fase adulta.<sup>4</sup> A expressão fenotípica é extremamente variada, sendo os principais achados clínicos as manchas café com leite, os neurofibromas dérmicos e plexiformes, as falsas efélides axilares e/ou inguinais e os nódulos de Lisch.<sup>4,5,7</sup>

A Síndrome de Sturge-Weber (SSW), conhecida também como Angiomatose Encefalotrigeminal ou Angiomatose Craniofacial caracteriza-se por angiomas envolvendo leptomeninges e a pele da face, preferencialmente nos ramos oftálmico e maxilar, sendo, portanto, uma associação na qual predominam os hemangiomas cerebral, cutâneo e ocular.<sup>8</sup> O nevo cutâneo do tipo flâmeco, ou manchas em vinho do Porto é o achado mais frequente, embora não seja essencial para o diagnóstico.<sup>10</sup> A epilepsia é a primeira manifestação clínica da SSW, sendo mais comum a crise motora focal.<sup>8,9</sup>

A Síndrome PHACE é um acrônimo em inglês de malformações na fossa Posterior (ou cerebrais em geral), Hemangioma segmentário cervico-facial, malformações Arteriais cerebrovasculares, defeitos Cardíacos e dos grandes vasos, anomalias oculares (*Eye defects*) e defeitos esternais (*Sternal cleft*) ou da linha média supraumbilical. Basta a presença do hemangioma cervico-facial e uma das malformações citadas para diagnosticar a síndrome.<sup>11,12,15</sup> Apresenta a mesma incidência da Síndrome de Sturge Weber, mas tem predomínio no sexo feminino.<sup>15</sup>

Também conhecida como doença de Bourneville-Pringle ou Epiloia, a Esclerose Tuberosa (ET) caracteriza-se pelo crescimento anormal de células de origem ectodérmica e mesodérmica, levando ao aparecimento de quadro clínico

variado, cujas principais manifestações incluem deficiência mental, epilepsia e tumores, mais comumente em face, cérebro, coração e rim.<sup>16,18,19</sup> A tríade clínica característica da doença é: epilepsia, baixo nível intelectual e erupção facial do tipo adenoma sebáceo.<sup>16,17,20</sup>

## **OBJETIVOS**

Objetivo Primário: relatar uma série de quatro casos com diagnóstico de síndromes neurocutâneas, são elas: Esclerose Tuberosa, Neurofibromatose do tipo 1, Síndrome de Sturge Weber e Síndrome PHACE.

Objetivo Secundário: Discutir a síndrome com base nos casos relatados, enfatizando a apresentação clínica clássica e suas variantes, bem como as abordagens diagnósticas e terapêuticas utilizadas na atualidade.

## **METODOLOGIA**

Estudo observacional, descritivo, transversal do tipo série de casos. Para discussão dos casos será realizada breve revisão não sistemática da literatura, nas bases de dados: Scielo, Lilacs e Medline, além do Pubmed. Serão utilizados os seguintes descritores: síndrome neurocutâneas, neurofibromatose, esclerose tuberosa, síndrome de Sturge-Weber e Síndrome Phace. Serão utilizados artigos em língua portuguesa e inglês publicados nos últimos dez anos.

O projeto ao qual se vincula o estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa através da Plataforma Brasil. Foram cumpridas as normas da Resolução 196/96 – revogada – e da Resolução 466/2012 – vigente – do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares.

## **RESULTADOS**

### **CASO 01 – NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**

Paciente do sexo feminino, sete anos de idade, foi encaminhada ao ambulatório de Neuropediatria por apresentar dificuldades escolares. Ao exame físico observa-se inúmeras manchas café com leite e efélides axilares. Foi solicitado ressonância magnética de crânio, onde se observa inúmeros hamartomas em topografia de núcleos da base e cerebelo, além de *kinking* de nervo óptico. Com os achados clínicos e de neuroimagem, foi estabelecido o diagnóstico de Neurofibromatose do tipo 1. Esta paciente evoluiu com escoliose progressiva, necessitando de correção cirúrgica e regressão dos hamartomas após os 10 anos de idade.

## **CASO 02 – SÍNDROME DE STURGE-WEBER**

Paciente do sexo masculino, encaminhado à Neuropediatria por apresentar crises convulsivas focais motoras em face e membro superior esquerdo desde os três anos de idade. Ao exame físico mostrava hemiparesia esquerda desproporcionada, sendo o membro superior mais acometido que o inferior. Apresentava, ainda, mancha com coloração de vinho do porto em frente. Solicitada ressonância magnética de encéfalo que mostra angioma leptomeníngeo à esquerda com discreta atrofia cerebral ipsilateral. Diante dos achados clínicos e de neuroimagem estabeleceu-se o diagnóstico de Síndrome de Sturge-Weber. O paciente foi mantido em politerapia anticonvulsivante. Manteve crises focais esporádicas e de curta duração.

## **CASO 03 – SÍNDROME PHACE**

Paciente do sexo feminino, apresentou hemangioma extenso em face ao nascer. Em investigação por neuroimagem foi observada malformação de Dandy-Walker com conseqüente hidrocefalia, sendo encaminhada para neurocirurgia. Foi colocada derivação ventrículo-peritoneal (DVP) e prosseguida a investigação. A paciente apresentava microftalmia com catarata unilateral. Diante desses achados foi aventada a possibilidade de Síndrome PHACE. Em avaliação por angioressonância, evidenciaram-se anormalidades arteriais, sendo confirmado o diagnóstico. Com um ano de idade a paciente apresentou obstrução de DVP e foi submetida à nova neurocirurgia, evoluindo para óbito no pós-operatório imediato.

## **CASO 04 – ESCLEROSE TUBEROSA**

Paciente do sexo feminino, atendida pela primeira vez na Neuropediatria com um mês de vida por apresentar crise convulsiva do tipo tônico-clônica generalizada, sendo iniciado Fenobarbital com boa resposta clínica. Aos cinco meses de idade, iniciou crises do tipo espasmos infantis. Foi solicitado eletroencefalograma mostrando padrão de hipssarritmia, sendo estabelecido o diagnóstico de Síndrome de West (forma de epilepsia que se inicia na infância e caracterizada-se pela tríade: espasmos infantis, hipssarritmia e retardo mental). Ao buscar a etiologia desta síndrome epilética foram observadas duas manchas hipomelanóticas em membros inferiores. Foi então solicitado ressonância magnética de crânio que evidenciou múltiplos túberes corticais e nódulos subependimários. Com os achados clínicos e de neuroimagem foi estabelecido

o diagnóstico de Esclerose Tuberosa. A paciente evoluiu com epilepsia de difícil controle, deficiência intelectual grave e comportamento autista. Aos nove anos de idade, em exame de neuroimagem de controle foi observado imagem expansiva em topografia de Foramen de Monro compatível com Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes (SEGA), sendo encaminhada para hospital oncológico para uso de Everolimus.

## **DISCUSSÃO**

### **CASO 01 – NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**

A NF1 é a mais frequente das síndromes neurocutâneas, podendo englobar manifestações de pele, neurológicas, ósseas, oftalmológicas, entre outras menos frequentes. Sua clínica mais comum envolve, em ordem decrescente, os seguintes achados: manchas café com leite (manchas claras, acastanhadas, que variam no tamanho), falsas efélides (ambos identificados na paciente em questão), nódulos de Lisch, neurofibromas cutâneos ou plexiformes, glioma óptico e displasias ósseas da tíbia ou do esfenoide. Embora os critérios diagnósticos sejam bem estabelecidos, há significativa variabilidade clínica e de gravidade da doença.<sup>7</sup>

Pode acometer pessoas de ambos os sexos e de todas as etnias, sendo sua incidência estimada em um caso para cada três mil indivíduos. Sua etiologia se deve a uma alteração genética (herdada ou por mutação) que leva a incapacidade de síntese da proteína Neurofibromina – uma proteína citoplasmática que atua como moduladora da atividade de crescimento e diferenciação das células desde a vida intrauterina, e que se expressa, primariamente, nos neurônios, oligodendrócitos, astrócitos, leucócitos e na medula das suprarrenais – justificando assim a doença ser conhecido como um distúrbio neurocutâneo. A sua origem é neurológica.<sup>4,5</sup>

Trata-se de uma patologia multissistêmica e, como dito anteriormente, com o fenótipo extremamente variado. Cada paciente evolui de forma bastante particular. Há possibilidade de comprometimento oftalmológico, osteomuscular, cardiovascular, endócrino, do sistema nervoso e da aprendizagem. Na prática, o paciente pode evoluir com cefaleia crônica, escoliose, baixa estatura, convulsões, hipertensão arterial, puberdade precoce, malignização e até distúrbios de voz e da fala.<sup>4,7</sup> O caso é interessante pois não se limita aos achados “típicos” na Neurofibromatose tipo 1 e traz à tona a evolução da doença

com suas infinitas possibilidades.

Ocorre por mutações no gene NF1, situado no cromossomo 17q11.2, responsável pela codificação da síntese da Neurofibromina, proteína com ação de supressão tumoral por ação no protooncogene RAS.<sup>5</sup> Apresenta herança autossômica dominante, porém 50% dos casos ocorrem por novas mutações.<sup>6</sup>

Diante da fisiopatologia, entende-se o achado, ao exame de neuroimagem, de hamartomas no caso citado. Tumores comprometendo cerebelo, tronco encefálico e supratentoriais são frequentes. Como em sua maioria são assintomáticos, procedimentos de biópsia e ressecções cirúrgicas devem ser avaliados com cautela. O surgimento dos sintomas (por exemplo, decorrentes de compressão de estruturas encefálicas nobres), assim como evidências radiológicas de crescimento ou de malignização da lesão, justificaria a abordagem cirúrgica, o que não foi necessário na paciente deste relato.<sup>7</sup>

As manchas hiperpigmentadas café com leite, observadas na paciente em questão, ocorrem em, aproximadamente, 95% dos pacientes com NF1. Tem coloração acastanhada, forma arredondada ou ovalada, podendo estar presentes ao nascimento ou não. Elas tendem a ser a primeira manifestação da doença na imensa maioria dos casos. Embora possam aumentar em número e tamanho durante toda a vida, esse comportamento geralmente predomina nos primeiros cinco a sete anos. É importante lembrar que nem todos os pacientes com NF1 apresentam manchas café com leite. Outras lesões cutâneas são as efélides axilares ou inguinais, também observadas na paciente.<sup>7</sup>

Outo acha do clínico importante e bastante impactante em pacientes com NF1 são ou neurofibromas cutâneos ou subcutâneos. Eles são tumores displásicos, constituídos por células de Schwann, fibroblastos, mastócitos, melanócitos, axônios e vasos sanguíneos, de textura amolecida à palpação, podendo ser únicos ou ocorrer em grande número, distribuídos por todo o corpo.<sup>1,5,7</sup> De modo geral, são mais frequentes no tronco do que nos membros e a pele que os recobre pode ter coloração normal, ser discretamente acastanhada ou violácea. Em geral, aparecem após a primeira década de vida e, clinicamente, há prurido e parestesias nas lesões subcutâneas. Clinicamente podem se manifestar com dor neuropática e déficit neurológico por compressão de nervos periféricos ou da medula espinal e sua transformação em tumor maligno da bainha do nervo periférico ocorre em cerca de 10% dos pacientes.<sup>1</sup> Esta

manifestação clínica não foi observada na paciente em questão.

Distúrbios cognitivos são frequentes, incluindo deficiência intelectual, déficits visoespaciais, transtorno do espectro autista, distúrbios de linguagem e de comportamento. Distúrbios de aprendizagem (motivo da procura ao serviço de neuropediatria), transtorno do déficit de atenção e hiperatividade ocorrem em mais da metade dos pacientes.<sup>1,7</sup> As deficiências de aprendizagem estão presentes em pelo menos 50% dos indivíduos com NF1.<sup>1</sup>

As manifestações menos comuns, mas potencialmente mais graves, incluem glioma de nervo óptico e outros gliomas do sistema nervoso central, tumores malignos da bainha do nervo periférico, escoliose, displasia tibial e vasculopatia.<sup>4,5,7</sup> A escoliose distrófica (observada na paciente) geralmente requer tratamento cirúrgico, enquanto a escoliose não-distrófica geralmente pode ser tratada de forma conservadora.<sup>1</sup>

O diagnóstico da NF1 baseia-se em critérios clínicos e de imagem, no entanto, a realização de exames de neuroimagem é desnecessária em pacientes assintomáticos, sendo frequente a visualização de lesões sem correlação clínica. A pesquisa da mutação genética é indicada em ocasiões excepcionais, como no primeiro caso da família. São essenciais a história familiar e o exame físico dos pais para identificar manifestações sugestivas da doença. Na ausência de história familiar positiva, crianças com múltiplas manchas café com leite, sem outros achados clínicos, devem ser monitorizadas.<sup>1,7</sup>

O seguimento de crianças com NF1 é necessário para diagnosticar e tratar precocemente complicações. Crianças de até três anos de idade devem ser avaliadas duas a três vezes no ano, enquanto pacientes maiores podem ser avaliados anualmente. O tratamento visa ao aconselhamento genético e ao tratamento clínico e/ou cirúrgico das complicações da doença, envolvendo olho, sistema nervoso central ou periférico, sistema cardiovascular, sistema endócrino, coluna vertebral ou ossos longos, remoção de neurofibromas cutâneos ou subcutâneos discretos ou desconfortáveis.<sup>1,7</sup>

A expectativa de vida de pacientes com NF1 é cerca de 15 anos menor do que a da população em geral, sendo os tumores a principal causa de óbito.<sup>1</sup> Embora a evolução da síndrome seja bastante variável, praticamente todos os pacientes e suas famílias apresentam significativo comprometimento da qualidade de vida, particularmente pela incerteza quanto à evolução da

doença.<sup>1,4</sup>

## **CASO 02 – SÍNDROME DE STURGE-WEBER**

O nevus cutâneo do tipo flâmeeo ou mancha em vinho do Porto é o achado de maior suspeição para o diagnóstico de Síndrome de Sturge-Weber, porém não é essencial. Está presente desde o nascimento em 96% dos casos, sendo o sintoma mais frequente. Costuma acometer o dermatomo correspondente ao nervo trigêmeo (principalmente entre os ramos oftálmico e maxilar) em uma metade da face, podendo estender-se até o pescoço. Trata-se, portanto, de uma associação na qual predominam os angiomas cerebral, cutâneo e ocular. No paciente em questão era uma pequena mancha, em frente, que não respeitava tal topografia. Estes angiomas possuem a característica de escurecer com a idade, sendo avermelhados no início e tornando-se de coloração purpúrea com o tempo.<sup>8</sup>

Dentre as manifestações neurológicas, a que merece destaque é a epilepsia, sendo a primeira manifestação da síndrome em 80% dos casos. Sua apresentação mais comum é a crise motora focal, contralateral ao nevus, fato ocorrido com o paciente deste relato. Pode surgir em qualquer momento da evolução da doença, mas o primeiro episódio costuma acontecer antes do primeiro ano de vida.<sup>8</sup> Aparentemente está relacionada à progressão do comprometimento do hemisfério cerebral adjacente à lesão meníngea.<sup>9</sup> Quanto mais precoce seu aparecimento, maiores serão as implicações neurológicas.<sup>10</sup> Normalmente é resistente ao tratamento com anticonvulsivante tradicional. Hemiparesia/hemiplegia também são sequelas importantes da síndrome, o paciente em questão apresenta hemiparesia discreta contralateral à lesão, sendo provocadas pela alteração hemodinâmica cerebral.<sup>8</sup>

A angiomatose leptomeníngea é a característica diagnóstica fundamental da SSW.<sup>10</sup> É uma anomalia vascular intracraniana, localizada na pia-máter, contralateral ao nevus cutâneo. Exames como a tomografia computadorizada podem mostrar atrofia do córtex e calcificações, alterações encontradas após o primeiro ano de vida. As imagens por RM de crânio evidenciam hemiatrofia cerebral, mielinização acelerada e proeminência do plexo coroide ipsilateral ao angioma meníngeo.<sup>8</sup>

Outras manifestações da síndrome, como cefaleia, distúrbios ortodônticos (angioma na língua, macroglossia, hipertrofia gengival) e visuais (glaucoma,

heterocromia da íris, descolamento de retina, exoftalmia) não foram encontrados no paciente em questão. Não houve atraso no desenvolvimento neuropsicomotor – achado comum na síndrome, principalmente em função das alterações motoras.<sup>8</sup>

A Síndrome de SSW é, apesar de rara, uma das mais frequentes entre as síndromes neurocutâneas (manifesta-se em 1 para cada 50.000 nascimentos), ocorrendo de forma esporádica, com distribuição universal e acometendo todas as etnias. Sua etiologia é desconhecida. A hipótese mais aceita é o envolvimento de um defeito no desenvolvimento embrionário. Sabe-se que em torno da sexta semana de idade gestacional, ocorre a formação de um plexo vascular, responsável pela vascularização de parte da face e leptomeninge que, fisiologicamente, regride até a nona semana. Quando há persistência desse plexo tem-se a síndrome. Outros autores completam afirmando que a síndrome representa a sobrevivência de um gene letal, levando à superprodução de um fator angiogênico. É, portanto, uma doença congênita, não hereditária e, assim como diversas outras síndromes neurocutâneas, tem apresentação fenotípica variada.<sup>8</sup>

O tratamento é dirigido aos sintomas específicos, podendo ser necessários fármacos epilépticos, terapias de reabilitação motora e terapia fonoaudiológica. Os pacientes que evoluem com epilepsia clinicamente refratária, podem ser submetidos à tratamento cirúrgico. O tratamento com laser do angioma facial pode ser realizado para efeitos estéticos (muitos pacientes desenvolvem problemas emocionais, como depressão, tendência a isolamento e baixa autoestima, com comprometimento da qualidade de vida), e o acompanhamento oftalmológico regular é considerado fundamental, já que o glaucoma é frequente e pode ter evolução assintomática ou oligossintomática durante muito tempo.<sup>8,9</sup>

### **CASO 03 – SÍNDROME PHACE**

Como dito anteriormente, PHACE é um acrônimo utilizado para descrever uma síndrome neurocutânea de etiologia desconhecida, caracterizada pela presença de malformações em fossa posterior, hemangiomas faciais, anomalias anatômicas das artérias cerebrais, coarctação da aorta (ou malformações cardíacas variadas) e alterações oftalmológicas.<sup>11,12,15</sup> É mais frequente no sexo feminino, mantendo uma proporção aproximada de 8:1. Foi descrita pela

primeira vez em 1996, portanto, ainda sabe-se pouco sobre a doença.<sup>15</sup>

As apresentações fenotípicas são muito variadas e raramente um paciente apresenta o quadro clínico completo, com todas as alterações descritas.<sup>13</sup> A regra é: manifestações fenotípicas parciais da síndrome, presentes já ao nascimento.<sup>15</sup> A paciente do caso relatado respeita essa premissa. A malformação de Dandy-Walker visualizada em exame de neuroimagem é um tipo de malformação de fossa posterior e caracteriza-se por cisto aracnoide, hipotrofia completa ou parcial do vermis cerebelar e atresia dos forames de Luschka e Magendie, com conseqüente dilatação do quarto ventrículo, aplasia ou alargamento da fossa posterior e hidrocefalia.<sup>14</sup>

Dentre as alterações oftalmológicas, além de microftalmia e catarata são esperados glaucoma, coloboma, criptoftalmia e hipoplasia de nervo óptico.<sup>12</sup> As anormalidades arteriais da síndrome, vistas em angioressonância na paciente em questão, tem forte tendência a serem unilaterais. A indicação de tratamento cirúrgico depende da localização e extensão das lesões arteriais e venosas. Parte dos pacientes pode se beneficiar de revascularização cerebral. O Ácido acetilsalicílico pode ser indicado para prevenir acidentes vasculares isquêmicos. O prognóstico varia de acordo com a localização e extensão das lesões no SNC. Entretanto, sequelas neurológicas focais são relativamente frequentes.<sup>14</sup>

#### **CASO 04 – ESCLEROSE TUBEROSA**

O que chama atenção para a suspeita diagnóstica, neste caso, é a sintomatologia dermatológica. Quase todos os indivíduos afetados pela Esclerose Tuberosa tem achados cutâneos ou dentários. As principais manifestações dermatológicas incluem máculas hipomelanóticas, angiofibromas faciais (que junto a deficiência intelectual e convulsões, constituem a tríade clínica clássica da doença), manchas de Shagreen e fibromas.<sup>17,20</sup> Manchas hipomelanóticas são observadas em cerca de 90% dos pacientes com ET.<sup>17</sup> Elas são geralmente descritas como em forma de “folha”, tem contornos irregulares, estão presentes ao nascimento e podem aumentar de tamanho e número principalmente nos primeiros dois anos de vida.<sup>17,20</sup> As diretrizes atuais incluem a ocorrência de pelo menos três máculas hipomelanóticas, cada uma com um diâmetro de pelo menos 5 mm, como critério diagnóstico principal.<sup>20</sup> O termo “confetes” é usado se forem menores e mais numerosas. Dado que muitos adultos na população em geral desenvolvem lesões semelhantes como

consequência à exposição crônica ao sol, a utilidade desse achado é limitada em adultos. Uma história de início na primeira infância é, portanto, mais sugestiva de ET.<sup>17</sup>

Epilepsia ocorre em 75% a 90% dos casos de ET, podendo ocorrer crises parciais, generalizadas e Síndrome de West.<sup>16</sup> Na paciente em questão o diagnóstico da Síndrome de West aliado às manchas hipomelanóticas aventaram a possibilidade do diagnóstico de ET. Semiologicamente já foram descritas crises tônicas, clônicas, tônico-clônicas, atônicas, mioclônicas, astáticas e crises de ausência. Quanto mais precoce o início das crises, maior a morbidade neurológica. A epilepsia não é, por si só, a causa do comprometimento intelectual, mas praticamente todas as crianças com ET e formas graves de epilepsia desenvolvem deficiência intelectual em grau moderado a grave.<sup>16,18</sup> Há uma grande diversidade quanto às manifestações neurológicas na ET, havendo crianças cognitivamente normais até aquelas com deficiência intelectual profunda. Cerca de 45% a 65% das crianças com ET apresentam algum grau de deficiência intelectual. Distúrbios de comportamento e doenças psiquiátricas são observados em uma parcela significativa desses pacientes, destacando-se o transtorno do espectro autista (apresentado pela paciente), o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, transtornos de ansiedade, transtorno opositivo-desafiador e agressividade.<sup>16</sup>

Os achados neurológicos somados às manifestações cutâneas levaram à suspeita, mas o diagnóstico foi estabelecido através de exame de imagem. Visualizados à RM de crânio, as principais displasias corticais encontradas são os túberes, podendo haver calcificação associada. Outras displasias são os nódulos subependimários e os astrocitomas subependimários de células gigantes (SEGA). Os SEGA estão presentes em 15% dos pacientes com ET, podendo cursar com hidrocefalia obstrutiva secundária à obstrução do forame de Monro (5% dos casos).<sup>19</sup>

A ET está entre as síndromes neurocutâneas mais frequentes, com incidência estimada em um caso para cada 6 mil a 10 mil habitantes. Pode acometer pessoas de ambos os sexos e de todas as etnias, tendo sido descrita em todos os continentes. Trata-se de uma doença rara, de cunho genético, que pode ser herdada de forma autossômica dominante, embora 70% dos casos se devam a mutações esporádicas.<sup>18</sup> As mutações levam a perda de função dos

genes TSC1 ou TSC2, encontrados respectivamente nos cromossomos 9q34 e 16p13, bem como seus produtos de proteína: hamartina e tuberina. Ambas são moduladoras da via mTORC1, envolvida no controle do crescimento celular.<sup>16,18,19</sup> Tem-se assim a chance de formação de tumores como os encontrados na paciente em questão. O SEGA, apresentado pela paciente, também é um critério maior no diagnóstico de ET e responde bem à terapêutica com Everolimus (inibidor da via mTORC, impedindo assim o crescimento tumoral).<sup>19</sup> Vale ressaltar que o que marca a ET é o aparecimento de tumores hamartomatosos em múltiplos órgãos, principalmente sistema nervoso central, coração, rins e pulmões, evidenciando a variabilidade da doença.<sup>16</sup>

## **CONCLUSÃO**

Por meio deste trabalho podemos concluir que o perfil clínico dos pacientes relatados se assemelha ao que é encontrado na literatura. Cada caso com suas particularidades, muitas vezes sem contemplar todos os achados clínicos esperados em cada patologia, entretanto, apresentando sinais e sintomas típicos que nos fazem suspeitar de cada distúrbio. As abordagens diagnóstica e terapêutica precoces são imprescindíveis na garantia de um melhor prognóstico. Para tal, torna-se ainda mais importante observar o paciente como um todo, não se limitando, somente, à sua queixa principal.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Geller M, Bonalumi A. Neurofibromatose Clínica Genética e Terapêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, [s.d].
2. Ruggieri M, Praticò AD. Mosaic neurocutaneous disorders and their causes. *Semin Pediatr Neurol.* 2015; 22(4): 207-33.
3. Stafstrom CE, Staedtke V, Comi AM. Epilepsy mechanisms in neurocutaneous disorders: tuberous sclerosis complex, neurofibromatosis type 1, and sturge-weber syndrome. *Front Neurol.* 2017; 8(87): 1:14.
4. Souza JF , Toledo LL, Ferreira MCM , Rodrigues LOC. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55(4): 394-399.
5. Adil A, Singh AK. Neurofibromatosis Type 1 (Von Recklinghausen). 2017.
6. Le C, Bedocs PM. Neurofibromatosis. 2017.
7. NCI Bookshelf [homepage na Internet]. Neurofibromatosis 1 Synonyms: NF1, Von Recklinghausen Disease, Von Recklinghausen's Neurofibromatosis.: NCI; [s.d], [Acesso em: 28 set 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>

8. Rodrigues BR, Prigenzi MLH. Síndrome de Sturge-Weber. Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba. 2013; 15(3): 76-78.
9. Palheta Neto FX , Vieira Junior MA, Ximenes LS, Jacob CCS, Rodrigues Junior AG et al. Aspectos Clínicos da Síndrome de Sturge-Weber. Arq Int Otorrinolaringol. 2008; 12(4):565-570.
10. Zallmann M, Leventer RJ, Mackay MT, Ditchfield M, Bekhor PS, Su JC. Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review. Pediatr Dermatol. 2017; 1-13.
11. Frieden IJ, Reese V , Cohen D. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. Arch Dermatol. 1996; 132(3): 307-311.
12. Puttgen KB, Lin DD. Neurocutaneous vascular syndromes. Childs Nerv Syst. 2010; 26(10): 1407-1415.
13. Winter PR, Itinteang T, Leadbitter P, Tan ST. PHACE syndrome--clinical features, aetiology and management. Acta Paediatr. 2016; 105(2): 145-153.
14. Tortora D, Severino M, Accogli A, Martinetti C, Vercellino N et al. Moyamoya vasculopathy in phace syndrome: six new cases and review of the literature. World Neurosurg. 2017; 108 : 291-302.
15. Heyer GL. PHACE(S) syndrome. Handb Clin Neurol. 2015; 132: 169-183.
16. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. Pediatr Ann. 2017; 46(4): e166-e171.
17. Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, Pföhler C, Müller CSL. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). J Dtsch Dermatol Ges. 2017; 15(7): 695-700.
18. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. Int J Urol. 2017; 24(9): 681-691.
19. Palavra F, Robalo C, Reis F. Recent Advances and Challenges of mTOR Inhibitors Use in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex. Oxid Med Cell Longev. 2017; 2017: 1-11.
20. Cardis MA, DeKlotz CMC. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role. Arch Dis Child. 2017; 102(9): 858-863.

# ANTIVIRAL NO TRATAMENTO DA VARICELA

## ANTIVIRAL IN TREATMENT OF VARICELLA

---

*Lahis Cardoso de Castro<sup>1</sup>; Simone Rodrigues<sup>2</sup>*

---

Descritores: Agente Antiviral; Aciclovir; Varicela.

Keywords: Antiviral Agents; Acyclovir; Chickenpox.

### RESUMO

**Introdução:** Varicela (ou catapora) é uma doença aguda, altamente contagiosa, de curso autolimitado, causada pelo vírus *Varicella zoster*. A primo-infecção é caracterizada por um exantema máculo-papular, de distribuição centrípeta, que evolui para vesículas e por fim crostas, evidenciando o aspecto polimórfico das lesões, enquanto o herpes-zoster, causado pela reativação do vírus em latência, acomete os dermatômos. A maioria dos casos ocorre na infância devido a sua alta infectividade e sua transmissão ser por via aérea. Geralmente manifesta-se por uma doença benigna, porém a morbidade é significativa e pode levar a diversas complicações. **Objetivo:** A intenção desse estudo é a partir da revisão bibliográfica, descrever o papel da terapia antiviral com aciclovir no tratamento de infecções por varicela vírus e buscar as recomendações para seu uso, bem como o melhor período de início e seus benefícios. **Metodologia:** pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores aciclovir, varicela e antiviral. Aceitos artigos em língua inglesa e portuguesa, publicados no período entre a década de 90 até 2017. **Conclusão:** O uso de aciclovir apresentou efeitos modestos e como a varicela é uma doença mais caracteristicamente benigna e auto-limitada, só está recomendado em pacientes acima de 12 anos de idade ou em menores de 12 anos com patologias associadas descritas ao longo do texto e em qualquer faixa etária se imunossusceptível.

### ABSTRACT

**Introduction:** Varicella (or chickenpox) is a highly contagious, acute, disease of the course caused by the varicella zoster virus. The cousin-infection is characterized by a papillary rash, with a centripetal distribution, which evolves

---

<sup>1</sup>Discente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO

<sup>2</sup>Docente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO

into vesicles and eventually crusts, showing the polymorphic aspect of the lesions, whereas herpes zoster caused by reactivation of the virus in latency affects the dermatomes. Most cases occur in childhood due to its high infectivity and its transmission is by air. It is usually manifested by a benign disease, but the morbidity is significant and can lead to several complications. **Objective:** The purpose of this study is to review the role of antiviral therapy with aciclovir in the treatment of varicella virus infections and seek recommendations for its use, as well as the best start period and its benefits. **Methodology:** Search in the main search sites in Medicine, using as descriptors Acyclovir, Varicella, and antiviral. Accepted articles in English and Portuguese, published in the period between the 90's until 2017. **Conclusion:** The use of acyclovir showed modest effects and since chickenpox is a more characteristically benign and self-limited disease, it is only recommended in patients over 12 years of age or in children under 12 years of age with associated pathologies described throughout the text and in any age group if immunosuppressed.

## INTRODUÇÃO

A varicela é uma doença endêmica, altamente contagiosa, com uma taxa de infecção de 90 por cento. É causada pelo vírus varicela zoster (VZV), um alfa-herpesvírus neurotrópico exclusivamente humano. Sua maior prevalência é na faixa etária de 4 a 10 anos, e o número anual de casos no Brasil corresponde cerca de 3,3 milhões.

A primoinfecção pelo VZV resulta na Varicela, também conhecida como catapora, usualmente uma doença benigna e autolimitada em imunocompetentes e eutróficos, porém com acentuado aumento da morbimortalidade em adultos e imunocomprometidos. Seu vírus tem a capacidade de persistir na pós-infecção, induzindo uma forma latente e mais grave nos gânglios da raiz dorsal, gânglios dos nervos cranianos e nos gânglios autonômicos, o qual em associação com um momento de fragilidade imunitária ocorre a reativação do mesmo levando ao herpes zoster.

A infecção se dá por meio de contato íntimo, por transmissão pelo ar a partir de micropartículas suspensas que entram em contato com a mucosa respiratória, e também pelo contato com lesões cutâneas. Após o período de incubação, geralmente de 10-21 dias, a criança desenvolve febre e um exantema (rash) de distribuição centrípeta, característico, e peculiar, com

polimorfismo das lesões ao mesmo tempo, apresentam-se mais em face ou couro cabeludo, tronco, e em menor nas extremidades, inicia-se com a formação de máculas eritematosas que progredem rapidamente para pápulas, seguido por um estágio vesicular e crostas acompanhadas de prurido.

Sintomas prodrômicos podem aparecer como fadiga, dores musculares, náuseas, faringite, dores de cabeça, porém são mais comuns em adolescentes e adultos. O total de lesões variam com a intensidade do quadro acometendo entre poucas lesões a mais de 1.000<sup>2, 13</sup>

As principais complicações da varicela variam da gravidade da doença, e dependem da imunidade do hospedeiro, sendo geralmente mais graves em adolescentes e adultos e nos imunodeprimidos.

O herpes zoster consiste na reativação do vírus latente e é uma doença muito mais associada com morbidade do paciente. Apresenta pródromos com dor e parestesias limitada a um dermatomo antes da manifestação da erupção, também eritemo-vesicular e associada a prurido, geralmente unilateral e mais frequente na região torácica, seguida da face, tipicamente em distribuição oftálmica do nervo trigêmeo. Pode levar a dor crônica com a neuralgia pós-herpética, vasculopatias, mielopatias, necrose aguda retiniana, necrose progressiva retiniana e zoster sine herpética, uma forma sem a erupção cutânea clássica<sup>6</sup>

O diagnóstico baseia-se nos sinais e sintomas típicos em associação com dados epidemiológicos, não se pede de rotina exames complementares, a não ser em casos duvidosos e /ou graves em que o padrão-ouro seria pesquisa da infecção do VZV pela reação em cadeia de polimerase (PCR).

O tratamento, como desde sempre a catapora foi considerada uma doença trivial, era a prescrição de medicações sintomáticas como acetoaminofen para febre, anti-histamínicos para o prurido, permanganato de potássio para as lesões cutâneas e se infecções secundárias nestas antibioticoterapia<sup>14</sup>. Hoje em dia, com a implementação de novas drogas como os antivirais, como o aciclovir, os quais são efetivos, bem tolerados e com apresentações orais além das intravenosas para casos mais graves, houve uma diminuição significativa da morbimortalidade dessa doença.

## **OBJETIVOS**

O objetivo desse estudo é a partir da revisão bibliográfica, descrever o

papel da terapia antiviral com aciclovir no tratamento de infecções por varicela vírus e buscar as recomendações para seu uso, bem como o melhor período de início e seus benefícios.

## **MÉTODOS**

Foram realizadas pesquisas para revisão literária nos principais sistemas de busca para medicina como MEDLINE, UPTODATE, PUBMED, LILACS e livros clássicos, tendo como tema o uso do antiviral no tratamento da varicela. Foram obtidos 13 artigos científicos. Desses (6 brasileiros e 7 internacionais), publicados no período da década de 90 até 2017, com os seguintes descritores: aciclovir, antiviral e varicela.

## **DISCUSSÃO**

As substâncias antivirais atuam em diferentes etapas da multiplicação viral, e tem como objetivo principal a inibição da replicação. Apresentam como características ideais: apresentar um largo espectro, penetrar na célula, ter especificidade para enzimas virais ou induzidas por vírus, potência para inibição completa da replicação, não desenvolver resistências ou interferir nos mecanismos normais e de defesa das células do hospedeiro e toxicidade mínima<sup>1</sup>. Aciclovir foi a droga que iniciou a terapia antiviral seletiva, ela é um análogo estrutural da gancosina natural<sup>2,3</sup>, é um inibidor seletivo da replicação do VZV e herpesvirus simples. A sua atividade seletiva baseia-se na fosforilação preferencial pela ação da timidina kinase induzida pelos vírus em monofosfato de aciclovir<sup>4</sup>, uma reação que só ocorre em células infectadas<sup>2</sup>, o que resulta em efeitos colaterais mínimos, além disso a excreção do acilcovir é de aproximadamente 80% pela urina. O monofosfato de aciclovir então, é substrato para as outras enzimas catalisadoras e fosforilado em sua forma ativa, o aciclovir-trifosfato que inibe a síntese de DNA viral por competir como substrato na DNA polimerase viral e ser incorporado no DNA viral levando ao termino dessa cadeia de forma irreversível<sup>1</sup>. A concentração media inibitória de aciclovir para reduzir o VZV em 50% é de 3 ug/ml, como o aciclovir tem baixa biodisponibilidade, de 15- a 30 %, são necessárias altas doses para conseguir os efeitos esperados, estes são mostrados nas dosagens de 200 mg e 800 mg de 4 a 5 vezes ao dia, que alcançam uma concentração plasmática de 0,6 e 1,6 ug/ml respectivamente<sup>2</sup>. Outras drogas antivirais também são usadas como

tratamento alternativo da varicela, como o Valaciclovir, um pró fármaco do aciclovir, que supera o mesmo quanto a sua biodisponibilidade no organismo, em 54% e é mais hidrossolúvel. Embora o uso do aciclovir seja mais predominante<sup>2</sup>.

A fisiopatologia da doença inicia-se com replicação do vírus nas células da mucosa do trato respiratório superior e em seguida ele dissemina-se pela corrente sanguínea, levando ao aparecimento do exantema. Ocorre ativação da imunidade humoral com produção de anticorpos IgG, IgM e IgA, sendo que a IgG é a que confere imunização, e a defesa mediada por células tem papel significativo na duração da infecção<sup>2</sup>. É sabido que a infecção é mais grave em adolescentes e adultos, o que pode ser explicado pelo sistema imune já estar amadurecido em contraste com o da criança, que apresentará uma clínica mais pobre, e em imunocomprometidos, pelo que o nome já diz, uma deficiência imunitária que leva a um envolvimento mais visceral, cerca de 30% dos pacientes, sendo que a morte ocorre mais por complicações pulmonares<sup>6</sup>.

As complicações da varicela são raras, causadas mais em pacientes que apresentam fragilidade imunitária e em adultos, que podem evoluir gravemente, com grande letalidade, ; ocorrem infecções bacterianas secundárias das lesões, causadas mais por *Estafilococos aureus* e *Streptococos pyogenes* que podem progredir para impetigo, celulites, abscessos, pneumonia e sepse. As complicações do sistema nervoso incluem ataxia cerebelar, encefalite, mielite aguda, neurite óptica, vasculopatias que levam a acidentes vasculares cerebrais, ,as quais podem ser fatais, além dessas inúmeras outras, podem aparecer como síndrome de Reye associada a uso de acetilsalicilato, púrpura trombocitopênica, purpura secundária a distúrbios de coagulação, leucopenia e complicações pulmonares<sup>2,7</sup>.

A pneumonia é uma das principais causas de mortalidade a qual manifesta-se dentro de três a cinco dias do início da doença com taquidispneia, tosse não produtiva e febre<sup>7,8,9</sup>. A radiografia mostra um infiltrado nodular ou intersticial bilateral que a longo prazo pode originar calcificações parenquimatosas que possibilitam um diagnóstico retroativo<sup>3</sup>.

Para avaliar o maior benefício da droga nos pacientes adultos, foram realizados estudos. Como em um ensaio duplo cego controlado com placebo Wallace *et al.* (1992) , em que pegaram 148 adultos e separaram em 2 grupos

aleatórios organizados se o rash cutâneo havia começado dentro das primeiras 24h (grupo 1) ou até 24-72h (grupo2). Tais resultados demonstraram que a evolução das lesões cutâneas até a forma de crostas foram reduzidas de 7,4 dias para 5,6 dias se a terapia com aciclovir oral fosse iniciada nas primeiras 24h, além de diminuir a sintomatologia, ou seja, alívio da doença e também redução da febre. O uso após as decorridas 24h até 72h não mostraram resultados favoráveis nos parâmetros de redução dos dias de evolução das lesões ou dos sintomas clínicos<sup>9</sup>.

Um consenso polonês de 2015, publicado por Szenborg L *et al.* Polish discutiu as melhores recomendações para o uso da terapia antiviral nas infecções por vírus varicela zoster, eles as fizeram baseados em níveis de evidências simplificado das classificações de qualidade da NHMRC's (Figura 1), em que foram abordados as vantagens e desvantagens do aciclovir e com isso um resultado de risco e benefício para seu uso. As vantagens eram classificadas em redução, recuperação e alívio da moléstia e os riscos em efeitos adversos, possível influência negativa na imunidade antiviral do indivíduo e aumento de resistência antiviral<sup>10</sup>.

**Table 1**  
Levels of evidence (simplified from the NHMRC's "Quality of evidence ratings") [1].

E1	Level I	Systematic review or meta-analysis of all relevant randomized controlled trials (RCTs)
E2	Level II	Well-designed RCTs
E3	Level III	Well-designed cohort or case–control studies
E4	Level IV	Consensus from an expert committee

Figura 1: Tabela de níveis de evidência Fonte: Polish consensus on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections

Dunkle LM *et al.* (1991), em um estudo duplo cego avaliando a terapia com aciclovir (80 mg/jg;dia) por 5 dias em 815 crianças saudáveis na faixa etária de 2-12 anos iniciado nas primeiras 24h de aparecimento da erupção cutânea mostrou que houve uma importante diminuição do número de lesões , de aproximadamente 25% e uma redução de 1 dia sobre os dias de febre, porém não houve efeito sobre a menor taxa de complicações. Em adolescentes e adultos o tratamento reduziu o número de lesões e de lesões residuais e proporcionou maior alívio da doença<sup>10</sup>.

Quanto aos riscos do uso foi observado que é uma medicação segura, que apresenta mais efeitos adversos quando o paciente tem uma doença renal associada, o que faz acúmulo de cristais de aciclovir no rim. Podem apresentar dores de cabeça, vertigem, náuseas e vômitos, dor abdominal diarreia, agitação, alucinações, desorientação e tremores<sup>2,10</sup>.

Em relação ao aumento de resistência do antiviral foi visto que ela é justificada, sobretudo, pela deficiência em sintetizar a enzima timidina quinase induzida pela vírus, mas também podem ocorrer mutações na DNA polimerase que perde a capacidade inibitória sobre a replicação viral. Tais mecanismos são mais propensos a ocorrer somente em pacientes com imunodepressão, e é identificada pela não melhora clínica com seu uso em 5 a 7 dias de tratamento<sup>1</sup>.

Desse modo, foram propostos recomendações para o uso do aciclovir oral, o qual deve ser iniciado nas primeiras 24h de aparecimento da erupção (nível E2), em imunocompetentes em restritos casos como pacientes com mais de 12 anos, sendo justificado devido ao risco que intensifica-se com a idade, e crianças que também apresentem outras patologias associadas, como doença pulmonar crônica, doenças severas de pele, tratamento de curto prazo ou intermitente com corticosteroides ou uso de inaladores que contenham corticoide, uso prolongado de salicilato e infecção por contatos próximos devido a intensa exposição (nível E4) e uso por via intravenosa em casos de imunodeprimidos ou com complicações<sup>10</sup>.

Essas mesmas recomendações também estão relatadas em um artigo da sociedade brasileira de pediatria [SBP, 2010], com prescrição de dose oral de 200mg/kg, quatro vezes ao dia e máximo 800mg e intravenosa 500 mg a cada oito horas por dez dias, sendo iniciados nas primeiras 96h, e com ajuste em caso de prematuros e com doença renal<sup>8</sup>.

Tania Colaço (2009), em uma revisão literária foram selecionados vários artigos que realizaram estudos clínicos sobre o uso de aciclovir, com as variáveis sobre o número máximo de lesões de varicela e o número de dias decorridos até: número máximo de lesões, ausência de novas lesões, ausência de febre e redução de prurido. Avaliaram-se, ainda, as complicações associadas à doença e os efeitos secundários relacionados com o uso do fármaco<sup>11</sup>.

Tais resultados mostraram que houve, estatisticamente, diminuição significativa entre a maioria das variáveis estudadas com uma menor taxa

quando falamos do prurido e uma unanimidade em relação a redução da febre, e não houve diferença quanto aos efeitos adversos com uso do aciclovir ou na associação com redução das complicações. Foram revisados também normas de orientação clínica quanto ao uso do aciclovir na idade pediátrica, os quais entram em concordância quanto a pouca implicação terapêutica da droga devido aos seus efeitos modestos e uma janela diagnóstica para início da droga muito curta, sendo por essa razão não recomendado seu uso rotineiramente<sup>11</sup>.

Como o aciclovir é excretado mais de 90% pela via renal, sua prescrição deve ser acompanhada com ingestão de muita água, para não aumentar o risco de precipitação de cristais e lesão renal, além de terapia adjuvante com antipiréticos e anti-histamínicos se necessário para maior suporte terapêutico<sup>5</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Através dos resultados e revisões estudadas, foi obtida uma concordância quanto ao uso antiviral na varicela e ficando claramente visível que o aciclovir oral não deve ser usado rotineiramente em pacientes crianças imunocompetentes, já que os benefícios da droga não fazem muito contraste com o decorrer da doença sem a droga.

Porém se tratando de adultos, adolescentes acima de 12 anos, ou crianças com patologias associadas como doença pulmonar crônica, doenças severas de pele, tratamento de curto prazo ou intermitente com corticosteroides ou uso de inaladores que contenham corticoide, uso prolongado de salicilato e infecção por contatos próximos devido a intensa exposição, seu uso se torna favorável devido ao maior risco da doença de apresentar complicações, sendo iniciado nas primeiras 24h de erupção cutânea, assim como indivíduos imunocomprometidos em qualquer faixa etária que devem fazer o uso do antiviral intravenoso.

## **REFERÊNCIAS**

1. Batista JCR. Mecanismos de Ação de Substâncias Antivirais. 2011. [Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)]. Portugal: Faculdade Fernando Pessoa, 2011.
2. Gnann Jr JW. Antiviral therapy of varicella-zoster virus infections. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press;

2007. Chapter 65.

3. Andrei G, Snoeck R. Advances in the treatment of varicella-zoster virus infections. *Antiviral Agents*, 2013; Elsevier: p. 107-168.

4. Silva Penildon. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

5. Ayoade F, Gossman WG. Varicella (Chickenpox), Zoster. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.

6. Goldman Lee, Ausiello Dennis. *CECIL - Tratado de Medicina Interna*. 23. ed. Elsevier : 2009.

7. Lobo IM. Como tratar e diagnosticar o vírus varicela zoster. *RBM - Rev bras med*. 2014; 231-238.

8. SBP - SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. [Homepage da Internet]. Infecção pelo Vírus Varicela-Zoster: considerações diagnósticas e terapêuticas. SBP, 2010. [Acesso em: 01 jan 2017]. Disponível em: [http://intranet.sbp.com.br/show\\_item2.cfm?id\\_categoria=24&id\\_detalhe=943&tipo\\_detalhe=s](http://intranet.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=24&id_detalhe=943&tipo_detalhe=s)

9. Wallace MR, Bowler WA, Oldfield EC. Treatment of varicella in the immunocompetent adult. *J Med Virol*. 1993; 41: 90–92.

10. Szenborn L, Kraszewska-Głomba B, Jackowska T, Duszczek E, Majda-Stanisławska E, et al. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2016; 22(2): 65-71.

11. Colaço T, Santo ME. Aciclovir no tratamento da varicela em idade pediátrica: Revisão baseada na evidência. *Rev Port Med Ger Fam*. 2009; 25(4): 424-8.

12. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin*. 2008; 26(3): 675-697.

13. Gershon AA, Gershon MD. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26(4): 728-743.

14. *Doenças infecciosas e parasitárias guia de bolso*. 8. ed. Brasília: 2010, p. 429-434.

15. Harris D, Redhead J. Should acyclovir be prescribed for immunocompetent children presenting with chickenpox? *Arch Dis Child*. 2005; 90 (6): 648-50.

# PANCREATITE AGUDA COMO CONSEQUÊNCIA DA COLANGIOPANCREATOGRÁFIA RETROGRADA ENDOSCÓPICA

*ACUTE PANCREATITIS AS A CONSEQUENCE OF  
RETROGRADE ENDOSCOPIC  
CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY*

---

*Luciana Silvino Marques Porto<sup>1</sup>, Flávio Eduardo Frony Morgado<sup>2</sup>*

---

Descritores: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, pancreatite aguda, CPRE  
Keywords: cholangiopancreatography endoscopic retrograde e acute pancreatitis, ERCP

## RESUMO

**Introdução:** A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é uma técnica que utiliza simultaneamente a endoscopia digestiva e a imagem fluoroscópica com o objetivo de diagnosticar e tratar doenças associadas ao sistema biliopancreático. É uma técnica complexa e que está frequentemente associada a complicações graves, e por este motivo deve ser reservada para os casos em que está devidamente indicada. **Objetivos:** Reconhecer como principal complicação da realização do procedimento CPRE a Pancreatite Aguda (PA) e avaliar suas reais indicações. **Metodologia:** Revisão bibliográfica da literatura através do estudo de 22 trabalhos, com ênfase em 16 artigos publicados em periódicos no período de 2012 a 2017. As bases de dados utilizadas foram: BVS, Pubmed e EBSCO. **Desenvolvimento:** A Pancreatite aguda é uma doença inflamatória do pâncreas decorrente de um amplo espectro de etiologias, dentre elas a realização da CPRE. Atualmente a pancreatite aguda é a complicação mais frequente pós-CPRE. O emprego apropriado de alternativas diagnósticas, terapêuticas, clínicas e cirúrgicas, assim como a indicação precisa para utilização do exame, podem garantir a redução da morbidade e da mortalidade na PA. **Conclusão:** as complicações relacionadas a CPRE são de baixa incidência, porém com grande potencial de gravidade, portanto a realização do exame deve ser específica para casos em que os benefícios do seu uso são comprovados.

---

<sup>1</sup> Estudante de graduação do curso de Medicina do UNIFESO

<sup>2</sup> Professor do curso de Medicina da Unifeso

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a technique that uses both digestive endoscopy and fluoroscopic imaging to diagnose and treat diseases associated with the biliopancreatic system (BP). It is a complex technique and is often associated with serious complications, so it should be reserved for cases where it is properly indicated. **Objectives:** To recognize as the main complication of performing the ERCP procedure for acute pancreatitis and to evaluate its actual indications. **Methodology:** Literature review of the literature through the study of 22 papers, with emphasis on 16 articles published in periodicals from 2012 to 2017. The databases used were: Lilacs, BVS, EBSCO and Pubmed. **Development:** Acute pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreas resulting from a broad spectrum of etiologies, including the ERCP examination. Acute pancreatitis is currently the most common post-ERCP complication. The appropriate use of diagnostic, therapeutic, clinical and surgical alternatives, as well as the precise indication for the use of the test, can guarantee the reduction of morbidity and mortality in BP. **Conclusion:** We can conclude that complications related to ERCP are low incidence but with great potential for severity, so the exam should be specific for cases that the benefits of its use are proven.

## **INTRODUÇÃO**

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPER) é um procedimento invasivo no qual o endoscopista injeta uma substância radiopaca, o contraste, pela papila duodenal, sob exame radioscópico e a partir daí pode avaliar de maneira mais fidedigna a anatomia das vias biliares e dos canais pancreáticos, além de tratar também em alguns casos. As possibilidades terapêuticas deste procedimento incluem a remoção de cálculos existentes no trajeto biliar, realização de biópsias e também a drenagem biliar paliativa com próteses plásticas ou metálicas expansíveis.<sup>1</sup>

Durante o exame, as imagens radiológicas adquiridas são interpretadas pelo médico endoscopista, que a depender do diagnóstico, poderá realizar complementação terapêutica, incluindo papilotomia, retirada de cálculos por balão extrator ou cesta tipo *basket* e drenagem de estenoses, do tipo

inflamatórias ou tumorais realizadas por dilatação com sonda ou por colocação de prótese endoscópica.<sup>2</sup>

A CPRE é uma técnica complexa que, comparativamente a outros procedimentos endoscópicos, está mais frequentemente associada a complicações graves, e por este motivo deve ser reservada para os casos em que está devidamente indicada. No geral, todos os doentes indicados para submeter-se a uma CPRE já foram submetidos a outros exames de imagem como ecografia abdominal, tomografia computadorizada ou colangio-ressonância, que ajudam a definir a etiologia da patologia e também a sua localização, para que assim seja traçada a melhor estratégia de abordagem terapêutica.

Por ser um exame invasivo, não é isento de riscos como todo procedimento médico. As principais complicações que podem ocorrer em decorrência do exame podem ser divididas em complicações relacionadas à sedação e relacionadas ao procedimento em si, seja ele feito com fins diagnósticos ou terapêuticos, sendo este segundo grupo o mais comum. A maior preocupação em se realizar a CPRE é a ocorrência de Pancreatite Aguda (PA), que é a complicação mais frequente ocorrendo em 1% a 7% dos casos. Além da pancreatite pós-CPRE, a hemorragia, perfuração de estruturas adjacentes referentes ao Trato Gastrointestinal (TGI) (principalmente nos pacientes submetidos a papilotomia terapêutica), colangite, colecistite e complicações cardiopulmonares também fazem parte das possíveis complicações pós-CPRE.<sup>1</sup> A Colangite ocorre em cerca de 1% dos casos, principalmente em pacientes com estenoses benignas ou malignas com dificuldades de drenagem endoscópica. Essas complicações podem prolongar o tempo de internação hospitalar e necessitar de tratamento especial seja com uso de antibióticos ou mesmo terapia cirúrgica.

Apesar de todo conhecimento adquirido, a PA continua a ser causa de grande preocupação, em decorrência da possível gravidade e das potenciais complicações adjacentes que podem surgir, sendo alvo constante de novas pesquisas principalmente no âmbito de indicações cada vez mais precisas para realização do exame. A prevenção da pancreatite aguda pós-CPRE é um desafio e por isso cada vez mais se faz necessário que este seja realizado objetivamente em situações em que estejam comprovados, através de outros exames em associação (ultrassom e tomografia computadorizada abdominal, e exames

laboratoriais), os benefícios do emprego da técnica.

## OBJETIVOS

Este trabalho de revisão bibliográfica tem como objetivo avaliar a incidência de casos de Pancreatite aguda após a realização da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), seja esta realizada com objetivos diagnósticos ou terapêuticos e avaliar as indicações mais específicas para o emprego da técnica, já que esta apresenta risco elevado de complicações.

## METODOLOGIA

A pesquisa de revisão foi realizada com base nos descritores “endoscopic” “retrograde” “cholangiopancreatography e “acute pancreatitis” e seus equivalentes em português, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica e pancreatite aguda, nos sites Pubmed, BVS, EBSCO e Lilacs. Foram utilizados filtros revisão sistemática, apenas textos com as palavras selecionadas contidas nos títulos, textos completos, entre os anos de 2004 e 2017. Os artigos foram selecionados a partir dos temas contendo apenas pancreatite aguda, apenas colangiopancreatografia retrógrada endoscópica e aqueles que continham pancreatite aguda como complicação do exame CPRE. Foram obtidos 16 artigos compatíveis cujas relevâncias são descritas na tabela 1.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Relevância</b>
Blefari Junior EF	2015	Complicações pós-CPRE
Hospital Português	2017	Descrição da técnica
Santos JS	2003	Conceitos da PA
Guimarães-Filho MAC	2009	Etiologias PA
Ferreira AF	2015	Preditores de Gravidade da PA
GastroImagem	2017	Técnica CPRE
Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva	2017	Técnica do CPRE
Artifon ELA	2004	CPRE causando PA
Coelho JCU	1997	Tratamento da Icterícia obstrutiva
Daher Filho PF	2007	Complicações da CPRE
Lee JK	2017	Complicações da CPRE

Bernardes CD	2009	Profilaxia para PA
Wan J	2017	Prevenção da PA pós-CPRE
Rocha MS	1998	Outros métodos diagnósticos
Tse F	2012	Indicações do emprego da CPRE
Petrov MS	2008	Indicações do emprego da CPRE

## DISCUSSÃO

A pancreatite aguda (PA) é classificada como uma doença inflamatória, autolimitada e que apresenta resolução na maioria dos casos, apenas com medidas clínicas.<sup>3</sup> O Consenso realizado em Atlanta, em 1992, padronizou a nomenclatura e as definições para o estudo da pancreatite aguda, e esta foi definida como um processo inflamatório agudo do pâncreas com envolvimento variável de outros tecidos regionais ou sistemas orgânicos.<sup>4</sup> Pode haver presença de necrose pancreática e peripancreática associada à infecção, sendo esta uma complicação potencialmente grave e que pode demandar cuidados e abordagem especializada.<sup>3</sup>

A PA é o quinto diagnóstico etiológico de abdômen agudo mais registrado nas salas de urgência de hospitais de referência e a quarta causa de internação por abdômen agudo em tais serviços.<sup>3</sup> A incidência de PA com base em registros hospitalares na Inglaterra e Estados Unidos da América, varia de 5,4 a 79,8 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. A mortalidade global varia de 10 a 15%. Dentre os óbitos, cerca de 50% ocorrem na fase precoce, nos primeiros 14 dias da admissão e decorrem principalmente da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), secundária à necrose pancreática, enquanto os 50% restantes ocorrem na fase tardia, em função de complicações infecciosas e da necrose pancreática.<sup>3</sup>

A pancreatite deve sempre ser considerada aguda, a não ser em casos de achados clínicos em exames como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) que falem a favor de cronicidade.<sup>4</sup>

A magnitude das lesões pancreáticas geralmente correlaciona-se com a gravidade da doença apresentada, e é possível, nos dois primeiros dias da admissão hospitalar, com base na apresentação clínica, avaliação laboratorial e no exame tomográfico, classificar a doença em branda ou grave.<sup>3</sup> Em cerca de 85% a 90% dos casos, a doença apresenta-se na forma branda, apenas como

uma inflamação pancreática e as manifestações cursam com pouca repercussão sistêmica, havendo melhora apenas com a reposição de líquidos e eletrólitos. Nesses casos, observa-se mínima disfunção orgânica, com taxas de mortalidade geralmente menores que 2%.<sup>4</sup> O tratamento pode ser feito em enfermarias sem necessidade de suporte avançado e a doença resolve-se em tempo médio de uma semana.<sup>3</sup>

Em aproximadamente 10% dos casos a pancreatite aguda pode vir acompanhada de disfunção orgânica.<sup>4</sup> Além do componente inflamatório, pode ocorrer formação de abscesso, pseudocisto ou ainda necrose associada no parênquima pancreático e nos tecidos adjacentes, que podem evoluir com infecção e ainda com menos frequência, com complicações obstrutivas, perfurativas, isquêmicas e hemorrágicas das vísceras na região circundante. Essas alterações locais normalmente são acompanhadas de repercussões sistêmicas maiores, que podem vir a evoluir com a falência de órgãos e sistemas e morte, cujas taxas, são muito elevadas e variam de 20 a 70%.<sup>3</sup> Para o diagnóstico da pancreatite aguda grave é utilizado o sistema de critérios de Atlanta (Quadro I). A previsão de quais pacientes desenvolverão essas complicações é obtida por meio de sistemas de classificação clínica, através do sistema de classificação de gravidade APACHE II (Quadro 2) e critérios de Ranson (Quadro 3, score APACHE II maior que 8 ou ainda a presença de mais de dois critérios de Ranson) e achados de imagens. O tratamento envolve monitoramento e procedimentos específicos e deverá ser feito nas salas de estabilização clínica, nos centros de terapia intensiva e nas enfermarias de clínica cirúrgica, tendo duração de semanas a meses. 5

<b>Falência Orgânica</b>
Choque: pressão sistólica < 90mmHg
Insuficiência pulmonar: pO <sub>2</sub> < 60 mmHg
Insuficiência renal: creatinina sérica > 2mg/dl
Hemorragia digestiva: > 500 ml / 24h
<b>Complicações Locais</b>
Necrose
Abscesso
Pseudocisto

<b>Fatores Prognósticos Desfavoráveis</b>
3 ou mais critérios de Ranson
APACHE II > 8

Quadro 1. Critérios de Atlanta para diagnóstico de pancreatite aguda grave.

<b>SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE APACHE II</b>									
A	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T retal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
PAM	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
FC	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
FR	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
SatO2	> 499	350-499	200-349		< 200				
SiFiO2 ≥0,5 SiFiO2 ≤ 0,5					> 70	61-70		56-60	< 56
pH art.	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Cr (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Ht (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
GB (x1000)	> 39,9		20-39,9		15-19,9	3-14,9	1-2,9		< 1
Soma de pontos (A)= 0 a 4 pontos por cada item, consoante valores.									
<b>ESCALA DE COMA DE GLASGOW (B)</b>					<b>ÍNDICE DA IDADE (C)</b>				
Avaliação da abertura ocular/ Avaliação da resposta verbal/ Avaliação da resposta motora					Idade em anos:				
					<45 anos: 0 pontos				
Soma de pontos (B)=15- Escala de coma de Glasgow atual					45-54: 2 pontos				
					55-64: 3 pontos				
					65-74: 5 pontos				
					≥75: 6 pontos				
<b>CONDIÇÕES CRÔNICAS (D)</b>									
Comorbidades:									
- Sem história de condições crônicas: 0 pontos									
- Com história de condições crônicas, se o doente for admitido após cirurgia eletiva: 2 pontos									
- Com história de condições crônicas, se o doente for admitido por cirurgia de urgência ou por outro motivo: 5 pontos									
<b>ESCORE APACHE II= Somatório de A+ B+ C+ D</b>									

Quadro 2: Sistema de Classificação de gravidade APACHE II<sup>5</sup>

<b>Ranson (causa alcoólica ou outra)</b>	<b>Ranson (causa biliar)</b>
<b>Na admissão</b>	<b>Na admissão</b>
Idade > 55 anos	Idade > 70 anos
GB > 16 000/mm <sub>3</sub>	GB > 18 000/mm <sub>3</sub>
LDH > 350 U/l	LDH > 250 U/l
AST > 250 U/l	AST > 250 U/l

Glicemia > 200 mg/dl	Glicemia > 220 mg/dl
<b>Às 48 h</b>	<b>Às 48 h</b>
Queda do hematócrito > 10%	Queda do hematócrito > 10%
Aumento do BUN > 5 mg/dl	Aumento do BUN > 2 mg/dl
Cálcio < 8 mg/dl	Cálcio < 8 mg/dl
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	PO <sub>2</sub> < 60 mmHg
Déficit de bases > 4 mEq/l	Déficit de bases > 5 mEq/l
Perda de fluidos > 6L	Perda de fluidos > 4L
Cada item vale 1 ponto (0 a 11 pontos)	

Quadro 3: Critérios de Ranson

Exames de imagens disponíveis para o diagnóstico de pancreatite aguda incluem o ultrassom abdominal, o ultrassom endoscópico, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a colangiopancreatografia por ressonância magnética. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica é usada para diagnosticar a pancreatite crônica e para avaliação e tratamento não cirúrgicos da coledocolitíase ou de icterícia obstrutiva por outras causas como colangiocarcinoma, com possível colocação de endoprotese para drenagem da secreção biliar. Os exames não invasivos também podem ser usados para orientar procedimentos intervencionistas, tais como aspiração diagnóstica e drenagem terapêutica. O ultra-som com Doppler colorido é muito útil para detecção de complicações venosas da pancreatite aguda. O ultrassom endoscópico pode frequentemente determinar a etiologia (geralmente biliar) em pacientes inicialmente diagnosticados como pancreatite idiopática aguda.<sup>5</sup>

A identificação do fator etiológico responsável pela pancreatite aguda é de suma importância já que este pode ser determinante para o tratamento e a eliminação do fator pode levar à resolução do quadro ou prevenção de um novo episódio. Dentre as principais causas de PA, estão a passagem de cálculo pelo ducto biliar comum e o excesso de ingestão alcoólica, correspondendo a 80% dos casos. Outras importantes causas são; hipertrigliceridemia, drogas, autoimune e pós-CPRE. Os principais fatores etiológicos estão resumidos no quadro 4.<sup>4</sup>

<b>Definidas</b>	<b>Controversas</b>
Colelitíase	Disfunção do esfíncter de Oddi
Etilismo	Pancreas divisum
Hipertrigliceridemia	
Pós-CPRE	
Drogas	
Autoimune	
Hereditária	
Trauma	
Infeções	
Hipercalcemia	
Pós-operatório	

Quadro 4. Principais fatores etiológicos da pancreatite aguda

A Colangiopancreatografia retrograda endoscópica (CPRE) é um procedimento híbrido, endoscópico e radiológico, invasivo no qual o endoscopista injeta contraste radiopaco pela papila duodenal, sob exame radioscópico e avalia a anatomia das vias biliares e dos canais pancreáticos. Com o auxílio de um videoendoscópio específico (duodenoscópio) é possível à identificação e observação das papilas duodenais (maior e menor) e, com uso de cateteres diferentes, introduzindo contraste nos ductos biliares e pancreáticos pode-se examina-los com o auxílio da radioscopia. Este procedimento é realizado tanto de forma diagnóstica como terapêutica. As possibilidades terapêuticas deste procedimento incluem desde a remoção de cálculos, realização de biópsias até a drenagem biliar paliativa com próteses plásticas ou metálicas expansíveis.<sup>1</sup>

O procedimento endoscópico inicia-se com o doente em decúbito ventral, sob anestesia geral. É utilizado um duodenoscópio de visão lateral, que é inserido na boca e passa através da garganta para o esófago, estômago e segunda porção do duodeno, local onde se visualiza a papila duodenal (Papila de Vater). A papila corresponde ao ponto de convergência do canal pancreático principal e do ducto biliar comum, onde são drenadas as secreções pancreáticas e biliares para o duodeno.<sup>6</sup>

Após observação cuidadosa da papila procede-se à canulação seletiva do ducto biliar comum ou do canal pancreático principal (conforme ajam

indicações), obtendo-se um colangiograma ou um pancreatograma respectivamente, que consiste na injeção de contraste radiopaco no canal, o que permite a sua visualização por fluoroscopia.<sup>7</sup> Durante o acesso a via biliar a dificuldade de cateterização provoca fenômenos micro traumáticos na mucosa da ampola hepatopancreática levando a formação de edema e hemorragia submucosa levando ao insucesso do procedimento.<sup>8</sup>

Um fator adicional de predição de complicações é a experiência do endoscopista e esta é considerada razoável ao se atingir a marca de 200 CPREs realizadas sem supervisão.<sup>8</sup>

As principais indicações da CPRE com papilotomia endoscópica são patologias que levam a uma icterícia obstrutiva, como coledocolitíase, a mais comum, colangite, fistula biliar, disfunção de esfíncter de Oddi, pancreatite aguda biliar, estenoses benignas da via biliar (cirurgia, trauma, Síndrome de Mirizzi), tumor de papila, colangiocarcinoma, coledococoele, icterícia recorrente, acompanhamento de cólica biliar, síndrome do Sifão (Sump syndrome), entre outros. Na tabela I podemos observar as principais causas de icterícia obstrutiva.<sup>9</sup>

<b>Causas</b>
Coledocolitíase
Doença de Caroli
Estenoses benignas
Colangite piogênica recorrente
Neoplasia da vesícula biliar
Colangite esclerosante
Neoplasia das vias biliares
Divertículos duodenais
Neoplasia de pâncreas
Equinococose
Neoplasia da ampola de Vater
Ascaridíase
Síndrome de Mirizzi
Neoplasia metastática
Cistos de colédoco
Doença duodenal de Crohn

Cateteres
Linfonodos pareductais inflamados
Pancreatite
Hemobilia

Tabela 1 - Causas de icterícia obstrutiva.<sup>9</sup>

No caso de diagnósticos pré-operatórios, os atuais métodos disponíveis, como a ecoendoscopia e a colangiressonância, aliados aos dados clínicos e laboratoriais, determinam a indicação da CPRE, que geralmente é realizada para os doentes com maior chance de apresentarem coledocolitíase e que podem ser tratados no mesmo tempo por endoscopia. Esta proposta evita a realização da CPRE em um número elevado de doentes, reduzindo o custo total do tratamento e o número de complicações do método. As complicações relacionadas à CPRE estão presentes em cerca de 10% dos doentes submetidos a este procedimento, sendo a pancreatite aguda responsável por até 50% delas.<sup>10</sup>

A pancreatite aguda é a complicação mais comum da CPRE. Segundo o Guideline Japonês de manejo da pancreatite aguda de 2015<sup>11</sup>, sua incidência varia de 1,6-5,4% quando relacionada ao procedimento diagnóstico e 1,6-5,4% quando relacionada ao procedimento terapêutico e a mortalidade relatada desta complicação oscila ao redor de 0,007% e 0,02% quando associada somente ao procedimento terapêutico.<sup>1</sup>

No geral a incidência de pancreatite aguda após CPRE varia na literatura de 1% a 13,5% e alguns autores relatam a ocorrência de formas graves, com mortalidade de até 27% destes casos. A maior mortalidade na pancreatite aguda grave após a CPRE é devida principalmente às complicações infecciosas causadas por manipulação da região peri-pancreática.<sup>10</sup>

Não há quadro patognomônico de PA. Na maioria dos casos, o diagnóstico é baseado na presença de dor abdominal intensa, de início repentino, localização epigástrica com irradiação para flancos e dorso, náuseas, vômitos e indicadores bioquímicos de lesões pancreáticas, como aumento drástico já nas primeiras horas de doença das enzimas amilase e lipase.<sup>3</sup>

O hemograma, a uréia, a creatinina, a glicemia e a gasometria servem para diagnosticar alterações metabólicas e orientar correções. Comumente há elevação do hematócrito em virtude do sequestro e perda de líquidos. Com a reposição de fluidos, ocorre a sua normalização. A leucocitose é frequente nos

casos de pancreatites graves podendo ocorrer reação leucemóide, mesmo na ausência de infecção. A hiperbilirrubinemia leve é devida a compressão extrínseca do ducto biliar comum pelo pâncreas (valores < 2,5 mg/dl), porém quando há impactação de cálculo, no ducto biliar comum, a concentração de bilirrubina geralmente é maior que 2,5 mg/dl. Na PA biliar, a presença de cálculo é acompanhada de elevação da bilirrubina, da fosfatase alcalina e de marcadores de lesão hepática AST e ALT.<sup>3</sup>

A elevação assintomática da amilase após a realização da CPRE é frequente, dessa forma, para diagnóstico de PA pós-CPRE, só deve ser considerado como caso de pancreatite na presença de dor abdominal típica e elevação de, pelo menos, três vezes dos níveis séricos de amilase ou lipase.<sup>4</sup>

A prevenção da pancreatite aguda pós-CPRE é um desafio desde que este foi introduzido como um procedimento diagnóstico e terapêutico na década de 70. Além da pancreatite pós-CPRE, existem outras complicações importantes que podem ocorrer após o procedimento, como a hemorragia, colangite, perfuração de estruturas adjacentes ao TGI, colecistite e ainda complicações cardiopulmonares.<sup>11</sup>

Nos casos de PA grave que evoluem para óbito, 80% decorrem de infecção secundária do pâncreas e área peripancreática, geralmente tardia (após a segunda semana). Por este motivo atualmente se discute sobre se considerar a antibioticoprofilaxia para prevenir a sepse e a progressão da necrose pancreática. Estudos experimentais avaliaram que quando realizada a antibioticoprofilaxia pode haver prevenção da infecção, mas também promover resistência bacteriana, alterar a microbiota e favorecer infecção fúngica. Alguns estudos mostram redução da mortalidade na PA grave com o uso de antibioticoprofilaxia, mas não da infecção em casos de necrose.<sup>12</sup>

Em um estudo retrospectivo baseado no levantamento de dados de 178 pacientes internados com suspeita de coledocolitíase e submetidos à CPRE, entre de agosto de 1999 até janeiro de 2005, tratados pelo Grupo de Vias Biliares e Pâncreas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, a CPRE confirmou o diagnóstico de coledocolitíase em 124 doentes (69,7%), com a retirada bem sucedida de todos os cálculos do colédoco em 92 destes casos (74,2%). A papilotomia endoscópica foi realizada em 140 doentes (78,7%). Dentre estes, houveram complicações em 19 doentes (10,7%), com seis casos

de pancreatite aguda (3,4%), quatro (2,2%) que tiveram sangramento durante o procedimento endoscópico, dois doentes (1,1%) que desenvolveram colangite, um (0,6%) com perfuração duodenal, quatro (2,2%) com vômitos e dois com complicações clínicas (1.1%), sendo um com insuficiência respiratória, e outro com taquicardia supra-ventricular. Nove doentes (5,7%) tiveram hiperamilasemia assintomática e não foram computados como complicação. Neste estudo não houve nenhum óbito relacionado ao procedimento endoscópico ou às suas complicações.<sup>10</sup>

Os maiores preditores de pancreatite pós-CPRE são pacientes jovens, do sexo feminino, com histórico de pancreatite biliar, ducto biliar com calibre normal sem evidencia de coledocolitíase e disfunção do esfíncter de oddi.<sup>8</sup> Após análises dos fatores de risco para o desenvolvimento de pancreatite aguda após CPRE com dilatação da papila por balão, pode-se observar que os doentes com pancreatite aguda prévia ou aqueles com via biliar fina apresentaram maior incidência de pancreatite aguda.<sup>10</sup>

Medidas preventivas com relação ao desenvolvimento de pancreatite aguda nos doentes que serão submetidos à CPRE, devem sempre ser cogitada e encorajadas. Apesar de não haver consenso, vários estudos têm sido realizados no âmbito da prevenção desta afecção, com o intuito de diminuir a chance de uma pancreatite aguda grave após o procedimento endoscópico. O uso de drogas como a somatostatina, a Interleucina 10, o diclofenaco e o gabexato mostraram evidências de reduzir o risco de pancreatite aguda. Porém atualmente, a medida com melhor efeito parece ser a colocação de stents de pequeno diâmetro (3-4 Fr) no ducto pancreático. A canulação traumática da papilla geralmente promove um espasmo do esfíncter de Oddi e edema da papila, criando um obstáculo em forma de barreira ao fluxo de secreção pancreática e como consequência o desenvolvimento de pancreatite aguda. <sup>10</sup>

Outra medida profilática na tentativa de se evitar a PA pós-CPRE, é o uso de Indometacina por via retal antes da realização do exame. Em um estudo de meta-análise, foi encontrado que o uso de indometacina por via retal geralmente é mais eficaz do que um placebo para prevenir PA em pacientes submetidos a CPRE, reduzindo a incidência de PA em quase 43%. Esta medida não é adequada para todos os pacientes submetidos a CPRE, mas é seguro e eficaz na prevenção de PA em pacientes de alto risco.<sup>13</sup>

A recomendação é que a CPRE seja indicada inicialmente apenas em quadros de icterícia e cálculo visibilizado pela ultra-sonografia. Caso contrário, a ecoendoscopia ou a colangioressonância devem ser considerados, pois são opções menos invasivas, para se confirmar o diagnóstico de coledocolitíase e a partir destes indicar a CPRE com maior precisão.<sup>14</sup>

A CPRE pode ainda ser utilizada em casos de doentes que chegam ao Pronto-Socorro, em duas situações: aqueles com litíase em via biliar complicada com colangite, onde a descompressão endoscópica da via biliar é vital (pacientes com colangite que apresentam uma frequência cardíaca maior que 100/min, albumina menor que 3,0 g/dL, bilirrubina maior que 50 micromol/L e tempo de protrombina maior que 14s na admissão estiveram associados com a necessidade de CPRE de emergência). A segunda situação é a realização da CPRE em pacientes com pancreatite aguda biliar antes da realização da colecistectomia. <sup>10</sup> Além destas situações citadas acima, o cirurgião pode ainda solicitar a avaliação do endoscopista para casos de pancreatite onde há um aumento de bilirrubinas, de enzimas canaliculares e aumento da imagem do colédoco ao exame ultrassonográfico. Porém, deve-se lembrar que a própria fisiopatologia da doença leva a um edema da cabeça pancreática e alterações biliares sem significar obstrução biliar. Sendo assim, cabe ao endoscopista manter a conduta de observação, quando o paciente não se enquadra nos critérios acima.<sup>15</sup>

## **CONCLUSÃO**

Podemos concluir a partir desta revisão que as complicações relacionadas à CPRE são de baixa incidência, mas potencialmente graves. Concluímos também que a CPRE precoce (em até 72h) em pancreatite biliar não reduz mortalidade, complicações locais ou sistêmicas, apesar da gravidade da mesma, porém, em casos de colangite associada ou obstrução biliar, a CPRE precoce pode ser recomendada.<sup>16</sup>

Tal conclusão é baseada na maioria dos trabalhos mais recentes sobre condutas em pancreatite aguda, que reservam a CPRE apenas para pacientes com colangite, ou pancreatite grave com obstrução biliar (mais comumente cálculo impactado na papila). Porém, não é incomum que o cirurgião solicite a avaliação do endoscopista para casos de pancreatite, onde se observa aumento de bilirrubinas, de enzimas canaliculares e até aumento de colédoco quando

avaliado ao exame ultrassonográfico lembrando a própria fisiopatologia da doença, que leva a um edema de cabeça pancreática, cabendo ao endoscopista experiente avaliar tais pontos e manter a conduta de observação, quando o paciente não se enquadra nos critérios acima.<sup>14</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blefari Junior EF, Montagnini AL. Avaliação das complicações pós-colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) em um serviço de endoscopia. Rev Med (São Paulo). 2015; 94(supl.1): 1-50.
2. HP - Hospital Português [Homepage da internet]. Colangiopancreatografia. HP, [2017]. [Acesso em: 02 nov 2017]. Disponível em: <http://www.hportugues.com.br/medicina-diagnostica/orientacoes/colangiopancreatografia>
3. Santos JS, Elias Júnior J, Scarpelini S, Sankarankutty AK. Pancreatite aguda: atualização de conceitos e condutas. Med. 2003; 36: 266-282.
4. Guimarães-Filho MAC, Maya MCA, Leal PRF, Melgaço AS. Pancreatite aguda: etiologia, apresentação clínica e tratamento. HUPE. 2009; 8(1): 61-69.
5. Ferreira AF, Bartelega JA, Urbano HCA, Souza IKF. Fatores preditivos de gravidade da pancreatite aguda: quais e quando utilizar? ABCD Arq Bras Cir Dig. 2015; 28(3): 207-211.
6. GastroImagem [Homepage da Internet]. Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica – CPRE. GastroImagem, [2017]. [Acesso em: 05 nov 2017]. Disponível em: <http://www.gastroimagem.com.br/colangiopancreatografia-retrograda-endoscopica-cpre/>
7. SPED - Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva [Homepage da Internet]. Apresentação da Técnica - colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). SPED, 2017. [Acesso em: 01 dez 2017]. Disponível em: [http://www.sped.pt/index.php?option=com\\_k2&view=item&layout=item&id=69&Itemid=179](http://www.sped.pt/index.php?option=com_k2&view=item&layout=item&id=69&Itemid=179)
8. Artifon ELA. Colangiopancreatografia endoscópica: análise da ocorrência de pancreatite aguda em diferentes modalidades técnicas de cateterização da papila duodenal maior. [Tese (Doutorado em Ciências)]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2004.
9. Coelho JCU, Freitas AT. Tratamento cirúrgico da icterícia obstrutiva. Med. 1997; 30: 220-233.
10. Daher Filho PF, Campos T, Kuryura L, Belotto M, Silva RA, et al. Avaliação de complicações relacionadas à cpre em pacientes com suspeita de coledocolitíase. Rev Col Bras Cir. 2007; 34(2): 114-118.
11. Lee JK, Jang DK, Kang HW, Lee SH. Feasibility of Temporary Pancreatic Stenting after Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients with Acute Biliary Pancreatitis. Korean J Gastroenterol. 2017; 70(5): 247-252.
12. Bernardes CD, França EP, Araújo FA, Trindade FS, Lana LG, et al. Antibioticoprofilaxia na pancreatite aguda (PA) grave: relato de caso e revisão

da literatura. Rev Med Minas Gerais. 2009; 19(2 Supl 3): S68-S70.

13. Wan J, Ren Y, Zhu Z, Xia L, Lu N. How to select patients and timing for rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2017; 17(1): 43.

14. Rocha MS, Ueda SK, Machado MC, Pinotti HW. Colangiopancreatografia por ressonância magnética: uma nova forma de avaliar as vias biliares e pancreáticas. Rev Ass Med Brasil. 1998; 44(3): 226-8.

15. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (5): CD009779.

16. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, van Erpecum KJ, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. Ann Surg. 2008b;247(2):250-7.

# O PSA NO RASTREAMENTO DO CANCER DE PROSTATA: PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES

## PSA IN SCREENING FOR PROSTATE CANCER: KEY RECOMMENDATIONS

---

*Edson R. S. R. G. Brotas<sup>1</sup>, Flavio Morgado<sup>2</sup>*

---

Descritores: Próstata; Antígeno prostático específico; Programas de rastreamento; Neoplasia de próstata

Keywords: Prostate; Prostatic specific antigen; Mass screening; Prostatic neoplasms

### RESUMO

**Introdução:** O câncer de próstata é um problema de saúde pública que acomete milhões de homens em todo o mundo. É atualmente a segunda maior causa de óbito oncológico entre os homens, sendo o tipo de câncer mais incidente na população masculina. Apesar dos avanços nas estratégias de rastreio e maior conscientização da população, ainda hoje, estima-se que quase 20% dos pacientes ainda são diagnosticados em fase avançada de evolução da doença.

**Objetivos:** Avaliar as atuais considerações sobre o rastreio do câncer de próstata e analisar quais são as recomendações existentes entre diferentes grupos de estudo. **Métodos:** Para a revisão sobre o tema foi realizado uma análise de artigos retirados das principais bases de dados online. **Resultados:** Através da análise dos estudos existentes percebeu-se a redução na mortalidade em função do câncer de próstata após o emprego do PSA no rastreio da população. Entretanto, o diagnóstico excessivo de tumores pouco agressivos de baixa expressão clínica faz com que haja discussão sobre o tema em relação ao início e intervalo do rastreamento, dentre outros fatores. **Conclusões:** Embora o uso do PSA tenha modificado a história natural da doença impedindo a sua evolução e reduzindo drasticamente a ocorrência de metástases, o rastreio indiscriminado, sem considerar idade e outros fatores de risco não mostrou vantagens. Deve haver uma individualização de cada paciente com o reconhecimento de pacientes com risco de desenvolver a doença de forma mais agressiva, através de parâmetros clínicos ou laboratoriais.

---

<sup>1</sup> Aluno do curso de Medicina do UNIFESO. [rangelbrotas@gmail.com](mailto:rangelbrotas@gmail.com)

<sup>2</sup> Professor do curso de Medicina do UNIFESO

## ABSTRACT

**Background:** Prostate cancer is a public health problem that affects millions of men around the world. It is currently the second leading cause of oncological death among men, the most common type of cancer in the male population. Despite advances in screening strategies and increased population awareness, it is still estimated that nearly 20% of patients are still diagnosed at an advanced stage of disease progression. **Aims:** To evaluate the current considerations on prostate cancer screening and to analyze the recommendations among different study groups. **Methods:** For the review on the subject an analysis of articles taken from the main databases online was carried out. **Results:** The analysis of the existing studies showed a reduction in mortality due to prostate cancer after the use of PSA in population screening. However, the excessive diagnosis of low aggressive tumors of low clinical expression causes a discussion about the topic in relation to the beginning and interval of the tracing, among other factors. **Conclusions:** Although the use of PSA modified the natural history of the disease and prevented its evolution and drastically reducing the occurrence of metastases, indiscriminate screening, regardless of age and other risk factors, showed no advantages. There should be an individualization of each patient with the recognition of patients at risk of developing the disease more aggressively, through clinical or laboratory parameters.

## INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é um importante problema de saúde pública que afeta milhões de homens em todo o mundo. De acordo <sup>com</sup> dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) nos anos de 2016/2017 foram registrados cerca de 61.200 novos casos de câncer de próstata no Brasil. É atualmente a segunda maior causa de óbito oncológico entre os homens, sendo o tipo de câncer mais incidente na população masculina, em todas as regiões do país, representando 28,6% dos casos<sup>1</sup>. Apesar dos avanços nas estratégias de rastreamento e maior conscientização da população, ainda hoje, estima-se que quase 20% dos pacientes ainda são diagnosticados em fase avançada de evolução da doença.<sup>2</sup>

A idade parece ser o principal fator de risco para o aparecimento do câncer de próstata, já que é uma doença rara antes dos 40 anos e apresenta cerca 75% dos casos ocorrendo depois dos 65 anos. A raça negra apresenta um maior número de casos demonstrando a influência genética no surgimento da

neoplasia<sup>2,3</sup>. Estudos feitos na população brasileira confirmam os dados apresentados<sup>5</sup>. Vale ainda ressaltar que o tumor de origem familiar tem menor agressividade que os tumores esporádicos<sup>6</sup>.

O PSA é uma glicoproteína sintetizada nas células epiteliais da próstata e secretada no líquido seminal.<sup>7</sup> A próstata de arquitetura normal, mantém o PSA em seu interior e apenas uma pequena porção é liberada para a circulação. Elevações séricas de PSA ocorrem como consequência de desarranjo na citoarquitetura prostática, permitindo a sua entrada na circulação. Isso pode ocorrer em função de doenças (câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, prostatite) ou após a manipulação da glândula (biopsia, ressecção<sup>8</sup>.

Pensando em um programa ideal, um exame de rastreio deve ser capaz de detectar doenças ainda assintomáticas em um momento onde possam ser tratadas. Além disso devem ser direcionados a doenças muito prevalentes e impactantes no contexto social; ter como alvo principal uma população com alta expectativa de vida, entre diversos outros critérios como ter uma alta precisão, usar métodos não invasivos, ter um baixo custo, ser passível de tratamento que modifique a história natural da doença e reduzir os índices de mortalidade sem piorar a qualidade de vida dos pacientes.

A triagem por PSA não se encaixa em todos esses critérios, gerando controvérsia sobre o tema. Muito se discute sobre os resultados do tratamento curativo radical e suas complicações afetando a qualidade de vida dos pacientes, sintomas como disfunção erétil e incontinência urinária não são raros. Há discussão ainda sobre o verdadeiro impacto do diagnóstico precoce na redução da mortalidade, além de dúvidas quanto a qualidade dos estudos existentes.

## **OBJETIVOS**

**Primário:** Avaliar as recomendações existentes relacionadas ao uso do PSA no rastreio do câncer de próstata

**Secundário:** Analisar os principais estudos realizados observando as vantagens e desvantagens do rastreio do câncer de próstata.

## **MÉTODOS**

Para esta revisão de literatura foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases dos dados do Scielo, Lilacs, DeCS, EBSCO e PubMed, empregando-se os descritores “prostate cancer screening”, “PSA screening for prostate cancer”,

“prostate cancer”, “câncer de próstata no Brasil” publicados entre 2012 e 2017.

## RESULTADOS

Ainda não há um marcador tumoral perfeito para o diagnóstico do câncer de próstata. Embora o PSA seja o mais utilizado, existem controvérsias quanto a seu uso devido a sua baixa especificidade e ao grande número de resultados falso-positivos<sup>9</sup>.

O sistema utilizado atualmente para avaliar histologicamente o grau de diferenciação dos tumores de próstata é o escore de Gleason. Ele classifica a arquitetura tecidual em 5 estágios distintos, sendo o grau 1 o mais bem diferenciado (mais parecido com tecido normal), e o grau 5 o menos diferenciado. Como a doença se apresenta de forma muito heterogênea geralmente encontramos pelo menos dois graus diferentes na mesma biopsia e a pontuação é dada pelo seu somatório. Por exemplo quando o padrão dominante de uma amostra possui grau 3 e o padrão secundário grau 4, o Gleason final é 7. Caso seja encontrado apenas um padrão o mesmo deverá ser dobrado para chegar ao Gleason (4+4=8). Quanto maior for a pontuação, mais indiferenciado será o tumor, maior será a chance de metástases e pior o prognóstico da doença. Em 2004, um consenso internacional de patologistas decidiu abolir o uso das pontuações 1 e 2 e classificar todos os tumores de baixa diferenciação como Gleason 3. Desse modo, o mais baixo grau possível atualmente seria Gleason 6 (3 + 3), que representa tumores com baixa agressividade; Gleason 7 (3 + 4 ou 4 + 3) de agressividade intermediária e Gleason 8-9-10, representando tumores agressivos com alto nível de displasia. Recentemente, mais de 16000 pacientes submetidos a prostatectomia foram analisados pela *International Society of Urological Pathology* (ISUP) que recomendou uma nova classificação tumoral: Gleason 6 (3 + 3) e 7 (3 + 4) representando tumores de menor agressividade, Gleason 7 (4 + 3) e Gleason 8 (4 + 4), representando tumores de risco intermediário e Gleason 9 e 10, representando tumores agressivos<sup>10,11</sup>.

Existem cinco grandes estudos relacionados com a triagem do câncer de próstata na população. Dois desses estudos realizados em Norrköping na Suécia e em Quebec no Canadá, apresentaram conclusões divergentes<sup>12,13</sup>. Uma revisão pela *Cochrane Library* concluiu que os estudos apresentaram importantes limitações em seus métodos, não sendo possível tirar conclusões apropriadas<sup>14</sup>. Outros três estudos mais recentes apresentaram um nível de

evidência melhor em seus resultados<sup>15,16</sup>.

O *European Prostate Cancer Screening Trial* (ERSPC) realizou um estudo randomizado em uma população de 162.243 homens entre 55 e 69 anos para triagem através do PSA (n = 81,816) ou controle sem PSA (n = 99,184). Vários centros atuaram no estudo, mas não existia um protocolo definido. A maior parte dos centros usou um valor de PSA  $\geq 3.0$  ng/ml para indicar biópsia da próstata. Os valores de PSA foram dosados, geralmente, a cada quatro anos. Após 11 anos de monitoramento, a realização da triagem reduziu o risco de metástases em 41% e reduziu a chance de morte em função do câncer de próstata em 21% (p = 0,04). Dos pacientes que foram submetidos à biópsia, 76% apresentaram como resultado tecidos benignos, evidenciando uma elevada taxa de resultados falso-positivos. Dos 781 pacientes que precisavam realmente ser rastreados, 27 foram diagnosticados e tratados para prevenir morte relacionada ao tumor<sup>15,17</sup>.

O *American Prostate Cancer Screening Trial* (PLCO) realizou um estudo randomizado com 76.693 homens com idade entre 55 e 74 anos divididos em dois grupos. O primeiro grupo realizou triagem anual com PSA e exame retal (n=38.343) O segundo grupo, grupo de controle realizou o chamado "tratamento urológico usual" ou seja, a critério do urologista (n = 38.350). O valor de PSA usado para indicar a biópsia foi  $\geq 4,0$  ng / mL. Depois de sete anos de acompanhamento, os valores de mortalidade foram semelhantes entre os dois grupos (p, não significativo). O problema desse estudo ficou por conta do grupo controle. Como o "cuidado usual" no EUA inclui a dosagem do PSA, quase metade dos pacientes do grupo de controle fizeram o teste comparado ao grupo randomizado. Assim, era esperado que não houvesse diferença entre os dois grupos. Ao ser publicado, o estudo foi visto como uma análise comparativa entre dois tipos de triagem através do PSA, um mais vigoroso que o outro. No entanto, uma reanálise recente dos dados mostrou que, na verdade, mais de 85% dos pacientes do grupo de controle também foram acompanhados pelo PSA (ao contrário de 40%, conforme foi relatado originalmente), o que explica com maior clareza a razão pela qual o resultado do estudo foi negativo<sup>16</sup>.

Em outro estudo feito em Gothemburg, na Suécia, 20.000 homens foram randomizados 1: 1 onde em um dos grupos foi feita dosagem de PSA a cada dois anos e em outro o controle sem PSA. A idade dos pacientes variou entre 50 e 64 anos (média de 56 anos). O valor de PSA utilizado para indicar que a biópsia

ficou definido entre 3,0 e 4,0 ng/mL. Após 14 anos de acompanhamento, evidenciou-se uma redução relativa da mortalidade por câncer de próstata em 44%. O diagnóstico de câncer de próstata foi feito em 12,7% dos homens no grupo de triagem e em 8,2% daqueles no grupo controle. Neste estudo, 293 pacientes deveriam ter sido rastreados e 12 tratados para prevenir a morte relacionada a neoplasia prostática<sup>18</sup>.

Mesmo com todas as evidências, no fim de 2011, os *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) emitiram um relatório se opondo ao uso do PSA no rastreio do câncer de próstata dando igual peso para todos os estudos. Esse relatório recebeu uma recomendação grau “D” pela comunidade científica demonstrando que tal orientação não deve ser seguida.<sup>19</sup>

Um dos grandes problemas no uso do PSA para a triagem do câncer de próstata é a hiper-deteção de tumores pouca relevância clínica. Na verdade, o estudo ERSPC, mostrou que a descoberta de tumores de baixo risco (PSA <10 ng / mL e pontuação Gleason ≤ 6) foi quase três vezes maior no grupo randomizado do que o grupo de controle<sup>15,17</sup>.

O ensaio randomizado *Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT)* comparou a prostatectomia radical com a observação através do PSA e demonstrou que não há benefício da cirurgia radical para aqueles que apresentam tumores de baixo risco, que correspondem exatamente a grande maioria dos casos encontrados no programa de triagem. No estudo em questão não houve diferença na taxa de mortalidade após 20 anos de acompanhamento, para pacientes com adenocarcinoma de próstata Gleason 6, entre os que foram submetidos ou não ao tratamento cirúrgico. Só houve uma sobrevida aumentada nos casos de tumores mais agressivos<sup>20</sup>

O estudo ProtecT (*Prostate Testing for Cancer and Treatment*) avaliou pacientes acompanhados por vigilância ativa, cirurgia, e radioterapia combinada com terapia de ablação de androgênios. A análise foi feita em pacientes com câncer de próstata localizado e demonstrou não haver diferença estatisticamente relevante entre os grupos estudados, porém os pacientes do grupo acompanhados através da vigilância ativa apresentaram mais casos de metástase e de progressão da doença. Foram randomizados 1.643 homens entre 50 e 69 anos em vigilância ativa (n=545), radioterapia (n=545) e cirurgia (n=553). O nível médio de PSA foi 4,6 ng/mL (valores de 3,0 a 19,9). 77% dos

pacientes apresentavam tumores com Gleason 6 (média de 6 a 10, com maiores valores indicando pior prognóstico da doença) no momento da triagem e 76% estadiados em doença T1c (tumor detectado através de biópsia após dosagem de PSA elevado)<sup>21,22</sup>.

Neste estudo, em um acompanhamento de 10 anos houveram 17 mortes em consequência do câncer de próstata (cinco no grupo tratado com cirurgia, quatro com radioterapia e oito acompanhados por vigilância ativa). Além disso um total de 204 homens apresentaram progressão da doença, incluindo metástases, sendo a incidência maior no grupo de vigilância que nos grupos de radioterapia e prostatectomia (112 homens no grupo de vigilância ativa, 46 no grupo cirúrgico e 46 na radioterapia grupo). O número de casos de metástases também foi maior no grupo de vigilância ativa em relação aos outros grupos (33 homens na vigilância ativa, 13 no grupo cirúrgico e 16 no grupo de radioterapia). O estudo demonstra que no seguimento através de vigilância ativa mais pacientes apresentaram casos de metástase e evolução da doença. O tratamento deve ser equilibrado avaliando-se possíveis efeitos adversos de terapêuticas radicais como incontinência urinária e disfunção sexual e as maiores taxas de progressão da doença através da vigilância ativa<sup>22</sup>.

As indicações de biópsia da próstata também sofreram mudanças ao longo dos anos. Após o *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), estudo que mostrou câncer em pelo menos 15% dos pacientes com PSA <4 ng/mL, a biópsia da próstata começou a ser indicada para pacientes com valores menores de PSA de cerca de 2,5 ng/mL, e isso contribuiu para o aumento na descoberta de tumores clinicamente insignificantes de menor agressividade biológica<sup>23</sup>.

Recentemente a *American Urological Association* (AUA) publicou suas recomendações sobre o uso de PSA na detecção precoce de câncer de próstata. A equipe de urologistas recomenda a triagem pelo PSA a cada 1 a 2 anos para homens de 55 a 69 anos depois de uma decisão compartilhada entre o médico e o paciente sobre os riscos e benefícios do teste. O texto afirma ainda que, exceto para os homens com fatores de risco para câncer de próstata, o uso do PSA não é recomendado para outras faixas etárias ou se a expectativa de vida for inferior a 10-15 anos<sup>24</sup>.

## **DISCUSSÃO**

É aceitável pensar que a triagem universal da população masculina,

independentemente da idade e história familiar, pode não ser a melhor abordagem, porém, em contrapartida, são muitas falhas metodológicas nos estudos publicados que não foram interpretados corretamente. Vickers et al. demonstrou que os níveis de PSA por volta dos 45 anos em pacientes sem fatores de risco familiar poderia fornecer informações relacionadas a chance de desenvolver um câncer de próstata agressivo e o risco de morte por conta do tumor nas próximas décadas. Cerca de 21.000 homens foram monitorados em Malmö na Suécia desde 1984 e os autores perceberam que quando os valores de PSA estavam abaixo da média da população de acordo com as faixas etárias – isto é: até 42 anos:  $\leq 0,6$  ng/mL; até 50 anos:  $\leq 0,7$  ng/mL e até 55 anos:  $\leq 0,9$  ng/ mL- o risco de óbito ficou estimado em 0,1, 0,5 e 0,8% respectivamente. Os autores do estudo sugerem somente três medições de PSA, a primeira por volta dos 45 anos, a segunda no início da quinta década de vida e a terceira por volta dos 60 anos, seria suficiente para uma avaliação segura do risco do câncer de próstata em metade da população<sup>25</sup>

Mais recentemente, o estudo ERSPC europeu, que hoje está, em média, com quase 14 anos de acompanhamento, confirmou que a mortalidade por câncer de próstata em pacientes rastreados por PSA diminuiu por 32%. (17) Assim, como evidência adicional ao texto publicado em 2012 o USPSTF promoveu apenas uma alteração nas suas recomendações visto que o uso do PSA foi responsável por uma redução progressiva na mortalidade relacionada ao câncer de próstata<sup>26</sup>.

A nova recomendação sugere que existe benefício no uso do PSA, mas que o teste deve ser usado seletivamente com base no julgamento profissional e preferências dos pacientes, orientações que não similares as propostas pela AUA em 2013. Deve-se priorizar a uma decisão compartilhada entre o médico e o paciente sobre os riscos e benefícios de usar o PSA. Apesar dos benefícios existentes o USPSTF conclui que existe um pequeno problema visto que o estudo foi realizado predominantemente com paciente entre 55 e 70 anos de idade, dessa forma não se torna possível, considerando o estudo, a recomendação do rastreamento fora dessa faixa etária, o que parece inadequado já que desse modo não são consideradas as características clínicas e individuais do paciente<sup>26</sup>.

## CONCLUSÃO

O rastreamento universal de todos os homens (sem considerar idade, raça e histórico familiar) gera discussão, pois pode diagnosticar, entre outros, tumores de baixa agressividade que não necessitam de tratamento, cujos pacientes são submetidos a biópsias, que têm potencial de complicações, e tratamentos que podem trazer prejuízos para a qualidade de vida do doente. Individualizar a abordagem é fundamental neste momento. O reconhecimento de pacientes com risco de desenvolver a doença de forma mais agressiva, através de parâmetros clínicos ou laboratoriais, pode ajudar a especificar a indicação e frequência do rastreamento. A idade, raça e história familiar destacam-se como os mais importantes. Embora haja algumas divergências nas diretrizes atuais das principais organizações de saúde, em geral refletem as conclusões a seguir:

1) triagem através do PSA deve ser oferecida apenas a homens com expectativa de vida razoável (>10anos),

2) o rastreamento deve ser realizado a cada dois anos ou mais para minimizar o diagnóstico excessivo,

3) dados adicionais podem ser usados para fornecer ajustes no intervalo do rastreamento e indicação de biópsia e

4) A decisão de fazer o rastreamento por PSA deve ser feita em conjunto entre o médico e o paciente bem informado depois de uma discussão completa sobre o benefício do rastreamento precoce do câncer de próstata, sobre o potencial limitado dos tratamentos existentes e suas possíveis complicações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.
2. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(1): 203-11.
3. Potts JM, Lutz M, Walker E, Modlin C, Klein E. Trends in PSA, age and prostate cancer detection among black and white men from 1990-2006 at a tertiary care center. *Cancer.* 2010; 116(16): 3910-5.
4. Evans S, Metcalfe C, Ibrahim F, Persad R, Ben-Shlomo Y. Investigating Black-White differences in prostate cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008; 123(2): 430-435.
5. Romero FR, Romero AW, Almeida RM, Oliveira FC Jr, Tambara Filho R. The significance of biological, environmental, and social risk factors for prostate

- cancer in a cohort study in Brazil. *Int Braz J Urol.* 2012; 38(6): 769-78.
6. Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D, Catalona WJ. Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol.* 1996; 155(6): 1841-3.
  7. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest.* 1985; 76(5): 1899-903.
  8. Qiu SD, Young CY, Bilhartz DL, Prescott JL, Farrow GM. In situ hybridization of prostate-specific antigen mRNA in human prostate. *J Urol.* 1990; 144(6): 1550-6.
  9. Placer J, Morote J. Usefulness of prostatic specific antigen (PSA) for diagnosis and staging of patients with prostate cancer. *Arch Esp Urol.* 2011; 64(8): 659-80.
  10. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR, CaPSURE. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol.* 2003; 170(6 Pt 2): S21-5.
  11. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(2): 244-52.
  12. Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol.* 2004; 46(6): 717-23.
  13. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate.* 1999; 38(2): 83-91.
  14. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2011; 107(6): 882-91.
  15. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366(11): 981-90.
  16. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med.* 2009; 360(13): 1310–1319.
  17. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, van Leenders AG, Blijenberg BG, et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol.* 2013; 64(4): 530-9.
  18. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahi S, Khatami A, et al. Mortality results from the Göteborg Randomised Prostate Cancer Screening Trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(8): 725–732.
  19. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012; 157(2): 120-34.
  20. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(2): 132-142.
  21. Lane JA, Donovan JL, Davis M, Walsh E, Dedman D, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial.

Lancet Oncol. 2014; 15(10): 1109-18.

22. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(15): 1415-24.

23. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004; 350(22): 2239-46.

24. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013; 190(2): 419-26.

25. Albers P, Arsov C. Words of wisdom: Re: Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *Eur Urol*. 2013; 64(4): 681-2.

26. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer: An Invitation to Review and Comment. *JAMA*. 2017; 317(19): 1949-1950.

# A RADIOTERAPIA E SEU CRESCENTE PAPEL NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE ESÔFAGO

## *RADIOTHERAPY AND ITS GROWING ROLE IN THE TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER*

---

*Júlia Tinoco dos Santos Almeida<sup>1</sup>, Flavio Eduardo Frony Morgado<sup>2</sup>*

---

Descritores: Câncer de esôfago; Radioterapia no tratamento do câncer de esôfago; Tratamento.  
Keywords: Esophageal cancer; Radiotherapy for the treatment of esophageal cancer; Treatment

### **RESUMO**

**Introdução:** O câncer de esôfago, apesar de ser uma patologia pouco comum, tem tido considerável relevância por conta sua crescente incidência nos EUA, além de sua alta prevalência no mundo, por conta da incidência elevadas nas regiões da China e África do Sul. Atualmente a abordagem mais utilizada numa proposta curativa é o tratamento trimodal: junção da quimio e radioterapias neoadjuvantes e adjuvantes com a cirurgia de ressecção do tumor. A radio e a quimioterapia (Rtx e Qtx) também podem ser utilizadas na terapia paliativa; como também podem ser utilizadas como opção única de tratamento curativo em alguns casos. **Objetivo:** Descrever, dentre os artigos e estudos pesquisados, o papel da radioterapia no tratamento do câncer de esôfago, bem como sua crescente importância no manejo desta patologia, evidenciando as perspectivas futuras. **Métodos:** Este é um estudo observacional, descritivo, na modalidade revisão bibliográfica. Foram realizadas buscas de artigos em plataformas de pesquisa e revista eletrônicas. Dentre as plataformas foram utilizadas: PUBMED e SCIELO. **Conclusão:** O câncer de esôfago ainda apresenta dificuldades na sua abordagem por conta do diagnóstico tardio, por ser uma doença silenciosa, cujos sintomas só aparecem quando o tumor encontra-se em estágio avançado. A radioterapia evoluiu muito, e no caso do câncer de esôfago, hoje ela possui inúmeras funções no tratamento. Mesmo com a insuficiência de estudos para esta modalidade terapêutica, a quimiorradioterapia exclusiva já é realidade em muitos centros de estudos e tratamentos para o câncer de esôfago.

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

<sup>2</sup> Professor do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

## ABSTRACT

**Introduction:** Esophageal cancer, despite being an uncommon pathology, has had considerable relevance due to its increasing incidence in the USA, in addition to its high prevalence in the world, due to the high incidence in the regions of China and South Africa. The most used approach in a curative proposal is the trimodal treatment: chemo junction and neoadjuvant radiotherapies and adjuvants with tumor resection surgery. Radio and chemotherapy (Rtx and Qtx) can also be used in palliative therapy; but can also be used as a single curative treatment option in some cases. **Objective:** To describe, among the articles and studies studied, the role of radiotherapy in the treatment of esophageal cancer, as well as its increasing importance in the management of this pathology, evidencing future perspectives. **Methods:** This is an observational, descriptive study, in the bibliographic review modality. We searched articles on electronic research platforms and journals. Among the platforms were used: PUBMED and SCIELO. **Conclusion:** Esophageal cancer still presents difficulties in its approach due to the late diagnosis, perhaps because it is a silent disease, whose symptoms only appear when the tumor is in an advanced stage. Radiotherapy has evolved a lot, and in the case of esophageal cancer, today it has many functions in the treatment. Even with insufficient studies for this therapeutic modality, exclusive chemoradiotherapy is already a reality in many centers of studies and treatments for esophageal cancer.

## INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago, apesar de ser uma patologia pouco comum, tem tido considerável relevância por conta sua crescente incidência nos EUA, além de sua alta prevalência no mundo, por conta da incidência elevadas nas regiões da China e África do Sul <sup>1</sup>. No Brasil é o sexto tipo de câncer mais incidente em ambos os sexos, em 2016 a estimativa de novos casos era de 7.950 para homens, e 2.860 para mulheres. Trata-se de um câncer com alta letalidade, pois as taxas de mortalidade se aproximam da taxa de incidência <sup>2</sup>. Em 2012, um estudo retrospectivo mostrou uma taxa de sobrevida, em 5 anos, de aproximadamente 20% <sup>3</sup>. Acredita-se que este prognóstico ruim é por conta do diagnóstico tardio, que só detecta os tumores em estágios avançados, quando não a proposta curativa não pode ser mais utilizada <sup>2,4</sup>.

Quanto à classificação histológica, o câncer de esôfago possui 20 tipos possíveis, sendo que dois subtipos histológicos são mais relevantes tratando-se de dados epidemiológicos <sup>4,5</sup>. São eles: o carcinoma de células escamosas, considerado o mais prevalente; e o adenocarcinoma, que vem apresentando um aumento considerável de novos casos em países desenvolvidos <sup>1,4</sup>. Acredita-se que prevalência de cada subtipo esteja associada a fatores de risco socioeconômicos, uma vez que a alimentação e a obesidade tem maior relação com o adenocarcinoma, e o tabagismo e alcoolismo têm maior relação com carcinoma de pequenas células <sup>4,6</sup>.

Apesar de ter várias formas de diagnóstico, sendo a endoscopia digestiva alta com biópsia a mais utilizada, a maioria dos tumores são diagnosticados em estágio avançados, implicando na escolha da modalidade de tratamento <sup>7</sup>. Quanto mais tardio o diagnóstico, menor a chance de cura, e maior a complexidade do tratamento <sup>1</sup>.

Hoje em dia o tratamento do câncer de esôfago possui várias modalidades, que são escolhidas de acordo com a proposta terapêutica: curativa ou paliativa, que é decidida a partir do estadiamento do tumor <sup>1</sup>. As opções de tratamento vão de ressecção endoscópica do tumor até a remoção do órgão, combinado com terapias neoadjuvantes e adjuvantes <sup>7</sup>. Atualmente a abordagem mais utilizada numa proposta curativa é o tratamento trimodal: junção das terapias neoadjuvantes e adjuvantes com a cirurgia de ressecção do tumor <sup>5</sup>.

A ressecção endoscópica do tumor é via endoscopia digestiva alta e pode ser realizada a mucosectomia ou ablação, esta última não permite avaliação histológica da lesão. São procedimentos restritos a estágios iniciais da doença, como lesão de extensão longitudinal de até 3 cm, restritas ao epitélio e lâmina própria, e no máximo 4 lesões <sup>7</sup>. Em estágios avançados a proposta de ressecção cirúrgica engloba o tumor e o órgão, a esofagectomia, e a depender da localização do tumor, pode englobar outras estruturas, como a junção esôfago gástrica, num tumor distal <sup>1,4,5</sup>.

Estas terapias são a radioterapia e a quimioterapia, que têm como objetivos: diminuição e enfraquecimento do tumor antes da sua remoção, facilitando sua ressecção, na neoadjuvância; e erradicação das células neoplásicas residuais, diminuindo a chance de recidiva do tumor depois de sua

remoção, na adjuvância. Além disso, a radio e a quimioterapia (Rtx e Qtx) podem ser utilizadas para tratar os sintomas de pacientes com baixas chances de cura, na terapia paliativa; como também podem ser utilizadas como opção única de tratamento curativo em alguns tipos de câncer <sup>4,8</sup>.

## **OBJETIVO**

Descrever, dentre os artigos e estudos pesquisados, o papel da radioterapia no tratamento do câncer de esôfago, bem como sua crescente importância no manejo desta patologia, evidenciando as perspectivas futuras.

## **METODOLOGIA**

Este é um estudo observacional, descritivo, na modalidade revisão bibliográfica. Foram realizadas buscas de artigos em plataformas de pesquisa e revista eletrônicas. Dentre as plataformas foram utilizadas: PUBMED e SCIELO. Foram realizadas também pesquisas nos livros dos sites da: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA TORÁCICA, e do INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER-INCA. Além dos livros “TRATADO DE ONCOLOGIA” e “TRATADO DE CIRURGIA”. Foram selecionados 11 artigos publicados entre 2009 e 2017, no idiomas inglês e português.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **Os princípios da radioterapia**

Disciplina da medicina que tem como finalidade utilização de radiações ionizantes para tratar tumores malignos, e em alguns casos, benignos, a radioterapia envolve conhecimentos clínicos, físicos e biológicos. Essas radiações têm como objetivo a destruição das células tumorais, seja de forma direta, através da quebra do DNA, ou indireta, pelos efeitos da deposição de doses precisas dessa irradiação nessas células <sup>9</sup>.

Ela pode ser classificada quanto à posição da fonte de radiação: em teleterapia ou radioterapia externa, quando a fonte é distante do tumor e fora do paciente; ou braquiterapia, quando a fonte é colocada dentro do paciente, próxima ou dentro do tumor <sup>9,10</sup>. E também tem a classificação quanto à forma de planejamento, onde são utilizados exames de imagem para delimitar a região alvo, que deve englobar o tumor e uma margem que tem alta chance de conter células tumorais, porém excluindo estruturas importantes, uma vez que essa radiação pode danificar tecidos saudáveis. Dentre estas formas de planejamento

temos: a radioterapia convencional 2D, que utiliza raio-X ou fluoroscopia, que acaba abrangendo uma quantidade maior de tecidos normais, por conta da dificuldade em delimitar a área alvo; a radioterapia conformacional em 3D (3D-CRT) que utiliza tomografia axial computadorizada e a ressonância nuclear magnética para uma visão tridimensional da área a ser irradiada; e, uma forma mais avançada de 3D-CRT, a radioterapia com intensidade modulada (IMRT), que dentro de um mesmo campo possui diferentes doses de irradiação, aumentando a precisão do controle da radiação <sup>9</sup>.

### **A radioterapia com intensidade modulada (IMRT)**

A IMRT permite a distribuição de diferentes intensidades de irradiação durante a mesma sessão de radioterapia, permitindo que cada área delimitada no mapeamento do tumor recebe a dose devida. Isso permite que uma dose maior seja irradiada no tumor e uma dose menor na sua margem, aumentando a precisão da terapia e protegendo estruturas importantes <sup>9</sup>. Isto ameniza as toxicidades agudas ou tardias da radioterapia, e diminui as lesões na pele e pulmão. A IMRT concomitante a terapia sistêmica é uma forma potente de tratamento, o que leva alguns estudiosos a questionar sua eficácia como forma definitiva de tratamento <sup>9,11</sup>.

### **Radioterapia neoadjuvante no câncer de esôfago**

A radioterapia vem sendo utilizada há muitos anos no tratamento do câncer de esôfago, e sua importância vem crescendo tanto na neoadjuvância, como no tratamento definitivo, obtendo bons resultados <sup>12,13</sup>. O principal objetivo da neoadjuvância é o aumento do controle local e erradicação de micrometástases, que podem estar ocultas no pré-operatório. Para isto, o tratamento com a combinação multimodal (Rtx e Qtx, seguidas pela cirurgia), que é feito com a intensificação da Rtx com a Qtx (radio-sensibilizadora), e com a Qtx sistêmica. Importante ressaltar que a radio e a quimioterapia trabalham juntas, uma complementando a outra, quando se trata de neoadjuvância e adjuvância <sup>13</sup>. Pacientes com tumor ressecável, clinicamente aptos para o tratamento cirúrgico, muitos autores recomendam a radioterapia pré-operatória <sup>14</sup>.

Em contrapartida, foram relatadas algumas desvantagens relacionadas à terapia neoadjuvante. A radioterapia tem alguns efeitos colaterais que dificultam o tratamento cirúrgico, atrasando este processo e podendo implicar em complicações, são esses efeitos o edema e fibrose local; acúmulo de secreções

pulmonares no pré-operatório, piorando a ventilação do paciente; e a possibilidade de anemia e leucopenia, pois as radiações podem alterar a função da medula óssea <sup>5,12,13</sup>.

Recomenda-se que a radioterapia neoadjuvante seja realizada no mínimo de 3 a 4 semanas antes da cirurgia <sup>5,13</sup>. E suas vantagens são: a) aumento na sobrevida global e erradicação da doença; b) redução do tumor, facilitando a ressecção completa; c) melhora do performance status do paciente no pós operatório, pela melhora da nutricional do paciente no pré operatório; d) redução da contaminação intra-operatória com consequentes implantes tumorais, pois a terapia pré operatória visa desvitalizar as células tumorais <sup>13</sup>.

### **Radioterapia no tratamento paliativo do câncer de esôfago**

O tratamento paliativo é uma opção de tratamento que visa melhorar a qualidade de vida do paciente quando, este, tem poucas chances de cura ou uma condição clínica que não suporte um tratamento cirúrgico curativo. A terapia propõe prevenir e controlar o sofrimento do paciente <sup>1,4,5</sup>. No câncer esofágico, a escolha por esta opção de tratamento leva em consideração, além do estado clínico e nutricional do paciente, uma avaliação do tumor que envolve: tamanho e profundidade, localização e tipo histológico, envolvimento de linfonodos e órgãos adjacentes ou distantes, neste último caso, uma doença metastática. Outra condição em que é considerada a palição, é a recidiva da doença local ou tumores refratários ao tratamento multimodal <sup>1,14</sup>.

A Quimioterapia sistêmica é tida como principal tratamento de suporte nos cuidados paliativos da doença metastática. No entanto, em pacientes com tumores primários localmente avançado possuem sintomas locais como disfagia, sangramentos e dor <sup>5,14</sup>. Para estes sintomas a radioterapia é uma importante terapia paliativa. Podendo ser usada na forma de radioterapia externa ou braquiterapia, com resultados satisfatórios, principalmente tratando-se da disfagia e do sangramento, melhorando o suporte nutricional dos pacientes, e diminuindo a necessidade de transfusão sanguínea <sup>5,10,14</sup>.

### **Radioterapia como tratamento definitivo**

A combinação da quimioterapia com a radioterapia como tratamento do câncer de esôfago vem tendo tanto sucesso, que levou a questionar se a cirurgia para ressecção é realmente necessária, uma vez que se trata de um procedimento com uma considerável morbidade <sup>14,15</sup>. Alguns estudos

compararam a quimiorradioterapia exclusiva com a quimiorradioterapia neoadjuvante seguida pela cirurgia, os resultados em relação a sobrevida livre da doença falam mais do tratamento com cirurgia. Em contrapartida, o tratamento cirúrgico tem apresentado maior mortalidade intra e pós-operatória, e até o momento os estudos não mostram vantagens do tratamento cirúrgico quando se trata de sobrevida global <sup>11,14</sup>.

A quimiorradioterapia exclusiva possui inúmeras vantagens, dentre elas, a preservação de órgãos adjacentes, como a laringe no tumor de esôfago cervical, e o estômago no tumor de esôfago distal. Além de ser mais tolerada pelos pacientes, por ser menos invasiva e ter menos complicações <sup>13,14,15</sup>. Ela deve ser considerada em pacientes com tumor localmente avançado acima da bifurcação da traqueia, já que a cirurgia para ressecção completa nestes pacientes é inviável e apresenta altas taxas de morbidade <sup>16</sup>.

## **DISCUSSÃO**

O crescente uso da radioterapia vem mostrando esta modalidade como uma potente arma não só revolucionando o tratamento contra o câncer de esôfago, como para outros tipos de neoplasias malignas. Importante ressaltar que esta modalidade de tratamento obtém melhor eficácia quando usada junto à quimioterapia radiosensibilizante <sup>15</sup>.

Apesar dos avanços terapêuticos, o câncer de esôfago ainda tem um prognóstico muito desfavorável, por conta do seu diagnóstico tardio. A terapia neoadjuvante visa melhorar os resultados na sobrevida dos pacientes, e já obtém resultados gratificantes <sup>13</sup>. Mesmo com a terapia neoadjuvante trazendo efeitos colaterais nos pacientes, dificultando a cirurgia, a quimiorradioterapia com a finalidade de melhor ressecção tumoral e maior sobrevida, não apresentou aumento das complicações pós-operatórias num estudo comparativo realizado na Unicamp em 2010<sup>12</sup>.

A velocidade em que a radioterapia vem evoluindo no tratamento de neoplasias necessita de um número maior de estudos de alta qualidade, garantindo a segurança e eficácia deste tratamento, e justificando os futuros usos tanto na neoadjuvância, quanto na quimiorradioterapia exclusiva <sup>15</sup>. A implementação de modernos métodos de exames de imagem aliados às modernas modalidades de radioterapia promete melhorar ainda mais o resultado de pacientes com câncer de esôfago tratados com quimiorradioterapia

exclusiva<sup>15,16</sup>.

Todavia, alguns estudos evidenciam que, em pacientes com câncer de esôfago do tipo histológico adenocarcinoma não se beneficiaram do tratamento com quimiorradioterapia exclusiva, sendo então um grupo de pacientes que necessita da esofagectomia para uma melhor sobrevida. O contrário dos pacientes com carcinoma de células escamosas, que tiveram um aumento global da sobrevida somente com a quimiorradioterapia exclusiva<sup>14</sup>.

Apesar dos estudos realizados até hoje serem insuficientes para uma melhor definição sobre a quimiorradioterapia exclusiva, elas são suficientes para atestar que a quimiorradioterapia neoadjuvante somada à cirurgia é o padrão ouro para o tratamento de câncer de esôfago localmente avançado<sup>17</sup>.

## **CONCLUSÃO**

O câncer de esôfago ainda apresenta dificuldades na sua abordagem por conta do diagnóstico tardio, por ser uma doença silenciosa, cujos sintomas só aparecem quando o tumor encontra-se em estágio avançado. Mesmo assim, as opções de tratamentos que apresentam melhor chance de cura estão se estendendo, não sendo mais exclusivas para tumores em estágios iniciais. Isso se deve ao emprego da quimiorradioterapia neoadjuvante, que podem tornar tumores localmente avançados passíveis de uma cirurgia para ressecção.

A radioterapia evoluiu muito, e no caso do câncer de esôfago, hoje ela possui inúmeras funções no tratamento. Vimos que seu papel na adjuvância visa combater células residuais e evitar a recidiva da doença, porém no câncer de esôfago, poucos estudos citam a radioterapia nesta modalidade. E quanto ao seu papel na neoadjuvância, já está mais que provado que é a melhor opção de tratamento para pacientes com tumores avançados, porém operáveis e que podem ser submetidos à cirurgia de ressecção. É atualmente o procedimento padrão para proposta curativa, não apresenta alto risco para complicações e aumenta a chance de cura da doença.

Vimos nesta revisão que esta terapia vem fazendo a transição do tratamento paliativo, onde o paciente quase não possui chances de cura, até o tratamento com proposta curativa para aqueles pacientes com tumores avançados, cuja proposta de cirurgia curativa não era uma primeira opção de tratamento. Mesmo com a insuficiência de estudos para esta modalidade terapêutica, a quimiorradioterapia exclusiva já é realidade em muitos centros de

estudos e tratamentos para o câncer de esôfago. As perspectivas futuras para estas modalidades são promissoras, e é só uma questão de tempo para que comprovem a eficácia e segurança deste tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Townsend CM. Sabiston tratado de cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica moderna. 19. ed. v. 2. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2015.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
3. Tustumi F, Kimura CMS, Takeda FR, Uema RH, Salum RAA, Ribeiro-Junior U. et al. Fatores prognósticos e análise de sobrevida no carcinoma esofágico. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2016; 29(3): 138-141.
4. Ximenes Netto M, Fernandes Filho R, Brito F. Câncer de esôfago - 2015. Livro Virtual. [Acesso em: dezembro 2017]. Disponível em: [http://itarget.com.br/newclients/sbct/wp-content/uploads/2015/03/cancer\\_de\\_esofago.pdf](http://itarget.com.br/newclients/sbct/wp-content/uploads/2015/03/cancer_de_esofago.pdf)
5. Oliveira-Borges EC, Silva AF, Graças AM, Melo FFS, Barcelos AA, Myiata S. O câncer de esôfago: uma revisão. Rev. Univ. Vale Rio Verde. 2015; 13(1): 773-790.
6. Tustumi F, Takeda FR, Kimura CM, Sallum RA, Ribeiro U Junior, Ceconello I. Esophageal Carcinoma: is squamous cell carcinoma different disease compared to adenocarcinoma? A transversal study in a quaternary high volume hospital in Brazil. Arq Gastroenterol. 2016; 53(1): 44-8.
7. Arantes V, Piñeros EAF, Yoshimura K, Toyonaga T. Avanços na abordagem do carcinoma precoce de esôfago. Rev. Col. Bras. Cir. 2012; 39(6): 534-543.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Educação. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro; INCA; 2 ed rev. atual. 2012.
9. Hoff PMG, Katz A. Tratado de Oncologia, v. 1, São Paulo: Atheneu, 2013.
10. Samea R, Lourenço LG. Comparação dos tratamentos do Carcinoma Espinocelular avançado do esôfago pela teleterapia exclusiva e pela teleterapia associada à braquiterapia. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2011; 24(4): 267-271.
11. Roeder F, Nicolay NH, Nguyen T, Saleh-Ebrahimi L, Askoxylakis V, Bostel T. et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer. Radiat Oncol. 2014; 9: 191.
12. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho-Neto JS, Andreollo NA. Terapêutica neo-adjuvante aumenta as complicações pós-operatórias da esofagectomia? ABCD Arq Bras Cir Dig. 2010; 23(3): 168-172.
13. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho-Neto JS, Andreollo NA. Aspectos atuais da terapêutica neo-adjuvante no carcinoma epidermóide do esôfago. Revisão da literatura. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2009; 22(1): 33-40.

14. Chun SG, Skinner HD, Minsky BD. Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017; 26(2): 257-276.
15. Verma V, Moreno AC, Lin SH. Advances in Radiotherapy Management of Esophageal Cancer. *J Clin Med*. 2016; 5(10):91.
16. Fokas E, Weiss C, Rödel C. The role of radiotherapy in the multimodal management of esophageal cancer. *Dig Dis*. 2013; 31(1): 30-7.
17. Tomasello G, Ghidini M, Barni S, Passalacqua R, Petrelli F. Overview of different available chemotherapy regimens combined with radiotherapy for the neoadjuvant and definitive treatment of esophageal cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10(6): 649-660.

# ASPECTOS RELEVANTES DO ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO NO PRIMEIRO SEMESTRE DE VIDA: UMA REVISÃO NA LITERATURA

*RELEVANT ASPECTS OF EXCLUSIVE BREASTFEEDING IN THE  
FIRST HALF OF LIFE: A REVIEW IN THE LITERATURE*

---

*Delana Thisa Leão Silva<sup>1</sup>; Simone Rodrigues<sup>2</sup>*

---

Palavras-chave: Aleitamento; Aleitamento Materno; Leite Materno.  
Keywords: Breast Feeding; Breast Milk; Human Milk.

## RESUMO

**Introdução:** A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil, preconizam o aleitamento materno exclusivo por seis meses e a amamentação suplementada com outros alimentos até os 2 anos de idade ou mais. Apesar de todos os benefícios do AM estarem bem estabelecidos na literatura científica, a prática da amamentação no mundo todo, inclusive no Brasil, está muito inferior ao desejável. **Objetivos:** Explorar na literatura a importância do aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida para a promoção da saúde da criança. **Metodologia:** o estudo teve a duração de dois meses, tendo sido utilizadas as plataformas: PUBMED e SCIELO; foram selecionados quinze artigos que contemplavam o assunto norteador. **Desenvolvimento:** A prática do aleitamento materno exclusivo (AME) é imprescindível para a saúde das crianças, visto que provém tudo o que ela precisa para crescer e se desenvolver durante esse período. Sua promoção deve ser incluída entre as ações prioritárias de saúde. **Conclusão:** Apesar dos benefícios irrevogáveis do aleitamento materno, ainda existem fatores que predispõem o desmame precoce, sendo necessária uma ação conjunta dos profissionais de saúde na prática da promoção da amamentação.

## ABSTRACT

**Introduction:** The World Health Organization (WHO) and the Brazilian Ministry of Health advocate exclusive breastfeeding for six months and breastfeeding supplemented with other foods up to 2 years of age or older. Although all the

benefits of AM are well established in the scientific literature, the practice of breastfeeding worldwide, including in Brazil, is much lower than desirable. **Objectives:** To explore in the literature the importance of exclusive breastfeeding in the first six months of life to promote the health of the child. **Methodology:** the study lasted for two months, using platforms: PUBMED and SCIELO; were selected fifteen articles that contemplated the guiding subject. **Development:** The practice of exclusive breastfeeding (AME) is essential for the health of children, since it provides everything it needs to grow and develop during this period. Its promotion should be included among the priority health actions. **Conclusion:** Despite the irrevocable benefits of breastfeeding, there are still factors that predispose to early weaning, requiring a joint action of health professionals in the practice of promoting breastfeeding.

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde brasileiro preconizam o aleitamento materno exclusivo por seis meses e a amamentação suplementada com outros alimentos até os 2 anos de idade ou mais.<sup>1</sup>

Apesar do ato de amamentar ser um processo inerente do ser humano, sofre sérias interferências de mitos e crenças maternas e dos demais familiares, sendo de valor inestimável a execução de ações de incentivo, promoção e apoio por uma equipe multiprofissional de saúde, durante o pré-natal, o pré-parto, o nascimento, assim como nas imunizações, teste do pezinho e retorno para a consulta de puerpério. É primordial que a equipe de saúde tenha o papel de acolhimento de mães e bebês, disponível para escuta e para o esclarecimento de dúvidas e angústias quanto ao processo de amamentação.<sup>2,3</sup>

O leite materno é capaz de fornecer, sozinho, todos os nutrientes necessários para a criança nos primeiros seis meses e continua sendo uma importante fonte no segundo ano de vida; são poucas as situações em que há indicação para a substituição parcial ou total do leite materno, entre elas, mães infectadas pelo HIV, HTLV1 ou HTLV2, o uso de antineoplásicos, de radiofármacos e a criança portadora de galactosemia, doença rara em que ela não pode ingerir leite humano ou qualquer outro que contenha lactose.<sup>2</sup>

A prática da amamentação de forma mais prolongada relaciona-se às mães que se mostram mais motivadas, cientes dos benefícios e apoiadas pela

família, mesmo diante da interferência contrária de seu meio cultural, quando não ocorre exclusivamente até o sexto mês, acarreta riscos a curto e longo prazo à criança.<sup>2,4</sup>

A duração média do aleitamento materno e do AME no mundo varia, sendo que o Brasil é o 21º país com maior duração de AME e fica na 68ª posição quanto à média de AM total entre os 74 países com dados oficiais reconhecidos pela OMS; nenhuma outra estratégia sozinha alcança o impacto que a amamentação tem na diminuição das mortes infantis em menores de 5 anos. Tais dados fazem com que a promoção do AM seja a primeira medida preconizada pela OMS para a redução da mortalidade infantil, seguida pelas imunizações, promoção da alimentação complementar saudável, saneamento básico e suplementação de vitamina A e zinco.<sup>5</sup>

Apesar de todos os benefícios do AM estarem bem estabelecidos na literatura científica, a prática da amamentação no mundo todo, inclusive no Brasil, está muito inferior ao desejável.<sup>5</sup>

## **OBJETIVOS**

**Objetivo Primário:** Explorar na literatura a importância do aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida para a promoção da saúde da criança.

**Objetivo Secundário:** Apresentar os componentes do leite materno e seus benefícios para o binômio mãe-filho; além de enfatizar os fatores que levam ao desmame precoce na tentativa de conscientização de toda comunidade.

## **METODOLOGIA**

Esse trabalho de conclusão de curso foi realizado através da busca de artigos durante os meses de outubro e novembro de 2017 em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas consideradas de grande relevância no meio científico. Para esse fim, foram utilizados os seguintes descritores: Lactation; Breastfeeding; Breast milk, nas plataformas: PUBMED e SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), tendo sido selecionado quinze artigos publicados entre os anos de 2008 e 2017, de idioma inglês e português, que contemplavam o assunto norteador. Como critério de escolha para os artigos, foi levado em consideração a contundência dos mesmos. Em seguida, foi feita a leitura exploratória e analítica de tais trabalhos e publicações, seguida de sua

interpretação.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **Os benefícios do aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida**

A prática do aleitamento materno exclusivo (AME) é imprescindível para a saúde das crianças, visto que provém tudo o que ela precisa para crescer e se desenvolver durante esse período. Sua promoção deve ser incluída entre as ações prioritárias de saúde.<sup>6</sup>

O ato de amamentar é um processo que estabelece um laço natural entre mãe e filho, estimulando pele e sentidos, e, promovendo a sensação de afeto e proteção pelo bebê, que além de ter suas necessidades nutricionais satisfeitas, ainda sente o prazer de ser segurado pelos braços de sua genitora, e, com isso, as crianças tendem a ser mais tranquilas e fáceis de socializar-se durante a infância.<sup>2,6</sup>

Como é sabido, o leite materno confere ao bebê, proteção contra infecções e alergias, tais como diarreia aguda e prolongada, infecções do trato respiratório, incluindo otite média, infecção do trato urinário, septicemia neonatal, enterocolite necrotizante, asma e dermatite atópica, além de favorecer o desenvolvimento do sistema imunológico e a maturação dos sistemas neurológico e digestivo.<sup>4,7</sup>

Marques *et al.* (2015), apontam uma correlação positiva entre os níveis de hemoglobina da mãe e seus filhos em amamentação exclusiva nos primeiros seis meses de vida, que estando dentro dos parâmetros de normalidade, evita a ocorrência de anemia ferropriva no primeiro ano de vida, que está associada a problemas psicomotores e de desenvolvimento cognitivo, que podem ser irreversíveis mesmo após o tratamento apropriado.<sup>8</sup>

Nobre e Lessa (2016), sugerem que o AME nos primeiros seis meses é um fator protetor significativo contra doenças cardiovasculares, hipertensão, dislipidemia e obesidade durante a infância, inferindo uma associação entre menor duração do aleitamento materno e aumento da pressão arterial na infância, visto que crianças que foram amamentadas por menos do que seis meses apresentaram um risco quatro vezes maior de pressão arterial sistólica alta e um risco três vezes maior de elevação da relação pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica, se feita a analogia com aqueles que foram

amamentados por períodos mais longos.<sup>9</sup>

Para Prentice *et al.* (2016), o maior percentual de gordura com menores taxas de carboidratos e proteínas quantificados em leite de mães que praticam o aleitamento materno exclusivo consecute em maior saciedade infantil, o que evita com que as mães introduzam fórmulas lácteas complementares na nutrição até os seis meses de vida, além de evitar uma subsequente adiposidade infantil.

10

As vantagens do aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de vida são múltiplas e bem consolidadas pela literatura existente, indo desde questões de caráter econômico, causando impacto positivo à criança, à mulher, à família e ao Estado, contudo, estima-se que a nível mundial somente 37% das crianças menores de seis meses recebem aleitamento materno exclusivo, panorama ainda distante de atingir a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que estabelece meta de prevalência de AME para 2025 de 50%.<sup>2,11</sup>

### Componentes do leite materno e a saúde da criança

O leite materno é o alimento ideal e completo para o lactente em seus primeiros seis meses de vida, visto que é constituído de mais de 150 substâncias diferentes, englobando concentrados de óleos, gorduras, ácidos graxos livres, vitaminas, outros constituintes lipossolúveis, proteínas e carboidratos, oferecendo todos os elementos para o bom desenvolvimento da criança.<sup>4,6</sup> O colostro, que é o leite produzido nos primeiros dias do pós-parto tem a sua composição diferente do leite maduro, conforme quadro 1.

Componentes solúveis	Componentes celulares	Microbiota
Anticorpos (Especialmente IgA secretora)	* (10 <sup>4</sup> a 10 <sup>6</sup> células / mL no colostro)	± (8 x 10 <sup>4</sup> a 8 x 10 <sup>6</sup> bactérias / 800 mL / dia)
Componente secretor livre	(10 <sup>5</sup> células / mL em leite maduro)	<b>g Gêneros principais:</b>
Lisozima	Neutrófilos	Lactobacillus
Lactoferrina	Macrófagos	Staphylococcus
Lactoperoxidase	Células T CD4 +	Streptococcus
k-caseína	Células T CD8 +	Enterococcus
A-Lactoglobulina	Células Tγδ	Bifidobacterium
Haptocorrina	Células B	Kocúria
Osteoprotegerina	Células NK	Lactococcus
sCD14	Células epiteliais	Leuconostoc
Hormônios		<b>Pediococo</b>
Fatores de crescimento		<b>Propionibacterium</b>
Citocinas e quimiocinas		<b>Rothia</b>
Lípidos		<b>Weissella</b>

Ácidos nucleicos		
Oligosacarídeos		
Fatores antioxidantes		

QUADRO 1 Fatores bioativos do colostro e do leite materno. Fonte: Ref. 7 Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. Rev Assoc Med Bras. 2016; 62(6): 584-593.

O leite humano consiste ainda em fonte de lactoferrina, proteína que tem a capacidade de reter átomos de ferro, impedindo que as bactérias se desenvolvam a partir desse oligoelemento, funcionando como um antibiótico natural.<sup>4</sup>

Carvalho-Ramos *et al.* (2017), inferem que é através do leite materno que o bebê inicia a formação da sua microbiota intestinal, que é composta por *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, visto que é fonte de probióticos e prebióticos, assim como oligossacarídeos, que não são digeridos pelo intestino humano, tendo a microbiota intestinal a tarefa de realizar sua hidrólise, o que faz com que cresça a população de bactérias benéficas; alegam ainda que a introdução precoce de alimentos sólidos na dieta do bebê parece estar associada à instabilidade na microbiota.<sup>12</sup>

Palmeira e Carneiro-Sampaio (2016), chamam a atenção para as propriedades imunológicas do colostro e do leite materno, salientando que o colostro é o reforço imune natural mais potente conhecido pela ciência e que o aleitamento protege os bebês contra infecções principalmente através de anticorpos de secreção de IgA (SIgA), que são essenciais na defesa das mucosas, mas também através de outros fatores bioativos; anticorpos IgM e IgG estão presentes no colostro em menores quantidades.<sup>7</sup>

### **Fatores que levam ao desmame precoce**

Algarves *et al.*(2015) e Costa *et al.*(2013) atestam que apesar de ser um tema bem consolidado na literatura, ainda existem grandes fatores, além de mitos e crenças (leite fraco, pouco leite, administração precoce de chá e água, uso de chupetas e mamadeiras, recusa do bebê em mamar) que contribuem com o processo de desmame antes do período recomendado pela OMS, portanto, salienta-se a importância máxima que os profissionais de saúde tem nesse contexto, a fim de promover a saúde da criança e reduzir as taxas de morbimortalidade infantil.<sup>2,6</sup>

Para Algarves *et al.*(2015), o ato de amamentar de forma mais prolongada relaciona-se às mães que se mostram mais determinadas, inteiradas dos

benefícios e recebendo apoio da família, mesmo frente a interferência contrária de seu meio cultural; entretanto, para esse fim, os profissionais de saúde precisam estar aptos, não só demonstrando competência em relação aos aspectos técnicos da lactação, mas tendo um olhar amplo, levando em consideração os aspectos emocionais, a cultura familiar e a rede social de apoio à mulher.<sup>2</sup>

Um dos principais fatores relacionados à suspensão do aleitamento materno exclusivo é o mito do leite fraco, visto que as mães mostram-se pouco confiantes, acreditando que seu leite é fraco e não é suficientemente nutritivo para o bebê, devido à aparência aguada do leite materno que é em decorrência de conter alto teor de água, comparativamente ao leite de vaca, além disso, elas relacionam o choro do bebê com o binômio fome-leite fraco, acreditando que a criança chora somente quando não está saciada, contudo, muitas circunstâncias estão ligadas ao choro, como dor, desconforto, necessidade de carinho e proteção, não devendo se esquecer que o choro é o meio de comunicação usado pela criança.<sup>2</sup>

Outra questão a ser levantada é sobre a administração de líquidos (água ou chá), antes do sexto mês de vida da criança; sendo dispensável e nocivo à saúde, uma vez que o leite materno tem água suficiente, além disso, o chá, usado com o pretexto de tranquilizar o bebê e aliviar as cólicas, confunde a saciedade do lactente, que pode diminuir a quantidade de mamadas, reduzindo conseqüentemente a produção de leite materno, pois diminui o estímulo de produção láctea que é ocasionada pela sucção da criança. A administração precoce de líquidos favorece ainda o risco de diarreia e/ou infecções, pela contaminação e falta de higiene adequada do material, podendo também interferir com a disponibilidade de alguns componentes do leite materno.<sup>2</sup>

Ainda segundo Algarves et al. (2015), o uso de bicos artificiais é outro dano que acontece concomitante à inserção precoce de líquidos e está associado ao desmame no primeiro mês de vida; geralmente, as mães estão a par sobre o uso inapropriado de chupeta e mamadeira, mas ainda assim optam pelo seu uso justificando maior facilidade para ofertar alimentos e a promoção do acalento do bebê nos momentos de choro, ademais, acreditam que o bebê seja inábil para se alimentar por meio de copo ou colher. O uso de mamadeiras muda o tipo de sucção do bebê, podendo levar ao desmame precoce, visto que

a criança, ao tentar puxar o leite do seio da mesma maneira que puxa na mamadeira, passa a resistir, pois a quantidade de leite é bem menor e requer mais empenho, então surge a rejeição ao seio materno.<sup>2</sup>

A adesão à prática da amamentação foi com o passar dos tempos, se tornando cada vez mais impermanente em resultância de questões como a ascensão do capitalismo, o estímulo ao consumo exacerbado de alimentos artificiais, inclusive na fase neonatal, inserção da mulher no mercado de trabalho, gravidez precoce acompanhada de falta de informação sobre esse estado e até mesmo sobre seu próprio corpo, avanço tecnológico e, de um modo geral, alterações no estilo de vida das sociedades vigentes.<sup>4</sup>

Santana *et al.* (2017), concluíram que mães que moram com o pai da criança é um fator protetor contra o desmame precoce, entretanto, isso passa de fator protetor a fator de risco para a manutenção do aleitamento por 2 anos ou mais; acredita-se que os pais a princípio incentivam a amamentação, mas que, por períodos, em virtude da falta de conhecimento sobre a recomendação da duração da amamentação por 2 anos ou mais ou por outro motivo (como acreditar que a amamentação é deteriorante para os seios; interfira com a relação entre o pai e a criança; interfira com a relação do casal, incluindo relações sexuais e causa sentimentos de exclusão, abandono e ciúmes), eles desestimulem a prática.<sup>13</sup>

Monteiro *et al.* (2016), verificaram que, entre as mães trabalhadoras, as que estavam em licença-maternidade apresentaram menor chance de abandono do AME nos primeiros quatro meses de vida do lactente; tecnologias de apoio pós-parto, como salas de apoio à amamentação nos locais de trabalho, pausas no horário de trabalho para amamentar, aconselhamento profissional e manejo da lactação nesse período de transição de retorno ao trabalho são fatores protetores contra o desmame precoce.<sup>11</sup>

Embora de extrema importância, estar a mulher informada sobre as vantagens do aleitamento, não é o bastante, faz-se necessário um apoio multiprofissional com pessoal habilitado a orientá-la sobre a pega correta, a prevenção dos principais problemas oriundos da lactação, dando segurança, autoconfiança, acolhendo as mães e os bebês, estando disponível para escuta e para o esclarecimento de dúvidas e aflições, incentivando a troca de vivências e fazendo sempre que preciso uma avaliação particular de cada caso.<sup>2,13</sup>

A Estratégia Saúde da Família é de grande relevância para isso, uma vez que orienta a continuidade do aleitamento, e por serem os profissionais mais próximos e acessíveis à comunidade, podem estar trabalhando na prevenção continuada do desmame precoce.<sup>13</sup>

O aleitamento sofre efeito positivo ao ser influenciado pelas rotinas hospitalares e pelo treinamento dos profissionais no manejo da lactação; estratégias como a Iniciativa Hospital Amigo da Criança (IHAC), a Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano e a criação da Norma Brasileira de Comercialização de Alimentos para Lactentes (NBCAL) destacam-se por promover esse processo. A Iniciativa Hospital Amigo da Criança mobiliza profissionais de saúde e funcionários de hospitais e maternidades a executarem alterações nas políticas e rotinas desses ambientes, contemplando os “Dez Passos para o Sucesso do Aleitamento Materno”, os quais devem ser seguidos pelos hospitais no período pré-natal, no nascimento e após o parto.<sup>14,15</sup> (Quadro 2)

Passo 1	Ter uma norma escrita sobre aleitamento materno, que deve ser rotineiramente transmitida a toda a equipe de saúde
Passo 2	Treinar toda a equipe de saúde, capacitando-a para implementar esta norma
Passo 3	Orientar todas as gestantes sobre as vantagens e o manejo do aleitamento materno
Passo 4	Ajudar as mães a iniciar o aleitamento materno na primeira meia hora após o nascimento do bebê
Passo 5	Mostrar às mães como amamentar e como manter a lactação, mesmo se vierem a ser separadas de seus filhos
Passo 6	Não dar ao recém-nascido nenhum outro alimento ou bebida além do leite materno, a não ser que tal procedimento tenha uma indicação médica
Passo 7	Praticar o alojamento conjunto: permitir que mãe e bebê permaneçam juntos 24 horas por dia
Passo 8	Encorajar o aleitamento materno sob livre demanda
Passo 9	Não dar bicos artificiais ou chupetas a crianças amamentadas ao seio
Passo 10	Encaminhar as mães, por ocasião da alta hospitalar, para grupos de apoio ao aleitamento materno na comunidade ou em serviços de saúde

Quadro 2: Dez Passos Para o Sucesso do Aleitamento Materno propostos pela Organização Mundial da Saúde e pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância em 1990: Fonte: Ref. 15 - Lopes SS, Laignier MR, Primo CC, Leite FMV. Baby-Friendly Hospital Initiative: evaluation of the Ten Steps to Successful Breastfeeding. Rev Paul Pediatr. 2013; 31(4): 488–493.

## **CONCLUSÃO**

Ao término desse estudo, verificou-se que apesar de ser um tema bastante debatido e consagrado pela literatura, todo esforço originado para promover o aleitamento materno é de grande valia, visto que seus benefícios são múltiplos e irrevogáveis, como desenvolvimento imunológico, promoção de afetividade e segurança para o bebê, maturação do sistema neurológico e gastrointestinal, proteção contra infecções, doenças atópicas, diarreia, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidade infantil, além do benefício econômico.

Vários fatores favorecem o desmame precoce, como desinformação, mitos e crenças (leite fraco, pouco leite, administração precoce de chá e água, uso de chupetas e mamadeiras, recusa do bebê em mamar), jornada de trabalho, falta de apoio familiar, social e de profissionais de saúde, uso de bicos artificiais, dentre outros, sendo de extrema importância que nós, profissionais de saúde, nos instrumentalizemos com conhecimentos atualizados e habilidades, tanto no manejo clínico da lactação como na técnica de aconselhamento, com a finalidade de evitar esse processo e contribuir com a saúde da criança. Novas políticas públicas de saúde devem ser implantadas como adjuvantes nesse processo, tendo efeito positivo na diminuição da morbidade e mortalidade infantil.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a UNIFESO que me acolheu durante esses 6 anos, proporcionando um ensino de Medicina em excelência.

Aos professores que transmitiram seus conhecimentos e experiências com afinho e dedicação.

A minha orientadora, professora Simone Rodrigues, exemplo de ética e cuidado às crianças no exercício de sua profissão.

## **REFERÊNCIAS**

1. Jesus PC, Oliveira MIC, Fonseca SC. Impact of health professional training in breastfeeding on their knowledge, skills, and hospital practices: a systematic review. *J. Pediatr.* 2016; 92(5): 436-450.
2. Algarves TR, Julião MAS, Costa HM. Aleitamento Materno: Influência de mitos e crenças no desmame precoce. *Rev. Saúde em Foco.* 2015; 2(1): 151-167.
3. Almeida JM, Luz SAB, Ued FV. Apoio ao aleitamento materno pelos profissionais de saúde: revisão integrativa da literatura. *Rev. Paul. Pediatr.* 2015;

33 (3): 355-362.

4. Trindade ALJ, Linhares EF, Araújo RT. Aleitamento materno: conhecimentos das puérperas a respeito dessa prática. *Rev.Saúde.Com* 2008; 4(2): 123-133.

5. Nunes LM. Importância do aleitamento materno na atualidade. *Bol Cient Pediatr.* 2015; 4(3): 55-58.

6. Costa LKO, Queiroz LLC, Queiroz RCCS, Ribeiro TSF, Fonseca MSS. Importância do aleitamento materno exclusivo: uma revisão sistemática da literatura. *Rev. Ciênc. Saúde.* 2013; 15(1): 39-46.

7. Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Med Bras.* 2016; 62(6): 584-593.

8. Marques RF, Taddei JA, Konstantyner T, Marques AC, Braga JA. Correlation between hemoglobin levels of mothers and children on exclusive breastfeeding in the first six months of life. *J Pediatr.* 2016; 92(5): 479-85.

9. Nobre LN, Lessa AD. Influence of breastfeeding in the first months of life on blood pressure levels of preschool children. *J Pediatr.* 2016; 92(6): 588-594.

10. Prentice P, Ong KK, Schoemaker MH, Van Tol EAF, Vervoort J, Hughes IA. et al. Breast milk nutrient content and infancy growth. *Acta Pediatr.* 2016; 105(6): 641–647.

11. Monteiroa FR, Buccini GS ,Venâncio SI, Costa THM. Influence of maternity leave on exclusive breastfeeding. *J pediatr.* 2017; 93(5): 475-481.

12. Carvalho-Ramos II, Duarte RTD, Brandt KG, Martinez MB, Taddei CR. Breastfeeding increases microbial community resilience. *J Pediatr.* 2017; 548: 1-10.

13. Santana GS, Giugliani ERJ, Vieira TO, Vieira GO. Factors associated with breastfeeding maintenance for 12 months or more: a systematic review. *J Pediatr* 2017; 559: 1-19.

14. Miranda e Silva C, Pellegrinelli ALR, Passos IR,Santos LC. Práticas educativas segundo os “Dez passos para o sucesso do aleitamento materno” em um Banco de Leite Humano. *Ciênc Saúde Colet.* 2017; 22(5): 1661-1671.

15. Lopes SS, Laignier MR, Primo CC, Leite FMV. Baby-Friendly Hospital Initiative: evaluation of the Ten Steps to Successful Breastfeeding. *Rev Paul Pediatr.* 2013; 31(4): 488–493.

# ANÁLISE QUALITATIVA DOS EXAMES DE NECRÓPSIA REALIZADOS NO INSTITUTO MÉDICO LEGAL TERESÓPOLIS NO ANO DE 2015.

*QUALITATIVE ANALYSIS OF THE AUTOPSY EXAMS  
PERFORMED AT THE LEGAL MEDICAL INSTITUTE  
TERESÓPOLIS IN THE YEAR 2015*

---

*André Brandão Valois Leite<sup>1</sup>; Jorge Kede<sup>2</sup>.*

---

Descritores: Causas de morte; Medicina Legal, Necrópsia, Morte.  
Keywords: Causes of death; Forensic Medicine, Autopsy, Death.

## RESUMO

**Introdução:** Não se sabe ao certo quando a medicina legal teve início. Podemos afirmar que a sua história pode ser dividida em 5 períodos, são eles: período antigo, período romano, período canônico, período moderno. **Objetivo:** Avaliar os dados do livro de registro do instituto médico legal de Teresópolis no ano de 2015 obtendo perfil epidemiológico das causas de morte no período supracitado. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo e analítico a partir do levantamento de informações contidas no livro de registros de necropsias do instituto médico legal de Teresópolis no ano de 2015. **Resultados:** Foram analisados os dados de 193 necropsias do livro de registro do instituto médico legal de Teresópolis no período supracitado, e extraídas informações sobre número de necropsias realizadas no intervalo entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2015; idade; identificação dos fatos relativos à cada necropsia, são eles - crime, suicídio, acidente e a esclarecer; identificação da causa morte, são elas - morte violenta, verificação de óbitos, indeterminado, dependente de exames, morte violenta por projétil de arma de fogo, identificação do sexo. **Conclusão:** alguns dos resultados colhidos coincidem com o âmbito nacional, porém percebemos que existe necessidade de maior investimento em infraestrutura e em contratações de profissionais.

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

<sup>2</sup> Professor(a) adjunto do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

## **ABSTRACT**

**Background:** It is not known for sure when legal medicine began. We can say that its history can be divided into 5 periods, they are: old period, Roman period, canonical period, modern period. **Aims:** To evaluate the data of the registry book of the legal medical institute of Teresópolis in the year 2015 obtaining an epidemiological profile of the causes of death in the aforementioned period. **Methods:** A retrospective and analytical study was carried out based on the information collected in the book of records of autopsies of the legal medical institute of Teresópolis in the year 2015. **Results:** Data from 193 necropsies of the registry book of the legal medical institute of Teresópolis in the aforementioned period, and extracted information on the number of necropsies performed in the interval between January 1, 2015 and December 31, 2015; age; identification of the facts related to each autopsy, they are - crime, suicide, accident and to be identified; identification of the cause of death, they are - violent death, verification of deaths, indeterminate, dependent on exams, violent death by firearm projectile, identification of sex. **Conclusion:** some of the results obtained coincide with the national scope, but we realize that there is a need for greater investment in infrastructure and in the hiring of professionals.

## **INTRODUÇÃO**

O conselho federal de medicina, no uso de suas atribuições regulamenta a responsabilidade médica no fornecimento da declaração de óbito, conferida pela Lei número 3268 , de 30 de Setembro de 1957.

O seu Art.1º nos informa que o preenchimento dos dados que constem na declaração de óbito são de responsabilidade do médico que atestou a morte.

Já o seu Art.2º nos informa quais normas devem ser obedecidas quando do preenchimento da declaração de óbito. São elucidadas as normas quanto morte natural, morte fetal e morte violenta ou não natural<sup>1</sup>.

O início da medicina legal não pode ser descrito com exatidão, mas certamente é posterior ao surgimento da medicina. Os primeiros indícios da relação entre direito e medicina tem origem na antiguidade<sup>2</sup>.

O Brasil deu início ao estudo da medicina legal com certo atraso se comparado à Europa<sup>2</sup>. Ao final do período colonial, o Brasil apresenta seu primeiro documento médico legal, que data de 1814<sup>3</sup>. Durante esse período, os juízes não eram obrigados a solicitar perícia médica antes de proferir suas

sentenças. Tal obrigação surgiu apenas em 1830, com a implementação do código penal do império <sup>3</sup>.

Para Genival Veloso de França a medicina legal pode ser definida como a medicina a serviço das ciências jurídicas e sociais<sup>4</sup>.

A evolução da medicina legal divide em 5 períodos: Período antigo: não havia embasamento científico, o poder demandava da igreja e a lei era a religião. Nesse período, no entanto, a medicina legal se restringia apenas a tratar os doentes. O Código Penal de Hamurabi, da Babilônia, do século XVIII a.C. contém frases ditadas pelo rei Hamurabi, mostrando as interações jurídicas entre médico e paciente. O pagamento seria dado como uma retribuição ao ato médico resolutivo, entretanto, a punição era aplicada se resolutive não fosse. Se um médico, ao tratar o ferimento do escravo ou do animal de um homem pobre, os levasse à morte ou produzisse sequelas, deveria pagar escravo por escravo, animal por animal. Período Romano: em Roma, a primeira ordem conhecida sobre perícia médico legal, mostra que as gestantes mortas eram obrigatoriamente histerectomizadas. Para todos casos de morte violenta, o cadáver deveria ficar exposto ao público para que pudessem opinar sobre o fato ocorrido. Idade média: período em que a medicina legal se mostra mais eficiente como ciência a serviço da justiça, quando Carlos Magno determinou que os pareceres médico-legais deveriam orientar os juízes em casos que fossem pertinentes. Período Canônico: nesse período tornaram habituais as perícias médico-legais, por prestígio do papa Inocêncio III em 1219. Em 1532, a promulgação da *Constitutio Criminalis Carolina*, do imperador Alemão Carlos V, abordava vários temas médico-legais. Passava a ser obrigatória a perícia médica, antes da decisão dos juízes nos casos de ferimentos, assassinatos entre outros. É o primeiro documento bem estruturado de Medicina legal. Período moderno: Por volta da segunda metade do século XIX, as ciências biológicas, fazendo uso de método científico, trouxeram um grande avanço e modificação nos diagnósticos médicos de doenças. Surgiram paulatinamente as especialidades clínicas e cirúrgicas, tudo na esteira dos estudos dos pesquisadores da área pericial, e, assim, a Medicina Legal passou a ser considerada ciência, como uma forma de medicina aplicada <sup>5</sup>.

Já no Brasil, podemos dizer que Medicina Legal sofreu forte influência dos franceses, italianos e alemães. Segundo Hilário Veiga de Carvalho, a primeira

publicação da área, registrada por Flamínio Fávero e Oscar Freire data de 1814. A evolução do estudo, desta ciência auxiliar do direito, iniciou na Bahia e no Rio de Janeiro, onde foram fundadas as primeiras escolas de medicina legal do Brasil, em 1832 <sup>5</sup>.

Tendo como um dos objetivos a obtenção de dados sobre mortalidade no Brasil, o DATASUS criou o sistema de informações sobre mortalidade (SIM). A partir da criação do SIM, a ideia era a de captar dados confiáveis sobre mortalidade. De modo que pudesse subsidiar as diversas esferas de gestão na saúde pública, obtendo informações que permitissem realizar análises de situações, planejamento e avaliação das ações e programas na área<sup>6</sup>. A principal causa que deu origem ao sistema de informações sobre mortalidade do Ministério da Saúde foi a preocupação com a coleta de informações sobre a causa morte <sup>7</sup>.

É preciso que fique claro que para que um cadáver seja encaminhado ao instituto médico legal, faz-se necessário que ele tenha sido vítima de morte violenta, morte suspeita ou morte natural de pessoa não identificada <sup>8</sup>, para os óbitos que não são oriundos de nenhuma dessas causas, como as mortes causadas por doenças de causa desconhecida ou duvidosa<sup>9</sup>, cabe ao serviço de verificação de óbitos a obrigação de necropsiar o corpo<sup>10</sup>. Dada a importância do serviço de verificação de óbitos, é importante dizer que o Grupo de Atuação de Especializada em Segurança Pública do Ministério Público do Estado do Rio de Janeiro (GAESP-MPRJ) ajuizou uma ação civil pública com intuito de obrigar a cidade e o estado do Rio de Janeiro a instalar o serviço de verificação de óbitos o prazo de 180 dias. Haja vista que a perícia médico legal proporciona a persecução da verdade real, através da análise de fatos, faz-se necessário o correto encaminhamento dos cadáveres para que a perícia médico legal possa fazer o seu papel: trazer à lume convicções inconstetáveis<sup>11</sup>.

A traumatologia médico-legal estuda as lesões que são produzidas mediante violência no corpo humano. As energias capazes de causar dano podem ser do tipo mecânica, física, química, físico-química, bioquímica, biodinâmica ou mista. Já as causas jurídicas das mortes podem ser acidente, homicídios ou suicídio <sup>12</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Avaliar os dados do livro de registro do instituto médico legal de Teresópolis no ano de 2015 obtendo perfil epidemiológico das causas de morte no período supracitado, levantando dados que digam respeito sobre a incidência durante as épocas do ano, a relação entre os gêneros e óbitos por morte violenta, as causas jurídicas das mortes, entre outras informações.

### **Objetivo secundário**

Contribuir com conclusões que possam minimizar ou diminuir a ocorrência de mortes não naturais.

### **MÉTODOS**

Foi realizado um estudo de corte transversal a partir do levantamento de informações contidas no livro de registros de necropsias do instituto médico legal de Teresópolis no ano de 2015.

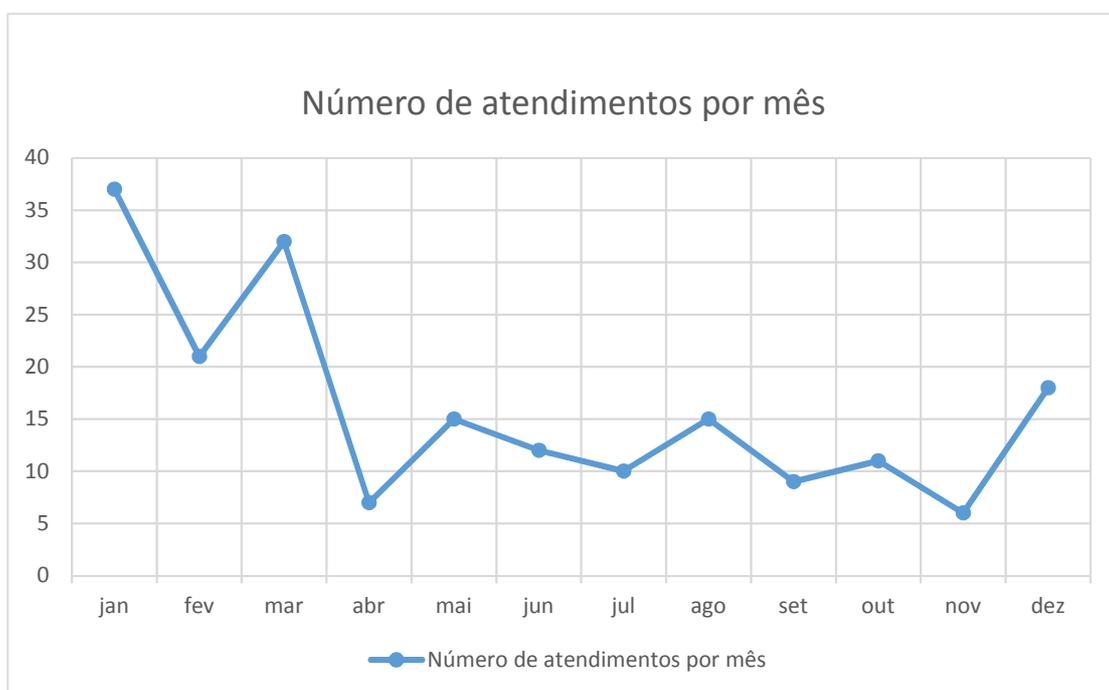
As informações extraídas do livro foram: número de necropsias realizadas no intervalo entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2015; idade; identificação dos fatos relativos à cada necropsia, são eles - crime, suicídio, acidente e a esclarecer; identificação da causa morte, são elas - morte violenta, verificação de óbitos, indeterminado, dependente de exames, morte violenta por projétil de arma de fogo, identificação do sexo.

Esses dados foram transformados à tabelas em planilhas do Excel® para análise.

### **RESULTADOS**

Foram analisados os dados de 193 necropsias do livro de registro do instituto médico legal de Teresópolis no período supracitado.

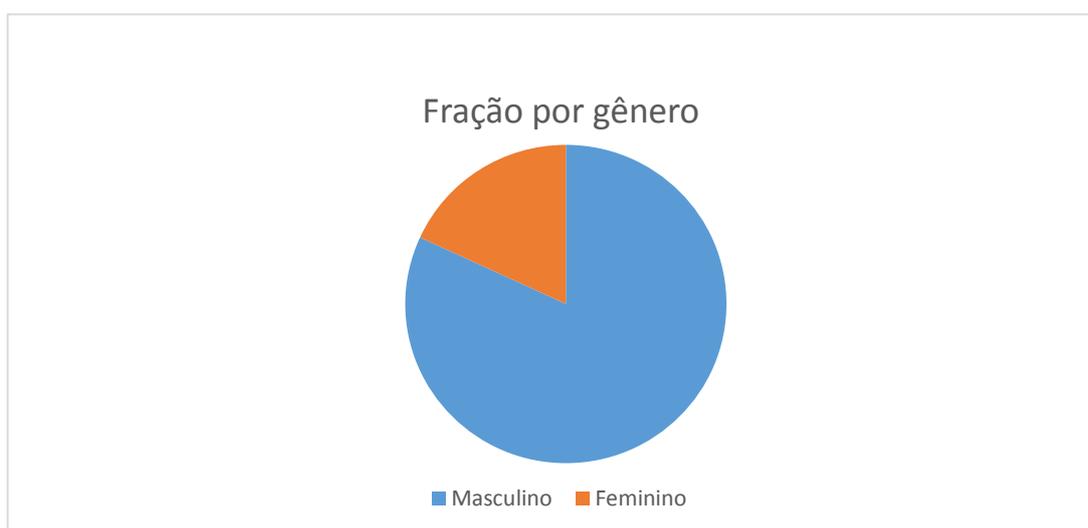
Observamos que existe uma sazonalidade nos atendimentos analisados, visto que existe uma maior incidência nos meses de Dezembro, Janeiro, Fevereiro e Março, sendo responsáveis por 55,95% da totalidade das necropsias realizadas no ano de 2015.



fonte: Resultado da pesquisa. figura 1

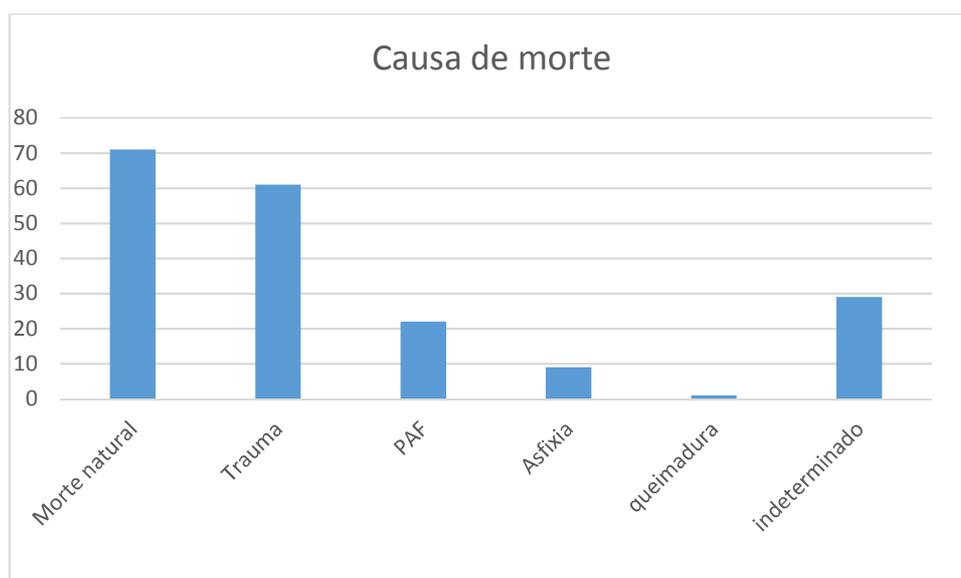
A média da faixa etária acometida foi de 48,11 anos de idade.

Podemos perceber que houve um número de necropsias realizados em cadáveres do sexo masculino correspondente à 81,86% do total dos atendimentos realizados. Diferentemente do sexo feminino que representou apenas 18,13% do total



Fonte: Resultado da pesquisa. Figura 2

Em relação às causas mortis podemos coletar dados que apontaram para: 71(36,78%) casos de causa de morte natural; 61(31,6%) casos vítimas de trauma, 22(11,39%) casos vítimas de projétil de arma de fogo; 9(4,66%) casos cuja causa morte foi asfixia; 1(0,51%) caso de queimadura e 29(15,02) casos cuja causa morte foi indeterminada.



Fonte: Resultado da pesquisa. Figura 3. Eixo vertical expresso em número absoluto.

O fato não é gerado pelo IML, ele é uma variável contida na guia policial. A expressão “a esclarecer”, na grande maioria das vezes, representa uma morte natural sem assistência médica que foi levada equivocadamente ao instituto médico legal. Quanto ao fato que determinou a remoção do cadáver para o instituto médico legal, dos 193 analisados apenas 188 foram respondidos, podemos observar que a grande maioria permaneceu a esclarecer (55,31%), ou seja, não havia na guia de remoção do cadáver uma suspeita de violência. Observamos também que 14,36 % correspondem a eventos criminosos, que 28,72% correspondem à acidentes e que 1,59% são relativos à suicídios.

## DISCUSSÃO

Segundo a legislação do país, a declaração de óbito é ato médico <sup>12</sup>Apesar dos números coletados relativos ao ano de 2015, acreditamos que o número de mortes que deveriam ter sido encaminhados ao Instituto médico legal no período referido seja inferior aos 193 registrados no livro de registro, uma vez que houve um elevado percentual de causas morte que estão relacionadas às mortes naturais, e, portanto, deveriam ter sido investigadas pelo serviço de verificação de óbitos, visto que apenas deveriam ser encaminhadas ao instituto médico legal os casos de óbitos por causas externas (violentas, acidentes, suicídios ou mortes suspeitas) óbitos de detentos e cadáveres sem identificação. A identificação de cadáveres, quando não identificados, também é responsabilidade do instituto médico legal, onde serão realizadas técnicas de identificação datiloscópica ou até mesmo a de análise de ossadas (quando

pertinente). Portanto, cadáveres de óbitos por causas naturais devem ser encaminhados ao serviço de verificação de óbitos, evitando assim a sobrecarga na elucidação de causa morte pelo instituto médico legal, cuja função deveria ser focada para atividades de investigação para esclarecimento de mortes violentas ou suspeita.<sup>13</sup>

Quanto à sazonalidade dos atendimentos, notando-se maior prevalência entre os meses de Dezembro a Março, acreditamos que o número de óbitos pode ser superior devido à fatores sociais, visto que é uma época do ano em que há maior número de festividades, quando há maior exposição das pessoas aos perigos das relações interpessoais.

Acreditamos que a média da faixa etária acometida deveria ter sido menor do que a registrada. Isso porque há um grande número de necropsias realizadas no período que deveriam originalmente ter sido encaminhadas ao serviço de verificação de óbitos. Caso houvessem sido encaminhadas apenas casos de competência do instituto médico legal, certamente essa média cairia bastante, visto que, no nosso país, vítimas de morte violenta ou suspeita são homens jovens.<sup>14</sup>

Acreditamos que o a maior incidência do sexo masculino, cuja magnitude é ainda mais acentuada<sup>15</sup>, representando 88,86% no cenário de Teresópolis, seja compatível com a real situação do cenário nacional, em que percebemos também que o gênero masculino está mais envolvido como vítima e como autor de óbitos por morte violenta.<sup>16</sup>

## **CONCLUSÃO**

De acordo com o objetivo primário desse estudo, o de avaliar os dados do livro de registro do instituto médico legal de Teresópolis no ano de 2015 obtendo perfil epidemiológico das causas de morte no período supracitado, levantando dados que digam respeito sobre a incidência durante as épocas do ano, a relação entre os gêneros e óbitos por morte violenta, as causas jurídicas das mortes, a média da faixa etária acometida, podemos concluir que existe um déficit no controle em relação aos óbitos que deveriam ter sido encaminhados ao instituto médico legal de Teresópolis, que há uma sazonalidade nos atendimentos no período analisado, que a incidência de óbitos prevalente no sexo masculino está de acordo com o cenário nacional.

## REFERÊNCIAS

1. Conselho Federal de Medicina. "Resolução CFM n° 1779/2005: Regulamenta a responsabilidade médica no fornecimento da Declaração de Óbito." *Diário Oficial da União*(2005).
2. Coelho BF: *Histórico da medicina Legal*. R. Fac. Dir. Univ. SP jan/dez 2010 vol. 105 pág. 355-362
3. Coelho BF: *Histórico da Medicina Legal no Brasil*. Disponível em: <http://www.revistas.unifacs.br/index.php/redu/article/viewFile/1505/1188>
4. França GV: *Medicina Legal*. Editora Guanabara Koogan, 10ª Ed, pág 193
5. Muakad IB: A Medicina Legal: Evolução e sua importância para os operadores de Direito. Disponível em: [http://www.mackenzie.br/fileadmin/Graduacao/FDir/2013/1o\\_2013/artigos/artigoIrene\\_13\\_03.pdf](http://www.mackenzie.br/fileadmin/Graduacao/FDir/2013/1o_2013/artigos/artigoIrene_13_03.pdf)
6. 2018 DATASUS – Direitos Reservados V2.3.0. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade>
7. Vasconcelos AM: ESTATÍSTICAS DE MORTALIDADE POR CAUSAS: UMA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA INFORMAÇÃO.
8. Governo do estado de SP SSP: Institucional / Instituto Médico Legal(IML). Disponível em: [www.ssp.gov.br/fale/institucional/answers.aspx?t=3](http://www.ssp.gov.br/fale/institucional/answers.aspx?t=3)
9. Legislação
10. Brasil. Lei n° 11.976, de 7 de julho de 2009. Diário Oficial da União - Seção 1 - 8/7/2009, Página 1
11. Oliveira S, Cleber JAC, Cury PM. "Avaliação dos erros ou falhas de preenchimento dos atestados de óbito feitos pelos clínicos e pelos patologistas." (2003).
12. Coêlho, FB. "A importância da perícia médico-legal para o processo penal na persecução da verdade real." *Direito UNIFACS–Debate Virtual* 132 (2011).
13. Ministério da Saúde Conselho Federal de Medicina. "A declaração de óbito: documento necessário e importante." (2007).
14. Rozman, MA, Neto EJ. "Necropsia e mortalidade por causa mal definida no Estado de São Paulo, Brasil." *Revista Panamericana de Salud Pública* 20 (2006): 307-313.
15. Neves, ACM, Garcia PL. "Mortalidade de jovens brasileiros: perfil e tendências no período 2000-2012." *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 24 (2015): 595-606.
16. Ruotti, C,. "The vulnerability of youth to violent death: a case study in the context of "Crimes of May." *Saúde e Sociedade* 23.3 (2014): 733-748.
17. Silveira PR: Fundamentos da Medicina Legal. Editora Lumen Juris. 2ª Ed, 197-228

# MANEJO DO PACIENTE DIABÉTICO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA

## MANAGEMENT OF THE DIABETIC PATIENT IN PRIMARY CARE

*Rafael Augusto Oliveira Domingues<sup>1</sup>; Flávio Eduardo Frony Morgado<sup>2</sup>*

Descritores: Diabetes Mellitus Tipo 1; Diabetes Mellitus Tipo 2; Estratégia Saúde da Família; Atenção Primária à Saúde.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus; Type 2 Diabetes Mellitus; Family Health Strategy.

### RESUMO

**Introdução:** O diabetes mellitus é uma doença crônica e degenerativa com diversas complicações, atualmente é um dos principais problemas de saúde pública no Brasil gerando altos custos aos cofres públicos, principalmente, pelas internações hospitalares relacionadas às suas complicações. A prevalência vem aumentando devido ao envelhecimento da população, alimentação inadequada, sedentarismo e obesidade. **Objetivos:** Este trabalho tem como objetivo abordar a diabetes na atenção primária diminuindo a demanda para os demais níveis de atenção do SUS. Além de apresentar alguns conceitos ainda pouco consolidados da Estratégia da Saúde da Família (ESF), como: Acolhimento, Atendimento multiprofissional e Projeto terapêutico singular. **Métodos:** Para realização desse trabalho foram utilizadas bases de dados online, incluindo Departamento de Atenção Básica, Biblioteca Virtual em Saúde Lilacs e PubMed com a pesquisa de descritores: Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo 2, Atenção Primária à Saúde, Estratégia Saúde da Família. Também foram pesquisadas as palavras-chaves como: Atendimento multiprofissional na diabetes, atendimento integralizado ao paciente diabético, abordagem da diabetes na atenção primária e projeto terapêutico singular. **Conclusão:** Este trabalho demonstra que a diabetes é uma epidemia em ascensão que pode ser abordada desde o primeiro nível de atenção do SUS para evitar maiores complicações e diminuir a demanda hospitalar destes pacientes, poupando os cofres públicos de grandes gastos com internação hospitalar, para isso são apresentados os principais conceitos propostos pela Estratégia da Saúde da Família (ESF) no manejo dos pacientes diabéticos com o intuito de aumentar a adesão ao tratamento, promover o autocuidado e evitar complicações.

## **ABSTRACT**

**Background:** Diabetes mellitus is a chronic and degenerative disease with several complications. It is currently one of the main public health problems in Brazil, generating high costs for public coffers, mainly due to hospitalizations related to its complications. Prevalence has been increasing due to population aging, inadequate diet, sedentary lifestyle and obesity. **Aims:** This study aims to address diabetes in primary care, reducing the demand for other levels of SUS care. In addition to presenting some concepts still little consolidated from the Strategy of Family Health (ESF), such as: Reception, Multiprofessional Care and unique therapeutic project. **Methods:** To perform this work, online databases were used, including the Department of Basic Attention, Scielo and Virtual Health Library with the search for descriptors: Type 1 Diabetes Mellitus, Type 2 Diabetes Mellitus, Primary Health Care, Family Health Strategy. Keywords were also searched for: Multiprofessional care in diabetes, integrated care for the diabetic patient, approach to diabetes in primary care and unique therapeutic design. **Conclusion:** This study demonstrates that diabetes is a rising epidemic that can be approached from the first level of attention of the SUS to avoid further complications and decrease the hospital demand of these patients, saving the public coffers of large expenditures with hospitalization, for this the main concepts proposed by the Family Health Strategy (FHS) in the management of diabetic patients are presented with the purpose of increasing adherence to treatment, promoting self-care and avoiding complications.

## **INTRODUÇÃO**

A diabetes é uma doença crônica priorizada a nível global, possui alta prevalência expressiva morbidade e alto custo hospitalar para a saúde pública. Em 2011 no Brasil a diabetes foi responsável por 5,3% das mortes, a mortalidade pela doença ocorre quase sempre por complicações agudas que na maioria dos casos são facilmente preveníveis. <sup>1</sup>

A diabetes é uma enfermidade complexa com diversos sinais, sintomas e complicações que requerem uma atenção multidisciplinar. A motivação para esse estudo surgiu a partir da dificuldade de estabelecer o vínculo do diabético com a Unidade Básica de Saúde (UBS) e a necessidade do atendimento biopsicossocial multidisciplinar para alcançar o sucesso terapêutico.

Será apresentado novos conceitos para uma estratégia de intervenção a

fim de melhorar significativamente a conscientização, prevenção e promoção de saúde na atenção primária, com o intuito de manter o controle glicêmico e evitar complicações, fazendo com que apenas os casos mais complexos tenham necessidade de buscar o próximo nível de atenção do SUS, diminuindo a demanda de atendimento nas Unidades de Pronto Atendimento (UPA) e os altos gastos das internações hospitalares.

O projeto terapêutico singular trata-se de um conjunto de ações propostas por uma equipe multidisciplinar que visa o tratamento do paciente de forma integral, sendo sua enfermidade apenas parte do problema. Geralmente ocorre após ampla discussão do caso pela equipe, valorizando o conhecimento e experiência de cada profissional ali presente. As discussões de caso vão além da hipótese diagnóstica do sujeito e a medicação prescrita, todas as intervenções em saúde podem e são consideradas positivas.<sup>1, 2</sup>

Os conceitos de multidisciplinaridade são incorporadas e ficam sob responsabilidade de todos os profissionais da estratégia da saúde da família da (ESF) daquela unidade básica de saúde da família (UBSF). O termo projeto já estabelece uma perspectiva futura que se pensa para o paciente e não o retrospecto.<sup>1, 2</sup>

## **OBJETIVOS**

Esta revisão tem como propósito abordar o manejo do paciente diabético na atenção primária, servindo de subsídio bibliográfico para os médicos que exercem a profissão no primeiro nível de atenção do SUS, além de oferecer conteúdo para elaboração de métodos e projetos de intervenção acerca da microárea abrangida por sua unidade, como alguns conceitos ainda pouco consolidados no dia-dia da Estratégia da Saúde da Família (ESF), como: Acolhimento, Atendimento multiprofissional e Projeto terapêutico singular. Em reflexo destas iniciativas espera-se diminuição da demanda para os demais níveis de atenção do SUS, principalmente desafogando as UPAS e diminuindo os custos de internação hospitalar.

## **MÉTODOS**

O presente estudo considerou, como fontes, as bases de dados Lilacs, PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde e Departamento de Atenção Básica, com a pesquisa de descritores: Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo

2, Atenção Primária à Saúde e Estratégia Saúde da Família. Também foram pesquisadas as palavras-chaves: Atendimento multiprofissional na diabetes, atendimento integralizado ao paciente diabético, abordagem da diabetes na atenção primária e projeto terapêutico singular. Foram encontrados mais de 1000 artigos, publicados no período de 1999 a 2017, abordando o tema Diabetes, Atenção Primária à Saúde. Os critérios de inclusão foram: conter pelo menos um dos descritores (Diabetes, Atenção Primária à Saúde), estar disponível on-line e redigido em português. Este período, de 18 anos, foi definido por ser considerado suficiente para abordar os conceitos da Estratégia da Saúde da Família desde sua criação em 1994. Entretanto atual, contendo estudos, cadernos e diretrizes recentes e pertinentes sobre do tema. Inicialmente, foi realizada uma busca e leitura dos descritores individualizados e posteriormente uma seleção das bibliografias que convergiam com o objetivo proposto pelo trabalho. Para a síntese do estudo, foram citados os artigos, cadernos e diretrizes mais expressivas em relação ao tema proposto.

### **Diabetes, uma epidemia?**

O diabetes mellitus (DM) é uma epidemia em curso, atualmente estima-se que em 2035 a população mundial alcançará a ordem de 471 milhões de diabéticos. Os países em desenvolvimento são os mais afetados, acometendo grupos etários cada vez mais jovens. O número de diabéticos está em ascensão devido ao aumento da expectativa de vida da população e os maus hábitos herdados da urbanização, como: má alimentação, obesidade e sedentarismo. O estudo quantitativo da diabetes é de grande importância para o seu controle, pois auxilia na estratégia de planejamento e alocação de recursos para sua prevenção e tratamento.<sup>1,3</sup>

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se a prevalência de DM na população adulta em 7,6%; dados de 2010 apontam taxas mais elevadas, em torno de 15% em Ribeirão Preto, no estado de São Paulo, por exemplo. Estudo recente, realizado em seis capitais brasileiras, com servidores de universidades públicas, na faixa etária de 35 a 74 anos, porém com medidas laboratoriais mais abrangentes, encontrou uma prevalência de cerca de 20%, aproximadamente metade dos casos sem diagnóstico prévio. Em 2014, estimou-se que existiriam 11,9 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes no Brasil, podendo alcançar 19,2 milhões em 2035. O Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes no Brasil evidenciou a influência da idade na prevalência de DM e observou incremento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos para 17,4% na de 60 a 69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes. Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde – PNS estimou que, no Brasil, 6,2% da população com 18 anos ou mais de idade referiram diagnóstico médico de

diabetes, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens. Em relação à escolaridade, observou-se maior taxa de diagnóstico de diabetes (9,6%) entre os indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto. Em relação à idade, as taxas variaram de 0,6% para a faixa etária de 18 a 29 anos a 19,9% para a de 65 a 74 anos. Não foram verificados resultados estatisticamente distintos entre brancos, pretos e pardos. 3

	Total			Situação do domicílio					
				Urbano			Rural		
	Prevalência	IC <sub>95%</sub> <sup>a</sup>		Prevalência	IC <sub>95%</sub> <sup>a</sup>		Prevalência	IC <sub>95%</sub> <sup>a</sup>	
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior
<b>TOTAL</b>	6,2	5,9	6,6	6,5	6,1	6,9	4,6	4,0	5,2
<b>Sexo</b>									
Masculino	5,4	4,8	5,9	5,7	5,1	6,3	3,2	2,5	3,8
Feminino	7,0	6,5	7,5	7,1	6,6	7,7	6,2	5,2	7,2
<b>Grupos de idade (em anos)</b>									
18-29	0,6	0,4	0,8	0,6	0,3	0,8	0,8	0,3	1,3
30-59	5,0	4,6	5,5	5,3	4,8	5,8	3,6	2,9	4,3
60-64	14,5	12,5	16,4	14,6	12,4	16,8	13,7	9,3	18,0
65-74	19,9	17,9	22,0	20,9	18,6	23,2	14,4	10,7	18,0
75 ou mais	19,6	17,1	22,1	21,5	18,7	24,4	9,0	5,0	13,0
<b>Nível de instrução</b>									
Até o Ensino Fundamental incompleto	9,6	9,0	10,2	10,8	10,0	11,6	5,7	4,9	6,5
Ensino Fundamental completo ou Médio incompleto	5,4	4,4	6,3	5,7	4,7	6,8	2,9	1,7	4,1
Ensino Médio completo ou Superior incompleto	3,4	3,0	3,9	3,6	3,1	4,1	1,8	0,8	2,8
Ensino Superior completo	4,2	3,3	5,1	4,1	3,2	5,1	5,2	–	11,1
<b>Raça/cor da pele</b>									
Branca	6,7	6,1	7,2	6,9	6,3	7,5	4,8	3,9	5,8
Preta	7,2	5,8	8,5	7,4	5,9	9,0	5,6	3,6	7,5
Parda	5,5	5,1	5,9	5,8	5,3	6,3	4,3	3,5	5,2

Figura 1 – Prevalência (%) de adultos (≥18 anos) que referiram diagnóstico médico de diabetes, de acordo com características sociodemográficas e situação do domicílio. Fonte: Pesquisa Nacional De Saúde. Brasil, 2013. 1

O diabetes mellitus é uma síndrome complexa associada a deficiência de insulina, sua principal característica é a disfunção na metabolização da glicose, causando uma hiperglicemia crônica, mas também está comumente presentes distúrbios na metabolização das proteínas e lipídeos, cursando com catabolismo muscular e dislipidemia, respectivamente.

### Classificação da Diabetes Mellitus

A classificação precoce da doença aumenta o sucesso do tratamento, pois cada categoria da doença é recomendada um tratamento específico a fim de manter controle glicêmico, conseqüentemente diminui a probabilidade de complicações, principalmente, microvasculares. Atualmente a diabetes é classificada em quatro tipos: Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM tipo 1), Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM tipo 2), Diabetes Gestacional e Outros tipos de Diabetes. A

DM tipo 1 pode acometer pessoas de diversas faixas etárias, mas normalmente se manifesta antes dos 30 anos de idade, 90% dos casos há uma destruição das células beta pancreáticas por doença autoimune, o restante dos casos ainda tem origem desconhecida. As células beta pancreáticas são responsáveis pela produção de insulina, por isso, em seu tratamento o uso de insulina já é recomendado inicialmente, a DM tipo 1 é responsável por volta de 5% a 10% de todos os casos de diabetes mellitus. A DM tipo 2 é a mais comum, responsável por 90% dos casos, não tem relação com doenças autoimunes e sim com fatores hereditários e ambientais, esta categoria de diabetes é insidiosa, as células beta pancreáticas são gradualmente acometidas, aumentando manifestações clínicas desta categoria de forma lenta, se diagnosticado precocemente não há necessidade de insulina. A Diabetes Gestacional tem fisiopatologia ligada diretamente com a gestação e pode ser apenas temporal ao período gestacional. A categoria de Outros Tipos de Diabetes tem origem autossômica dominante causando disfunção na secreção de insulina e afeta indivíduos sem fatores de risco ambientais. <sup>4</sup>

### **Diagnóstico**

Existem diversos exames para diagnosticar diabetes mellitus, a glicemia de jejum é o procedimento mais utilizado devido a sua praticidade e baixo custo, está avaliando a glicose no sangue venoso após o jejum de 8 a 12 horas. O teste de tolerância à glicose (TTG) é indicado a todos os pacientes com glicemia de jejum entre 100 a 125mg/dl que ainda não apresentam o diagnóstico de diabetes, uma vez que 10% a 20% dos indivíduos com a glicemia de jejum nessa faixa já são diabéticos. O TTG é um exame trabalhoso, porém muito sensível, detecta alterações na glicemia de jejum e glicemia pós-prandial, o exame consiste na administração oral de 75g de glicose anidra ou 82,5g de dextrose diluída em água. O paciente deve estar em jejum de 8 horas e a glicemia deve ser medida antes da ingestão da glicose e após 120 minutos da ingestão. A hemoglobina glicada (A1c) reflete a média das glicemias dos últimos três meses. A A1c é formada por uma reação de glicação não enzimática irreversível entre a glicose sanguínea e a hemoglobina, representa uma média ponderada global das glicemias médias diárias durante os últimos três meses, entretanto o último mês é o mais determinante. A glicemia casual é a medida da glicose no sangue venoso a qualquer hora do dia, é aceita como diagnóstico apenas em indivíduos

com os sintomas clássicos da diabetes, como: poliúria, polidipsia e perda inexplicável de peso. Os valores podem ser acompanhados na Tabela 1:

<b>Categorias</b>	<b>Jejum*</b>	<b>2 horas após 75g de glicose</b>	<b>Casual**</b>
Glicemia normal	<100	<140	--
Pré-diabetes	100 a 125	140 a 199	--
DM	≥126	≥200	≥200 com sintomas clássicos***

Fonte: Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes, 2015-2016. <sup>3</sup>

### Rastreo populacional

O diagnóstico precoce juntamente com as medidas de prevenção reduz de maneira eficaz a morbimortalidade, principalmente pelo fato de que simples ações são capazes de evitar complicações cardiovasculares. É recomendado o rastreo para diabetes mellitus pacientes que possuem fatores de risco (Quadro 1).

<b>Quadro 1 - Critérios para o rastreamento do DM em adultos assintomáticos</b>
Excesso de peso (IMC >25 kg/m <sup>2</sup> ) e um dos seguintes fatores de risco: <ul style="list-style-type: none"> <li>• História de pai ou mãe com diabetes;</li> <li>• Hipertensão arterial (&gt;140/90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos em adultos);</li> <li>• História de diabetes gestacional ou de recém-nascido com mais de 4 kg;</li> <li>• Dislipidemia: hipertrigliceridemia (&gt;250 mg/dL) ou HDL-C baixo (&lt;35 mg/dL);</li> <li>• Exame prévio de HbA1c ≥5,7%, tolerância diminuída à glicose ou glicemia de jejum alterada; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidade severa, acanthosis nigricans;</li> <li>• Síndrome de ovários policísticos;</li> <li>• História de doença cardiovascular;</li> <li>• Inatividade física;</li> </ul> </li> </ul>
OU
Idade ≥ 45 anos;
OU
Risco cardiovascular moderado

Fonte: American Diabetes Association, 2013. <sup>5</sup>

É recomendado que o acolhimento e a primeira consulta da população-alvo para o rastreo da diabetes seja realizado pelo o enfermeiro da Unidade Básica de Saúde (UBS), em um segundo momento o paciente deve ser encaminhado ao médico da UBS a fim de confirmar o diagnóstico. <sup>5</sup>

Os objetivos da consulta de rastreamento são: conhecer a história pregressa da pessoa; realizar o exame físico, incluindo a verificação de pressão arterial, de dados antropométricos (peso, altura e circunferência abdominal) e do cálculo do IMC; identificar os fatores de risco para DM; avaliar as condições de saúde e solicitar os exames laboratoriais necessários e que possam contribuir para o diagnóstico e para a decisão terapêutica ou preventiva. <sup>5</sup>

## **Acolhimento**

O acolhimento deve ser uma prática multiprofissional, deve estar presente em todos os encontros em que o enfermo procura a unidade de saúde. Acolher consiste em escutar o paciente e suas queixas, entendendo seu adoecimento como um todo. <sup>6,7</sup>

A dimensão dialógica do acolhimento tem representado um diferencial na atenção básica à saúde. A busca por uma maior integração entre trabalhador e usuário tem implicado na transformação do modelo comunicacional vigente. O acolhimento-diálogo torna-se uma dimensão central no trabalho em saúde, seja como fator de mediação entre sujeitos ou como fator de articulação entre diferentes campos de produção de saúde. Enfatiza-se, assim, uma abordagem mais relacional, priorizando o encontro e o exercício da alteridade. <sup>6</sup>

A diabetes possui diversas complicações e possui um tratamento complexo, o acolhimento age diretamente no sucesso do tratamento, pois evita a negligência do paciente com sua doença. A relação médico-paciente é fortalecida e possibilita o tratamento biopsicossocial do diabético.

[...] a cultura que os profissionais têm sobre o acolhimento está relacionada aos seguintes conceitos: “receber bem”, “ouvir o usuário”, “estar atento”, “compreender e solidarizar-se”. Conceitos estes que corroboram a concepção de acolher no contexto dos serviços de saúde e tão ressaltados pela literatura estudada. <sup>7</sup>

## **Atendimento multiprofissional**

Em 1989 Dr. Donne Etwiler e outros especialistas em diabetes elaboraram um programa de atenção ao diabético chamado Staged Diabetes Management (SDM) o modelo consiste em uma equipe multidisciplinar com diferentes funções e metas terapêuticas objetivando o sucesso do tratamento. <sup>8</sup>

O programa de atenção era iniciado com a assistente social em uma entrevista que registra o perfil socioeconômico do paciente. Posteriormente a equipe de enfermagem faz o estudo dos sinais vitais, colhe as medidas da cintura e do quadril e realiza a glicemia capilar. Em seguida a nutricionista planeja juntamente com o paciente um plano nutricional individualizado e adaptado a realidade socioeconômica do paciente. Por último o médico, este ficaria

responsável por estabelecer as decisões clínicas necessárias para a otimização do controle glicêmico, além de ser capaz de detectar precocemente a necessidade do encaminhamento para médicos especialistas, como: Cirurgião Vascular, Oftalmologista e Endocrinologista. O Cirurgião Vascular avalia o pé do paciente diabético, intervindo sempre que haja necessidade de revascularização do membro inferior diminuindo consideravelmente as amputações, age também orientando a enfermagem acerca dos curativos e cuidados gerais para os pés. O Oftalmologista deve ser visto anualmente para fundo de olho. O encaminhamento para o Endocrinologista deve ser realizado quando não há sucesso no controle glicêmico. <sup>8</sup>

A abordagem multiprofissional é considerada ideal para o atendimento ao diabético devido à complexidade da consulta, que deve abordar muitos detalhes do tratamento medicamentoso, dietoterápico e educação destes pacientes na prevenção das complicações crônicas. Porém, esta sistemática não foi aceita por 13,7% dos pacientes atendidos, mesmo sem custos adicionais em relação à consulta médica habitual. Foi tentado levantar a causa da insatisfação destes indivíduos com este tipo de atendimento. As justificativas dadas pela maioria dos pacientes mostram que a população brasileira tem características próprias quando se refere a valorização da saúde pessoal. <sup>8</sup>

## **Complicações**

A longo prazo a diabetes com a glicemia não controlada causa disfunção orgânica, principalmente vascular, olhos, rins e sistema nervoso. As complicações da DM acarreta em gastos expressivos para a saúde pública, por isso deve ser traçado uma estratégia para detecção em tempo hábil das complicações como: retinopatias, nefropatias, neuropatias e o pé diabético. Essa responsabilidade é compartilhada por todos os níveis de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS).

5

A cetoacidose diabética é uma complicação aguda grave do DM, embora seja mais comum em diabéticos tipo 1, pode acontecer em diabéticos do tipo 2 submetidos a um estresse intenso. O estado hiperosmolar hiperglicêmico, por outro lado, é uma complicação exclusiva do diabetes tipo 2, trata-se de um distúrbio metabólico que cursa com hiperglicemia, depleção de volume e distúrbio hidroeletrólítico, é desencadeado na maioria das vezes por infecções.

O rastreio das complicações crônicas deve ser estimulado por todos os níveis da atenção do SUS, os métodos são simples e de alta sensibilidade. Nos diabéticos do tipo 1 o rastreio deve ser iniciado 5 anos após o diagnóstico ou 5

anos após a puberdade nos pacientes que a diabetes surgiu na infância. E rastreio para as complicações devem ser feitos anualmente. <sup>9</sup>

A neuropatia diabética é o acometimento do sistema nervoso, é caracterizado por ser muito amplo e ter alta gravidade. Geralmente se apresenta em duas formas principais: Polineuropatia sensomotora simétrica e Neuropatia autonômica. Os principais sintomas são somáticos, se manifestando como dormência, queimação, formigamento ou pontada, principalmente, nos membros inferiores. São realizados para analisar a resposta neurológica o teste de avaliação de sensibilidade dolorosa, tátil, térmica e vibratória. Testes como o reflexo tendinoso, medição da pressão arterial em posição deitada e ortostática também são de grande valia. <sup>3</sup>

A retinopatia diabética é assintomática inicialmente, dificilmente detectada sem a realização do exame de fundo de olho, é a primeira causa de cegueira pós puberdade, quase todos os diabéticos do tipo 1 e cerca de 60% dos diabéticos tipo 2 vão apresentar alguma forma de retinopatia em 20 anos de evolução da diabetes. (BRASIL, 2013) A retinopatia diabética é dividida em retinopatia não proliferativa e retinopatia proliferativa, a do tipo não proliferativa é subdividida em leve, moderada ou grave. Essa divisão estratifica o risco de perda de visão na retinopatia não proliferativa, a do tipo grave o risco é semelhante ao da proliferativa, por isso, deve ter o manejo igual. O edema macular é outra complicação ocular do diabetes, está associado a uma diminuição importante da acuidade visual e pode acometer pessoas em diversos estágios da retinopatia. <sup>10</sup>

A nefropatia diabética é a perda da função renal e a presença de albuminúria, o risco de eventos cardiovasculares é expressivamente aumentado nessa população, tornando a principal causa de morte nestes indivíduos. O mecanismo fisiopatológico da nefropatia diabética é causada pela hiperfiltração glomerular, as anormalidades do aparelho justaglomerular causam a vasoconstrição das arteríolas glomerulares que em conjunto com a hipertensão arterial sistêmica e a hiperglicemia aumentam a pressão intraglomerular e a taxa de filtração glomerular, esta condição causa injúria glomerular, cursando com disfunção renal. A tabela 2 exemplifica o manejo para o paciente com doença renal na diabetes. <sup>10</sup>

<b>Tabela 2 – Recomendações para manejo da doença renal do diabetes</b>	
<b>Parâmetros</b>	<b>Metas</b>
Medidas gerais	Cessação do tabagismo e Uso de ácido acetilsalicílico
Ingesta proteica	0,8g/kg/d se progressão da doença e redução da TFG
Ingesta de s�drio	<1,5g/d
A1c	<7% (individualizar)
Vitamina D	Dosagem de vitamina D sérica em pacientes com TFG <60ml/min e reposição se níveis <30ng/ml
Lipídeos plasmáticos	Estatinas em pacientes com mais de 40 anos e/ou com doença cardiovascular prévia ou múltiplos fatores de risco cardiovascular
Pressão arterial	<140x80mmHg
Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona	IECA ou BRA: eficácia semelhante
Encaminhamento para o nefrologista	Com TFG <30ml/min/1,73 <sup>2</sup>
Diálise	Indicada aos pacientes com TFG <20ml/min/1,73 <sup>2</sup>
Transplante renal	Melhora da sobrevida (indicado para pacientes com indicação de diálise e boa expectativa de vida – ausência de doença cardiovascular grave)

Fonte: Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes, 2015-2016. <sup>3</sup>

### **Programa Saúde da Família**

O Programa de Saúde da Família (PSF) surge com o objetivo de mudar a visão de atuação dos profissionais de saúde, saindo da concepção da medicina focada na cura e agindo no atendimento integralizado, tratando o indivíduo como um todo, valorizando suas dificuldades culturais e socioeconômicas. <sup>11</sup>

[...] o PSF é uma estratégia que visa atender indivíduo e a família de forma integral e contínuo, desenvolvendo ações de promoção, proteção e recuperação da saúde. Tem como objetivo reorganizar a prática assistencial, centrada no hospital, passando a focar a família em seu ambiente físico e social. <sup>11</sup>

No PSF também há a busca do abandono da atuação isolada de cada profissional de saúde, busca-se a estruturação de uma equipe multiprofissional que realize um atendimento integral que contemple todas as queixas e angustias do paciente. O programa realiza um vínculo de compromisso e responsabilidade com o paciente, além da resolutividade dos problemas de saúde na maioria dos casos. Um dos grandes intuitos   equilibrar o atendimento da população pelos

níveis de atenção, desafogando as internações hospitalares. O atendimento domiciliar está cada vez mais eficaz e aceito, com isso há promoção de conforto para o paciente e seus familiares e ainda diminui os custos de uma internação hospitalar. <sup>11</sup>

Nesse contexto, o PSF propõe nova dinâmica para a estruturação dos serviços de saúde, promovendo uma relação dos profissionais mais próximos do seu objeto de trabalho, ou seja, mais próximos das pessoas, famílias e comunidades, assumindo compromisso de prestar assistência integral e resolutiva a toda população, a qual tem seu acesso garantido através de uma equipe multiprofissional e interdisciplinar que presta assistência de acordo com as reais necessidades dessa população, identificando os fatores de risco aos quais ela está exposta e neles intervindo de forma apropriada. Portanto, o PSF torna-se estratégia significativa para a mudança do modelo assistencial visando a qualidade de vida da comunidade. <sup>11</sup>

Para obter a integralidade do atendimento as equipes da Estratégia de Saúde da Família devem agir diariamente aos mínimos detalhes de cada função em cada profissional, adotando uma postura que transmita responsabilidade e sentimento acolhedor para os indivíduos que buscam atendimento. O processo de cuidados e cura tornam mais eficazes quando adaptado individualmente em função da necessidade de cada paciente. A criatividade da equipe em estabelecer o vínculo com a comunidade deve ser estimulada, tal ação aumenta a promoção de saúde naquela região. <sup>12</sup>

O trabalho em equipe representa um dos principais pilares para uma assistência integral e equânime na saúde. Assim, uma abordagem integral dos indivíduos/famílias pode ser facilitada pela soma de olhares dos distintos profissionais que compõem as equipes de Saúde da Família e favorecer uma ação interdisciplinar. Dessa maneira, é necessário que o trabalho em equipe seja norteado por um processo assistencial comum e que os profissionais desenvolvam uma ação de interação entre si e com a comunidade. <sup>12</sup>

### **Projeto Terapêutico Singular**

O Projeto Terapêutico Singular(PTS) trata-se da articulação de uma série de condutas para um sujeito individual, apesar do nome parecer que se trata de um projeto para um único indivíduo, este planejamento pode ser usado para um grupo ou famílias, o nome vem da singularidade e diferença entre os indivíduos como principal objetivo, evitando o vício clínico de igualar os doentes pela doença. As condutas são traçadas nas reuniões de equipe com toda a equipe, desde a secretária ao médico, pois toda a opinião é valorizada neste projeto.

O PTS tem 4 pilares de funcionamento, o primeiro cabe a Definição de

hipóteses diagnósticas. Nesse primeiro movimento deve-se fazer uma avaliação biológica, psicológica e social, identificando e valorizando suas vulnerabilidades. O segundo pilar é a Definição de metas, será elaborado metade de curto, médio e longo prazo, nessa etapa será eleito um membro da equipe com maior vínculo com o paciente e este em conjunto com o enfermo negociará estas metas. O terceiro pilar consiste na Divisão de responsabilidades, nesta etapa será definido a função de cada um da equipe de saúde acerca do projeto e principalmente a escolha do líder do projeto, aquele que está ciente de todos os eventos ao decorrer do processo terapêutico, aquele que a família se sente à vontade em procurar quando ocorre algo e que articula a resolução de problemas pontuais. A última etapa é a Reavaliação, esse é o momento em que os membros da equipe discutiram a evolução do projeto e possíveis correções, cada membro da equipe trará uma visão diferente do projeto a partir dos vínculos construídos. <sup>14</sup>,

15

## **CONCLUSÃO**

A diabetes mellitus é uma epidemia em ascensão, possui diversas complicações e grande impacto socioeconômico. Diante de toda literatura revisada neste estudo chega-se ao consenso que estratégias regionais adaptadas ao perfil sociocultural da região-alvo é de grande valia, pois espera-se maior adesão ao tratamento, controle da glicemia e menos complicações secundárias a diabetes. Para isso o presente trabalho estabelece uma dinâmica de tratamento em três principais esferas de atuação: Biológica, Psicológica e Social. A literatura corrobora que o atendimento biopsicossocial, juntamente com o projeto terapêutico individual envolvendo e valorizando a opinião de toda equipe é um artifício essencial para o sucesso terapêutico.

O Sistema Único de Saúde é dividido em níveis de atenção, porém grande da população não tem conscientização da organização do SUS, sobrecarregando alguns setores. O trabalho estabelece uma proposta de manejo na atenção primária para identificação e controle da diabetes a partir dos fatores de risco, provendo a saúde.

Em parceria com as Unidades Básicas de Saúde trabalha o Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF), este possui diversos profissionais e médicos especialistas, o trabalho propõe que com o estreitamento de laços com o NASF a Unidade de Saúde da Família (UBSF) é capaz de tratar os diabéticos de suas

microrregiões, diminuindo em grande escala o referenciamento de seus pacientes a outros níveis de atenção, com isso haverá diminuição das complicações agudas diminuindo a demanda de atendimento nas Unidades de Pronto Atendimento e poupará os cofres públicos de grandes gastos em internação hospitalar, além de estabelecer um conforto para o paciente em seu tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HOC, Duncan BB, Schmidt MI. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol Serv Saúde* 2015.
2. Ritt. PAQ. (2014) Projeto Terapêutico Singular. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis (SC).
3. Milech A, Oliveira JEP, Vencio S. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (2015-2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
4. Maraschin JF, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Classificação do diabetes melito. *Arq Bras Cardiol* 2010.
5. Ministério da Saúde (Brasil), Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36). Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/cab36>
6. Guerrero P, Mello ALSF, Andrade SR, Erdmann AL. O acolhimento como boa prática na atenção básica à saúde. *Texto & contexto enferm.* 2013;22(1):132-40.
7. Silveira MFA, Felix LG, Araújo DV, Silva LC. Acolhimento no Programa Saúde da Família: um caminho para a humanização da atenção à saúde. *Cogitare Enferm* 2004; 9(1):71-78
8. Leite SAO, Costa PABC, Guse C, Dorociaki JG, Silveira MC, Teodorovicz R, Martinatto JS, Niclewicz EA. Enfoque multidisciplinar ao paciente diabético: avaliação do impacto do Staged Diabetes Management em um sistema de saúde privado. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 45(5):481-486.
9. Gross JL, Nehme M. Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia. *Rev Ass Med Brasil* 1999; 45(3):279-284.
10. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Diabetes care*, v. 26, n. 9, p. 2653-2664, 2003
11. Rosa WAG, Labate RC. Programa Saúde da Família: a construção de um novo modelo de assistência. *Rev Latino-Am Enferm* 2005; 13(6):1027-1034.
12. Viegas SMF, Penna CMM. A construção da integralidade no trabalho cotidiano da equipe saúde da família. *Esc Anna Nery Rev Enferm.* 2013;17(1):133-41.
13. Klafke A, Duncan BB, Rosa RS, Moura L, Malta DC, Schmidt MI. Mortalidade por complicações agudas do diabetes melito no Brasil, 2006-2010. *Epidemiol Serv Saude.* 2014 jul-set;23(3):455-62

14. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Caderno de atenção domiciliar / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: [http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/melhor\\_em\\_casa](http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/melhor_em_casa)

15. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Núcleo Técnico da Política Nacional de Humanização. Clínica ampliada, equipe de referência e projeto terapêutico singular / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Núcleo Técnico da Política Nacional de Humanização – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mis-14874>

# A EFICÁCIA DA CIRURGIA BARIÁTRICA PARA REMISSÃO DA DIABETES TIPO 2 EM PACIENTES OBESOS

*THE EFFICACY OF BARIATRIC SURGERY FOR THE REFUSAL  
OF DIABETES IN OBESE PATIENTS*

---

*Tallys V. S. H. Moraes<sup>1</sup>, Flávio Morgado<sup>2</sup>*

---

Descritores: Cirurgia bariátrica; Diabettes Mellitus; Obesidade  
Keywords: *Bariatric suergery; Obesity*

## RESUMO

**Introdução:** Com o aumento da incidência da obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) nas últimas décadas, surgiu a necessidade de métodos terapêuticos mais eficazes para seu tratamento que os já existentes, terapia farmacológica aliada à comportamental. A cirurgia bariátrica compreende o mais importante método alternativo estudado. Há indicações específicas para tratamento cirúrgico, e este tem se mostrado eficaz quando bem indicado. **Objetivos:** Realizar uma revisão sistemática comparando o tratamento clínico rigoroso ao tratamento cirúrgico para remissão da DMT2 a curto e longo prazo. **Métodos:** Foi necessária a revisão de literatura específica nas principais bases de dados da internet, para embasamento da discussão acerca do tratamento da DMT2 que propicia a cura com mais eficácia. **Resultados:** A partir da pesquisa realizada percebeu-se que o tratamento cirúrgico é mais efetivo à curto prazo no tratamento da DMT2 em obesos. Além disso, a cirurgia é capaz de diminuir a incidência de novas complicações micro e macrovasculares relacionadas à DMT2 à longo prazo. **Conclusões:** Apesar de a cirurgia ser a melhor terapêutica em estudos acompanhados por período de 3 anos, estes resultados não se mostram tão eficazes quando o seguimento é continuado por período de 15 anos, mostrando a importância da aderência de um novo estilo de vida. Além disso, é questionável a indicação historicamente consagrada da redução do IMC pré-operatória para os pacientes elegíveis à cirurgia.

---

<sup>1</sup> Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO. tallysholanda@gmail.com.  
UNIFESO

<sup>2</sup> Professor do curso de Medicina do UNIFESO

## ABSTRACT

With the increase of obesity and diabetes mellitus (T2DM) incidence during the last decades, come out the necessity of more effective therapeutics methods for their treatment, beside the existing ones (pharmacological and behavioral therapies). Bariatric surgery is the most studied and indicated as an alternative method. There are specific indications for surgical treatment, which has shown effective when the patient submitted to it fits in the eligibility criterias. **Aims:** To perform a systematic review comparison between rigorous clinical treatment and surgical treatment for T2DM's remission in short and long term. **Methods:** It was necessary a specific literature review using internet main database, to support the discussion about the T2DM treatment. **Results:** From the made research, it was concluded that the surgical treatment is more effective in the short term in T2DM's treatment in obese patients. Furthermore, the surgery is able to decrease the incidence of micro and macrovascular complications related to T2DM in long term. **Conclusion:** Although surgery has been shown as the better therapy alternative in 3-year follow-up studies, these results have not observed when follow-up is continued for 15 years, showing the importance of a more healthy life style implementation. In addition, the historically conspicuous indication of the reduction os preoperative BMI for eligible patients for surgery is questionable.

## INTRODUÇÃO

A DMT2 é uma doença de evolução com tempo variável e segue uma fisiopatologia já descrita, sendo inicialmente caracterizada por uma resistência à insulina podendo ser diagnosticada precocemente pela elevação da glicemia pós-prandial. Com a evolução da doença as células beta pancreáticas responsáveis pela síntese do hormônio passam a secretar menos insulina, elevando também a glicemia de jejum. <sup>(1)</sup>

Como DMT2 é uma doença subdiagnosticada e eventualmente não inserida na Certidão de Óbito como causa da morte por suas complicações, é extremamente difícil definir com exatidão a prevalência da doença, porém segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, estima-se que está presente em 387 milhões de pessoas e irá acometer 471 milhões em 2035. O Brasil ocupa a quarta posição em número de diabéticos e estudos apontam que em 2035 podemos alcançar 19,2 milhões de pessoas com DMT2.<sup>(1,2)</sup>

A incidência da DMT2 só aumenta com os anos, muito se deve ao padrão

alimentar hipercalórico e à obesidade, frequentes nas últimas décadas, sendo fatores de risco importantes para a doença. Sociedades médicas relatam que o uso contínuo de medicação, atividade física regular, alimentação adequada e perda de peso são de difícil aderência do paciente em longo prazo. O uso de métodos cirúrgicos vem sendo mais frequentes como tratamento definitivo para Diabetes tipo 2. Sociedades médicas relacionadas ao controle da Diabetes e obesidade preconizam a cirurgia bariátrica para os pacientes DMT2 sem controle adequado e obesidade graus II e III como melhor alternativa de tratamento. <sup>(3)</sup>

Segundo o comitê organizador do Second Diabetes Cúpula de Cirurgia (DSS-II) realizado em fevereiro de 2017 a cirurgia metabólica é recomendada como opção terapêutica a dois padrões de pacientes: (1) pacientes com obesidade classe III índice de massa corporal (IMC  $\geq 40$ ) independentemente da glicemia encontrada; (2) pacientes com obesidade classe II (IMC 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>) e I (IMC 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>) sem controle glicêmico adequado apesar do uso contínuo de medicação oral ou insulínica. Este comitê faz o adendo para que esse tipo de cirurgia seja feito em centros especializados e experientes em procedimentos cirúrgicos gastrointestinais relacionados a DMT2.<sup>(4,5)</sup>

## **OBJETIVOS**

**Primário:** Reconhecer o melhor tratamento disponível atualmente para a remissão da DMT2 em paciente com obesidade

**Secundário:** Avaliar as taxas de remissão de DMT2 em pacientes com IMC maior que 30 a curto e longo prazo.

## **MÉTODOS**

Para o presente trabalho foi elaborado uma pesquisa e revisão bibliográfica sobre as taxas de remissão da DMT2 e obesidade em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, existentes na Internet EBSCO, PubMed, Scielo e Lilacs, usando os descritores “surgery bariatric”, “surgery metabolic”, “cirurgia bariátrica e diabetes tipo 2 publicados entre 2011 a 2017. O critério de inclusão foi para artigos que demonstrassem no título ou resumo presença de comparações entre os tipos de tratamento em estudos de coorte prospectivos. Também foram incluídos protocolos de importantes sociedades médicas brasileiras.

## RESULTADOS

Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica existem três métodos cirúrgicos para o tratamento de DMT2, em pacientes obesos, aceitos. Diferenciam-se pelos mecanismos de funcionamento (1) cirurgia restritiva (2) disabsortiva e (3) mista.

(1) Restritiva: método capaz de reduzir a capacidade do estômago receber alimento e induzir à saciedade precoce, não interferindo na sensação de fome.

(2) Disabsortiva: método que não altera ou pouco modifica a anatomia gástrica, entretanto reduz drasticamente a capacidade do intestino delgado em absorver os nutrientes.

(3) Mista: é considerado padrão ouro no tratamento da DMT2 em obesos, apresenta excelentes índices de satisfação e é a cirurgia bariátrica mais realizada no Brasil e no mundo. <sup>(6)</sup>

A cirurgia bariátrica que apresenta melhores resultados no tratamento da DMT2 em obesos é a cirurgia mista de derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (by-pass gástrico), o qual altera permanentemente o transito gastrointestinal normal, com a formação de uma pequena bolsa gástrica proximal e anastomose desta a uma alça jejunal. Assim o alimento não tem contato com o estômago remanescente, o duodeno e os primeiros 50 centímetros do jejuno. O pequeno reservatório gástrico tem seu esvaziamento limitado por um anel de silicone ou não. <sup>(7)</sup> (Figura 1)

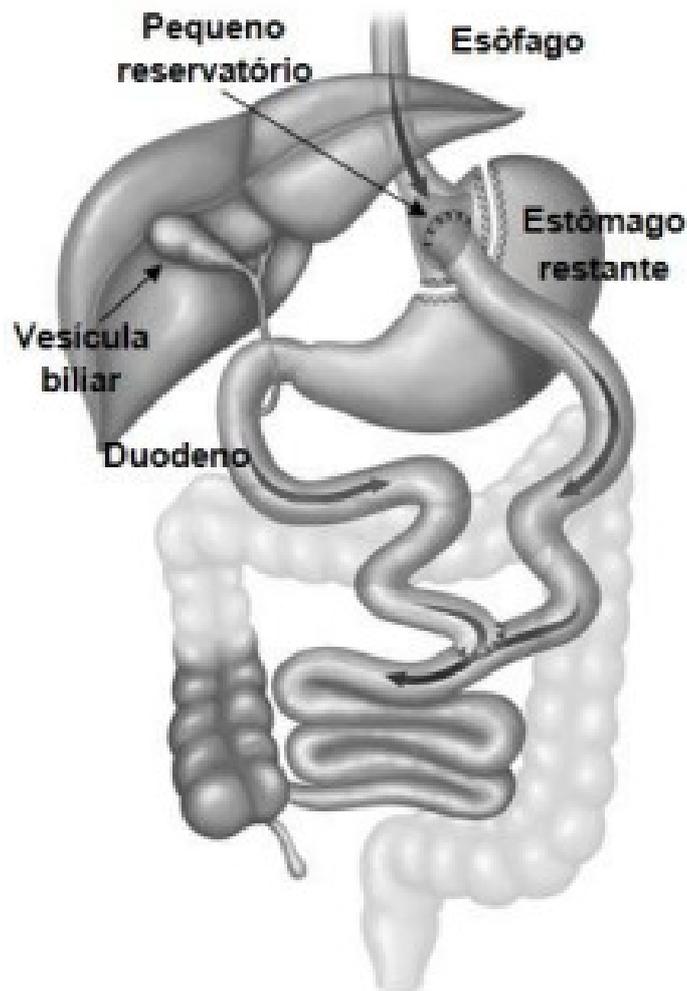


Figura 1 Gastroplastia com derivação gastrojejunal em Y de Roux

Fonte: (<http://www.scb.org.br/cbariatrica.asp?menu=1>)

O by-pass gástrico atualmente é reconhecido por ser uma cirurgia metabólica, pois existe uma complexa alteração hormonal posterior à cirurgia. As alterações anatômicas fazem com que a rápida chegada do alimento ao seguimento distal do intestino delgado aumente a secreções do hormônio anorexígeno peptídeo YY (PYY), atuando no próprio intestino delgado diminuindo sua motilidade e também no hipotálamo, mais precisamente no núcleo arqueado estimulando o centro da saciedade e redução da fome. Outro hormônio secretado pelo íleo é o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) quem além de auxiliar o PYY em suas funções estimula a secreção de insulina dependente de glicose e suprime a secreção de glucagon (hormônio hiperglicemiante). A grelina, conhecido como único hormônio orexígeno, apresenta níveis séricos diminuídos após a cirurgia, entretanto este apresenta pouca influência na redução do IMC pós-operação em longo prazo. A leptina é

outro hormônio relacionado à operação, sua secreção esta diminuída após a cirurgia, trata-se de um hormônio anorexígeno, entretanto não apresenta resultados positivos em longo prazo na redução do IMC. Outro mecanismo influente na redução do peso e alterações hormonais é a alteração na secreção de ácidos biliares, entretanto necessita de mais pesquisas para elucidar os mecanismos fisiológicos envolvidos. <sup>(8)</sup>

Como método restritivo observado nos estudos apresentados a seguir, temos:

Bolsa gástrica. Que consiste na introdução de uma prótese de silicone na porção alta do estômago e posterior injeção de liquido no reservatório, diminuindo o volume do estômago, infusão do liquido através de um mecanismo percutâneo. <sup>(7)</sup> (Figura 2)

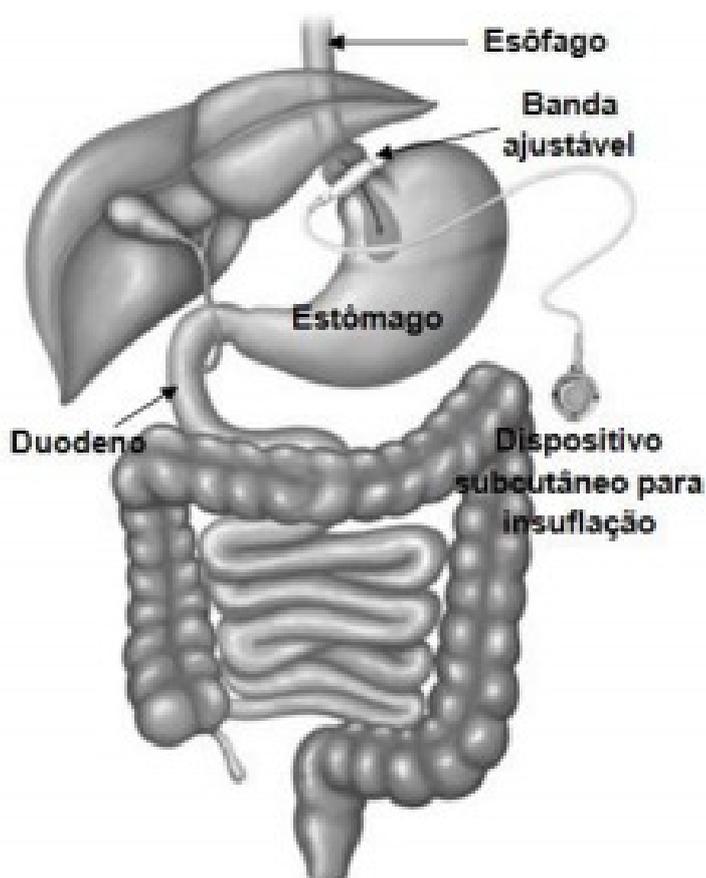


Figura 2 Banda Gástrica Ajustável

Fonte: ((<http://www.scb.org.br/cbariatria.asp?menu=1>))

(B) Gastroplastia vertical, que consiste na realização de uma sutura gástrica (região da cárdia) originando um pequeno reservatório gástrico, tendo o esvaziamento gástrico retardado por um anel de polipropileno no orifício de saída do estômago. <sup>(7)</sup> (Figura 3)

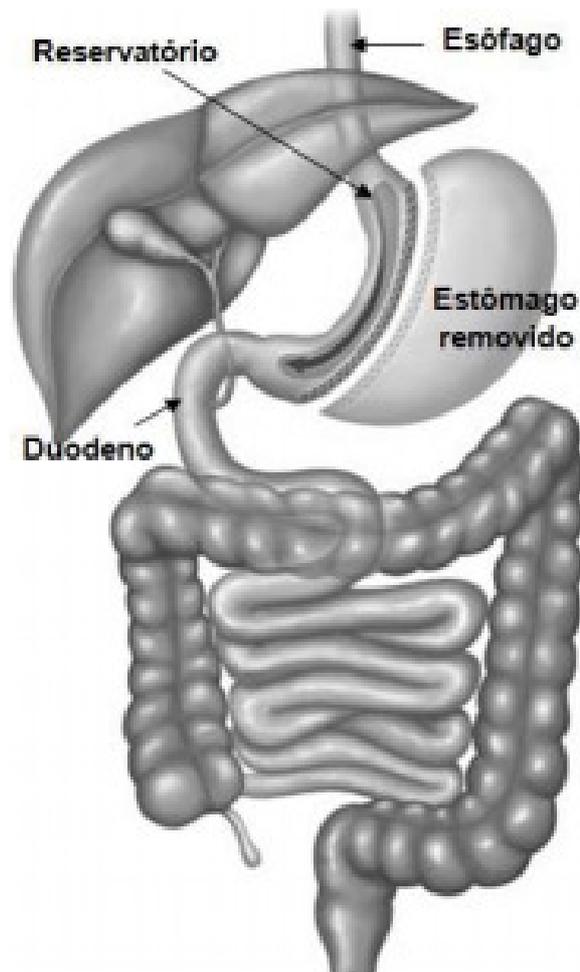


Figura 3 Banda Gástrica Ajustável

Fonte: (<http://www.scb.org.br/cbariatrica.asp?menu=1y1>)

O Conselho Federal de Medicina (CFM) publicou em dezembro de 2017 através da Resolução nº 2.172/2017 a cirurgia bariátrica como opção de tratamento para a DMT2 em pacientes obesos com dificuldade no controle glicêmico, apesar do tratamento clínico rigoroso. Segundo o CFM a cirurgia metabólica de primeira opção é a derivação gastrojejunal em Y-de-Roux e em caso de contra indicações ou desvantagens à realização da mesma indica-se a gastrectomia vertical. <sup>(22)</sup>

O Colégio Americano de Medicina publicou em 2014 um estudo comparando pacientes diabéticos tipo 2 e com IMC superior a 30kg/m<sup>2</sup> tratados com cirurgia bariátrica versus métodos não cirúrgico, como uso de medicação aliado a mudanças no estilo de vida, por um período superior a 40 semanas e inferior a 2 anos. Com o método cirúrgico, 57% dos observados tiveram remissão da DMT2 contra 2,3% de remissão da doença em paciente que tiveram tratamento médico clínico. O estudo concluiu então que o tratamento cirúrgico é

efetivo na remissão da doença em curto prazo (< 2 anos), e por outro lado o tratamento clínico com medicações e mudança no estilo de vida não apresentam remissões da doença significativas. *Schauer* e colaboradores realizaram um ensaio randomizado controlado com pacientes sobre tratamento clínico controlado rigoroso publicado em 2017, pacientes acompanhados por cinco anos e também apresentaram resultados mais favoráveis no tratamento cirúrgico se comparado ao clínico rigoroso. (9,10,11)

Nancy e colaboradores realizaram uma revisão sistemática quanto ao acompanhamento em longo prazo após cirurgia bariátrica (by-pass e banda gástrica). Neste estudo foram incluídos apenas pacientes obesos (IMC maior igual 35 Kg/m<sup>2</sup>) com DMT2, hipertensos e hiperlipidêmicos diagnosticados clinicamente e laboratorialmente. Foram considerados os trabalhos onde tiveram no mínimo 80% de aderência por parte dos operados que fizeram o follow-up por um tempo mínimo de 3 anos. Comprovaram que a cirurgia apresenta excelentes resultados quanto à remissão da DMT2, usado como parâmetro a hemoglobina glicosilada <6,5% sem uso de medicação oral ou insulínica. Apresentaram taxas de remissão em 66,7% para os que realizaram o método cirúrgico by-pass gástrico e taxa de 28,6% para os que fizeram banda gástrica. (12)

Nestes estudos outros parâmetros foram avaliados, como o controle da pressão arterial (<140/90 mmHg, sem uso de medicação anti-hipertensiva). As taxas de efetividade foram de 38,2% para o by-pass gástrico e 17,4% para a banda gástrica. Também foi analisado o controle da hiperlipidemia (colesterol <200 mg/dl, lipoproteína de alta densidade > 40mg/dl, lipoproteína de baixa densidade <160mg/dl e triglicerídeos <200mg/dl) e as taxas de remissão encontradas foram 60,4% para o by-pass gástrico e 22,7% para a banda gástrica. O by-pass gástrico apresenta melhores resultados que banda gástrica para o controle e remissão da DMT2 e Síndrome Metabólica. As morbidades apresentadas após a cirurgia de by-pass são de 10% do coorte, as principais causas foram: hérnia incisional, úlcera gástrica marginal, anemia e deficiências de ferro e vitamina B12 (apresentando incidência de 2% cada). Houve a necessidade de reabordagem em 3% dos casos. O método de banda gástrica apresenta menor morbidade. (12,13,14,15)

Um estudo comparativo de coorte realizado por *Lars Sjöröm* e colaboradores, teve como objetivo avaliar a remissão em longo prazo não

somente da DMT2, mas também de suas complicações micro e macrovasculares. Os pacientes foram selecionados entre 1º de setembro de 1987 e 31 de janeiro de 2001 e o período de seguimento foi de aproximadamente 10 anos no grupo controle e grupo cirúrgico no acompanhamento da DMT2. Para avaliação das complicações da DMT2 o acompanhamento foi de 17,6 anos para o grupo controle e 18,1 anos para o grupo cirúrgico. Os métodos cirúrgicos incluídos na pesquisa foram Gastroplastia com faixa vertical e by-pass gástrico. Os resultados encontrados foram substancialmente positivos, após dois anos de seguimento o grupo controle clínico teve taxa de remissão de 16,4% já o grupo que passou pela cirurgia taxa de 72,3%. Em 15 anos a remissão foi de 6,5% para o grupo controle e de 30,4% para o grupo cirúrgico. Já na avaliação em longo prazo a incidência das complicações microvasculares tiveram resultados de 41,8 por 1000 pessoas/ano nos pacientes tratados clinicamente e de 20,6 por 1000 pessoas/ano no grupo tratados cirurgicamente. A análise de complicações macrovasculares apresentou resultados na taxa de incidência em 44,2 por 1000 pessoas/ano no grupo controle clínico e 31,7 por 1000 pessoas/ano no grupo controle cirúrgico. O IMC inicial do paciente antes da cirurgia não interfere no risco de desenvolver complicações da DM, entretanto o tempo de instalação da DM sim, quanto maior o tempo de hiperglicemia não controlada previamente ao tratamento maior será o risco de desenvolver complicações micro e macro vasculares, indiferentemente da opção terapêutica adotada. (16,17,18)

Como método para avaliar a aderência ao seguimento pós-cirúrgico historicamente indica-se a tentativa de redução do IMC pré-operatório ao paciente, entretanto *Sayantan* e colaboradores afirmam que estas tentativas são insignificantes quando se avalia o IMC pré e pós-operatório, pois a redução de peso clinicamente é de 0,27 kg/m<sup>2</sup>/ano em média, pouco auxiliando na redução abrupta que ocorre no período de 6-24 meses após a cirurgia. Além disso estas tentativas geram um processo de “ciclismo de peso” aumentando o risco de doenças (direta e indiretamente), pois nas tentativas de perda de peso e recuperação ocorre uma propensão ao acúmulo de adipócitos nos tecidos abdominais e o risco de desenvolver hipertensão arterial. Segundo Olson e colaboradores o “ciclismo de peso” predispõem a redução de HDL-colesterol em mulheres facilitando eventos tromboembólicos. (19,20,21)

## **DISCUSSÃO**

Quando o tratamento clínico não apresenta resultados no tratamento da DMT2 em pacientes obesos. A cirurgia bariátrica é indicada, sendo um consenso entre as sociedades médicas brasileiras relacionadas ao assunto, como SBCM e o CFM. Ambas indicam a cirurgia nos seguintes casos: pacientes diabéticos com obesidade classe II (IMC 35.0-39.9 kg/m<sup>2</sup>) e I (IMC 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>) sem controle glicêmico adequado apesar do uso contínuo de medicação oral ou insulínica.

As alternativas cirúrgicas mais encontradas na pesquisa são o by-pass gástrico e a banda gástrica. Ambas apresentam boas taxas de remissão da DMT2 nos pacientes com indicação precisa da cirurgia, quando bem indicada apresenta taxas de remissão em 66,7% para os que realizaram o método cirúrgico by-pass gástrico e taxa de 28,6% para os que fizeram banda gástrica em curto prazo. A cirurgia bariátrica realizada pelo método restritivo banda gástrica apresenta menos complicações a curto e longo prazo que a cirurgia mista pelo método de Y-de-Roux.

Entretanto observa-se a necessidade de estudos adicionais para avaliar os benefícios da cirurgia em longo prazo, mesmo os estudos já realizados sendo favoráveis ao método em tempo superior de acompanhamento de 15 anos, observa-se altas taxas de abandono no seguimento pós cirúrgicos, muito se deve ao ganho de peso e retorno ao IMC pré cirúrgico devido á não mudança no estudo de vida necessária para um bom seguimento.

Observou-se também menores números de incidência das complicações micro e macrovasculares nos pacientes operado comparados ao grupo controle. Neste estudo os pacientes foram acompanhados por um período superior a 17 anos.

## **CONCLUSSÃO**

Conclui-se que a cirurgia metabólica é a melhor alternativa para o controle da DMT2 em pacientes obesos, tendo resultados superiores nas taxas de controle e remissão da doença que o tratamento clínico. Dentre os métodos cirúrgicos, o recomendado primariamente em todas as fontes é o by-pass gástrico, apresentado os melhores resultados nos estudos de coorte encontrados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) / Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015 / Sociedade Brasileira de Diabetes ; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.
3. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 2016; 39(6): 861–877.
4. Brito JP, Montori VM, Davis AM. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2017; 317(6): 635-636.
5. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*. 2014; 149(3): 275-287.
6. SBCBM - Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Técnicas cirúrgicas. SBCBM; 2017, Disponível em. <https://www.sbcbm.org.br/tecnicas-cirurgicas/>. Acesso em: 08 dez 2017.
7. Zeve JLM, Novais PO, Oliveira Júnior N. Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura. *Ciênc Saúde*. 2012; 5(2): 132-140.
8. Manning S, Pucci A, Batterham RI. Roux-en-Y gastric by-pass: effects on feeding behavior and underlying mechanisms. *J Clin Invest*. 2015; 125(3): 939-48.
9. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013; 347: 1-16.
10. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369(2): 145-54.
11. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 370(21): 2002-13.
12. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, et al. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312(9): 934-42.
13. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA*. 2013; 310(22): 2416-2425.
14. Søvik TT, Aasheim ET, Taha O, Engström M, Fagerland MW, et al. Weight loss, cardiovascular risk factors, and quality of life after gastric by-pass and duodenal switch: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011; 155(5): 281-291.
15. Vagenas K, Panagiotopoulos S, Kehagias I, Karamanakos SN, Mead N, et al. Prospective evaluation of laparoscopic Roux en Y gastric by-pass in patients with clinically severe obesity. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(39): 6024-6029.

16. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014; 311(22): 2297-304.
17. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, et al. Roux-en-Y gastric by-pass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(21): 2240-2249.
18. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, et al. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2):CD004095.
19. Deb S, Voller L, Palisch C, Ceja O, Turner W, et al. Influence of Weight Loss Attempts on Bariatric Surgery Outcomes. *Am Surg*. 2016; 82(10): 916-920.
20. Strohacker K, Carpenter KC, McFarlin BK. Consequences of weight cycling: an increase in disease risk? *Int J Exerc Sci*. 2009; 2(3): 191–201.
21. Olson MB, Kelsey SF, Bittner V, Reis SE, Reichek N, et al. Weight cycling and high-density lipoprotein cholesterol in women: evidence of an adverse effect: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(5): 1565-1571.
22. CFM - Conselho Federal de Medicina.[homepage na internet]. CFM divulga critérios exigidos para a realização de cirurgia metabólica no País. CFM; 2010, [Acesso em: 10 de dez 2017]. Disponível em [http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=27326:2017-12-07-18-00-22&catid=3](http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=27326:2017-12-07-18-00-22&catid=3)

# O USO DO CANABIDIOL NA TERAPIA ANTICONVULSIVANTE

## *THE USE OF CANABIDIOL IN ANTICONVULSIVE THERAPY*

---

*Juliana Marques Nunes<sup>1</sup>; Andreia de Santana Silva Moreira<sup>2</sup>*

---

Descritores: Canabidiol, Epilepsia, Cannabis.  
Keywords: cannabidiol, epilepsy, cannabis.

### **RESUMO**

Esta revisão bibliográfica traz informações de estudos nacionais e internacionais com o objetivo de reconhecer o canabidiol, o principal componente não psicoativo da planta, como composto relevante no tratamento de crises convulsivas mal controladas. A substância é utilizada em desordens da saúde há mais de 3 mil anos para muitas finalidades. Contudo, na urgente necessidade de tratamentos mais eficazes para controle da epilepsia, levando-se em consideração que é uma doença crônica, que os medicamentos disponíveis atualmente muitas vezes não funcionam e causam importantes efeitos adversos, novos estudos passam a sugerir os benefícios do valor medicinal da maconha, para garantir uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Sendo assim, o presente estudo aponta seus efeitos farmacocinéticos, efeitos adversos, pesquisas realizadas quanto a sua eficácia e os aspectos legais para sua utilização.

### **ABSTRACT**

This bibliographical review brings information with national and international studies with the objective of recognizing cannabidiol, the main non-psychoactive component of the plant, as a relevant compound in the treatment of poorly controlled seizures. The substance has been used in health disorders for more than 3,000 years for many purposes. However, in the urgent need for more effective treatments for epilepsy control, given that it is a chronic disease, that currently available medications often do not work and cause significant adverse effects, new studies suggest the benefits of medicinal value of marijuana, to

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

ensure a better quality of life for patients. Therefore, the present study indicates its pharmacokinetic effects, adverse effects, researches regarding its efficacy and the legal aspects for its use.

## **INTRODUÇÃO**

A cannabis sativa, mais conhecida como maconha é um arbusto que tem sua origem na Ásia. Mais de 100 compostos originados da planta foram observados em sua resina e 60 deles são componentes canabinoides. Há milênios ela é utilizada para inúmeros fins, incluindo diversas condições médicas e seu plantio é realizado desde 5000 a.C. Na década de 40, o canabidiol (CBD) e o 9-tetrahydrocanabidiol ( $\Delta$ 9-THC) foram isolados, mas somente em 1960 que foi descoberto que o canabidiol poderia exercer efeitos ansiolíticos e que era o principal composto não psicotrópico da planta. Entretanto, seu uso era altamente dificultado pelas autoridades por apresentar efeitos psicoativos e foi considerada como uma substância perigosa, com alto potencial de abuso e sem propriedades medicinais. Porém, tudo começou a mudar à medida que pacientes recorriam para o tratamento de muitas enfermidades, o que renovou as pesquisas sobre a planta. Os primeiros estudos sobre os efeitos do CBD como anticonvulsivante foram realizados no Brasil em 1975, que mostraram efeitos benéficos em ratos, e mais tarde, em pacientes. Na atualidade muitos países liberaram o produto para uso recreativo e também para fins farmacológicos.

## **OBJETIVOS**

Este trabalho tem como objetivo reconhecer os efeitos farmacológicos do canabidiol, substância proveniente da cannabis sativa, como anticonvulsivante, especialmente no tratamento de epilepsias de difícil de controle.

## **MÉTODOS**

Para o presente trabalho foi realizado uma pesquisa por meio de revisão bibliográfica com a utilização de artigos nos idiomas inglês e português, sobre o uso do canabidiol na terapia da epilepsia. Foram utilizados mecanismos online como Pubmed, Cochrane, Scielo, Sociedade Brasileira de Neurologia e Psiquiatria, Ministério da Saúde e ANVISA. Os termos aplicados para atualização do tema proposto incluíram “Canabidiol”, “Epilepsia”, “Cannabis”, “cannabis sativa”. A bibliografia reunida contou com 19 fontes nos quais reúnem estudos publicados nos últimos 13 anos.

## DESENVOLVIMENTO

### Epilepsia

A epilepsia é definida como uma desordem neurológica que se caracteriza clinicamente por ocorrência de crises convulsivas imprevisíveis e esporádicas estando presente em 2-3% da população. A incidência é maior no primeiro ano de vida e volta a aumentar após os 60 anos de idade.<sup>1</sup> Na infância, situações relativamente benignas, como epilepsia rolândica benigna da infância e convulsões febris simples podem ocorrer. A epilepsia reflete atividade cerebral anormal e acomete principalmente áreas do córtex cerebral, podendo ser causadas por patologias estruturais e neuroquímicas.<sup>2</sup> A convulsão é a expressão clínica de descargas anormais excessivas em sincronia. Geralmente essa atividade é auto-limitada durando poucos minutos.<sup>1,2</sup>

É um dos distúrbios do sistema nervoso conhecidos há mais tempo, existindo relatos datados de 3000 a.C. O termo 'epilepsia' foi descrito pela primeira vez na Grécia antiga 'epilambanien' que tinha por definição ser atacado, dominado. Hipócrates e Galeno foram os pioneiros em deduzirem que a doença tinha origem no encéfalo, mas somente no século XIX é que houve estudos e avanços significativos demonstrando a verdadeira origem da doença.<sup>3</sup>

Em relação aos mecanismos fisiopatológicos, observa-se as diretrizes dividindo esse processo de duas formas: sinápticos e não sinápticos. Sobre os sinápticos pode-se destacar a redução da inibição gabaérgica, a ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) em que o neurotransmissor é o glutamato e a alteração do potencial excitatório pós sináptico. Já nos mecanismos não sinápticos ocorre um aumento de K<sup>+</sup> na região extracelular em locais como as células piramidais, córtex e hipocampo em que há aumento de sua frequência de disparos.<sup>3</sup>

Um termo importante a ser ressaltado é a epileptogênese, que diz que a atividade epiléptica pode ser multifatorial e desencadeada por múltiplos fatores. Sendo assim, possuem duas categorias etiológicas: 1) distúrbio epileptogênico específico, que gera epilepsia em indivíduos susceptíveis, que podem ser lesões como trauma, infecção, neoplasia, malformações congênitas, malformações vasculares e anormalidades genéticas; 2) fatores precipitantes, que podem ser de origem endógena ou exógena causando crises epiléticas agudas em determinados períodos de tempo. Sabe-se hoje que a maioria das crises

epilépticas são causadas por mutações genéticas, mas também são dependentes do limiar de sensibilidade do indivíduo, que pode ser determinado por uma ação sinérgica entre fatores de predisposição inespecíficos. Assim, o conjunto de todos esses elementos podem induzir alterações em vias moleculares, o que interfere, direta ou indiretamente, nos circuitos elétricos neuronais ocasionando crise epilética que podem evoluir com progressão das crises, se houver alterações moleculares secundárias a estes acontecimentos.<sup>1,4</sup>

O diagnóstico da epilepsia pode ser dado clinicamente na maioria das vezes, avaliando a história e com a realização de um exame físico geral. Devem ser investigados intoxicações prévias, infecções, traumas, história familiar, peri e pré-natal e crises na infância, bem como diagnósticos diferenciais devam ser avaliados. São incluídos neste diagnóstico pacientes que apresentaram duas ou mais crises convulsivas em um intervalo maior que 24 horas.<sup>2,5</sup>

Em relação aos exames complementares pode-se lançar mão do Eletroencefalograma (EEG) quando se deseja obter um diagnóstico mais acurado, destacando-se que a ressonância Magnética é obrigatória em pacientes com crises focais refratárias.<sup>2</sup>

A classificação de crises da ILAE de 2017 apresenta uma versão básica e uma expandida, dependendo do grau de detalhe desejado.

É representada por três níveis e inicia-se com os tipos de crises. Após o diagnóstico do tipo de crise, classifica-se o tipo de epilepsia, que inclui os subtipos: focais, generalizadas, focais e generalizadas combinadas e também um grupo de epilepsias desconhecidas. O terceiro nível é o das síndromes epiléticas no qual pode haver um diagnóstico de uma síndrome específica.<sup>5</sup>

Existem os esquemas simplificado e o expandido:



Figura 1: Retirada da Classificação básica da ILAE 2017 das epilepsias.<sup>5</sup>

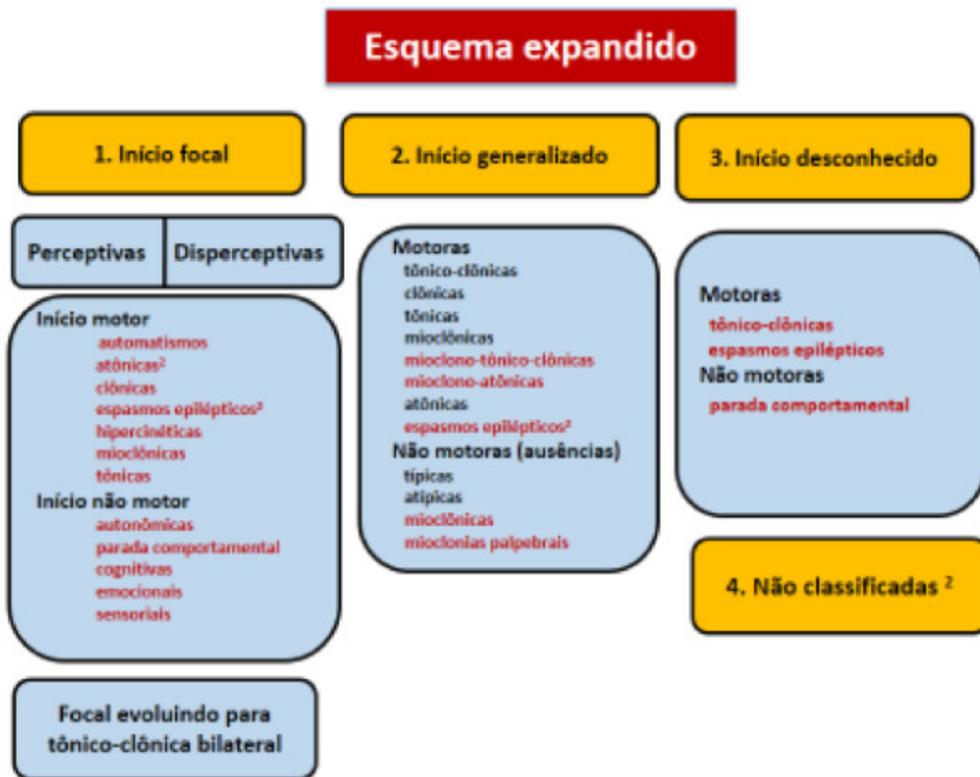


Figura 2: Retirada da Classificação Expandida da ILAE das epilepsias.<sup>5</sup>

As crises de início focal são aquelas que apresentam rede neural limitada a um hemisfério. Podem ser localizadas ou difusas. As crises de início generalizado representam o envolvimento de extensas áreas, bilateralmente.<sup>1,5</sup>

As crises de início generalizado são reclassificadas em motoras e não motoras (ausência).

A crise de início desconhecido podem apresentar características tanto motoras (ex. tônico-clônica) quanto não motoras (ex. parada comportamental).<sup>5</sup>

A classificação expandida é adequada para guiar quanto ao tipo de crise. A crise perceptiva corresponde à consciência inalterada do indivíduo durante a crise, bem como a crise disperceptiva corresponde ao comprometimento da consciência em qualquer momento da crise convulsiva.<sup>5</sup>

Crises cognitivas correspondem ao comprometimento da linguagem ou outros aspectos cognitivos. As crises emocionais fazem referência a ansiedade, medo, alegria e outras sensações.<sup>2,5</sup>

Os comportamentos das crises convulsivas incluem:

- mioclônico - contração muscular repentina afetando face, extremidades ou o tronco;
- clônico – mioclonias que ocorrem em intervalos regulares de forma

repetitiva, são abalos rítmicos focais.

- tônico – contração sustentada, focal, durando segundos a minutos e compromete a musculatura axial e de membros;
- tônico-clônico – compreende a fase tônica em que há perda de consciência, havendo contração e enrijecimento do corpo, e a fase clônica, a qual o paciente contrai e contorce as extremidades, com perda de consciência, que regressa após a crise. É associada a fenômenos autonômicos.
- espasmos epiléticos - representam a flexão e extensão dos braços com flexão do tronco.<sup>3,5</sup>

O tratamento para a epilepsia na maioria das vezes é farmacológico com o objetivo de diminuir a excitabilidade do sistema nervoso central e aumentar o seu tônus inibitório. Existe também a possibilidade de ressecção cirúrgica do foco epileptogênico, somente deve ser utilizado somente em última estância.<sup>2,5</sup>

Os anticonvulsivantes possuem como mecanismo de ação o bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem, bloqueio de canais de cálcio, potencialização da inibição gabaérgica, e antagonismo de receptores para glutamato. Pode-se destacar alguns principais medicamentos utilizados para tais fins: carbamazepina, clonazepam, oxcarbazepina, clobazam, ácido valpróico, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, vigabatrina e zonisamida.<sup>6</sup>

A dieta cetogênica é uma forma de tratamento que também pode ser empregada em pacientes com epilepsia de difícil controle. É baseada na indução de cetose metabólica no organismo, restringindo carboidratos e proteínas da dieta, o que gera ação anticonvulsivante do acetato e beta hidroxibutirato (cetoácidos endógenos produzidos durante a cetose induzida).<sup>7</sup>

Apesar da variedade de fármacos e tipos de tratamento existentes no mercado, cerca de 30% dos pacientes são refratários apesar dos 25 medicamentos existentes no mercado e da realização do tratamento adequado.<sup>6</sup>

A International League Against Epilepsy (ILAE) definiu a farmacoresistência da epilepsia como “falha na tentativa apropriada de escolha de drogas antiepiléticas, monoterapia ou terapia combinada, para atingir o sucesso no controle das crises convulsivas.”<sup>5</sup>

Os estudos das crises convulsivas mais utilizados em modelos animais são o uso de drogas como pentilenotetrazol (PTZ), cocaína, ácido kainico e

pilocarpina, assim como estímulos elétricos, hipóxia cerebral, hipertermia e alterações genéticas também são realizados.<sup>3</sup>

### **Cannabis sativa**

A cannabis sativa popularmente conhecida como maconha é uma planta originária da Ásia e pertence à família das Cannabaceae e vem sendo aplicada para fins medicinais há milhares de anos para tratamento de ansiedade, histeria e mania. No século XX eram comercializadas em partes da Europa e nos Estados Unidos para tratar distúrbios mentais.<sup>6</sup> Durante séculos seus efeitos permaneceram inexplicados e seu uso era altamente demonizado pela sociedade. Ao final do século XX foi descoberto o sistema endocanabinoide cerebral (SEC) permitindo assim uma nova visão sobre a planta. Atualmente, estima-se que 4% da população mundial adulta fazem consumo da droga.<sup>6,8</sup>

As espécies mais conhecidas são Cannabis sativa e Cannabis indica. No Brasil há o predomínio da Cannabis sativa devido ao clima tropical e temperado no qual a planta apresenta melhor desenvolvimento.<sup>6</sup>

O  $\Delta^9$  THC aumenta o efluxo pré sináptico de dopamina no córtex pré frontal medial, aumentando o apetite e atenuando náuseas, vômitos e agindo como analgésico. Dessa forma vem sendo utilizado para portadores de HIV e pacientes em tratamento com quimioterapia. Portanto seu uso foi limitado por apresentar efeitos adversos importantes como alucinações, alterações de percepção, sonolência, transtornos de personalidade, além de destruição de células imunitárias.<sup>9</sup>

O canabidiol (CBD) é outro composto abundante na Cannabis sativa e possui como nome químico o 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzenodiol e fórmula molecular (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>). Constitui cerca de 40% das substâncias ativas da planta. Seus efeitos são muitas vezes opostos aos do  $\Delta^9$ -THC. Sabe-se hoje que ele possui uma gama de possíveis efeitos terapêuticos; entre essas estão as propriedades ansiolíticas e antipsicóticas como destaque.<sup>6,9</sup>

### **Sistema Endocanabinoide Cerebral**

O Sistema Endocanabinoide Cerebral é composto pelos receptores e seus canabinoides endógenos. Estes receptores pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G e foram nomeados de acordo com sua ordem de descoberta, como CB1 e CB2. Eles promovem o bloqueio da enzima

adenilato ciclase, reduzindo os níveis de AMP cíclico e inibindo os canais de cálcio ao se acoplarem a proteína G inibitória. A ativação dos receptores CB1 bloqueia a liberação de outros neurotransmissores, como o ácido gama aminobutírico (GABA) e o glutamato.<sup>3</sup>

Os receptores CB1 distribuem-se em todo o sistema nervoso central. Foi demonstrado sua densidade aumentada em camadas internas do bulbo olfativo, região cortico- límbica e cerebelo. Foi identificado também algum grau de densidade destes receptores em locais como prosencéfalo, partes do tronco cerebral e medula espinhal, áreas do córtex cerebral, hipotálamo, núcleo parabraquial, núcleo do trato solitário corno dorsal da medula e tálamo. Sendo assim, nota-se que os CB1 estão presentes em áreas associadas ao controle motor, resposta emocional, aprendizagem e memória, homeostase energética e funções cognitivas superiores, entre outras. São responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Se localizam principalmente em neurônios pré-sinápticos no Sistema Nervoso Central.<sup>10</sup>

O canabidiol atua no receptor CB1, bloqueando canais de cálcio e potássio e conseqüentemente a transmissão sináptica, o que impede a ocorrência da crise convulsiva. Age como agonista de receptores 5-HT<sub>1A</sub> ou como antagonista de receptores de adenosina A<sub>2A</sub>, facilitando a excitabilidade neuronal por meio da modulação dos canais iônicos voltagem-dependentes. Sua atuação é como antagonista ou agonista inverso, aumentando a ação causada pelos endocanabinoides por meio de inibição da receptação do endocanabinoide anandamida. O composto é metabolizado pelas enzimas citocromo P450 (CYP) no fígado. É uma molécula apolar de caráter lipofílico que se distribui para locais ricos em tecido lipídicos e então, rapidamente chega ao cérebro e tecido adiposo, se ligando também a proteínas.<sup>10,11</sup>

O THC e o CBD são antagônicos e concorrentes. Enquanto o THC tem sua ação gerando estado de euforia no indivíduo, o CBD rebaixa o senso de humor.<sup>6</sup>

Podem estar associados à regulação da liberação de citocinas provenientes de células imunitárias e de migração das mesmas, atenuando a inflamação e alguns tipos de dor. O receptor CB2 também pode ser encontrado em células neurais envolvidas com a percepção/modulação da dor. É ligado principalmente ao sistema imunológico, e também expresso em alguns

neurônios do sistema nervoso periférico.<sup>10</sup>

Os agonistas endógenos de maior importância dos receptores endocanabinoides são os derivados do ácido araquidônico, que assim como os canabinoides presentes na Cannabis sativa são constituídos de natureza lipídica.<sup>12</sup>

São liberados após atividade sináptica excitatória, ativando os receptores endocanabinoides pré-sinápticos, consecutivamente. A adenilatociclase é inibida e os canais de potássio são abertos, reduzindo a transmissão dos sinais e fechamento dos canais de cálcio, o que causa a diminuição de liberação dos neurotransmissores. Finalmente há a captação dos endocanabinoides nos terminais pré-sinápticos. Quando ativados, os receptores promovem alteração de muitos neurotransmissores como a dopamina, a acetilcolina, o glutamato, o GABA, a noradrenalina, a serotonina e os opioides endógenos.<sup>4,6,10</sup>

## **DISCUSSÃO**

### **O canabidiol e a medicina**

A planta Cannabis sativa tem sido utilizada há milhares anos com fins farmacológicos em diversas culturas. Existem relatos de seu uso na China antes da Era Cristã para o tratamento de condições médicas como constipação intestinal, dores, malária, expectoração, epilepsia, tuberculose entre outras. Na Índia, há descrições de seu uso há mais de 1000 anos a.C. para tratar distúrbios psiquiátricos. Entretanto, médicos da época já advertiam que o uso excessivo poderia provocar certos efeitos inesperados como alucinações.<sup>13</sup>

No início do século XX, extratos da cannabis sativa eram comercializados principalmente como sedativos e hipnóticos.<sup>13</sup>

Atualmente existem estudos que apontam a melhoria de alguns sintomas neurológicos após o uso na dose e posologia corretas. Na Esclerose Múltipla já existem medicamentos aprovados contendo a substância para a melhoria da espasticidade relacionada à doença. O Mevatyl é o nome comercial do primeiro medicamento à base de maconha aprovado pela ANVISA no Brasil para esta finalidade. Na Doença de Parkinson existem estudos apontando que o canabidiol pode diminuir sintomas não motores, tais como psicose, dor, distúrbios do sono e urgência miccional. Para distúrbios de movimento, é indicado nos casos em que há refratariedade do tratamento convencional ou quando há comprometimento importante da qualidade de vida. Na Cefaléia, o uso de

canabinoides mostrou-se eficaz em patologias do segmento cefálico, como neuragia do trigêmeo, a síndrome da dor ardente e dor orofacial persistente. Porém não há estudos específicos suficientes para que haja indicação de seu uso no tratamento.<sup>14,15</sup>

Em relação a segurança do uso do CBD, muitos estudos mostraram baixo risco e poucos efeitos colaterais para o SNC, quando administrados em doses até 1500 mg/dia (VO) ou 30 mg (IV).<sup>16</sup>

### **Canabidiol e epilepsia**

Há séculos o uso da maconha medicinal já era estabelecida no Oriente Médio. Um dos primeiros relatos de casos foi em Bagdá, em que foi descrito um tratamento eficaz em uma criança, utilizando haxixe. Desde 1843 seus efeitos anticonvulsivantes são conhecidos pela medicina Ocidental. No final do século XIX, Reynolds e Gowers, importantes neurologistas ingleses, utilizavam a cannabis para tratar a epilepsia, assim como O'Shaughnessy, um médico britânico.<sup>9</sup>

Na década de 70, já no século XX, foram realizados quatro estudos sobre o efeito do canabidiol nas convulsões, sendo que dois deles demonstraram melhoria limitada nos pacientes.<sup>6,9</sup>

Em 1980 testes foram realizados em pacientes com o uso da substância em pacientes com epilepsia refratária, sendo observada importante melhora.<sup>17</sup>

Recentemente pode-se perceber um avanço significativo na farmacologia dos canabinoides, e a descoberta do sistema endocanabinoide fizeram com que houvesse um aumento de interesse em utilizar a substância como medicamento.<sup>10</sup>

Em um estudo aberto realizado pelo Dr. Devinsky na New York University School Medicine, autorizado pela Federal Drug Administration (FDA), foi utilizado um produto em que continha 98% de CBD, com o nome comercial de Epidiolex. A dose foi sendo aumentada de forma gradual até o limite de 25mg/kg/dia e a substância foi associada aos medicamentos aos quais os pacientes já faziam uso. Foram envolvidos crianças e adultos jovens os quais possuíam crises epilépticas refratárias ao tratamento farmacológico tradicional, e vem sendo realizado desde o final de 2013.<sup>6,10</sup>

Destes, vinte e sete pacientes (crianças) completaram doze semanas de tratamento, sendo que nove apresentavam síndrome de Dravet e o restante

possuíam outros tipos de epilepsias refratárias.<sup>6,10</sup>

Houve uma redução total média de 44%. Em 70% das crises a redução foi de 41% sendo que em 15% dos pacientes as crises foram totalmente cessadas. Nos pacientes com síndrome de Dravet a redução foi em torno de 52%.

Os efeitos adversos mais observados durante os estudos foram sonolência, fadiga, alteração de apetite e diarreia, não sendo necessária a interrupção do teste em nenhum paciente por ocorrência de tais efeitos.<sup>6,10</sup>

A única substância não- $\Delta$  9- THC fitocanabinoide a ter sido avaliada em estudos pré-clínicos e clínicos para efeitos anticonvulsivantes foi o CBD.

Em um estudo feito com camundongos, a substância bloqueou convulsões induzidas por eletrochoque máximo (MES), mas não mostrou efeito em convulsões induzidas por PTZ ou MES em alguns camundongos. Contudo, diante das formas de administração utilizadas, esta não responsividade pode refletir níveis de CBD insuficientes, uma vez que vários outros relatórios mostram que o CBD é efetivo contra ataques induzidos por PTZ e MES.<sup>13</sup>

Permitiu-se concluir por meios de dados científicos obtidos até o momento que o canabidiol pode apresentar um papel significativo no tratamento de epilepsias de difícil controle em casos específicos, ainda não definidos.<sup>14</sup>

Destacamos que o canabidiol terá utilidade no contexto das epilepsias intratáveis, de difícil controle, pois possui resposta que variam entre excelente, razoável ou nenhuma, como observado com o uso de fármacos convencionais. A segurança e eficácia do CBD necessitam ser melhor estabelecidas por estudos bem conduzidos.

Os estudos pioneiros a respeito dos efeitos anticonvulsivantes a partir do CBD foram realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) pelo professor Elisaldo Carlini, na Escola Paulista de Medicina a partir de 1975. Foram observados efeitos benéficos do CBD contra convulsões inicialmente em ratos e posteriormente, em humanos. No principal estudo clínico, oito pacientes foram medicados com doses diárias de CBD (200 a 300 mg/dia por quatro meses), dos quais quatro deles não apresentaram novos episódios convulsivos, três obtiveram melhora parcial e apenas um não apresentou resposta ao tratamento. Em relação aos que foram submetidos a placebos, apenas um obteve melhora clínica.<sup>6,14</sup>

Não foi notado a presença de toxicidade ao tratamento com CBD por meio da análise de sangue, urina, ECG e EEG, exames clínicos e neurológicos.

No ano de 2013, foi realizado um estudo por Porter e Jacobson, nos EUA, onde se analisou os efeitos do CBD das linhagens de Cannabis spp. Foram tratadas dezenove crianças com epilepsias refratárias, destas treze possuíam Síndrome de Dravet, quatro apresentavam a Síndrome de Doose, uma portava Síndrome de Lennox-Gastaut e outra diagnosticada com epilepsia idiopática. Ao término de três meses de acompanhamento, dezesseis (84%) dos pais que responderam a pesquisa referiram uma redução importante na frequência das crises convulsivas. Dois deles (11%) confirmaram a cessação total dos episódios convulsivos, oito (42%) descreveram uma redução superior a 80% na frequência das crises e seis (32%) informaram verificar uma diminuição de 25 a 60% das convulsões. Os pais ainda citaram um progresso no estado de alerta das crianças e não foram referidos efeitos adversos graves, apesar de que alguns casos se manifestaram com sonolência e cansaço. <sup>18</sup>

## **ASPECTOS LEGAIS**

A ANVISA anunciou em 2016 a legalização da prescrição médica e a importação, por pessoa física, de produtos que contenham as substâncias Canabidiol e Tetrahydrocannabinol (THC) em sua formulação, exclusivamente para uso pessoal para o tratamento de saúde em cumprimento à decisão judicial proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 0090670-16.2014.4.01.3400, proposta pelo Ministério Público Federal no Distrito Federal e deferida pelo juiz Marcelo Rebello Pinheiro, da 16ª Vara/DF. <sup>19</sup>

A ANVISA informa que alguns produtos à base dessas substâncias não são registrados como medicamentos em seus países de origem, e assim não foram adequadamente avaliados por qualquer autoridade sanitária competente, não sendo possível garantir a dosagem apropriada e a existência de contaminantes e até mesmo prever os possíveis efeitos adversos. <sup>18,19</sup>

Destaca-se que desde abril de 2014 a Anvisa já liberava alguns pedidos especiais de importação de produtos com Canabidiol para uso particular. Em janeiro de 2015, o Canabidiol foi banido da lista de substâncias proibidas vigente no Brasil e incluído na lista de substâncias controladas. A Agência já aprovava a importação de produtos à base de Canabidiol, por pessoa física, desde que houvesse prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de

saúde. Em agosto do mesmo ano, a ANVISA autorizou a compra excepcional do produto para pacientes com epilepsia e outras patologias como dores crônicas e doença de Parkinson.

A cannabis sp encontra-se na lista de plantas proscritas, e o CBD na lista C1 do Anexo I da Portaria SVS/MS n. 344/98, e o THC na lista F2 do mesmo anexo.

Para a importação desses produtos, é necessário atender a todas as determinações da RDC 17/2015.<sup>17,19</sup>

Existem 11 fármacos que possuem importação autorizada apesar de não terem registros no Brasil ou tampouco terem passado por teste da ANVISA. São eles:<sup>17</sup>

Nome do Produto	Nome da Empresa
CibdexHemp CBDComplex	HempMedsPx
HempBlend	BluebirdBotanicals
Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD	HempMedsPx
RevividLLC HempTincture	Revivid
CBDRX CBDOil	CBDRX
Charlotte Web HempExtract	CWBotanicals
EndocaHempOil	Endoca
ElixinolHempOilCBD	Elixinol
EVR HempOilCBD	EVR
Mary's Elite CBD Remedy Oil	Mary'sNutritionals
PurodiolCBD	PurodiolLimitedUK

Tabela 1. O Uso da Substância Canabidiol (CBD) para o Tratamento da Epilepsia em Crianças.

## CONCLUSÃO

Conclui-se diante desta revisão que a epilepsia é uma patologia de alta complexidade e que apesar de inúmeros medicamentos existentes no mercado e tratamento disponíveis, ainda há formas da doença que são de difícil controle. Por isso, é notória a relevância de se obter estudos mais abrangentes sobre o uso de substâncias que possam controlar as crises convulsivas nestes pacientes. O Canabidiol foi descoberto e pesquisado para tais fins se mostrando eficaz em muitos estudos, tanto em animais quanto em humanos. Notou-se melhora total ou parcial na maioria dos pacientes analisados, com interrupção das crises em muitos pacientes que faziam uso de medicamentos convencionais e que não obtinham controle da doença, bem como houve pouca significância

em alguns. Os efeitos adversos observados foram irrelevantes e seu uso por tempo prolongado não produziu tolerância. Porém, deve-se levar em consideração de que houveram falhas em muitas pesquisas ou foram utilizados um pequeno número de amostras e que os estudos sobre a farmacocinética são escassos. A polêmica diante do uso da planta também dificultou que a realização de estudos maiores e mais fidedignos. Na atualidade, sua importação é autorizada para fins medicinais.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. MOREIRA, Rogério G.M., Epilepsia: concepção histórica, aspectos conceituais, diagnóstico e tratamento. *Mental*. Barbacena, ano II, n. 3, nov. 2004, p.107-122.
2. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. 25 de Novembro de 2013.
3. VILELA, Luciano Rezende. Envolvimento do sistema endocanabinoide na modulação de crises convulsivas experimentais. 2013. Tese de doutorado apresentada ao curso de Pós Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Neurociências.
4. Daniel L.; Rodrigo N.; Genes e epilepsia I: epilepsia e alterações genéticas; *May/June 2008*
5. Ingrid E. Scheffer; Samuel Berkovic; Classificação da ILAE das epilepsias: artigo da posição da Comissão de Classificação e Terminologia da International League against Epilepsy; 2017
6. Matos, R. L. A.; Spinola, L. A.; O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia; *Rev. Virtual Quim.*, 2017.
7. Érica Pereira<sup>1</sup>, Marion Alves<sup>1</sup>, Dieta cetogênica: como o uso de uma dieta pode interferir em mecanismos neuropatológicos; 2010
8. Alexandre Rafael de Mello Schierl; Natalia Pinho de Oliveira Ribeiro; Canabidiol, um componente da Cannabis sativa, como um ansiolítico; *Rev. Bras. Psiquiatria*; São Paulo Junho, 2012
9. KRUSE, Marianne; SOUZA, Patrícia; A importância do canabidiol (CBD) presente na Cannabis sativa L. no tratamento da epilepsia; outubro de 2015
10. José Luis G. Pinho Costa; Lucas O. Maia; Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis; *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*; 2011
11. Devinsky Orrin et al. Canabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *official journal of the International League Against Epilepsy*; 2016
12. P.J. Robson; Therapeutic potential of cannabinoid medicines; 2013
13. José Alexandre S. Crippall; Antonio Waldo Zuardi; Uso terapêutico dos

canabinoides em psiquiatria; Rev. Bras. Psiquiatria, São Paulo Maio, 2010

14. Sonia M. D. Brucki ; Norberto Anísio Frota; Canabinoides e seu uso em neurologia – Academia Brasileira de Neurologia; Apr. 2015

15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil); ANVISA registra primeiro medicamento a base de cannabis no Brasil; 2017; disponível em <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/01/anvisa-registra-primeiro-medicamento-a-base-cannabis-sativa>

16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil); Gerência Geral de Medicamentos e Produtos biológicos; Nota Técnica nº 01/2017.

Helder C.; NOTA TÉCNICA Nº 02/2015 O Uso da Substância Canabidiol (CBD) para o Tratamento da Epilepsia em Crianças. 02 de dezembro de 2015; disponível em: disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/01/anvisa-registra-primeiro-medicamento-a-base-cannabis-sativa>

17. Porter ,B.E.; Jacobson, C.; Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy; Pubmed.gov; 2013

18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil); Em cumprimento a ação judicial anvisa permite prescrição e importação de produtos com canabidiol; 2016; disponível em

[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/em-cumprimento-a-acao-judicial-anvisa-permite-prescricao-e-importacao-de-produtos-com-canabidiol-e-thc/219201/pop\\_up?\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_viewMode=print&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_languageld=en\\_US](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/em-cumprimento-a-acao-judicial-anvisa-permite-prescricao-e-importacao-de-produtos-com-canabidiol-e-thc/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageld=en_US)

# A CIRURGIA DE LA TORRE E ORTEGA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG

## *THE SURGERY OF DE LA TORRE AND ORTEGA IN THE TREATMENT OF THE HIRSCHSPRUNG DISEASE*

---

*Ivie L. Vieira<sup>1</sup>; Daniel P. Hernandez<sup>2</sup>*

---

Descritores: Doença de Hirschsprung; Constipação intestinal; Megacolo; Cirurgia Colorretal  
Keywords: Hirschsprung Disease; Constipation; Megacolon; Colorectal Surgery

### **RESUMO**

**Introdução:** A doença ou moléstia de Hirschsprung conhecida também como aganglionose colônica congênita ou megacólon congênito trata-se de uma anomalia congênita caracterizada pela ausência de células ganglionares no intestino, podendo acometer todo ele, apenas o cólon ou, mais comumente, porções variáveis do cólon. **Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura a fim de identificar as principais técnicas cirúrgicas para o tratamento da doença e constatar aquela que se destaca. **Resultados:** Dentre as cirurgias encontradas a proposta por de Luis De la Torre e Arturo Ortega, em 1998 se revelou como a mais revolucionária. Apresenta redução nos tempos cirúrgicos e tempo de internação hospitalar, alta taxa de sucesso e baixa taxa de complicações. **Conclusão:** A cirurgia de De la Torre e Ortega apresenta excelentes resultados, sendo sua indicação segura, mas ainda são necessários novos estudos para avaliar seus resultados a curto e longo prazo e compara-los às demais técnicas.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** The Hirschsprung disease or disease known also as congenital colonic aganglionosis or congenital megacolon is a congenital anomaly characterized by the absence of ganglion cells in the intestine, which can affect all of them, only the colon or, more commonly, variable portions of the colon. **Methods:** A literature review was performed to identify the main surgical techniques for the treatment of the disease and to verify the one that stands out. **Results:** Among the surgeries found the proposal by Luis De La Torre and Arturo Ortega, in 1998 proved to be the most revolutionary. It presents reduction in the surgical times and hospitalization time, high success rate and low rate of

complications. **Conclusion:** De la Torre and Ortega's surgery presents excellent results, its indication being safe, but new studies are still needed to evaluate its results in the short and long term and compare them with the other techniques.

## INTRODUÇÃO

A doença de Hirschsprung (DH) trata-se de uma afecção congênita que ocorre devido a uma alteração na migração das células da crista neural que ocorre de maneira incompleta resultando na aganglionose dos plexos de Auerbach (intramural), Meissner (submucoso profundo) e Henle (submucoso superficial) do segmento intestinal. A ausência de células ganglionares pode ocorrer em todo o intestino, mas é mais comum acometer na região de retossigmóide. Foi descrita pela primeira vez em 1886 por Harald Hirschsprung que considerava então o megacólon como a parte doente do intestino<sup>1</sup>.

A moléstia é encontrada em cerca de 1:5000 nascimentos, e em suas formas clássicas (acometimento de apenas reto ou retossigmóide) acomete mais o sexo masculino numa proporção de 4:1, não havendo diferença entre sexo nas formas totais<sup>1</sup>. Está ligada a genética e apresenta relato de transmissão da doença por 3 gerações. Pode estar associada com outras anomalias congênitas, dentre elas estão as cardiopatias congênitas, a síndrome de Down e anomalias anorretais<sup>2</sup>.

O intestino distal aganglionar impede a continuação da transmissão das ondas peristálticas, conseqüentemente impede que o bolo fecal progrida ao longo do intestino e seja eliminado, o que provoca a progressiva dilatação do intestino ganglionar localizado acima da zona aganglionar e a hipertrofia de sua camada muscular na tentativa de eliminar o bolo fecal. Essa fisiopatologia explica as manifestações clínicas presentes<sup>2</sup>.

A DH se manifesta normalmente de maneira precoce através da não eliminação de mecônio nas primeiras 48 horas de vida. As outras manifestações clínicas mais importantes são a constipação intestinal crônica com conseqüente distensão abdominal que apresentam caráter progressivo<sup>1,2</sup>. Outros achados são a presença de vômitos biliosos e peristaltismo intestinal visível<sup>3</sup>. Em alguns casos a doença pode se complicar como enterocolite que ocorre devido a estase fecal podendo haver necrose e perfuração de alça e que pode levar ao óbito, sendo então uma das piores complicações da doença<sup>1</sup>.

Dentro da investigação diagnóstica podem ser realizados diversos

exames. Como a radiografia de abdome, que pode evidenciar grandes distensões abdominais, mas que não apresenta caráter diagnóstico. O enema opaco baritado e sem preparo, que pode evidenciar a zona espástica seguida do cone de transição e da dilatação da zona ganglionar. A manometria anorretal, que normalmente evidenciará a ausência de reflexos mioentéricos e um aumento na pressão do reto. E a avaliação histopatológica de material do cólon colhido por biópsia, que confirma a ausência de células ganglionares no segmento intestinal<sup>1</sup>.

O Tratamento da DH ao longo dos últimos 70 anos tem evoluído concomitantemente com o melhor entendimento da doença. Por desconhecimento da real fisiopatologia da doença, tratamentos errôneos foram utilizados. Quando se acreditava que a porção doente do intestino era o segmento dilatado, cirurgiões realizaram amplas ressecções intestinais. O tratamento para esta enfermidade também já foi clínico, quando a crença era que resultava de um processo infeccioso. E já consistiu em uma simpatectomia pélvica, quando era admitida a teoria da hiperatividade simpática<sup>3</sup>. Atualmente, com entendimento da fisiopatologia correta, o tratamento é baseado na limpeza mecânica do cólon para descompressão do mesmo, aliviando a obstrução intestinal e prevenindo ou aliviando a enterocolite. Após a limpeza, pode-se ou não proceder à colostomia, essa decisão fica a cargo do cirurgião, que pode optar por continuar realizando lavagens até a cirurgia definitiva. Optando-se pela colostomia, o ideal é que ela seja feita logo acima da zona de transição, evitando assim a ressecção de longos segmentos intestinais desnecessariamente<sup>1</sup>.

O tratamento definitivo é cirúrgico e ostenta diversas técnicas<sup>1,2,3</sup> que apresentam como objetivo a ressecção da porção aganglionar e a manutenção da continência<sup>1</sup>. Essas técnicas ainda são estudadas e comparadas quanto à eficácia e complicações geradas<sup>3</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Primário**

Apresentar em documento as diferentes técnicas cirúrgicas para o tratamento da doença de Hirschsprung, a fim de chamar a atenção do estudante de medicina para tal patologia, por muitos desconhecida, mostrando ainda a qualidade da técnica de L. De la Torre-Mondragón e J. A. Ortega-Salgado.

### **Secundário**

Atrair a atenção do estudante de medicina para a cirurgia pediátrica, especialidade de extrema importância e pouco conhecida.

## **MÉTODOS**

Para a realização desse trabalho de conclusão de curso foi feita revisão da literatura, que incluiu livros textos e artigos que foram encontrados em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Para as pesquisas dos artigos foram utilizadas as plataformas LILACS, PUBMED e SCIELO.

Foram utilizados dois livros didáticos brasileiros e 19 artigos publicados entre 1948 e 2017, de idiomas português, inglês e espanhol.

## **DISCUSSÃO E RESULTADOS**

Diversas foram as tentativas de se tratar a DH corretamente. Uma melhor compreensão da etiopatogenia e fisiopatologia da moléstia permitiu que, em 1948, Swenson e col.<sup>4</sup> propusessem o primeiro tratamento apropriado para a doença. O tratamento era cirúrgico e se baseava na ressecção do retossigmóide (segmento aganglionar) seguida de anastomose colorretal, do cólon proximal (segmento ganglionar) com o reto residual. A orientação dos autores para a cirurgia era de que fosse feita em dois tempos; quando essa orientação era seguida, o primeiro tempo correspondia à estabilização da criança, caso necessário, e na confecção de uma colostomia no cólon ganglionar, e o segundo tempo tratava-se da cirurgia em si.

A cirurgia para correção com ressecção do segmento doente, era realizada depois de a criança atingir 10kg. O segundo tempo do tratamento era ainda dividido em dois estágios, sendo que o primeiro consistia em grande mobilização do colón enervado associada à dissecação do colo e reto até a musculatura pélvica e era realizado pela via abdominal. O segundo estágio, realizado pela via perineal, consistia no abaixamento do cólon doente, com exteriorização através da inversão de cólon, reto e canal anal, para ressecção do segmento doente (aganglionar), com posterior anastomose cólon-anal, em linha circular regular que preservava grande parte do esfíncter interno e reversão desta para o assoalho pélvico. Essa anastomose foi modificada em 1964, pelo próprio Swenson<sup>1</sup>, quando passou a ser confeccionada de maneira oblíqua de forma que ficasse mais distante do canal anal anteriormente e mais próxima posteriormente, com consequente secção parcial do esfíncter anal interno, o que

resultou em uma diminuição na quantidade de enterocolite no pós-operatório.

Em novo estudo publicado por Swenson e col.<sup>5</sup>, em 1975, o autor apresentou os resultados de sua técnica, que foi realizada em um total de 483 pacientes, operados por 13 cirurgiões diferentes, relatando que 4,6% dos pacientes evoluíram com infecção de ferida, 1,2% com deiscência de ferida, 5% com fístula na anastomose, 2,9% com sepse, 2,9% com abscesso pélvico, 2,7% com obstrução intestinal, 6,2% com estenose retal, 13,3% com soiling temporário e 3,3% evoluíram com óbito no pós-operatório, relata ainda que 16,4% dos pacientes desenvolveram enterocolite no pós-operatório. Além desses números o estudo traz resultados de entrevista realizada com 282 pacientes após um mínimo de cinco anos da realização da cirurgia, onde 89,7% dos pacientes relatam apresentar hábitos intestinais normais, 3,2% relata soiling permanente, 1,4% apresentam colostomia ou ileostomia permanente e nenhum paciente relatou incontinência urinária ou impotência.

Soave e Duhamel propuseram técnicas que evitavam amplas disseções do reto para substituírem a cirurgia de Swenson, Duhamel em 1960 e Soave em 1964; elas serão apresentadas fora de ordem cronológica apenas pelo fato de Duhamel apresentar um número maior de modificações.

Em 1964 um novo procedimento cirúrgico foi introduzido por Soave<sup>6</sup>, sendo que a principal diferença dessa técnica para a de Swenson está na secção da parede muscular do cólon logo acima da porção aganglionar e do posterior descolamento da mucosa do cólon até a linha pectínea, realizados pela via abdominal. A segunda etapa, realizada por via perineal, consiste no abaixamento do colo pela via endorectal até o períneo; a anastomose é retardada, feita após 15 dias. Ainda nesse artigo, Soave relata a realização da técnica, com sucesso, em 14 pacientes que evoluíram sem distúrbios urinários e com controle esfinteriano total desde o pós-operatório.

Apesar de se tratar de uma técnica mais melindrosa, nela não é realizada a disseção perirretal, como na técnica de Swenson, o que evita grandes complicações e não apresenta uma dependência tão grande de cirurgiões experientes como a relatada anteriormente. Uma desvantagem da técnica é a orientação de Soave a respeito da dilatação anal que segundo ele deve ser diária e realizada por dois a três meses para evitar a estenose. Esse cuidado pós-operatório fez com que alguns cirurgiões não a tivessem como cirurgia de

escolha.

Duhamel<sup>7</sup> propôs sua técnica, que como o próprio descreve, tem sua principal diferença em relação à cirurgia de Swenson no fato de, ao invés de realizar a ressecção do reto, realizar a sua exclusão. Assim como as outras técnicas descritas possui o tempo abdominal e o tempo perineal, no primeiro tempo os principais passos são a dissecação do reto na face posterior, é identificação da zona de transição, a secção do reto na altura do saco de Douglas seguida de sutura manual deste e ressecção da zona aganglionar. No tempo perineal é realizada a abertura da parede posterior do reto na altura do esfíncter interno, por entre suas fibras, preservando as mais distais, onde é feita a anastomose da boca terminal do colo nessa abertura da parede posterior do reto. É formado um septo entre reto e cólon, através do esmagamento da face posterior do reto com a anterior do cólon, com pinças que permanecem no pós-operatório até sua queda espontânea por isquemia. No mesmo artigo, Duhamel traz sua experiência com 11 pacientes, e relata sucesso em todos eles. Descreve ainda que a vantagem de sua técnica em relação à de Swenson está no fato de ser mais simples, exigindo dissecações menores e de poder ser realizada em pacientes com idades inferiores; relata ter realizado essa cirurgia em crianças com menos de três meses e descreve que observou que quanto mais jovem a criança mais rápido é o retorno da função normal do intestino. Em outro artigo, Duhamel<sup>8</sup> traz dados colhidos de 270 casos nos quais foram realizados seu procedimento, e apresenta os seguintes resultados: no pós operatório 6,08% das crianças apresentaram fístula da anastomose, 2,88% apresentaram obstrução intestinal, 6,88% apresentaram estenose da anastomose.

A técnica de Duhamel é utilizada até hoje, seja em sua forma original ou em alguma de suas modificações. Como existem inúmeras modificações e essas muitas vezes são referentes a pequenos detalhes dos procedimentos<sup>1</sup>, traremos aqui apenas algumas das mais conhecidas.

Uma das primeiras modificações a Duhamel foi introduzida por Martin e Alteimeir<sup>9</sup>, em 1962, e consistia na eliminação do septo entre reto e cólon, resultando em um reto que apresenta o dobro de seu tamanho e que possui células gangliônicas em sua semicircunferência. Essa cirurgia é bastante utilizada principalmente nas formas totais da doença.

Outra modificação, essa muito utilizada no Brasil, foi feita por Haddad<sup>10</sup>,

cirurgião brasileiro, em 1964. A principal diferença dessa técnica está no tempo perineal, quando após o abaixamento do cólon por entre a abertura retrorretal cerca de seis a oito centímetros de colo são exteriorizados pelo canal anal e é então feita uma colostomia perineal, após isso a anastomose é feita entre a mucosa retal descolada e a seromuscular anterior do cólon abaixado. Após o sétimo dia de pós-operatório, a colostomia perineal é ressecada e é confeccionada uma abertura em V ou U invertido no septo retocólico. Haddad tinha como objetivo diminuir o risco de deiscências e fistulas de anastomoses, diminuir o risco de infecções e também melhorar a qualidade do pós-operatório para o paciente e apresentou excelentes resultados.

Uma das mais inovadoras técnicas foi proposta por Georgeson e col.<sup>11</sup>, em 1995, eles usaram a técnica de abaixamento transanal do cólon, porém realizando o tempo abdominal por via laparoscópica e não laparotômica, o que os próprios relataram reduz a dor no pós-operatório, tem melhor resultado estético e diminui o tempo de internação hospitalar. Em 1999, o um novo estudo<sup>12</sup> trouxe resultados da realização da cirurgia em 80 crianças, que apresentou um número reduzido de complicações e aumentado de sucesso absoluto quando comparada às técnicas antes apresentadas.

Em 1998, a técnica mais elegante e inovadora até o momento foi apresentada por Luis De la Torre e Jose Arturo Ortega. O artigo<sup>13</sup> introduz a técnica de abaixamento transanal, endorectal do cólon por via exclusivamente anal, dispensando assim os tempos abdominais utilizados nas técnicas antes apresentadas. Nessa técnica, o canal anal é exposto, é feita então um secção circunferencial um centímetro acima da linha pectínea, através de onde será feita a mucosectomia retal. Feita a mucosectomia, é realizada a dissecação da camada muscular para liberação da mucosa com subsequente miomectomia e liberação do cólon. O cólon é liberado ao poucos com ligadura dos vasos do mesentério até a visualização da zona de transição, é obtida a biópsia de parte do cólon que se espera que seja ganglionar. É então ressecado o segmento aganglionar do cólon e realizada a anastomose coloanal do segmento ganglionar. Os autores trazem ainda uma pequena amostra de pacientes que foram submetidos a cirurgia, foram cinco paciente operados com sucesso, que não apresentaram nenhuma complicação no pós-operatório, quatro deles foram submetidos a dilatação retal, apenas um deles não foi, pela falta de autorização dos pais,

porem a estenose anal não foi relatada em nenhum deles.

Em outro artigo<sup>14</sup> publicado pelos autores em 2000, eles trazem resultados comparativos de sua técnica com a técnica aberta. Um total de 28 pacientes foi dividido em três grupos, o grupo I, com total de 10 pacientes, foi submetido à laparotomia e possuíam colostomia prévia, o grupo II, com total de oito pacientes, foi submetido à laparotomia e o grupo III, com total de 10 pacientes, submetido à técnica exclusivamente por via anal. Os resultados mostraram que o sangramento e o tempo de duração foram muito inferiores nos pacientes do grupo III, além disso, quanto a complicações, 10% e 25% foram os percentuais observados respectivamente nos grupos I e II, enquanto no grupo III não foram observadas complicações. Quanto a funcionalidade intestinal, bons resultados foram encontrados em 80% dos pacientes do grupo I, 87,5% dos pacientes do grupo II e 90% dos pacientes do grupo III.

Desde então a cirurgia tem sido realizada em todo mundo e ganhando um número considerável de adeptos, que são capazes de reproduzir resultados tão bons quanto os apresentados pelos autores.

Em estudo realizado com 68 pacientes em 2003, Hadidi<sup>15</sup> relata a eficácia da técnica introduzida por De la Torre e Ortega chamando atenção para a vantagem de se tratar de uma cirurgia mais rápida e menos sangrativa. E descreve ainda os resultados apresentados por esses pacientes, dos quais 62 evoluíram bem e sem complicações e apenas seis apresentaram complicações, um paciente teve sua cirurgia convertida em laparotomia, por dano uretral, dois necessitaram de colostomia após a cirurgia por fístula e três apresentaram enterocolite.

Ainda em 2003, em levantamento realizado por grandes nomes da cirurgia pediátrica, em seis diferentes grandes centros, novamente a eficácia da técnica do abaixamento transanal foi comprovada. O artigo<sup>16</sup> traz os resultados de levantamento feito em 141 pacientes que comprovam que a técnica é segura, permite que o paciente seja alimentado precocemente, causa pouca dor e apresenta uma baixa taxa de complicações. Dentre os números encontrados, os mais relevantes são: 6% dos pacientes tiveram enterocolite, 11% escoriação perianal, 4% estenose anal, e uma morte foi relatada em uma criança com anomalia cardíaca associada.

Em artigo<sup>17</sup> apresentado em 2009, os autores descreveram os resultados

que obtiveram com os primeiros seis pacientes que submeteram à técnica do abaixamento transanal de De la Torre, no Uruguai. Foram seis crianças operadas com sucesso e que não apresentaram nenhum tipo de complicações. Os autores consideraram a técnica excelente, fundamentalmente para a forma clássica da doença.

Estudo cubano<sup>18</sup> publicado em 2012 trouxe resultados colhidos em 43 pacientes operados pela técnica transanal. Dentre os 43 pacientes, 33 não apresentaram quaisquer sintomas no pós-operatório, apenas 10 foram sintomáticos, três evoluíram com enterocolite, dois com constipação e cinco com encoprese. Na avaliação desses pacientes após seis meses da cirurgia, 31 deles foram considerados como apresentando excelente evolução, nove deles considerados como boa, e três considerados como regular, apenas dois pacientes apresentaram evolução ruim, pois apresentavam estenose anal, o que levava à constipação. O estudo ainda encontrou uma relação entre o número de complicações e o tamanho do segmento ressecado, sendo que, dos 10 pacientes que evoluíram com complicações, apenas três deles tiveram menos de 40 cm de intestino ressecado e dos 33 pacientes que evoluíram de forma assintomática, 28 deles tiveram menos de 40 cm de intestino ressecado. Os autores consideraram a técnica como padrão-ouro para o tratamento da DH.

Estudos<sup>19,20</sup> comparando as técnicas de Duhamel e De la Torre foram publicados em 2017. Os resultados benéficos foram considerados similares para ambas e foi dada ênfase às seguintes diferenças, tempo de estadia hospitalar no pós-operatório, que foi menor na técnica de De la Torre, e taxa de enterocolite, que foi menor na técnica de Duhamel<sup>19</sup>. Foi relatado uma taxa maior de estenose anal nos pacientes submetidos a De la Torre e relatado também que a técnica de De la Torre também parece estar associada a uma maior relação de enterocolite e constipação mas, que quando o tempo de acompanhamento desses pacientes é maior não apresenta diferenças significativas, sendo assim os próprios autores descrevem a necessidade de novos estudos para essa análise<sup>20</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Todas as técnicas apresentadas no presente estudo representaram grande revolução em suas épocas e todas apresentaram eficiente caráter curativo para a Doença de Hirschsprung. Dentre elas, a mais recente e que

chama mais atenção atualmente é a apresentada em 1998 por Luis De la Torre e José Arturo Ortega, e portanto foi tratada nesse estudo com mais ênfase.

A técnica mostrou-se eficaz e segura; além de se tratar de uma técnica minimamente invasiva que apresenta excelentes resultados estéticos, permite um menor tempo de internação hospitalar, que naturalmente cursa com menor exposição à infecção hospitalar e uma taxa de complicações pequena quando comparada às demais cirurgias propostas. Outra vantagem dessa técnica é a sua simplicidade, que a torna possível de ser reproduzida com resultados semelhantes aos encontrados pelos autores, que não é observado em algumas das outras técnicas.

Concluimos então que se trata de uma excelente opção cirúrgica para os pacientes portadores dessa enfermidade e que deve sempre ser considerada.

## REFERÊNCIAS

1. Maksoud JG. Moléstia de Hirschsprung. In: Maksoud JG. Cirurgia Pediátrica. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 778-94.
2. Martins JL. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - Universidade Escola Paulista de Medicina - Cirurgia pediátrica. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2006
3. Santos Júnior JCM. Megacólon - Parte I: Doença de Hirschsprung. Rev bras Coloproct, 2002(3):196-209
4. Swenson O, Bill AH. Resection of rectum and rectosigmoid with preservation of the sphincter for benign spastic lesions producing megacolon: an experimental study. Surgery. 1948 Aug; 24(2): 212-220.
5. Swenson O, Sherman JO, Fisher JH, Cohen E. The treatment and postoperative complications of congenital megacolon: A 25 year followup. Ann Surg. 1975 Sep;182(3):266-273.
6. Soave F. Hirschsprung's disease. A new surgical technique. Arch Dis Child.1964 Apr; 39:116-24.
7. Duhamel B. A New Operation for the Treatment of Hirschsprung's Disease. Arch Dis Child. 1960 Feb; 35(179):38-39.
8. Duhamel B. Retrorectal and transanal pull-through procedure for the treatment of Hirschsprung's disease. Dis Colon Rectum.1964 Nov-Dec; 7:455-8.
9. Martin LW, Altemeier WA. Clinical Experience with a New Operation (Modified Duhamel Procedure) for Hirschsprung's Disease . Ann Surg. 1962 Oct; 156(4): 678-681.
10. Haddad J, Raia A, Correa Netto A. Abaixamento retro-retal do cólon com colostomia perineal no tratamento do megacólon adquirido. Operação de Duhamel modificada. Rev bras Colo-Proct. 1995:15(3):126-130.
11. Georgeson KE, Fuenfer MM, Hardin WD. Primary laparoscopic pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children. J Pediatr Surg. 1995 Jul; 30(7):1017-21.

12. Georgeson KE e col. Primary laparoscopic-assisted endorectal colon pull-through for Hirschsprung's disease: a new gold standard. *Ann Surg.* 1999 May; 229:678-82; discussion682-3.
13. De la Torre-Mondragon L; Ortega-Salgado JA Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1998 Aug; 33:1283-6.
14. De la Torre L, Ortega A. Transanal versus open endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pdiatr Surg.* 2000 Nov; 35(11):1630-2.
15. Hadidi A. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's Disease: experience with 68 Patients. *J Pediatr Surg.* 2003 Sep; 38(9):1337-40.
16. Langer JC. et al. One-Stage Transanal Soave Pullthrough for Hirschsprung Disease: A Multicenter Experience With 141 Children. *Ann Surg.* 2003 oct; 238(4): 569–576.
17. Billi LEP, Benediccti JL, Falco E, Almeida E, Gualco G, Gutiérrez C et al . Primeros casos nacionales del tratamiento de la enfermedad de Hirschsprung con el descenso transanal endorrectal de De la Torre-Mondragón. *Arch. Pediatr. Urug.* [Internet]. 2009 Mar [citado 2017 Dic 13] ; 80( 1 ): 5-10. Disponible em: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492009000100003&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492009000100003&lng=es).
18. Alfonso HDH, Soto VV, Arjona EL, Sombert ABN. Evolución clínica de los pacientes operados de enfermedad de Hirschsprung por técnicas transanales. *Ver. Cuba. Pediatr.* 2012 jul-set; 84 (3):216-224.
19. Mao YZ, Tang ST, Li S. Duhamel operation vs. transanal endorectal pull-through procedure for Hirschsprung disease: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2017 Oct 16. pii: S0022-3468(17)30671-1. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.047.
20. Seo S, Miyake H, Hock A, Koike Y, Yong C, Lee C e col. Duhamel and Transanal Endorectal Pull-throughs for Hirschsprung' Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Pediatr Surg.* 2017 Sep 28. doi: 10.1055/s-0037-1607061.

# ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E COMPLICAÇÕES DO CERATOCONE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND COMPLICATIONS OF  
KERATOCONUS: A LITERATURE REVIEW*

---

***Túlio Siano Rossini<sup>1</sup>; Agnes Bueno<sup>2</sup>***

---

Descritores: “ceratocone”; “acuidade visual”; “ectasia”; e “oftalmopatias”.  
Keywords: “keratoconus”; “visual acuity”; “dilatation”; and “eye diseases”.

## **RESUMO**

O ceratocone é uma doença corneana degenerativa, não inflamatória, bilateral e assimétrica, progressiva, levando às inúmeras alterações na superfície da córnea. Distrofia mais comum da córnea, a sua prevalência estimada é de aproximadamente 50 a 230/ 100.000 habitantes na população geral. Este estudo tem como problema de pesquisa: quais são os aspectos clínicos, epidemiológicos e complicações relacionadas ao ceratocone? O objetivo foi descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e complicações relacionados ao ceratocone. A pesquisa de natureza descritiva realizada por meio de revisão bibliográfica sistematizada nas bases Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e em uma busca livre de textos completos publicadas no período de 2013 a 2017. Totalizaram 05 (cinco) artigos ao longo do período estudado, onde a maioria foi publicado na Revista Brasileira de Oftalmologia. Em suma, o sintoma mais característico é a perda progressiva da visão, o diagnóstico tem como base o levantamento da história clínica do paciente. O avanço nos tratamentos e as intervenções voltadas à prevenção são cada vez mais reconhecidas e implantadas no ambiente hospitalar, apesar de poucos estudos abordarem essa temática.

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

<sup>2</sup> Professor(a) Adjunto do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

## **ABSTRACT**

Keratoconus is a degenerative, noninflammatory, bilateral and asymmetric, progressive corneal disease, leading to numerous changes in the surface of the cornea. Most common corneal dystrophy, its estimated prevalence is approximately 50 a 230/ 100.000 population. This study has as a research problem: what are the clinical, epidemiological and keratoconial related complications? The objective was to describe the clinical, epidemiological and complications related to keratoconus. The research of a descriptive nature carried out by means of bibliographical review systematized in the bases Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) and in a free full-text search published from 2013 to 2017. There were five (5) articles throughout the study period, where most were published in the Brazilian Journal of Ophthalmology. In short, the most characteristic symptom is the progressive loss of vision, the diagnosis is based on the survey of the patient's clinical history. The advances in treatments and interventions aimed at prevention are increasingly recognized and implemented in the hospital environment, although few studies address this issue.

## **INTRODUÇÃO**

O ceratocone é uma doença corneana degenerativa, não inflamatória, bilateral e assimétrica, progressiva, levando às inúmeras alterações na superfície da córnea. Caracteriza-se por afinamento central, protusão apical e astigmatismo irregular, com vários graus de cicatrização, ocasionando uma redução da acuidade visual. A córnea adquire forma cônica devido ao seu afinamento e protusão.<sup>1,2</sup>

Ainda não se conhece a causa exata da doença. Por isso, o risco de desenvolver ceratocone é maior nos pacientes alérgicos, que sentem muita coceira nos olhos.<sup>3,4</sup>

O aumento da curvatura corneana leva ao aparecimento ou agravamento da miopia e/ou astigmatismo, levando à piora da visão, trocas constantes do grau dos óculos, imagens fantasmas, aumento da sensibilidade à luz e presença de halos noturnos.<sup>5</sup>

O diagnóstico tem como base o levantamento da história clínica do paciente, as queixas de perda da acuidade visual e os defeitos de refração.

Alguns exames complementares promovem o diagnóstico definitivo uma vez que é possível observar características clínicas importantes, como na topografia corneana, que avalia a curvatura, e a paquimetria ultrassônica, que verifica a espessura da córnea.<sup>5</sup>

Nas fases iniciais, quando a deformação da córnea não é grave, o uso de óculos é suficiente para recuperar a acuidade visual. No entanto, à medida que o ceratocone evolui, os óculos precisam ser substituídos por lentes de contato, que ajudam a ajustar a superfície anterior da córnea e a corrigir o astigmatismo irregular provocado pela deformidade.<sup>1,3,6</sup> Quando as lentes de contato já não são suficientes para a correção da acuidade visual, propõem-se outros tipos de tratamento, dentre eles o cirúrgico, crosslinking e anéis intracorneais ou intraestromais.

Considerando a responsabilidade médica em diagnosticar doenças, indicar tratamentos e prescrever remédios, torna-se necessária a constante atualização de seus conhecimentos, a fim de obter bases sólidas para uma prática segura e de qualidade no atendimento ao cliente. Mediante ao exposto tem-se como problema de pesquisa: quais são os aspectos clínicos, epidemiológicos e complicações relacionadas ao ceratocone?

Trata-se de condição rara, encontrada em todas as raças, com prevalência que varia de 50 a 230 casos por 100.000 indivíduos no mundo.<sup>7,8</sup> História familiar está presente de 6 a 8% dos casos, sugerindo herança familiar. Seu aparecimento mais comum ocorre na puberdade, geralmente entre os 13 e os 18 anos de idade, progride por aproximadamente 6 a 8 anos e, após, tende a permanecer estável.<sup>8</sup>

Quanto aos principais avanços que ocorreram nos últimos anos em relação ao ceratocone, especialistas acreditam que estão relacionados não só com a evolução dos métodos propedêuticos para o diagnóstico, mas, sobretudo, o advento de novas modalidades cirúrgicas, as quais quebraram paradigmas no tratamento da doença.<sup>9,10</sup>

Ainda não se conhecem as maneiras de prevenir o aparecimento do ceratocone, no entanto, é possível controlar a evolução da doença nas pessoas geneticamente predispostas, corrigindo os hábitos, tratando as atopias que possam causar a coceira e reavaliando as condições de adaptação e higiene das lentes de contato, se for necessário.<sup>3</sup>

Este estudo se justifica pela necessidade de estudos recentes que reforcem os aspectos clínicos relacionados ao ceratocone e suas complicações. Nesse contexto permeia a ação dos profissionais de saúde, pois com sua assistência e busca ativa de atualizações, têm maior possibilidade na construção e edificação de conhecimentos na área científica.

## OBJETIVO

Descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e complicações relacionados ao ceratocone.

## METODOLOGIA

Estudo transversal descritivo baseado em pesquisa bibliográfica nas bases de dados BVS - Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde Scielo - *Scientific Electronic Library Online* e MEDLINE - Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica, usando os descritores: “ceratocone”; “acuidade visual”; “ectasia” e “oftalmopatias”, utilizados de forma conjunta e isolados, para artigos do tipo Texto Completo publicados entre 2013 e 2017. As obras idênticas, repetidas em bases diferentes, foram eliminadas, considerando-se seu primeiro registro.

Foram selecionados para este estudo somente artigos que, na leitura demonstrassem semelhanças, com os aspectos relacionados ao ceratocone, utilizando como fonte, periódicos da área da saúde publicados no Brasil, que estavam disponíveis nos locais selecionados para a coleta, descritos na tabela 1.

PERIÓDICOS	2013	2014	2015	2016	2017	Total
Rev. Bras. Oftalmol.	2	1	0	1	0	4
Rev. Med. Saúde Brasília	0	0	1	0	0	1
Total	2	1	1	1	0	5

Tabela 1: Distribuição dos artigos de acordo com os periódicos selecionados em ambiente da BVS e busca livre de textos completos no período de 2013 a 2017.

Primeiramente, as obras foram armazenadas em computador, para que em seguida fosse realizada uma pré-seleção de acordo com a leitura dos resumos. Nessa fase, buscou-se a relação entre o conteúdo, título, resumo, e se atendiam ao objeto do presente estudo. Na fase de seleção, as obras foram lidas na íntegra, com atenção especial para os resultados e conclusão das obras, os

trabalhos que não apresentavam qualquer relação com ceratocone foram excluídos. Na fase de interpretação, as obras foram lidas e analisadas sendo que os eixos temáticos resultantes da análise textual foram organizados, priorizando os que contribuía para o estudo.

Tendo em vista que o objeto da pesquisa foram os aspectos relacionados ao ceratocone. Ao utilizar o descritor “ceratocone” foram encontrados 119 artigos, dos quais 4 (quatro) se adequavam aos parâmetros estabelecidos e descartados 115, por não caracterizarem os sujeitos estudados. Em busca livre de textos completos atendendo aos critérios científicos na Internet, foi selecionado 1 (um) artigo em concordância com o tema abordado.

Após a construção das fases da elaboração do estudo, percebeu-se que somente os estudos encontrados em meio virtual não subsidiaram o aspecto conceitual básico, visto que abordavam a assistência de forma generalizada, entretanto além do material encontrado na BVS foram utilizados na pesquisa livros e periódicos da área de saúde, os quais funcionaram como alicerce conceitual. Desse ponto em diante foi realizada uma busca em livros na biblioteca física de universidade privada, onde foram selecionadas as obras mais recentes e que mostrassem relação com os aspectos clínico epidemiológicos do ceratocone. Depois das etapas descritas acima, foram construídos nos resultados itens que abordam sobre o ceratocone.

A distribuição dos artigos no período delimitado pode ser analisada conforme destacado na tabela 1 onde se observou que a revista Brasileira de Oftalmologia teve mais publicações ao longo do tempo estudado, totalizando, 05 (cinco) artigos ao longo do período estudado.

## RESULTADOS

<b>Autor; Ano; País.</b>	<b>Objetivo da Pesquisa</b>	<b>Método Tamanho da amostra Tipo de estudo</b>	<b>Principais achados</b>	<b>Conclusão do artigo</b>
Lopes ACN, Pinto AGT, Sousa BA, 2015, Brasil.	Identificar, quais os aspectos inerentes à epidemiologia, fisiopatogênese, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e complicações.	Revisão sistematizada da literatura relacionada ao ceratocone.	A aparente participação de diversos fatores no desenvolvimento do KC contribui para as controvérsias, até hoje existentes, quanto a sua etiologia, hereditariedade, patologia e	Muito ainda temos que estudar em ceratocone. Acreditamos que no futuro novas pesquisas possam ajudar a reverter os danos causados pelo ceratocone, dessa maneira poderemos melhorar a acuidade

			bioquímica.	visual naqueles que tenham má qualidade refrativa, reduzindo assim a necessidade de ceratoplastia penetrante em ceratocone.
Lopes B, Ramos I, Koller T, Seiler T Ambrósio R, 2014, Brasil.	Verificar índices tomográficos do pré-operatório de pacientes com ceratocone submetidos à crosslinking corneano (CXL) como fatores preditivos para a melhora na acuidade visual corrigidas (AVc) após um ano.	Estudo retrospectivo que incluiu 63 olhos de 53 pacientes com ceratocone progressivo submetidos à CXL segundo o protocolo de Dresden. A análise estatística foi feita com o teste de Kolmorov-Smirnov, teste t de student e curvas de característica operador-receptor (ROC).	Houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os pacientes que obtiveram melhora de AVc em um ano e os que não experimentaram melhora na AVc nesse período nos índices tomográficos pré-operatórios relacionados com espessura e volume corneano.	Pacientes com ceratocone menos avançado (volume e espessura da córnea maiores) no período pré-operatório obtiveram mais chances de ter melhora da AVc um ano após CXL.
Miranda ALC, Szerwieski LLD, Ferreira MD, Miranda MC, Cortez LER, 2016, Brasil	Conhecer a percepção do paciente após cirurgia de Ceratocone.	Foi realizado um estudo exploratório descritivo, com abordagem qualitativa. Os dados foram obtidos por meio de entrevistas áudio-gravadas, com pacientes submetidos à cirurgia de ceratocone e as transcrições foram submetidas à	As transcrições permitiram a formação de duas categorias: Vivenciando a doença e Mudança de vida após a cirurgia. A primeira elencou a vivência do paciente com ceratocone, dificuldades enfrentadas, adaptações necessárias, busca por recursos e	Os pacientes submetidos à cirurgia de ceratocone descreveram que a cirurgia promoveu a melhora da autoestima e do amor-próprio, trazendo de volta o sentido da vida que haviam perdido.

		análise de conteúdo, modalidade temática.	frustrações e a segunda categoria destaca os anseios relacionados ao processo cirúrgico, seguida da esperança de encontrar a solução, sendo a cirurgia considerada como algo miraculoso, pois permitiu a reinserção na sociedade e trouxe de volta o sentido da existência.	
Tardin JRC, Bastos MA, Borges, KSF, 2013, Brasil.	Descrever caso de paciente com ceratocone avançado submetido à cirurgia de anel intraestromal bilateral e seus resultados visuais, anatômicos e biomecânicos.	Relato de caso de uma jovem paciente portadora de ceratocone avançado em olho esquerdo e severo em olho direito submetida à cirurgia com implantes intracorneanos em ambos os olhos.	Houve significativa melhora dos índices topográficos, anatômicos e biomecânicos demonstrados pelos exames de ORA.	Em nosso caso observamos satisfatório resultado visual, apesar do avançar e complexidade da patologia. A propedêutica pré e pós-operatória do caso com Topografia, OCT de segmento anterior e ORA foi importante para avaliação anatômica e biomecânica, além de propiciar maior segurança na análise dos resultados.
Zeschau A, Balestrin IG, Stock RA, Bonamigo EL, 2013, Brasil.	Descrever o perfil demográfico-epidemiológico e as indicações de ceratoplastia no Hospital Universitário Santa Terezinha de Joaçaba/SC no período de outubro de 2006 a	Estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo realizado em banco de dados. A população alvo desse estudo	Foram analisados os prontuários de 85 pacientes em que foram realizadas 100 ceratoplastias no Hospital Universitário Santa Terezinha de Joaçaba/SC no	O estudo concluiu que o perfil dos pacientes submetidos à ceratoplastia caracterizou-se como jovem, de etnia branca, com predominância do

	abril de 2011.	abrange todos os pacientes submetidos ao transplante de córnea no período de outubro de 2006 a abril de 2011 no Centro Oftalmológico Belloto Stock de Joaçaba (SC).	período de outubro de 2006 a abril de 2011.	sexo masculino e as quatro principais indicações de ceratoplastia foram ceratocone, retransplante, leucoma pós-herpes e ceratopatia bolhosa pós-facectomia.
--	----------------	---	---	---

Quadro 1: Publicações selecionadas para discussão, capturadas na BVS e busca livre de textos completos no período de 2013 a 2017.

## DISCUSSÃO

O ceratocone é a distrofia mais comum da córnea, a sua prevalência estimada é de aproximadamente 50 a 230/ 100.000 habitantes na população mundial. A condição inicia tipicamente na adolescência podendo acometer também adultos jovens e progride lentamente, aproximadamente 6 a 8 anos, muito embora possa ficar estacionária a qualquer tempo. Ambos os olhos são afetados em quase 85% dos casos, embora a severidade dos casos possa ser marcadamente assimétrica.<sup>11</sup>

Até a última década, dispúnhamos de tratamentos classicamente focados na melhora do desempenho visual desses pacientes: como o uso de lentes de contato rígidas, implantes de segmento de anel no estroma corneano e o transplante de córnea.<sup>12,13</sup>

Pacientes que possuem ceratocone apresentam diminuição da capacidade visual, tendem a apresentar um comprometimento do bem-estar e da qualidade de vida, enquanto que os indivíduos que possuem uma visão satisfatória, desempenham as atividades da vida diária com autonomia e possuem uma melhor qualidade de vida.<sup>14</sup>

Considerando as etiologias propostas sendo elas físicas, bioquímicas e moleculares vale ressaltar que nenhuma delas explica completamente os achados clínicos e as associações oculares e não oculares relacionada ao ceratocone.<sup>11</sup>

Os pacientes com a doença avançada que desenvolvem intolerância a lentes de contato podem ser submetidos à ceratoplastia penetrante, no entanto, procedimentos cirúrgicos menos invasivos poderiam reabilitá-los, com o objetivo não só de melhorar a acuidade visual, como de postergar ou evitar os riscos e a maior complexidade de uma ceratoplastia penetrante.<sup>13</sup>

A média de idade apresentou-se baixa por influência da elevada

prevalência de pacientes jovens, portadores de ceratocone, em número estatisticamente significativo em relação à indicação da ceratoplastia. Quanto ao sexo houve prevalência do masculino, sem significância estatística. Já em relação à etnia, a maioria dos pacientes declarou-se de cor branca, mas este achado não possui significância estatística, embora haja relação de similaridade com as indicações pela análise de cluster.<sup>15</sup>

## **CONCLUSÃO**

O estudo teve como foco de análise a descrição dos aspectos clínicos e epidemiológicos do ceratocone.

Mediante a pesquisa surgem as seguintes conclusões:

- diagnóstico tem como base o levantamento da história clínica do paciente; no mundo estima-se que existam cerca de 39 milhões de indivíduos cegos e outros 246 milhões com baixa visão
- presume-se que 80% dos casos sejam evitáveis ou curáveis
- exames diagnósticos, como tomografia computadorizada da córnea e computadorizada são úteis para confirmar o diagnóstico, avaliar a progressão da doença.;
- o sintoma mais característico é a perda progressiva da visão;
- o tratamento depende da evolução da doença; e dependerá da avaliação clínica.

A complexidade do paciente com ceratocone apresenta-se como um desafio aos profissionais que atuam nessa área. O avanço nos tratamentos e as intervenções voltadas à prevenção são cada vez mais reconhecidas e implantadas no ambiente hospitalar, apesar de poucos estudos abordarem essa temática.

## **REFERÊNCIAS**

1. Elias RMS, Lipener C, Uras R, Pavês L. Ceratocone: fatores prognósticos. *Arq Bras Oftalmol.* 2005; 68(4):491-4.
2. Moreira LB, Alchieri JC, Belford R, Moreira H. Aspectos psicossociais do paciente com ceratocone. *Arq Bras Oftalmol.* 2007; 70(2):317-22.
3. Instituto Brasileiro de Oftalmologia de Curitiba [homepage da internet]. O que é ceratocone nos olhos? Causas, diagnóstico e Tratamento [acesso em 10 nov 2017]. Disponível em: <http://ioc.med.br/ceratocone-causas-tratamento-e-prevencao/>

4. Giustina ED, Netto MJC, Kitice PY, Ramos GZ, Sobrinho M, Souza LB. Avaliação de conhecimentos e aprendizado sobre ceratocone em uma população atendida em hospital de referência terciária. *Arq Bras Oftalmol.* 2007; 70(2):255-8.
5. CERPO Oftalmologia [homepage da internet]. Ceratocone: causas, sintomas e tratamento [acesso em 10 nov 2017]. Disponível em: <http://www.cerpo.com.br/ceratocone-causas-sintomas-e-tratamento/>
6. Elias RMS, Lipener C, Uras R, Pavês L. Ceratocone: fatores prognósticos. *Arq Bras Oftalmol.* 2005; 68(4):491-4.
7. Schirmbeck T, Paula JS, Martin LFT, Filho HC, Romão E. Eficácia e baixo custo no tratamento do ceratocone com o uso de lentes de contato rígidas gás-permeáveis. *Arq Bras Oftalmol.* 2005; 68(2):219-22.
8. Conselho Brasileiro de Oftalmologia [homepage da internet]. Ceratocone [acesso em 10 nov 2017]. Disponível em: <http://www.cbo.net.br/novo/publico-geral/ceratocone.php>
9. Universo Visual a Revista da Oftalmologia [homepage da internet]. Ceratocone: aspectos gerais sobre a doença [acesso em: 10 nov 2017]. Disponível em: <http://www.universovisual.com.br/capa/2088/>
10. Lopes ACN, Pinto AG, Sousa BA. Ceratocone: uma revisão. *Rev Med Saude Brasilia.* 2015; 4(2):219-32.
11. Lopes B, Ramos I, Koller T, Seiler T, Ambrósio R. Prognóstico visual de 'crosslinking' para ceratocone com base em tomografia de córnea pré-operatória. *Rev Bras Oftalmol.* 2014; 73(4):220-4.
12. Miranda ALC, Szerwieski LLD, Ferreira MD, Miranda MC, Cortez LER. Percepção e qualidade de vida do paciente após cirurgia de ceratocone. *Rev Bras Oftalmol.* 2016; 75(5):365-9.
13. Tardin JRG, Bastos MA, Borges KSF. Resultado biomecânico, topográfico e anatômico pós-anel intraestromal em ceratocone avançado. *Rev Bras Oftalmol.* 2013; 72(4):268-70.
14. Moreira H, Oliveira CS, Godoy G, Wahab AS. Anel intracorneano de Ferrara em ceratocone. *Arq Bras Oftalmol.* 2002; 65(s/v):59-63.
15. Zeschau A, Balestrin IG, Stock RA, Bonamigo EL. Indicações de ceratoplastia: estudo retrospectivo em um Hospital Universitário. *Rev Bras Oftalmol.* 2013; 72(5):316-20.

# DOENÇA DE KAWASAKI: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## *KAWAZAKI DISEASE: BIBLIOGRAPHIC REVISION*

---

*Augusto J L Costa; Andréia de Santana Silva Moreira*

---

Descritores: Doença de Kawasaki, Síndrome de Kawasaki, Vasculites Pediátricas  
Keywords: Kawasaki Disease, Kawasaki Syndrome, Pediatrics Vasculitis

### **RESUMO**

A Doença de Kawasaki é um tipo de vasculite aguda e multisistêmica, que causa danos em vasos pequenos e de médio calibre, principalmente do coração. É encontrada mais comumente em crianças, principalmente na faixa etária entre seis meses e cinco anos, sendo ela a causa mais comum de doenças cardíacas adquiridas em crianças. É mais comum em pessoas com descendência asiática e tem seu pico de incidência no período de janeiro a março. Seu diagnóstico é essencialmente clínico não necessitando de exames complementares na maior parte dos casos. Seu tratamento tem como base o uso de imunoglobulinas, que é efetivo na maior parte dos casos quando iniciado precocemente. **Métodologia:** A realização desse trabalho de conclusão de curso foi feita a partir de uma revisão não sistemática da literatura presentes em revistas eletrônicas e plataformas de pesquisa como SCIELO, PUBMED e BVS, com objetivo de comparar os dados e revisar informações para um melhor entendimento da doença de Kawasaki e elencada a importância do diagnóstico e tratamento precoce para evitar complicações cardíacas. **Conclusão:** A Doença de Kawasaki, um tipo de Vasculite multissistêmica que afeta mais crianças entre seis meses e cinco anos, é o maior causador de doenças cardíacas adquiridas em crianças nos EUA. Seu diagnóstico é feito principalmente pela observação clínica de seus sintomas e quanto antes feito o diagnóstico e a terapêutica iniciada, melhor será o prognóstico.

### **ABSTRACT**

Kawasaki disease is a type of acute and multisystemic vasculitis, which causes damage to small and medium-sized vessels, primarily of the heart. It is most commonly found in children, primarily in the age range of 6 months to 5 years, and is the most common cause of acquired heart disease in children. It is more

common in people with Asian offspring and has its peak incidence in the period from January to March. Its diagnosis is essentially clinical and does not require complementary tests in most cases. Its treatment is based on the use of immunoglobulins, which is effective in most cases when started early. **Methods:** This study was carried out based on literature from electronic journals and research platforms such as SCIELO, PUBMED and VHL, in order to compare the data and review information for a better understanding of Kawasaki disease and the importance of diagnosis and early treatment to avoid cardiac complications. **Conclusion:** Kawasaki disease is a type of multisystemic vasculitis that affects more children between 6 months and 5 years, and is the major cause of acquired heart disease in children in the United States. Its diagnosis is made mainly by the clinical observation of its symptoms and the sooner the diagnosis is made and the therapeutics started, the better the prognosis.

## INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki foi descrita inicialmente no ano de 1967 por Tomisaku Kawasaki. A primeira publicação sobre a doença foi feita no ano 1974 e o primeiro caso relatado em 1976. A Doença de Kawasaki é o tipo de vasculite que mais causa doenças cardíacas adquiridas em crianças nos EUA, sendo mais prevalente em crianças de 6 meses a 5 anos (80%), e do sexo masculino.

Sua verdadeira causa ainda permanece desconhecida, porém acredita-se que seu desenvolvimento esteja relacionado ao conjunto de fatores ambientais, genéticos e infecciosos. Suas fases são divididas em aguda, subaguda e de convalescência, onde na fase aguda seus principais sinais clínicos aparecem como febre e exantemas que estão presentes na maior parte dos casos relatados da doença.

Seu diagnóstico é essencialmente clínico, mas alguns exames complementares são fundamentais como o ecocardiograma, que é essencial para a verificação de danos cardíacos que ocorrem principalmente nas fases aguda e subaguda. Verifica-se que quanto mais cedo o diagnóstico é feito, melhor o prognóstico e maior a efetividade do tratamento.

Seu tratamento tem como base o uso de imunoglobulinas venosas (IGIV) e ácido acetilsalicílico (AAS), onde na maior parte dos casos há melhora clínica significativa e diminuição de acometimento cardíaco. Em pacientes com recidiva após tratamento, preconiza-se a reutilização da IGIV e medicações adjuvantes

como corticoesteroides e trombolíticos.

## **OBJETIVOS**

A revisão dessas literaturas busca primordialmente um melhor entendimento sobre a Doença de Kawasaki e uma apresentação mais detalhada sobre seus aspectos etiopatológicos, critérios para diagnóstico e tratamento. Foram comparadas informações de literaturas atuais e antigas, com o objetivo de demonstrar o que se conhece sobre a verdadeira causa da DK, seus sinais mais prevalentes e a terapêutica mais adequada da atualidade. O desenvolvimento do tratamento, prevenção e diagnóstico dessa doença depende dos avanços alcançados no entendimento de suas características e de sua etiopatogenia.

## **METODOLOGIA**

A realização desse trabalho de conclusão de curso foi feita a partir de uma revisão não sistemática da literatura presentes em revistas eletrônicas e plataformas de pesquisa como SCIELO, PUBMED, BVS E LILACS, de idioma em português e inglês. Foram utilizados os seguintes descritores: Doença de Kawasaki, Síndrome de Kawasaki, Vasculites Pediátricas Foi feita uma comparação de dados e informações para o melhor entendimento e compreensão da doença, e elencada a importância do diagnóstico precoce da doença para evitar manifestações cardíacas.

### **A Doença de Kawasaki**

#### *4.1- História*

A doença de Kawasaki (DK) foi descrita inicialmente em 1967 por Tomisaku Kawasaki. Inicialmente, a doença era citada como autolimitada, benigna e sem complicações. No ano de 1970 houve duas mortes de crianças vítimas da doença de Kawasaki, e em 1974, Kawasaki fez pela primeira vez uma publicação sobre a DK e em 1976, Melish, relatando o primeiro caso.<sup>1</sup>

#### *Epidemiologia*

A doença de Kawasaki é a segunda vasculite mais frequente na faixa etária pediátrica, sendo considerada a principal causa de cardiopatia adquirida e infarto agudo do miocárdio em países como Estados Unidos e Japão. Em 75% dos casos, acomete crianças abaixo de cinco anos, e em 50%, abaixo de dois anos de idade, com discreto predomínio no sexo masculino. A sua etiologia é

desconhecida, podendo ocorrer em qualquer raça, sendo mais prevalente em crianças de origem asiática.<sup>2</sup>

A implicação mais temida vem do comprometimento coronariano que ocorre em cerca de 15 a 25% dos casos, levando à complicações em casos não tratados, como aneurismas e estenoses, o que aumenta o risco de doença cardíaca isquêmica, morte súbita e infarto agudo do miocárdio.<sup>3,4</sup>

A DK pode atingir todas as faixas etárias, sendo sua incidência maior em crianças. É incomum em pacientes com mais de oito anos e menos de seis meses. Há uma grande variação na sua incidência em relação à região do mundo, sendo mais prevalente em crianças com descendência oriental. Há relatos de picos de incidência de DK nos meses de março e janeiro.<sup>4</sup>

O índice de recorrência da DK no Japão é de 3% e na América do Norte de cerca de 1%.<sup>1</sup> A relação entre meninos e meninas varia entre 1,5 a 1,7 :4. Nos EUA é o maior causador de doenças cardíacas adquiridas em crianças.

#### *Etiopatogenia*

A real causa da DK ainda não foi bem estabelecida, sabe-se apenas por observação de casos que aspectos como sazonalidade, doença febril e a epidemiologia sugerem que há um agente infeccioso determinante para o acometimento da doença, apesar de ainda não haver comprovação.

Existem teorias que tentam explicar o acometimento da DK, mesmo que ainda em discordância entre elas. Uma dessas teorias é a do coronavírus NL-63, onde pesquisadores relataram a presença do mesmo na secreção respiratória de oito das onze crianças participantes de um estudo, através da reação em cadeia de polimerase, e no mesmo estudo o vírus foi descrito em apenas uma das 22 crianças que estavam no grupo de controle.<sup>1</sup>

Outra teoria já diz respeito à estimulação imunológica através de antígenos bacterianos como de estafilococos e estreptococos. Há uma exacerbada ativação imunológica com produção e liberação de citocinas inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1), o fator de necrose tumoral (TNF – alfa) e interleucina 2, e ativação das natural Killer (NK) e de linfócitos B, ocasionando aumento na ação das toxinas sobre o endotélio.<sup>1</sup>

Apesar de várias teorias sobre o tema, a que ainda é hoje mais aceita é do a estímulo imunológico por algum agente infeccioso ainda desconhecido. Com esse estímulo pessoas que são predispostas geneticamente desenvolvem

a síndrome.

O processo inflamatório acomete as três camadas endoteliais: íntima – média – externa, e nelas há anormalidade como edema e infiltração de células inflamatórias (macrófagos, linfócitos e polimorfonucleados), além de depósito de imunoglobulinas como o IgA nas camadas celulares. Como consequência, há perda da integridade dos vasos sanguíneos e o resultado é a formação de aneurismas. Essa lesão da camada íntima diminui o fluxo sanguíneo, possibilitando ainda a formação de trombos intraluminais.<sup>1,4</sup>

Alguns fatores são determinantes para pior prognóstico da DK como idade jovem, sexo masculino, febre prolongada ou recidiva da mesma após período afebril e anormalidade laboratoriais como neutrofilia, trombocitopenia, elevação de transaminases e elevação da proteína C reativa.<sup>1</sup>

#### *Manifestações Clínicas*

Os sinais clínicos da doença de Kawasaki são divididos em três fases clínicas: a fase aguda, subaguda e de convalescência. Na fase aguda alguns sinais clássicos da doença se apresentam, e essa fase dura cerca de uma a duas semanas se apresentando como:<sup>4,5,6</sup>

#### *Fase aguda*

1 -Febre alta ou remitente (39 a 40 graus) - é considerado o principal sinal da DK, estando presente em cerca de 95% a 99% dos casos, normalmente é persistente por uma a duas semanas, e em alguns casos pode chegar até três a quatro semanas. A febre se relaciona também com o prognóstico da doença, quanto mais arrastada a febre, pior o prognóstico da doença.

2 -Congestão Ocular – Normalmente surge dentro dos quatro primeiros dias de início do quadro, presente em cerca de 90% dos pacientes com DK, e surge basicamente como uma alteração do tipo hiperemia, sem exsudato. Geralmente esse quadro regride com cerca de duas semanas do início das manifestações.

3 -Exantema polimorfo – Normalmente aparece nos primeiros cinco dias de febre, chegando a estar presente em cerca de 90% dos casos. Inicialmente a manifestação surge no tronco e posteriormente pode acometer extremidades. A maneira de se manifestar varia para cada indivíduo, podendo se apresentar como maculopápulas, eritemas multiformes ou escarlatiformes.

4 -Alterações em extremidades – Eritema palmoplantar que normalmente

aparece dentro dos primeiros cinco dias e ocorre em cerca de 88% dos casos, podendo apresentar também edema de mãos e pés. E após três semanas de doença, já na fase subaguda, ocorre descamação periungueal que é bem característica da doença.

5 – Linfadenopatia Cervical – Os linfonodos geralmente são indolores, não supurativos e não flutuantes. Essa manifestação está presente em cerca de 50 a 75% dos casos, geralmente estão em região cervical anterior e são unilaterais.<sup>5</sup>

Além desses sintomas, na fase aguda ainda podem ser encontrados sinais clínicos associados como miocardite, meningite asséptica (10 a 25%), uveíte (17%), diarreia (15%) e artralgia (30%).<sup>1</sup>

#### *Fase subaguda*

A fase subaguda da doença geralmente se apresenta com anorexia, irritabilidade, conjuntivite. Nessa fase ainda pode ocorrer trombocitose, descamação periungueal, formação de aneurismas em coronárias e morte súbita. Em alguns casos esses sintomas podem ainda ser acompanhados por ataxia, encefalopatia, hemiplegia, paralisia do nervo facial e infarto cerebral.<sup>5</sup> Geralmente essa fase se apresenta após o término da fase aguda, uma a duas semanas após início do quadro, e persiste por cerca de quatro semanas.<sup>4,5</sup>

#### *Fase de convalescência*

A fase de convalescência aparece cerca de seis a oito semanas após início do quadro, normalmente essa fase aparece na forma de hepatoesplenomagalia, citopenia, e febre persistente. Ela dura até o desaparecimento dos sintomas e normalização do valor da velocidade de hemossedimentação (VHS), ocorre mais em pacientes refratários ao tratamento e com febre recorrente.<sup>1,5</sup>

#### *Apresentações secundárias da DK*

A DK tem como característica ser pleomorfa e acometer quase todos os sistemas orgânicos. O envolvimento cardíaco é o mais importante, sendo encontrado na fase aguda e atingindo cerca de 50% dos casos através de taquicardia e diminuição da contratilidade miocárdica. As alterações presentes em outros sistemas são :<sup>6</sup>

- I. Aparelho Cardíaco – regurgitação valvar, miocardite, pericardite, aneurismas de coronárias
- II. Aparelho Gastrointestinal – Diarréia, vômitos, dor abdominal, íleo

paralítico, disfunção hepática com icterícia, pancreatite e hidropsia da vesícula biliar.

- III. Aparelho Respiratório – Dispneia, tosse, faringite necrosante, otite média, rinorréia, pneumonia e efusão pleural.
- IV. SNC – Irritabilidade, meningite asséptica, paralisia facial, convulsão e hemiplegia
- V. Aparelho Geniturinário – piúria estéril, nefrite e insuficiência renal aguda.
- VI. Manifestações Inespecíficas – Iridociclite, hipoacusia, uveíte, gangrena de extremidades, necrose de suprarenal, orquite, hidrocele.

Em um estudo feito com 30 casos da DK (n=30), foi relatada a presença de febre em 100% dos casos (30), exantema em 97% (29), alterações de mucosa oral como língua em framboesa em 90% (27), alterações das extremidades 87% (26), conjuntivite bilateral sem exsudatos 84% (24), adenopatia cervical 73% (22), irritabilidade ou agitação psicomotora 53% (16) e icterícia 2 (7%).<sup>7</sup>

### **Diagnóstico e exames complementares**

O diagnóstico de DK é essencialmente clínico. Exames complementares não são necessários para o diagnóstico mas algumas alterações laboratoriais e de imagem podem auxiliar por serem marcadores frequentes na doença. Nessa avaliação, preconiza-se estarem presentes pelo menos cinco das principais apresentações clínicas da DK e conjunto a febre de pelo menos cinco dias <sup>4,8</sup>

Os principais achados clínicos para diagnóstico de DK são: <sup>5,9</sup>

- A. Febre de no mínimo cinco dias
- B. Conjuntivite não purulenta
- C. Eritema e edema de mãos e pés
- D. Língua em framboesa, eritema e edema de orofaringe, fissuras e eritema labial
- E. Eritema e edema de mãos e pés, descamação periungueal
- F. Exantema escarlatiforme, morbiliforme ou polimórfico
- G. Linfadenomegalia cervical

Alguns achados são tidos como secundários por poderem ajudar no diagnóstico mas nem sempre estão presentes, como meningite asséptica, linhas de beau, gangrena de dedos, miocardite, pericardite, poliartrite, artralgia,

rabdomiólise, dor abdominal, vômito, pancreatite, colangite, intussuscepção, ascite, infarto esplênico, entre outros <sup>5</sup>

Estima-se que quanto mais precoce o diagnóstico é feito, menores sejam as chances de complicações quando o tratamento é estabelecido.

### **Exames Laboratoriais**

Na forma incompleta ou atípica, deve-se atentar para a febre de cerca de cinco dias, associado a outros dois ou três sintomas principais da doença e verificar alterações laboratoriais que podem ajudar a esclarecer e chegar ao diagnóstico, como albumina  $\leq 3\text{g/dl}$ , anemia normocítica e normocrômica, elevação de transaminases, plaquetas  $\geq 450000/\text{mm}^3$ , leucócitos  $> 15000/\text{mm}^3$ , elevação de provas de fase aguda como PCR e VHS. São achados inespecíficos, mas que ajudam no diagnóstico e prognóstico da DK.<sup>1,9</sup>

### **Exames de Imagem**

O exame considerado essencial no momento que o diagnóstico é feito é o ecocardiograma, por se tratar de um exame não invasivo, com alta especificidade e sensibilidade para detecção de alterações na região das coronarianas. Deve ser repetido de três a quatro semanas após o diagnóstico e novamente de seis à oito semanas mesmo se os dois anteriores se mostrarem normais, em função de ser o período mais crítico para formação de aneurismas. A angiografia é o exame considerado padrão ouro para avaliação cardíaca, porém, por ser invasivo, ele só tem indicação após constatação de que há risco iminente, como sinais de isquemia miocárdica, múltiplos aneurismas, estenose coronariana e aneurismas gigantes <sup>1</sup>. A radiografia do tórax pode auxiliar revelando infiltrado peribrônquico, atelectasia e derrame pleural, manifestações essas que normalmente só aparecem após 10 semanas de evolução <sup>5</sup>

### **Principais Diagnósticos Diferenciais**

- 1) Síndrome de Stevens Johnson;
- 2) Escarlatina;
- 3) Leptospirose;
- 4) Febre maculosa;
- 5) Intoxicação por mercúrio;
- 6) Linfadenite cervical bacteriana;
- 7) Exantema viral febril ( Sarampo, adenovírus, enterovirus);
- 8) Farmacodermias;

- 9) Síndrome do choque tóxico;
- 10) Artrite reumatoide juvenil <sup>1,5,7</sup>

## **Tratamento**

O tratamento da DK, quando em sua fase aguda, visa diminuir os danos nas paredes de artérias como as coronárias, levando a uma queda no risco de desenvolvimento de aneurismas e trombose. Já nas outras fases da doença, o objetivo é diminuir a ocorrência de uma das complicações mais importante, o infarto do miocárdio.

O tratamento tem como base a IGIV (intravenous immunoglobulin), cujo mecanismo de ação ainda hoje permanece desconhecido, porém tem se mostrado efetivo em boa parte dos casos de DK. A dosagem utilizada de IGIV é de 2g/kg em uma única dosagem ainda nas primeiras 12 horas, em conjunto ao uso do AAS (Ácido acetilsalicílico) 100mg/kg de 6/6h até o décimo quarto dia do início da doença ou três dias após desaparecimento da febre, tendo como objetivo potencializar o efeito da IGIV. Nas fases subaguda e de convalescência, deve-se fazer uso de AAS em dose baixa 3mg/kg/dia, quando o paciente apresentar pequenos e médios aneurismas.<sup>5</sup>

Cerca de 20 a 25% dos casos não tratados de DK apresentam arterite nas coronárias nas primeiras semanas da doença, podendo se manifestar por dilatação ou formação de aneurismas dessas artérias. Constatou-se que o uso de imunoglobulinas diminui muito a incidência desse acometimento, chegando a cair para 2 – 4% dos casos. Porém, em um estudo recente, concluiu-se que o uso tardio das medicações, principalmente da IGIV, diminui a eficácia do tratamento, ou seja, o ideal seria o início do tratamento nos primeiros dias de manifestação. <sup>1, 5</sup>

Em uma pesquisa feita em 2009, foi elencado que cerca de 13 a 21% dos paciente com Dk são resistentes a primeira dose de IGIV e AAS,<sup>10</sup> cerca de 36h após infusão da medicação, a febre e outros sintomas voltam a se apresentar (Kawasaki refratário). Recomenda-se inicialmente refazer a dose de IGIV se atentando a possíveis complicações dessa segunda infusão como cefaleia, febre, calafrios, hipotensão assim como outras alterações transitórias como leucopenia e proteinúria.

Os corticóides são utilizados para pacientes refratários ao tratamento inicial com IGIV e AAS, e à segunda dose de IGIV, devendo-se optar pela

pulsoterapia com metilprednisolona. A dosagem inicial usada é de 30mg/kg/dia, durante três dias em infusão de duas a três horas uma vez por dia. A terapia trombolítica (com estreptoquinase) tem sido utilizada em pacientes com trombose coronariana ou isquemia artéria periférica. Warfarin, dipiridamol ou heparina de baixo peso molecular são empregados em conjunto ao AAS em casos de aneurismas coronarianos gigantes ou múltiplos.<sup>5,10,11</sup>

O prognóstico do doente varia de acordo com o nível das complicações e com recidiva. Em paciente sem doença coronariana, o prognóstico é excelente. O prognóstico melhora de acordo com que a terapia da DK é instituída, diminuindo assim a progressão da doença.<sup>12</sup>

## **CONCLUSÃO**

Com esse estudo observa-se que a Doença de Kawasaki é uma vasculite multisistêmica e aguda, de causa ainda desconhecida. As consequências mais graves da doença são a formação de aneurismas, trombose e estenose, levando a problemas cardíacos severos, principalmente em crianças de faixa etária entre zero e seis anos. Sabe-se que o diagnóstico é feito através dos sinais clínicos que a doença apresenta e que quanto antes o diagnóstico é feito e a terapêutica é estabelecida, melhor é o prognóstico e a efetividade do tratamento.

## **REFERÊNCIAS**

1. Castro PA, Urbano LMF, Costa IMC. Doença de Kawasaki. An Bras Dermatol.2009;84(4):317-31.
2. Dajani AS. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children circulation. . 1993, 87: 1776-80
3. Kato H et al Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10 to 21- year follow-up study of 594 patients. Circulation 1996; 94: 1379-85
4. Tratado de Pediatria SBP. Fabio Ancona Lopez e Dioclécio Campos Jr. – Ed. Manole - 2ª edição p. 2204 e 2205
5. Revista Unilus Ensino e Pesquisa. v. 14, n. 35. Abri/jun. 2017. ISSN 2318-2083 (eletrônico) p . 232. Disponível em: <https://goo.gl/Mzjf2v>
6. Nelson. Tratado de Pediatria - Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Robert Kliegman. 18ª Edição. Elsevier. 2009. p. 862 a 866
7. Silva, FLP. Análise de casos brasileiros Doença de Kawasaki: 2016
8. Diniz, LMO et al O desafio diagnóstico da doença de Kawasaki incompleta. Rev. méd. Minas Gerais., v. 25, n. 1, 2015.
9. . Maia, C. Doença de Kawasaki: casuística de 10 anos. Nacer e Crescer. v. 23, p. 03-03, 2014

10. Rigante, D; Andreozi, L; Fastiggi, M.; Bracci, B; Natale, MF, Esposito, S. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. ; Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 278.
11. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 27;1:CD011188
12. Abugroun, A; Vilchez, D ;Hallak, O; Shahrava, A;. A History of Kawasaki Disease From Childhood and Coronary Artery Ectasia With Recurrent ST Elevation Myocardial Infarction: A Therapeutic Challenge. Cardiol Res. 2017 Dec;8(6):344-348.

# O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO PACIENTE COM PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

*THE EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF THE PATIENT WITH  
PNEUMONIA ASSOCIATED MECHANICAL VENTILATION*

---

*Ramon S. Costa<sup>1</sup>; Luis Cláudio de S. Motta<sup>2</sup>; Denise Marangoni<sup>3</sup>; Raquel C.  
Oliveira<sup>4</sup>*

---

Descritores: Pneumonia; Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica; Infecção Hospitalar  
Keywords: Pneumonia; Ventilator-Associated Pneumonia; Cross Infection

## RESUMO

**Introdução:** As infecções provenientes do ambiente hospitalar (nosocomiais) constituem um importante e grave problema nos ambientes de terapia intensiva. Dentre elas, se destaca a pneumonia nosocomial, que tem a Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) como sua principal causa etiológica. A PAVM é definida como o quadro de pneumonia que se instala 48-72 horas após a intubação orotraqueal. É considerada uma complicação da ventilação mecânica e leva a piora dos indicadores de morbimortalidade dos pacientes acometidos por ela. **Metodologia:** Este trabalho teve como objetivo desenvolver uma análise epidemiológica descritiva quantitativa por meio dos dados colhidos junto a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da Ficha de Notificação de Infecção Hospitalar de Pneumonia Associadas à Ventilação dos pacientes internados no CTI do HCTCO que adquiriram Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica durante a internação nesse nosocômio. **Resultados:** Os resultados demonstram que dos 252 pacientes internados no CTI entre 1 de janeiro de 2016 à 31 agosto de 2017 em VM, foram identificados 52 casos confirmados, sendo 31 casos em 2016 e 21 casos em 2017 (até agosto). Evidenciou-se uma incidência de 20,66%, média de idade de 55 anos, prevalência em homens, mortalidade intra-hospitalar de 46,15%. A média de permanência da VM nos pacientes com PAVM é de 30,14 dias. O tempo de

---

<sup>1</sup>Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

<sup>2</sup>Prof. Dr do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

<sup>3</sup>Médica infectologista chefe da Comissão de controle infecção hospitalar – HCTCO

<sup>4</sup>Enfermeira assistente da Comissão de controle infecção hospitalar – HCTCO

internação dos pacientes diagnosticados com PAVM é 33.4% maior que os pacientes sem PAVM. O TCE é principal diagnóstico de admissão associada a PAVM, além de a *K.pneumoniae* ser o tipo de microorganismo mais associado a essa complicação.

## **ABSTRACT**

**Background:** Infections from the hospital environment (nosocomial) are an important and serious problem in intensive care settings. Among them, nosocomial pneumonia, which has pneumonia associated with mechanical ventilation (PAMV), is the main etiological cause. PAMV is defined as the picture of pneumonia that is installed 48-72 hours after orotracheal intubation. It is considered a complication of mechanical ventilation and leads to worsening of the morbimortality indicators of the patients affected by it. **Methodology:** This study aimed to developed a quantitative descriptive epidemiological analysis through the data collected from the Hospital Infection Control Committee of the Notification Form of Hospital Infection of Ventilation-Associated Pneumonia in patients hospitalized at the HCTCO Intensive Care Unit who acquired pneumonia associated with mechanical ventilation during hospitalization in this nosocomial. **Result:** The results shows that of the 252 patients admitted to the Intensive Care Unit between January 1, 2016 and August 31, 2017 in Mechanical Ventilation, 52 confirmed cases were identified, 31 cases in 2016 and 21 cases in 2017 (until August). There was an incidence of 20,66%, mean age 55 years, prevalence in men, intra-hospital mortality of 46,15%. The mean duration of Mechanical Ventilation in patients with PAMV is 30,14 days. The hospitalization time of patients diagnosed with PAMV is 33,40% higher than patients without PAMV. The Traumatic Brain Injury is the main diagnosis of admission associated with PAMV, in addition to *K. pneumonia* and being the type of microorganism most associated with this complication.

## **INTRODUÇÃO**

As infecções provenientes do ambiente hospitalar (nosocomiais) constituem um importante e grave problema nas enfermarias e ambientes de terapia intensiva no Brasil e no mundo. Esse tipo de infecção mostra-se potencialmente grave, uma vez que, com o uso prolongado, indiscriminado e, muitas vezes errado dos antibióticos, há o surgimento de microrganismos

resistentes às terapias antimicrobianas, contribuindo para uma maior letalidade e mortalidade dessa doença, bem como o prolongamento no tempo de internação e o aumento exponencial dos gastos na assistência médica a esse doente (1,2).

Dentre as diversas condições de infecção relacionadas ao ambiente hospitalar, destaca-se a pneumonia nosocomial (PN), que mostrou ser o mais importante tipo de infecção hospitalar em diversos locais do mundo, inclusive no Brasil, tratando-se da modalidade de pneumonia hospitalar mais frequente e o segundo foco mais relacionado a infecções hospitalares em geral, variando entre 27% e 47% de todas as infecções hospitalares e 9% a 40% das infecções relacionadas à saúde adquiridas no ambiente de um CTI (3). Em mais de 90% dos casos, a PN foi identificada em pacientes submetidos à intubação endotraqueal e ventilação mecânica, fazendo com que a Pneumonia associada à ventilação mecânica constituísse a principal etiologia de Pneumonia nosocomial em nosso meio. (3,4). Portanto, a Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica é de extrema importância clínica e epidemiológica, sendo um dos principais temas de estudos das Comissões de Controle de Infecção Hospitalares (CCIH) e do ambiente da Terapia Intensiva. (4).

A Pneumonia hospitalar ou nosocomial é definida como a pneumonia que ocorre pós 48 horas de admissão hospitalar, onde a patogênese tem ligação direta com o ambiente de internação. Já a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica é definida como o quadro de pneumonia que se instala 48-72 horas após a intubação orotraqueal. (1,3,5). A PAVM está associada a um aumento no período de hospitalização e são descritos índices de mortalidade que podem variar de 24% a 76%. (3). As pacientes vítimas desse tipo de complicação, geralmente, são pacientes que possuem condições de saúde debilitadas, com imunidade prejudicada, suscetíveis a processo infecciosos graves quando em contato com germes altamente virulentos e que, inevitavelmente, serão submetidos a procedimentos clínicos altamente invasivos, como a intubação orotraqueal, uma vez que os mesmos são fundamentais para a manutenção da vida naquele instante (6).

Historicamente, diversos métodos invasivos e não invasivos foram usados na predição da PAVM, como mortalidade, período de tempo internado no CTI, número de dias que o paciente foi submetido aos dispositivos de VM, a história

de antibioticoterapia prévia, além de diversos outros parâmetros. Em análises mais extensas desses métodos e o impacto deles na decisão terapêutica e na morbimortalidade, diversos trabalhos mostraram que a prescrição do antibiótico correto, feito dentro de um intervalo adequado, de maneira empírica, sem que houvesse necessariamente a utilização de determinados métodos invasivos, encerrava um prognóstico mais favorável e a uma menor mortalidade que quando comparado com grupos que utilizavam alguns métodos invasivos na busca diagnóstica para guiar a terapia antimicrobiana. Esse fato fez com que a busca do microrganismo causador da infecção fosse substituída, em parte, pela análise epidemiológica dos germes mais comuns que afetam determinada unidade hospitalar. Os dados obtidos dos perfis epidemiológicos com rastreamento individualizado de cada CTI a respeito da prevalência dos germes e seu perfil de sensibilidade se tornaram fatores imprescindíveis no diagnóstico da PAVM, na prevenção das infecções hospitalares e na instituição de tratamento adequado (1,7,8).

Em 2009, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária criou um Grupo de Trabalho (GT), que reuniu diversos profissionais que atuam na prevenção e controle direto da assistência a pacientes com infecções hospitalares para iniciar a construção dos Critérios Nacionais de Infecção do Trato Respiratório, dentre eles, os critérios para diagnóstico da PAVM. O GT buscou referências nos sistemas de vigilância epidemiológica dos Estados Unidos: O National Healthcare Safety Network (NHSN) de 2009, coordenado pelo Centers Diseases Control Prevention (CDC). O Objetivo central desse grupo era criar protocolos de âmbito nacional que definissem os critérios epidemiológicos padronizados das infecções nosocomiais e, com isso, permitir que os serviços locais utilizassem o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica para determinar as características do perfil epidemiológico das infecções hospitalares presentes em cada unidade. O intuito era de contribuir com estratificação dos riscos para o planejamento e definição de ações de prevenção e controle. (4,9,10).

Ainda em 2009, foram publicados os Critérios Nacionais de Infecção do Trato Respiratório, que coloca como ponto central o diagnóstico epidemiológico quando se refere a PAVM, uma vez que os meios propedêuticos de diagnósticos disponíveis não têm sensibilidade e especificidade suficientes para o estabelecimento do reconhecimento precoce dessa complicação. (10).

Com isso, a análise individualizada de cada serviço de Terapia Intensiva ganha grande destaque e importância, tornando-se parte fundamental no controle da Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica, ganhando periodicamente revisões nos métodos e critérios, acompanhando as mudanças nas diretrizes internacionais e adequando a realidade brasileira. (4,8,9). Hoje, os Critérios Nacionais de Infecção do Trato Respiratório tem sua edição mais nova publicada em 2013, acompanhando as mudanças nos trabalhos e guidelines que norteiam a construção dos novos critérios NHSN de 2013. (4,9,10).

Sabendo da gravidade e da importância desse tema no ambiente de terapia intensiva para os profissionais de saúde no manejo da PAVM, essa análise procurou conhecer o perfil epidemiológico no qual os pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva do Hospital Constantino Otaviano – Teresópolis estão inseridos, por meio de um estudo retrospectivo, utilizando os dados da CCIH e do Prontuário Clínico dos pacientes submetidos à ventilação mecânica. Traçando um perfil de incidência da PAVM buscou-se determinar as condições em que os doentes são mais expostos a essa patologia, identificando os indivíduos que desenvolveram a doença e procurando aferir as consequências dessa condição no prognóstico dos pacientes em Ventilação Mecânica, confrontando dados como: Índices de mortalidade desses pacientes; período de tempo de permanência em VM; tempo de internação no CTI do HCTCO; idade e sexo dos pacientes; doença pela qual se fez necessária a sua internação em um ambiente de terapia intensiva; perfil microbiológico das infecções e da sensibilidade a antibioticoterapia dos germes identificados.

### **Justificativa**

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) tem grande influência na piora dos índices de morbimortalidade dos pacientes internados em regime de terapia intensiva, uma vez que leva ao agravamento do quadro clínico, o que faz com que se encerre um pior prognóstico para os pacientes acometidos por ela. (1). Essa condição leva não só ao aumento dos indicadores de mortalidade, mas também ao aumento do tempo de internação e de procedimentos médicos invasivos, aumento da necessidade de múltiplos esquemas antimicrobianos e no tempo de necessidade de ventilação mecânica. (11).

Com base no exposto e levando-se em conta a importância da Pneumonia

associada à ventilação mecânica, esse estudo se propôs relacionar os aspectos que influenciam na incidência da PAVM no ambiente de terapia intensiva do CTI do HCT-CO com o intuito de definir o perfil epidemiológico dos pacientes que contraíram PAVM internados no CTI do HCTCO e, com isso, auxiliar na prevenção e tratamento dessa condição nessa unidade.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primário:**

Analisar o perfil epidemiológico descritivo quantitativo dos pacientes internados no CTI do HCTCO que contraíram Pneumonia associada à ventilação mecânica.

### **Objetivos Secundários:**

- Discutir a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânicas (PAVM), bem como seus fatores de risco, agentes etiológicos e evolução.
- Apresentar o perfil dos pacientes que contraíram essa patologia no Centro de Tratamento Intensivo do HCTCO;
- Oferecer dados epidemiológicos específicos do CTI do HCTCO para que possam ser utilizados como indicadores na construção de um plano de cuidados específicos ou protocolo, visando à redução da incidência dessa complicação.

## **MÉTODOS**

Este trabalho procurou desenvolver uma análise epidemiológica descritiva quantitativa que utilizou como instrumentos os dados colhidos junto a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da Ficha de Notificação de Infecção Hospitalar de Pneumonia Associadas à Ventilação com o objetivo de caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes internados no CTI do Hospital Costantino Otaviano que adquiriram Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica durante a internação nesse nosocômio. Fez-se a opção por esse tipo de estudo tendo em vista a grande preocupação com infecções do tipo hospitalares no ambiente de terapia intensiva, sobretudo as pneumonias, visto que são doenças mais graves, com prolongamento do tempo de internação e maior mortalidade que infecções comunitárias. Sendo assim, os centros de terapia intensiva devem individualizar as análises epidemiológicas de suas próprias unidades, fazendo uma síntese rigorosa das condições que influenciam nessa complicação, a fim

de caracterizar com máxima exatidão possível o tipo de paciente que mais está associado a infecção do tipo PAVM. Com isso, é possível auxiliar no rastreamento casos suspeitos com dados epidemiológicos objetivos e, de maneira ostensiva, sistematizar métodos de prevenção dessa doença.

Essa pesquisa foi submetida o Comitê de Ética de pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos, respeitando os princípios éticos que envolve a pesquisa com seres humanos, bem como o sigilo médico desses pacientes, estando de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, aprovado pelo parecer 77070317.1.0000.5247

Esse estudo foi desenvolvido seguindo as seguintes etapas determinadas conforme um cronograma: Busca de artigos científicos para referencial teórico na literatura definida pelos descritores supracitados em cada base de dados do tipo Pub Med, Scielo e BVS, além de livros texto e teses de mestrado e doutorado. Foram encontrados 120.333 artigos e, quando selecionados os textos completamente disponíveis, esse número caiu para 33.987 artigos; A seleção dos trabalhos para revisão bibliográfica pela avaliação individual dos artigos selecionados, analisando o modo como se procedeu a coleta dos dados, introdução, métodos discussão e resultados; O refinamento dos artigos selecionados se deu por identificação dos trabalhos que continham análises epidemiológicas em CTIs semelhantes ao estudado no trabalho em questão, bem como os trabalhos que continham dados quanto a relação da PAVM com a idade, sexo, diagnóstico primário que motivou a internação no CTI e mortalidade intra-hospitalar. Além disso, foram escolhidos os artigos que continham análises do perfil microbiológico e sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos. Outra condição indispensável era que o trabalho escolhido deveria ter incluído os pacientes conforme os critérios do Centers Diseases Control Prevention. Com isso, foram selecionados 67 artigos, sendo 21 artigos, livros textos e teses de mestrados incluídos nas referências do presente trabalho; Além da seleção de artigos, foram verificadas as condições dos Centros de Terapia Intensiva do Brasil por meio da análise das notificações de PAVM do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica seleção; elaboração das variáveis de dados a serem colhidos junto à comissão de controle de infecções hospitalares; submissão do projeto de pesquisa ao comitê de ética e Plataforma Brasil; coleta de dados junto aos arquivos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCT-CO

incluindo todos os pacientes expostos a terapia de ventilação mecânica e os casos diagnosticados como PAVM seguindo os Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Saúde em Pacientes Submetidos à Ventilação Mecânica (ANVISA), excluindo casos que não estivessem contemplados nessa ferramenta diagnóstica; relação entre os dados colhidos para determinar as variáveis que mais influenciam na incidência da PAVM no ambiente da terapia intensiva do hospital;

Esta pesquisa foi desenvolvida na cidade de Teresópolis, localizada na região serrana do estado do Rio de Janeiro, com uma população estimada de 174,587 habitantes em 2016, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, No último CENSO realizado em 2010, a população aferida era de 173.743 habitantes.

Este é um estudo epidemiológico descritivo e quantitativo onde foram avaliados uma série de dados colhidos pela CCIH durante o período de janeiro de 2016 a agosto de 2017 em todos os pacientes submetidos a ventilação mecânica e que foram internados no Centro de Terapia Intensiva do HCT-CO, que possui 10 leitos (7 pelo Sistema Único de Saúde e 3 pelo Rede Suplementar Privada de Saúde), onde foram internados, no total, 719 pacientes durante esse período, com taxa de ocupação dos leitos em 81,9% e uso da terapia de ventilação mecânica em cerca de 35,32% do total dos pacientes internados.

Inicialmente, foram incluídos todos os pacientes internados e submetidos a ventilação mecânica, que totalizaram 254 pacientes no período referido. Após isso, foram selecionados apenas os pacientes que foram submetidos ao protocolo diagnóstico dos Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Saúde em Pacientes Submetidos à Ventilação Mecânica (ANVISA) que são baseados no protocolo diagnóstico do National Healthcare Safety Network (NHSN), coordenado pelo Centers Diseases Control Prevention (CDC) e foram diagnosticados com PAVM, a fim de verificar realmente quais doentes preenchem critérios contidos nessa sistematização propedêutica, excluindo os demais. Com a identificação dos pacientes comprovadamente acometidos pela doença e notificados pela Ficha de Notificação de Infecção Hospitalar com PAVM da CCIH, foi feita a análise e categorização de acordo com o seguinte perfil epidemiológico: Faixa etária (média, mediana e moda); idade (média, mediana e moda); tempo de internação; sexo, doença ou procedimento que fez

com que fosse necessária a internação no CTI; mortalidade; tempo de permanência do dispositivo de Intubação orotraqueal e ventilação mecânica; tipo de microrganismo e sensibilidade antimicrobiana do organismo causador da doença por meio da análise das culturas feitas por meio de aspirado endotraqueal e antibiograma, respectivamente.

Posteriormente, esses dados foram tabulados e organizados em apresentação gráfica e em formas de planilhas, sendo possível sistematizá-los e torná-los simples para compreensão e análise.

Foram calculadas as taxas de incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica no CTI do HCTCO; incidência de PAVM separado por faixa etária, sexo e diagnóstico de admissão; taxa de incidência de intubação orotraqueal; taxa de mortalidade intra-hospitalar; taxa de mortalidade intra-hospitalar separado por sexo e faixa etária; média do tempo de permanência no CTI do paciente com PAVM; média do tempo de intubação orotraqueal do paciente com PAVM; quantificação do número de dias de extensão da necessidade de ventilação mecânica e de internação do paciente com PAVM quando comparado a paciente em VM mas sem pneumonia associada a ventilação; microrganismos mais prevalentes nas culturas clínicas; sensibilidade dos agentes etiológicos aos antibióticos;

## **RESULTADOS**

Os resultados demonstram que dos 719 pacientes internados no CTI do HCTCO entre 1 de janeiro de 2016 à 31 agosto de 2017, levando a um dado de 81,7% de taxa de ocupação dos leitos disponíveis durante esse período, onde houve 254 pacientes que necessitaram de intubação orotraqueal com ventilação mecânica invasiva, demonstrando que a Terapia de Ventilação Mecânica Invasiva incide em 35,32% dos pacientes internados no CTI. Desses 254 pacientes, foram notificados preliminarmente 99 pacientes com PAVM na Ficha de Infecção Hospitalar da CCIH do HCTCO. No entanto, após revisão e submissão do diagnóstico aos Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Saúde em Pacientes Submetidos à Ventilação Mecânica - ANVISA DE 2013, que é baseado no NHSN do CDC, excluí-se os pacientes que não se enquadravam nos critérios preliminares para se admitir a possibilidade de PAVM, o que fez com que restassem apenas 52 casos confirmados no período citado, sendo 31 casos em 2016 e 21 casos em 2017 (até agosto). Evidenciou-se, portanto, uma

incidência de 20,66% de PAVM no CTI do HCT-CO. Esses casos foram notificados definitivamente e foram a base de dados utilizada para traçar o perfil epidemiológico dos pacientes com PAVM no CTI do HCT-CO.

Os 52 pacientes analisados que obtiveram notificação de PAVM foram separados conforme o sexo, que demonstrou que houve um predomínio de pacientes do sexo masculino, sendo 73% homens (38 pacientes) e 27% mulheres (14 pacientes), conforme Figura 1. Os pacientes também foram separados conforme a faixa etária, estabelecendo-se que o paciente acometido nessa unidade hospitalar estudada tem média de idade de 55 anos. As mulheres com PAVM tem média de idade de 58 anos, enquanto os homens têm média de idade de 59 anos. A incidência entre os doentes em idade avançada é tão importante que 37,5% dos pacientes com PAVM estudados estão compreendidos entre 58 anos a 78 anos de idade, caracterizando-se, portanto, uma afecção que acomete aos indivíduos da vida adulta e senescência.

No que se refere ao desfecho do curso clínico do paciente internado com essa doença, foram obtidos os dados de mortalidade intra-hospitalar de 46,15%, tendo sido constatados 24 óbitos, enquanto 25 pacientes foram obtiveram desfecho mais favorável, tendo sido tratados, estabilizados clinicamente e transferidos para as enfermarias conforme a especialidade médica de origem, obtendo 53,85% de êxito no tratamento e condução da PAVM e da patologia de base que levou os pacientes a necessitarem da internação em ambiente de terapia intensiva, que pode ser verificada na figura 2. Outros 3 pacientes não tinham em seus prontuários ou fichas de notificação o desfecho clínico, sendo então excluídos desse tópico. A média de idade dos pacientes que compuseram esse índice de mortalidade é de 65,16 anos, enquanto a média de idade dos que obtiveram sucesso terapêutico foi de 47,4 anos.

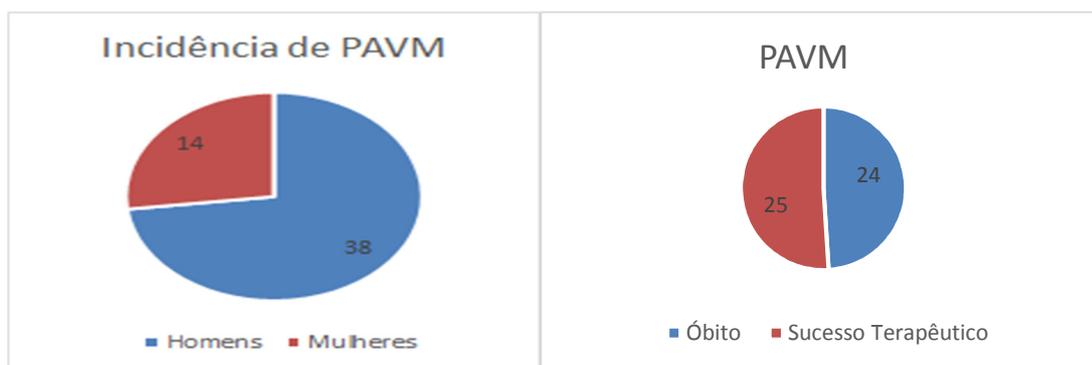


Figura 1 – Incidência PAVM em cada sexo

Figura 2 – Mortalidade na PAVM

Foram analisados os dados que se referem ao tempo de permanência do

dispositivo de Intubação Orotraqueal e Ventilação Mecânica relacionados a incidência da PAVM. A figura 3 aponta que a média de permanência dos dispositivos nos pacientes com PAVM é de 30,14 dias. Em média, os pacientes são diagnosticados entre o 5° e 7° dias pós IOT e estendem, em média, 13 dias a necessidade de intubação orotraqueal em terapia intensiva quando comparados com os pacientes que não contraíram essa complicação. O fato de haver extensão tão importante nos dias em que o paciente fica submetido a IOT por conta de complicações como a PAVM, por si só, faz com que seja necessária a conversão da intubação para outro tipo de via aérea definitiva, que é a traqueostomia, que é feita, no HCTCO, 7 a 10 dias pós IOT (9,12).

O tempo de internação dos pacientes diagnosticados com PAVM é em média 33.4% maior do que os pacientes sem essa complicação. Os doentes necessitam de maior tempo de internação e, em média, permanecem internados 27,31 dias. Enquanto isso, os pacientes em ventilação mecânica não acometidos por essa complicação permanecem, em média, 18,18 dias internados, conforme figura 4.

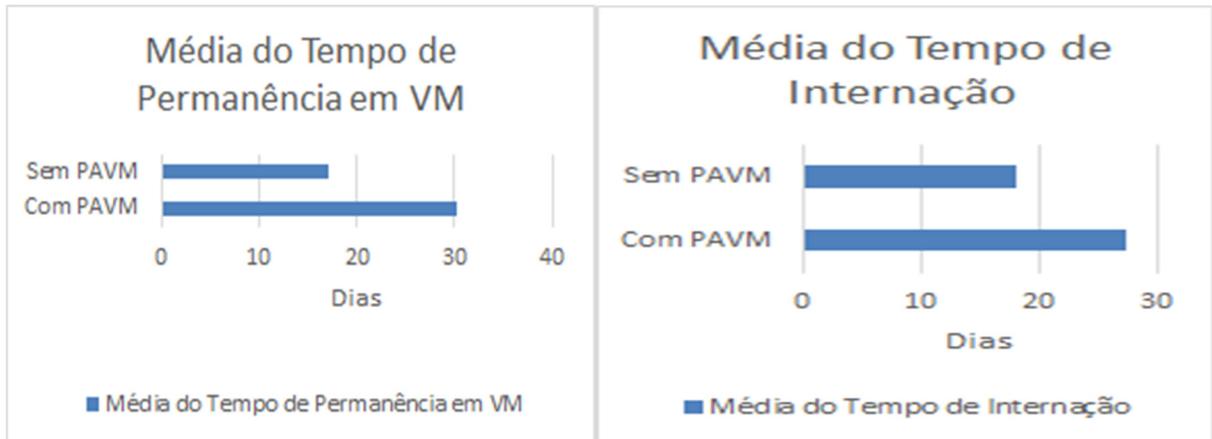


Figura 3 – Dias em permanência na VM pct c/PAVM Figura 4 – Média de tempo de internação pct com PAVM

Foram também analisados dados quanto ao tipo de diagnóstico de base que fez com que fosse necessária a admissão do paciente no ambiente de terapia intensiva e a separação conforme a especialidade médica requisitante, divididas em Ortopedia, Cirurgia Geral, Clínica Médica e Neurocirurgia. Quanto às especialidades médicas onde se a PAVM se fez mais prevalente, a Neurocirurgia apresentou maior número de casos, com 44% do total, seguido pela Clínica Médica com 34,65% dos casos, Cirurgia Geral com 13,46% e

Ortopedia com 7,96% do total de doentes. Quanto ao diagnóstico de base, o tipo de doença que mais foi associada à PAVM foi o Trauma Cranioencefálico (TCE) com 21,15% do total dos pacientes acometidos pela pneumonia associada a ventilação, seguido do Politraumatizado com 9,6%, seguido pelo Acidente Vascular Isquêmico, Acidente Vascular Hemorrágico, Abdômem Agudo e Hematoma Subdural Agudo, ambos com 5,7% cada, que podem ser analisados de acordo com a figura 5.

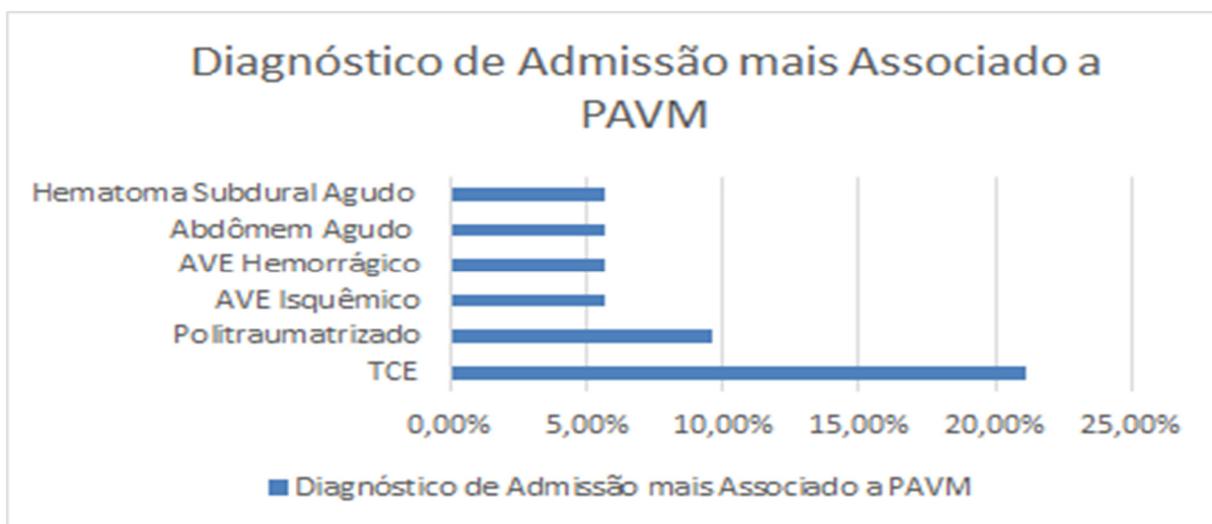


Figura 5 – Principais diagnósticos de admissão dos pct que adquiriram PAVM durante a internação no CTI

Os dados epidemiológicos que se referem ao agente etiológico que levou a PAVM e sensibilidade do mesmo aos antibióticos foram feitos conforme as orientações dos Critérios Nacionais de Infecção do Trato Respiratório da ANVISA (4,10), ou seja, somente foram incluídos pacientes diagnosticados clinicamente e que, posteriormente, obtiveram provas laboratoriais ou dos pacientes em que os exames listados nos critérios laboratoriais foram utilizados para o diagnóstico de PAVM. Admitia-se como prova microbiológica: Hemoculturas em pacientes sem outro foco de infecção; lavado broncoalveolar; aspirado endotraqueal; antígeno Urinário para *Legionella ssp*; outros testes respiratórios (sorologia, pesquisa direta e cultura) para que fossem utilizados na determinação dos micro-organismos mais associados a PAVM e sua sensibilidade (4,10,13).

Na análise microbiológica dos 52 doentes estudados, comprovadamente diagnosticados e notificados, apenas 22 pacientes tem provas laboratoriais confiáveis de PAVM e, por isso, apenas esses foram incluídos no estudo (42,3% dos doentes foram diagnosticados a partir dos critérios microbiológicos). Os

outros 30 pacientes foram diagnosticados exclusivamente conforme os critérios clínicos e não possuem material microbiológico para análise, não sendo possível incluí-los nesse tópico (57,69%). As investigações microbiológicas utilizaram exclusivamente o aspirado endotraqueal como forma de cultura clínica em 100% dos pacientes. Isso acontece em função da falta de infraestrutura que possibilite uma maior gama de recursos para a realização dos outros testes de maneira confiável. As hemoculturas não foram utilizadas em nenhum dos casos incluídos pela incapacidade de afastar outro foco de infecção que não o pulmonar apenas na análise dos prontuários e Fichas de Notificação de Infecção Hospitalar da CCIH, o que poderia comprometer a acurácia das análises.

A *Klebsiella pneumoniae* foi o germe mais prevalente entre as infecções do tipo PAVM nos pacientes onde a cultura clínica foi empregada, representando 37,96% do total de casos, com predominância da sua forma multirresistente, que representa 46,05%, enquanto a forma de Betalactamase de Espectro Ampliado (ESBL) representa 13,5% do total dos casos identificados com essa bactéria. Já a forma multissensível desse germe representa 40,45% do total dos casos onde a *K.pneumoniae* foi identificada. A *Pseudomonas aeruginosa* aparece como o segundo germe mais prevalente, representando 27,58% das infecções, tendo sua forma multissensível como a mais comum, sendo identificada 87,15% das vezes em que essa bactéria foi isolada, enquanto a sua forma multirresistente se mostrou rara, aparecendo apenas 12,5% das vezes. Já o terceiro germe mais prevalente é a *Escherichia Coli* com 13,79% de prevalência, sendo 75% na sua forma multirresistente e 25% na forma multissensível. O quarto Germe mais envolvido na PAVM foi o *Staphylococcus aureus*, aparecendo em 10,34% das vezes em que foram identificados os germes causados da doença, sendo 33,3% das vezes na sua forma multirresistente e 66,6% na sua forma multissensível. O *Proteus mirabilis* Multissensível e o *Acinetobacter baumannii* Panresistente foram identificados em 6,89% e 3,44% das vezes, respectivamente, sendo as bactérias menos envolvidas na etiologia da PAVM no CTI do HCTCO. Esses dados podem ser verificados nas figuras 6 e 7.

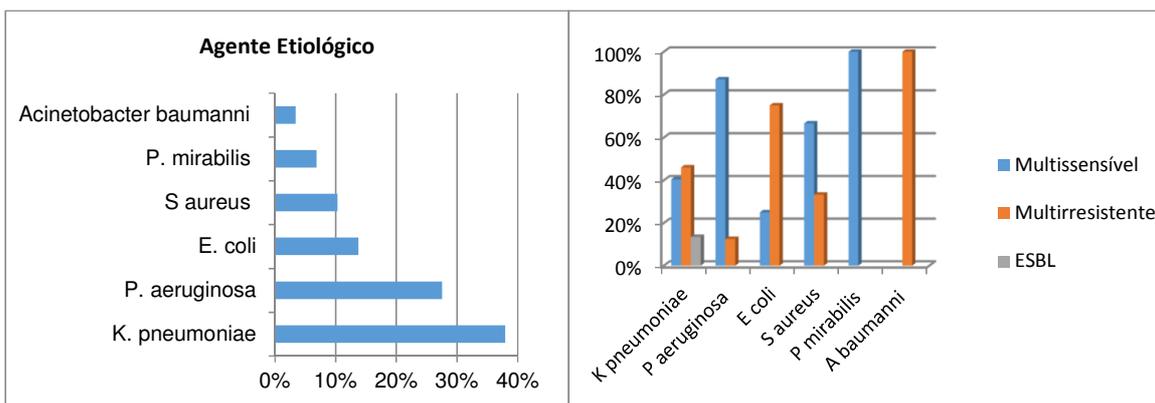


Figura 6 – Ag. Etiológico mais prevalente

Figura 7–Perfil de sensibilidade dos MO aos antibióticos

## DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou, conforme os resultados apresentados anteriormente, que o CTI do HCTCO é uma unidade que recebe um grande volume de pacientes, com taxa de ocupação elevada, apresentando uma média de 81,9% durante todo o ano. O hospital admite não só pacientes provindos da cidade de Teresópolis, mas também doentes de diversos municípios da região Serrana e Baixada Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. Além disso, uma fração considerável dos pacientes recebidos pelo HCTCO necessita dos serviços de terapia intensiva, uma vez que são, em geral, são doentes extremamente graves que precisam, invariavelmente, de terapia de suporte hemodinâmico e ventilatório, sobretudo pelo fato de o ser único hospital com emergência que admite vítimas de trauma pelo Sistema Único de Saúde na cidade de Teresópolis-RJ.

Durante os 20 meses analisados referentes ao período de janeiro de 2016 a agosto de 2017, foram internados 719 pacientes no CTI do HCTCO. Desses, 254 necessitaram de intubação orotraqueal com terapia de ventilação mecânica. Isso implicou numa taxa de 35,32% do total de pacientes que necessitaram desse tipo de suporte em algum momento da internação. O estudo de Mota et al também apresenta número de pacientes submetidos a ventilação mecânica semelhantes ao CTI do HCTCO, uma vez que ambos atendem a pacientes com características semelhantes, ou seja, pacientes vindos principalmente oriundos das emergências de atendimento relacionado ao trauma. (9)

Quanto à incidência de PAVM, o estudo demonstrou que no CTI do HCTCO existe um indicador que aponta para 20,66% de incidência. Os índices de PAVM em diferentes unidades são extremamente discrepantes, podendo variar

de 6% a 50% de incidência, representando, segundo estudos, 27% e 47% de todas as infecções hospitalares e 9% a 40% das infecções adquiridas no ambiente de um CTI. (3,14) Em estudos desenvolvidos no Irã, na Bahia e em Santa Catarina, segundo os cientistas, a incidência média variou de 22% a 26%. (9) Além disso, pesquisadores apontam uma incidência de 23,8% em uma metanálise e revisão sistemática realizada com 195 estudos em unidade de terapia intensiva chinesas. (14) Dados referentes à epidemiologia da incidência da PAVM variam muito e dependem do tipo de paciente admitido na unidade de terapia intensiva, as características demográficas do local, da infraestrutura oferecida pelo hospital, os sistemas de controle de infecção hospitalar e de adoção de protocolos de prevenção dessa condição (16). Segundo as Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e associadas à ventilação mecânica (7) apresenta-se taxas ainda menores de PAVM que os evidenciados no presente estudo, que indicam 17,5% de incidência. No entanto, essa pesquisa foi feita em unidades que já utilizam *bundle* de prevenção a PAVM, que consiste na adoção de estratégias simples, de forma estruturada, comprovadamente eficazes, que quando executadas em conjunto e de forma coletiva, melhoram os resultados prognósticos dos pacientes submetidos a certos tipos de cuidado em saúde, como a ventilação mecânica. No entanto, apesar de simples e eficazes, essas práticas ainda não são uma rotina adotada no CTI do HCTCO (7, 16)

Nos dados coletados a respeito da comparação da incidência de PAVM entre os gêneros masculino e feminino, evidenciou-se que 73% homens (38 pacientes) e 27% mulheres (14 pacientes) foram acometidos por essa doença. Embora tenha havido uma incidência maior entre os homens, autores Mota EC et al e das Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e associadas à ventilação mecânica não encontraram dados estatísticos que corroborassem com dado apresentado nesse estudo, avaliando o gênero como fator indiferente quanto ao risco de contrair a doença. (9,17) Dentre os principais fatores comprovadamente predisponentes a PAVM, o gênero não é identificado como um deles. (1) Estudos indicam que não existe relação de risco independente quando os pacientes foram avaliados quanto ao gênero, indicando que as eventuais discrepâncias entre os sexos não podem ser consideradas como fator de risco independente para a PAVM. (15.17)

No que se refere ao perfil etário dos pacientes acometidos pela doença, os doentes têm média de idade de 55 anos. A faixa de idade mais acometida é dos pacientes que está compreendida entre 58 anos a 78 anos de idade, que representam 37,5% do total de doentes com PAVM. Isto demonstra que houve uma maior incidência nos pacientes no fim da idade adulta e ao longo da vida idosa quando comparados aos pacientes mais jovens. Pesquisadores indicam que há uma incidência maior de PAVM em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens. (18) Fato também observado na metanálise que apresenta resultados que vão ao encontro dos índices aferidos no CTI do HCTCO. (19) Dando como justificativa uma maior incidência nos pacientes idosos em função dos mesmos apresentarem maior susceptibilidade a infecções devido a um sistema imune fragilizado, com um corpo com menor capacidade e reservas cardiorrespiratórias, menor função renal, por vezes acompanhado por uma série de doenças crônicas que agravam seu estado de saúde e pelo próprio processo de envelhecimento fisiológico, que diminui a capacidade de recuperação orgânica frente a uma agressão a homeostasia. (16,19).

Quanto à análise do tempo de permanência do dispositivo de Intubação Orotraqueal e Ventilação Mecânica em pacientes com PAVM, os dados apontam que a média de permanência dos dispositivos nos pacientes com PAVM é de 30,14 dias. Quando comparados com os pacientes que não tiveram PAVM, a média de permanência dos acometidos pela doença é 13 dias superiores a aqueles não comprometidos por essa complicação. Pesquisadores indicam que há fundamentação estatística nessa relação entre aumento do tempo de permanência na ventilação mecânica e aumento da incidência de PAVM. (14) Ela mostra que a doença relacionou-se positivamente a um maior tempo de suporte ventilatório invasivo (estendendo em 15 dias a necessidade). Além disso, alguns autores afirmaram que um maior tempo de necessidade de VM implica em um maior risco para adquirir a PAVM. Os pacientes expostos a mais de 10 dias a VM tem Risco Relativo = 11,33 de contraírem pneumonia. (9).

Intrinsecamente associado ao tempo de permanência no dispositivo de IOT e VM está o tempo de internação apresentado pelos pacientes do CTI do HCTCO com PAVM. Em média, as doentes vítimas dessa complicação aumentam em 33.4% o tempo de internação quando comparados aos pacientes em VM sem essa complicação. A média de dias dos pacientes com PAVM

internados é de 27,31 dias. Estudos também associaram a PAVM como uma variável direta e independente que fez com que se aumentasse o tempo de internação tanto em ambiente de terapia intensiva, quanto em unidades semi-intensivas e enfermarias. (15) O estudo de MOTA EC et al apresentou média de 26,2 dias de permanência na população estudada, relacionando diretamente o tempo de permanência na UTI como fator de risco para a ocorrência de infecções hospitalares, sobretudo para a pneumonia associada a ventilação. (9)

A mortalidade intra-hospitalar da pneumonia associada à ventilação verificada no presente estudo apresenta um índice de 46,15%. A média de idade dos internados que obtiveram desfecho de óbito tem média de idade de 65,16 anos, enquanto a média de idade dos que tiveram desfecho favorável foi de 47,4 anos. Esse dado demonstrou que há uma maior mortalidade entre os pacientes mais idosos, que também pode ser vista no estudo Perfil epidemiológico e fatores de risco para mortalidade em pacientes idosos com disfunção respiratória (18), que demonstrou não só maior mortalidade em indivíduos, como a ocorrência de maior tempo de permanência na VM e maior tempo de internação em CTI. No entanto, Mota EC; Oliveira SP e Silveira BRM (9) dizem que o fator idade, por si só, tem representatividade restrita quando visto isoladamente. Para eles, inserindo os pacientes mais velhos em um contexto mais abrangente, pode-se avaliar a idade como um fator predisponente, mas não de forma isolada. O trabalho defende que embora seja um dado relevante e comprovadamente importante como fator prognóstico, o tempo de permanência no dispositivo de ventilação invasiva e o diagnóstico de base são mais importantes no impacto da mortalidade do que a própria idade do paciente.

Os dados referentes ao diagnóstico de admissão do paciente que foi atendido e transferido para a unidade de medicina intensiva indicam que grande parte dos acometidos pela PAVM são oriundos dos procedimentos cirúrgicos eletivos ou de emergência realizado no hospital (Neurocirurgia 44%, Cirurgia Geral 13,46% e Ortopedia 7,96%), totalizando 65,42% do total dos pacientes com PAVM. Os pacientes vindos da Clínica Médica representam o restante dos casos (34,58%). Os principais diagnósticos relacionados a pneumonia associada a ventilação são: trauma cranioencefálico (TCE); politraumatizado; acidente vascular isquêmico, acidente vascular hemorrágico, abdômen agudo e hematoma subdural agudo. Claramente, as doenças que requerem

procedimentos cirúrgicos são as que, majoritariamente, levam o doente a uma condição de maior incidência a PAVM no HCTCO. O estudo de Ding C, Zhang, et al (19) corrobora esses dados, demonstrando o tipo de paciente que mais se associa a infecção nosocomial, de maneira geral, é paciente que dá entrada com diagnóstico primário de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico e Hemorrágico (25% do total de casos de infecção hospitalar). Já o doente com politraumatizados, sobretudo os que têm injúria cerebral de diferentes graus ocasionada por traumas, aparecem com sendo a quarta causa mais comum de infecção hospitalar (7,1%). (19)

Na análise das culturas clínicas realizadas para preencher os critérios microbiológicos especificados nos Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Saúde em Pacientes Submetidos a Ventilação Mecânica (ANVISA), foram analisadas as culturas feitas a partir do aspirado endotraqueal dos pacientes que foram submetidos a elas. As culturas clínicas foram realizadas em 42,3% dos pacientes identificados com PAVM. Além das culturas, também foram analisados os resultados quanto à sensibilidade do microorganismo encontrado aos antibióticos por meio de antibiograma e os resultados podem ser vistos nas figuras 6 e 7. (4).

Segundo Corrêa, et al (20) apontam que os germes mais prevalentes estudados a partir de um ensaio clínico randomizado que analisou as culturas das secreções traqueais obtidas por meio de Aspirado Endotraqueal e Lavado Broncoalveolar e os microorganismos mais encontrados foram: *Klebsiella pneumoniae* (32,4%); seguida da *Pseudomonas aeruginosa* (21,6%); e *Staphylococcus aureus* (5,6%). O mesmo trabalho também apresenta resultados semelhantes aos vistos no trabalho anteriormente citado. Isso indica que, também nesses estudos, foram encontrados perfis bacterianos semelhantes aos evidenciados nos pacientes do CTI do HCTCO. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (7) reforça que, embora não sejam determinantes no diagnóstico e no tratamento, há a necessidade de serviço de terapia intensiva conhecer o perfil microbiológico dos pacientes com PAVM, tendo em mãos os dados que indicam quais tipos de microrganismos são os agentes etiológicos mais frequentes. Isso faz com que se guie a terapia antimicrobiana de maneira racional, evitando esquemas antibióticos equivocados, diminuindo a indução de resistência bacteriana a essas drogas, mesmo quando não há identificação

individualizada para cada paciente. (1,4,6,9)

No tocante a sensibilidade antimicrobiana dos microrganismos identificados, os resultados aferidos na CCIH do HCTCO indicam os resultados apresentados na figura 7. O estudo de Souza AS. (21) demonstrou um perfil semelhante ao verificado no CTI do HCTCO e concluiu que, assim como no presente estudo, há uma grande resistência das bactérias aos antimicrobianos, que se dá em função do uso em larga escala dos antibióticos nas UTIs pesquisadas.

## **CONCLUSÃO**

Por meio desse estudo foi possível constatar que o CTI do HCTCO é uma unidade importante para o sistema de saúde local, mantendo uma taxa alta de utilização dos leitos, admitindo doentes graves que, principalmente, são internados por especialidades cirúrgicas. A incidência de PAVM verificada no Centro de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis foi de 20,66%, o que pode se considerar como uma taxa dentro dos padrões da normalidade, muito embora alguns trabalhos apontem CTIs com índices menores, sobretudo aqueles que utilizam os *bundles* de prevenção a PAVM. A taxa de mortalidade é de 46,16% e está ligada a pacientes com idade mais avançada e longo tempo de permanência no CTI e na VM. Os pacientes que foram acometidos pela PAVM são, em geral, paciente no fim da vida adulta e na faixa etária denominada como idosos.

O sexo masculino é o mais acometido, muito embora não se tenha estabelecido relação estatística que comprove a diferença entre os gêneros como fator de risco. Os doentes que permaneceram de forma prolongada na terapia de ventilação mecânica e que estiveram internados por muitos dias também tem maior incidência, muito embora não se possa estabelecer relação de causa e consequência entre esses dados e a ocorrência de PAVM, visto que pacientes com essa doença necessitam de maior tempo expostos a respiração artificial e ficam mais tempo internados devido as alterações pulmonares causados pela complicação. Ao mesmo tempo, um maior tempo de exposição a ventilação mecânica e uma maior permanência no ambiente de CTI levam a um aumento do risco de contrair PAVM. Geralmente são pacientes oriundos das clínicas cirúrgicas, sobretudo a neurocirurgia, que contempla quase a metade do total de casos, com destaque para pacientes vítimas de TCE, que foi o

diagnóstico primário onde mais se observou a PAVM;

Os microrganismos mais associados a PAVM identificados pelo aspirado endotraqueal foram a *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E.Coli* e *Staphylococcus aureus*, com taxas comparativamente semelhantes a outros estudos de perfil epidemiológico observados. No tocante a sensibilidade, os germes apresentaram sensibilidade restrita a antibioticoterapia, também semelhantes a outros trabalhos, mas que constituem um desafio para a CCIH, corpo médicos e demais profissionais de saúde envolvidos na assistência aos pacientes com essa complicação, visto que há crescente número de cepas resistentes aos antibióticos existentes.

Outras conclusões que se pode fazer do presente estudo são de que há a necessidade de incorporação de tecnologias para disponibilizar ferramentas diagnósticas mais sofisticadas e previstas nos principais protocolos diagnósticos, o que acrescentaria dados ao perfil epidemiológico e melhora a assistência ao doente. Além disso, é evidente a necessidade de adequação das normas de prevenção a PAVM, com adoção dos *bundles* de prevenção, que são práticas que comprovadamente evitam a PAVM.

A partir desse perfil epidemiológico, espera-se que esses indicadores possam ser utilizados na confecção de indicadores de saúde e qualidade na assistência ao paciente do CTI do HCTCO, além ajudar a traçar estratégias de prevenção e tratamento dessa condição tão grave e que afeta um número elevado de pessoas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harrison Internal Medicine, 18<sup>a</sup> edition, 2012, by The Mc-Graw-Hill Companies
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica – 2007. J BrasPneumol. 2007; 33(Suppl 1):1-30.
3. Diretrizes Brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2017.
4. ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Brasil, 2013. [OBJ]
5. Rodrigues PMA, Neto EC, Santos LRC, Knibel MF. Pneumonia associada à ventilação mecânica: epidemiologia e impacto na evolução clínica de pacientes em uma unidade de terapia intensiva. Jornal Brasileiro de Pneumologia. Brasil, 2009
6. Cecil Medicine 24<sup>a</sup> edition, Elsevier, 2014.

7. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica – 2007.
8. Dalmora CH; Deutschendorf C; Nagel F, et al. Definindo pneumonia associada à ventilação mecânica: um conceito em (des)construção Rev Bras Ter Intensiva. 25(2):81-86, 2013.
9. Mota EC; Oliveira SP; Silveira BRM, et al. Incidência da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. Medicina (Ribeirão Preto, Online.) 2017
10. National Healthcare Safety Network (NHSN) (do Center of Disease Control and Prevention (CDC))
11. Associação Brasileira de Medicina Intensiva. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica – 2013.
12. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L. Ventilator Associated Pneumonia: Evolving Definitions and Preventive Strategies. Respir Care, 2013
13. Loss SH, Oliveira RP, Maccari JG, Savi A, Boniatti MM, Hetzel MP, Dallegre DM Balzano PC, Oliveira ES, Höher JA, Torelly AP, Teixeira C. A realidade dos pacientes que necessitam de ventilação mecânica prolongada: um estudo multicêntrico. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. Brasil, 2015.
14. Dalmora CH, Deutschendorf C, Nagel F, Santos RP, Lisboa T. Definindo pneumonia associada à ventilação mecânica: um conceito em (des)construção. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. Brasil, 2013.
15. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. Intensive Care Med, 1994.
16. Figueiredo DA, Vianna RPT, Nascimento JA. Epidemiologia da Infecção Hospitalar em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Público Municipal de João Pessoa-PB. Revista de Ciências da Saúde, 2013.
17. Silva DV, Ximenes GC, Junior JMS, Ísola AM, Rezende E. Perfil epidemiológico e fatores de risco para mortalidade em pacientes idosos com disfunção respiratória. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. Brasil, 2009.
18. Silva DV, Ximenes GC, Junior JMS, Ísola AM, Rezende E. Perfil epidemiológico e fatores de risco para mortalidade em pacientes idosos com disfunção respiratória. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. Brasil, 2009.
19. Ding C, Zhang Y, Yang Z, Wang J, Jin A, Wang W, Chen R, Zhan S. Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. BMC Infectious Disease, 2017
20. Corrêa RA, Luna CM, Anjos JCFV, Barbosa EA, Rezende CJ, Rezende AP, Pereira FH, Rocha MOC. Cultura quantitativa de aspirado traqueal e lavado broncoalveolar no manejo de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica: um ensaio clínico randomizado. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2014.
21. Souza AS. Prevalência de pneumonia associada à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva [Dissertação]. Universidade Federal de Mato Grosso de Sul, Campo Grande, 2012.

# NOVAS DEFINIÇÕES DE SEPSE E SUA APLICABILIDADE

## NEW SEPSIS DEFINITIONS AND ITS APPLICABILITY

---

*Yasmin P. C. Serra<sup>1</sup>; Simone Rodrigues<sup>2</sup>*

---

Descritores: Sepsis; Escores de Disfunção Orgânica; Choque Séptico.  
Keywords: sepsis; Organ Dysfunction Scores; Septic Shock.

### RESUMO

**Introdução:** A sepsis é uma das principais causas de morte hospitalar tardia, sendo a principal geradora de custos no âmbito público e privado. Tendo isto em mente e somado ao reconhecimento de que as definições de sepsis estavam desatualizadas e imprecisas, um novo consenso foi lançado com novas definições e critérios diagnósticos. **Objetivos:** Realizar uma revisão sistemática comparando as novas definições de sepsis com a realidade de países como o Brasil, avaliando o benefício ou não da sua aplicabilidade no tratamento diagnóstico precoce da sepsis. **Métodos:** Foi necessária a revisão de literatura específica nas principais bases de dados da internet, para embasamento da discussão acerca das novas definições de sepsis. **Resultados:** A partir da pesquisa realizada percebeu-se que as novas definições de sepsis propõem um método diagnóstico com maior especificidade, contudo, às custas de menor sensibilidade, deixando de considerar uma parte importante de pacientes que merece atenção e tratamento. **Conclusões:** Apesar da mudança de nomenclatura e as novas definições de sepsis terem sido bem aceitas, o Instituto Latino Americano de Sepsis optou por não mudar os novos critérios diagnósticos para definir disfunção orgânica pois isto implicaria numa seleção de pacientes mais gravemente doentes, o que não seria interessante em um país cuja força tarefa é justamente aumentar a sensibilidade para a sepsis.

### ABSTRACT

**Introduction:** Sepsis is one of the main causes of late hospital death, being the main cost generator in the public and private spheres. With this in mind and

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO

<sup>2</sup> Docente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO

added to the recognition that the definitions of sepsis were out of date and inaccurate, a new consensus was launched as new definitions and diagnostic criteria. **Objectives:** To perform a systematic review comparing the new definitions of sepsis with the reality of countries such as Brazil, evaluating the benefit or not of its applicability in the early diagnosis of sepsis. **Methods:** It was necessary to review specific literature in the main databases of the internet, to support the discussion about the new definitions of sepsis. **Results:** From the research, it was noticed that the new definitions of sepsis propose a diagnostic method with greater specificity, however, at the expense of less sensitivity, failing to consider an important part of patients that deserves attention and treatment. **Conclusions:** Although the change in nomenclature and new definitions of sepsis were well accepted, the Latin American Sepsis Institute chose not to change the new diagnostic criteria to define organ dysfunction as this would imply a selection of more severely ill patients, which would not be interesting in a country whose task force is precisely to increase sensitivity to sepsis.

## INTRODUÇÃO

O termo sepsis origina-se do grego *sêpsis*, que significa putrefação. Descrito por Hipócrates como perigoso, odorífero comprometimento biológico que poderia ocorrer no organismo. De modo geral, pode ser definida como um conjunto de manifestações graves no organismo produzido por uma infecção. Esta resposta inflamatória pode acometer o funcionamento dos órgãos em geral, levando o paciente à morte por falência múltipla dos órgãos.<sup>1</sup>

A sepsis está presente em nossa história há anos e já causou profundo impacto na humanidade. Como exemplo, podemos citar a epidemia da peste negra no século XIV que exterminou um terço da população europeia em sua forma septicêmica.<sup>1</sup>

Apesar de um problema antigo e da evolução da ciência no reconhecimento de microrganismo e desenvolvimento de antibióticos, a sepsis continua a ser um problema atual, extremamente prevalente, com elevada mortalidade, morbidade e altos custos. Está em crescente aumento, especialmente em países em desenvolvimento onde a detecção precoce da infecção é prejudicada pela falta de recursos estruturais laboratoriais e profissionais. Uma realidade diferente do que ocorre nos países desenvolvidos, cuja prevalência vem diminuindo.<sup>2</sup>

Outros fatores também devem ser considerados no aumento da prevalência da sepse como, por exemplo, aumento da expectativa de vida da população idosa, dos pacientes imunossuprimidos e dos pacientes portadores de doença crônica, constituindo um contingente mais susceptível a complicações e desfechos desfavoráveis. Ademais, a resistência a microrganismos é um ponto que não pode ser ignorado.<sup>3</sup>

A sepse é a principal causa de morte em Unidades de Terapia Intensiva, correspondendo pela ocupação de 25% desses leitos no Brasil. Comparativamente à média mundial, que está em torno de 30-40%, a taxa de mortalidade devido a sepse chega a 65% em nosso país e, portanto, uma das principais causas de mortalidade hospitalar tardia, superando o infarto do miocárdio e o câncer.<sup>3</sup>

A doença gera importantes custos nos setores público e privado devido a utilização de equipamentos sofisticados, medicações de alto custo e alta demanda da equipe médica. Existem diversos estudos estimando os custos associados ao tratamento da sepse entre US\$26 a US\$38 mil nos Estados Unidos. No Brasil, uma avaliação estimou os custos em cerca de US\$,10 mil por paciente. Segundo o ILAS, em 2003 aconteceram 398.000 casos e 227.000 mortes por choque séptico no Brasil com destinação de cerca de R\$ 17,34 bilhões ao tratamento.<sup>4</sup>

Todavia, para diminuir o número de pessoas que morrem por sepse, bem como seu impacto social e financeiro, é preciso focar na prevenção e diagnóstico precoce, visto que, quanto mais tardiamente for detectada a infecção, menores as chances de sobrevivência e maiores os custos financeiros.

## **OBJETIVOS**

**Primário:** Revisar os critérios clínicos utilizados para identificar pacientes com infecção suspeita que estão sob o risco de sepse.

**Secundário:** Revisar a sua aplicabilidade em países com recursos limitados.

## **MÉTODOS**

Para o presente trabalho foi elaborado uma pesquisa e revisão bibliográfica sobre as novas definições de sepse publicadas em 2016. Como fonte de dados, foi realizado pesquisa nos mecanismos de busca online

ebscost, PubMed, Scielo e Lilacs. Para a atualização sobre o tema proposto, os seguintes termos foram aplicados nas bases de dados: "sepsis 3", "new definitions of sepsis", "Instituto Latino Americano de Sepse", "vantagens e desvantagens da nova definição". Para confecção deste trabalho, foram utilizados 10 artigos publicados entre 2009 a 2017, contudo, somente dois apresentaram metodologia adequada para análise de resultados. O primeiro artigo tomou por base dados eletrônicos de saúde desde janeiro de 2010 a dezembro de 2012 em hospitais do sudoeste da Pensilvânia onde foram identificados adultos ( $\geq 18$  anos) com infecção suspeita para comparar os critérios diagnósticos nos cenários de emergência, enfermarias e unidades de tratamento intensivo (UTI). O segundo artigo utilizou dados eletrônicos registrados pela Campanha de Sobrevivência à Sepse entre 2010 e 2012 de 218 hospitais em 18 países para avaliação dos critérios clínicos de choque séptico. Após a análise dos novos critérios, foi feita a busca por artigos brasileiros que avaliaram a aplicabilidade da mudança no contexto de países com recursos limitados, bem como as notas oficiais emitidas pelo Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS).<sup>5,6</sup>

## **MARCOS HISTÓRICOS**

A primeira conferência - "Consensus Conference", foi realizada em 1991. As definições foram desenvolvidas tomando base a já ultrapassada visão de que a sepse resulta de uma síndrome sistêmica de resposta inflamatória (SIRS) de um hospedeiro devido a uma infecção. Quando está sepse torna-se complicada por uma disfunção orgânica, era chamada de "sepse grave" que, por fim, poderia evoluir para choque séptico, cuja definição era "hipotensão induzida por sepse apesar da ressuscitação volêmica adequada".<sup>3</sup>

É considerado SIRS quando há alteração de 2 ou mais dos seguintes critérios: temperatura central  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$  ou temperatura axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; frequência cardíaca  $> 90\text{bpm}$ ; frequência respiratória  $> 20\text{ rpm}$  ou  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ; leucócitos totais  $> 12.000/\text{mm}^3$  ou  $< 4.000/\text{mm}^3$  ou presença de  $> 10\%$  de formas jovens (desvio à esquerda).<sup>3</sup>

Considera-se disfunção orgânica qualquer uma dessas alterações: hipotensão (PAS  $< 90\text{mmHg}$  ou PAM  $< 65\text{mmHg}$  ou queda de PA  $> 40\text{ mmHg}$ ); oligúria ( $\leq 0,5\text{mL/Kg/h}$ ) ou elevação da creatinina ( $> 2\text{mg/dL}$ ); relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  ou necessidade de  $\text{O}_2$  para manter  $\text{SpO}_2 > 90\%$ ; contagem de plaquetas  $<$

100.000/mm<sup>3</sup> ou redução de 50% no número de plaquetas em relação ao maior valor registrado nos últimos 3 dias; acidose metabólica inexplicável: déficit de bases  $\leq$  5,0mEq/L e lactato acima do valor de referência; rebaixamento do nível de consciência, agitação, *delirium*; aumento significativo de bilirrubinas ( $>2x$  o valor de referência).<sup>3</sup>

A segunda força tarefa foi realizada em 2001- "International Sepsis Definitions Conference". Neste momento, tentou-se abrir o leque de critérios diagnóstico para sepse utilizando parâmetros nunca antes relacionados. Contudo, devido a falta de apoio em evidências, as definições de sepse, choque séptico, e disfunção orgânica permaneceram as mesmas, sendo modificada somente em 2016 pela chamada SEPSE 3.<sup>5</sup>

### **Sepse 3**

Os avanços no entendimento patobiológico da sepse somado ao reconhecimento de que os elementos para sua definição estavam ultrapassados, imprecisos e confusos, motivou a European Society of Intensive Care Medicine e a Society of Critical Care Medicine a realizar a terceira conferência, que foi concluída em 2016. Sendo assim, 19 especialistas na área de cuidados críticos, doenças infecciosas, infecções cirúrgicas e pulmonares se reuniram para revisar os conceitos com base em revisões sistemáticas da literatura e análise de dados empíricos.<sup>5</sup>

A sepse foi melhor definida como " presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à infecção. O diagnóstico clínico da disfunção orgânica se baseia na variação de 2 ou mais pontos do escore SOFA, não sendo mais necessário, portanto, a presença de critérios da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica para o diagnóstico de sepse.<sup>6</sup>

O escore SOFA avalia: PaO<sup>2</sup>/FiO<sup>2</sup>, plaquetas, bilirrubina, pressão arterial média, Escala de Glogow, creatinina, diurese e não inclui o lactato como critério diagnóstico de disfunção orgânica.<sup>7</sup>

Já choque séptico, que nunca teve uma definição precisa nas conferências anteriores, hoje passa a ser definido como "um subgrupo de pacientes com sepse que apresentam acentuadas anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas associadas com o maior risco de morte do que a sepse isoladamente". O diagnóstico clínico deve contemplar a necessidade de

vasopressor para manter uma pressão arterial média acima de 65mmHg após a infusão adequada de fluídos, associada a nível sérico de lactato acima de 2mmol/L.<sup>7</sup>

Por fim, foi elaborado um escore simplificado denominado qSOFA que deve ser usado à beira do leito nos pacientes em emergências e enfermarias para diagnosticar sepse. O diagnóstico clínico é dado quando há uma variação em pelo menos 2 dos 3 critérios: rebaixamento do nível de consciência (glasgow  $\leq$  15), frequência respiratória  $\geq$ 22 irpm e pressão arterial sistólica  $\leq$ 100mmHg.<sup>6</sup>

## **RESULTADOS**

Um primeiro estudo realizado em 2016 pela Universidade de Pittsburgh Medical Center, avaliou 74.453 pacientes com infecção suspeita fora da UTI dos quais 6.347 (4%) morreram. Dentre os pacientes internados em UTI, dos 7.932 com infecção suspeita, 1.289 (16%) morreram. O valor preditivo para pacientes em UTI foi menor para o critério SIRS (AUROC = 0,64; 95% CI, 0,62-0,66) e qSOFA (AUROC= 0,74, 95% CI, 0,64-0,68) e foi melhor para o critério SOFA (AUROC = 0,81; 95% CI, 0,73-0,76; P<.001). Já entre os pacientes não internados na UTI, o critério qSOFA teve um valor preditivo melhor (AUROC =0,81; 95%CI, 0,80-0,82) quando comparado ao SOFA (AUROC = 0,79; 95% CI, 0,78-0,80; P<.001) e o critério SIRS (AUROC = 0,76; 95% CI,0,75-0,77; P<.001). Sendo assim, o critério SOFA seria utilizado em pacientes internados em UTI, enquanto que o qSOFA seria uma ferramenta à beira do leito para pacientes na emergência e enfermarias. Outro estudo realizado pela Kaiser Permanente Northern California com base em dados entre 2010 e 2012 evidenciou que o grupo de pacientes diagnosticados com choque séptico pela combinação dos dois critérios diagnósticos apresentava maior taxa de mortalidade (42,5%[95%CI, 41,2%-43,3%]) em comparação com outros grupos que tiveram diagnóstico com o nível de lactato >2mmol/L isoladamente ou em combinação com hipotensão ou necessidade de vasopressores.<sup>5,6</sup>

## **DISCUSSÃO**

As novas definições de sepse trouxeram mudanças importantes. Há vários pontos positivos que contribuiriam para o melhor entendimento desta síndrome e outros pontos a serem discutidos.<sup>8</sup>

Primeiramente, devemos ressaltar o fato de que o consenso amparou

seus dados na literatura e análise empírica, não apenas na opinião de especialistas, como havia ocorrido nas conferências anteriores. Contudo, não houve participação de representantes de países com recursos limitados, cujas solicitações sequer foram discutidas antes da finalização do consenso. Sabemos que a sepse se comporta de maneira diferente nesses dois cenários: países em desenvolvimento lutam pela maior sensibilidade para a doença, enquanto que os países desenvolvidos sofrem com o "over diagnosis" e "over treatment", tornando difícil a aplicabilidade desses critérios uma vez que os dados foram amparados em realidades distintas.<sup>8</sup>

Segundo, o conceito de sepse como uma disfunção orgânica secundária à uma resposta desregulada à infecção, transparece o melhor entendimento fisiopatológico de que tanto a inflamação quanto a imunossupressão fazem parte da resposta à infecção e não exclusivamente a resposta inflamatória.<sup>9</sup>

Do mesmo modo, a definição de choque séptico representa um avanço comparado ao consenso de 1992, cujo conceito era impreciso e inadequado. Definiu-se choque séptico como um subgrupo de pacientes com sepse que apresentam anormalidades celulares, circulatórias e metabólicas associadas com maior risco de morte do que a sepse isoladamente.<sup>9</sup>

Terceiro, a simplificação na nomenclatura para "sepse" apenas, alerta para o fato de que toda sepse é grave, refletindo a importância e urgência desse quadro.<sup>10</sup>

Quarto, não há mais a exigência de critérios de SIRS para diagnóstico de sepse. Ocorre que, 1 a cada 8 pacientes com sepse não desenvolverão critérios para SIRS e cerca de 47% dos pacientes internados desenvolverão critérios para SIRS sem, no entanto, serem diagnosticados com sepse, confirmando a falta de especificidade e sensibilidade desses critérios. Apesar disso, o SIRS permanece como importante instrumento de triagem e identificação de pacientes com infecção e, potencialmente, sob risco de apresentar sepse ou choque séptico.<sup>11</sup>

Quinto, os estudos para validar a capacidade preditiva de resultar em óbito foram realizados entre um escore de disfunção orgânica (SOFA) com um escore de resposta inflamatória (SIRS). Trata-se de uma análise estatística controversa, visto que, o melhor desempenho para esse desfecho será, claramente, daquele parâmetro que envolva a disfunção orgânica.<sup>12</sup>

Ademais, além de exigir uma pontuação  $\geq 2$  no escore SOFA, não inclui

em seus critérios o lactato, importante marcador de hipoperfusão. Isto limita os critérios de disfunção orgânica e seleciona uma população mais gravemente comprometida, o que não é interessante em um país onde as taxas de mortalidade por sepse são inaceitáveis, afinal, a pedra fundamental para redução dessas taxas é justamente a detecção e tratamento precoce da sepse.

13

Sexto, o escore qSOFA foi cientificamente validado para identificar pacientes com alto risco de óbito ou permanência maior que 3 dias na UTI, contudo, diferentemente do que foi proposto pelo novo consenso, este escore não deve ser usado para diagnosticar sepse, pelo mesmo viés exposto acima. Apesar disso, ele foi bem recebido por valorizar outros parâmetros que não eram avaliados anteriormente e por servir de alerta de gravidade em pacientes já diagnosticados. <sup>13</sup>

Sétimo, o diagnóstico para choque séptico, além de necessitar de vasopressor para manter a pressão arterial média acima de 65mmHg após infusão adequada de fluídos, exige o aumento de lactato para fechar o diagnóstico. Embora a presença de ambos aumente o risco de óbito, entende-se que elas são variáveis independentes deste risco. E, mais uma vez, haverá uma seleção de pacientes mais gravemente comprometidos, e aqueles potencialmente em choque séptico, serão tratados apenas como sépticos.<sup>14</sup>

Assim, o Instituto Latino Americano de Sepse alinhou sua decisão junto a Campanha de Sobrevivência à Sepse que decidiram por aceitar a mudança na nomenclatura e definição, contudo, não mudaram seus critérios diagnóstico de disfunção orgânica. <sup>15</sup>

## **CONCLUSÃO**

A sepse é uma síndrome extremamente prevalente, com elevada morbidade e mortalidade e altos custos. Seu reconhecimento precoce e tratamento adequado são fatores primordiais para a mudança deste cenário. Sendo assim, entende-se que a mudança de nomenclatura para infecção sem disfunção, sepse e choque séptico, bem como suas novas definições foram positivas e contribuirão para uma maior sensibilidade e entendimento desta doença. Contudo, a mudança nos critérios diagnósticos não foi bem recebida pelo risco de redução da sensibilidade de pacientes com sepse, indo contra os interesses de países com poucos recursos onde as campanhas visam

justamente aumentar a percepção deste problema.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viana, Renata; Machado, Flávia; de Souza, Juliana. Sepsis – um problema de saúde pública. 2ª edição. São Paulo. 2017.
2. Epidemiologia das infecções graves nas unidades de terapia intensiva latino-americanas. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):261-263.
3. Sepsis em adultos nas unidades de terapia intensiva: características clínicas. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2016;61:3-7.
4. Instituto Latino Americano de Sepsis. O que é sepsis. Disponível em: <http://www.ilas.org.br/o-que-e-sepsis.php>. (dez 2017).
5. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-778.
6. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al; Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710.
8. Chegando a um consenso: vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016. 28(4):361-365.
9. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-74.
10. Instituto Latino Americano da Sepsis. (online). Campanha Sobrevivendo a Sepsis: dados brasileiros. Disponível em: <http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/relatorio-nacional/relatorio-nacional-final.pdf> (dez 2017).
11. Instituto Latino-Americano de Sepsis, Associação de Medicina Intensiva Brasileira -AMIB. (online). 13 de setembro Dia Mundial da Sepsis. Disponível em: <http://www.diamundialdasepsis.com.br/informacoes.html> (dez 2017).
12. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA*. 2016; 315(8): 801–810.
13. Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care*. 2016;20(1):210.
14. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43(3):567- 573.
15. Instituto Latino Americano de Sepsis. Protocolo de tratamento (online). Disponível em (<http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/protocolo-de-tratamento.pdf>).

# ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DA DPOC: UMA REVISÃO DE LITERATURA

## CLINICAL AND THERAPEUTICS ASPECTS OF COPD: A LITERATURE REVIEW

---

*Jaxwell Portes<sup>1</sup>; Paulo Cesar de Oliveira<sup>2</sup>*

---

Descritores: “DPOC”; “pneumopatias”; “terapêutica”; e “epidemiologia”.  
Keywords: “COPD”; “lung diseases”; “therapeutics”; and “epidemiology”.

### RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença respiratória que tem como característica significativa a obstrução crônica e progressiva do fluxo aéreo. Está associada a uma inflamação anormal dos pulmões causadas pela inalação de gases ou partículas nocivas, que pode se tornar irreversível, apesar de possuir tratamento e medidas preventivas. Este estudo tem como problema de pesquisa: quais são os atuais aspectos clínicos e terapêuticos relacionadas à DPOC? **Objetivo:** descrever os atuais aspectos clínicos e terapêuticos relacionada à DPOC, com destaque para as principais mudanças sobre seu manejo clínico nos últimos anos. **Justificativa:** segundo a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Considerando a população que foi e pode ser acometida, os possíveis causadores de inflamação do trato respiratório e as complicações extrapulmonares que o DPOC pode desencadear, torna-se relevante o tema quando se trata de saúde e mortalidade públicas. **Métodos:** pesquisa de natureza descritiva realizada por meio de revisão bibliográfica sistematizada nas bases Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e em uma busca livre de textos completos publicadas no período de 2014 a 2018. **Resultados:** totalizaram 07 (sete) artigos ao longo do período estudado, onde a maioria foi publicado no Jornal Brasileiro de Pneumologia. **Conclusão:** em suma, apesar de a DPOC ser uma doença pulmonar, não acomete somente os

---

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. jaxwellportes@hotmail.com

<sup>2</sup> Professor Titular do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO; Mestre em Pneumologia pela UFF.

pulmões, a espirografia é o primeiro teste funcional realizado para o diagnóstico da doença e seu manejo não farmacológico, da mesma forma que o farmacológico, se apresenta insatisfatório atualmente. O avanço nos tratamentos e as intervenções voltadas à prevenção são cada vez mais reconhecidas e devem ser implantadas no ambiente hospitalar e atenção básica para que haja a promoção efetiva da saúde da população.

## **ABSTRACT**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a respiratory disease that has a significant characteristic of chronic and progressive airflow obstruction. It is associated with an abnormal inflammation of the lungs caused by the inhalation of harmful gases or particles, which may become irreversible, despite having treatment and preventive measures. This study has as a research problem: what are the atual clinical and therapeutics aspects CPOD related? **Objective:** to describe the atual clinical and therapeutics aspects CPOD related, highlighting the main changes in its clinical management in recent years. **Justification:** according to the World Health Organization, COPD is the fourth leading cause of death after myocardial infarction, cancer and cerebrovascular disease. **Methods:** the research of a descriptive nature carried out by means of bibliographical review systematized in the bases Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) and in a free full-text search published from 2014 to 2017. **Results:** there were 07 (seven) articles throughout the study period, where most were published in the Brazilian Journal of Pneumology. **Conclusion:** in short, although COPD is a lung disease, it does not only affect the lungs, spirometry is the first functional test performed for the diagnosis of the disease and its non-pharmacological management, in the same way as the pharmacological one, is currently unsatisfactory. The advances in treatments and interventions aimed at prevention are increasingly recognized and should be implemented in the hospital environment and basic care for the effective promotion of the health of the population.

## **INTRODUÇÃO**

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença respiratória que tem como característica significativa a obstrução crônica e progressiva do

fluxo aéreo. Está associada a uma inflamação anormal dos pulmões causadas pela inalação de gases ou partículas nocivas, que pode se tornar irreversível, apesar de possuir tratamento e medidas preventivas.<sup>1</sup>

Contrariando antigos conceitos, que consideravam somente os tipos bronquíticos (com conceitos baseados em dados clínicos) e enfisematoso (definição fundamentada em achados radiológicos), sabe-se hoje, que a doença é bem mais complexa. Diversos estudos e pesquisas confirmam essa complexidade quando é possível identificar os diferentes padrões de comportamento evolutivo entre os portadores da DPOC.<sup>2</sup>

Portanto, à luz dos conhecimentos atuais, a DPOC trata-se de uma doença sistêmica, com importante envolvimento de células inflamatórias e marcadores que podem ser monitorizados. Interpretando melhor os sintomas e sinais clínicos, dosagens laboratoriais, parâmetros funcionais e a avaliação da resposta ao tratamento, é possível subcategorizar os pacientes em diferentes fenótipos. A complexidade da doença é tão grande que abriga manifestações extrapulmonares, tais como desnutrição proteica, redução de massa corporal, atrofia muscular, resistência insulínica, depressão, ansiedade, policitemia ou anemia, trombofilia, disfunção sexual, refluxo gastroesofágico e osteoporose.<sup>2</sup>

A DPOC ainda pode se manifestar em períodos estáveis e instáveis, os quais chamam de DPOC exacerbada. O impacto das exacerbações é significativo e tanto os sintomas quanto a função pulmonar do paciente podem levar várias semanas para retornar aos valores basais, o que afeta a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes.<sup>1</sup>

O diagnóstico da DPOC se baseia em elementos obtidos da história clínica, do exame físico e dos exames complementares. Os principais sintomas que os pacientes apresentam são: dispnéia ao esforço, sibilos e tosse diária ou intermitente geralmente produtiva.<sup>3</sup>

Com o agravamento da doença e o aparecimento significativo dos sintomas, ocorre redução da qualidade de vida progredindo juntamente com o agravamento da doença. A dificuldade de realizar atividades de vida diárias pode ser não reconhecida como uma consequência da DPOC, então o paciente pode acreditar que isso seja devido à idade ou a outro fator, dificultando o diagnóstico da doença pelo médico.<sup>4</sup>

Na avaliação diagnóstica complementar inicial faz necessário identificar

comorbidades, avaliar o estado nutricional, verificar sintomas psiquiátricos (especialmente depressão) e estabelecer o perfil de risco cardiovascular, frequentemente elevado nos pacientes com DPOC. Os exames que são importantes para a elucidação da doença envolvem a radiografia simples de tórax em projeção pósterio anterior e perfil, espirometria, pletismografia, ergoespirometria, hemograma, oximetria de pulso, eletrocardiograma em repouso, ecocardiografia e dosagem de alfa-1 antitripsina.<sup>5</sup> Os testes de função pulmonar são fundamentais para o diagnóstico, mas também, configuram ferramentas significativas para o acompanhamento dos pacientes portadores de DPOC.<sup>6</sup>

O tratamento não medicamentoso da DPOC consiste na cessação do tabagismo, reabilitação pulmonar, fisioterapia respiratória e intervenção cirúrgica. A base do tratamento medicamentoso são os broncodilatadores (via inalatória) os quais proporcionam alívio sintomático. Entretanto se faz necessário desenvolvimento de novos medicamentos que suprimam o processo inflamatório e previnam a progressão da doença, como a utilização de antagonistas dos mediadores da inflamação, antioxidantes, antiinflamatórios, inibidores de proteases e reparadores de alvéolos.<sup>7,8</sup>

Considerando a responsabilidade médica em diagnosticar doenças, indicar tratamentos e prescrever remédios, torna-se necessária a constante atualização de seus conhecimentos, a fim de obter bases sólidas para uma prática segura e de qualidade no atendimento ao cliente. Mediante ao exposto tem-se como problema de pesquisa: quais são os atuais aspectos clínicos e terapêuticos relacionados à DPOC.

## **OBJETIVO**

Descrever os atuais aspectos clínicos e terapêuticos relacionados à doença pulmonar obstrutiva crônica, com destaque para as principais mudanças sobre seu manejo clínico nos últimos anos.

## **JUSTIFICATIVA**

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Entre as principais causas de morte, é a única que está aumentando, prevendo-se que se torne a terceira em 2020, devido ao aumento

do tabagismo nos países em desenvolvimento e ao envelhecimento da população.<sup>5</sup> Nos últimos dez anos, a DPOC foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde (SUS) em maiores de 40 anos, com cerca de 200.000 hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais.<sup>9</sup>

Considerando a população que foi e pode ser acometida, os possíveis causadores de inflamação do trato respiratório e as complicações extrapulmonares que o DPOC pode desencadear, torna-se relevante o tema quando se trata de saúde e mortalidade públicas.<sup>1</sup>

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial, além do encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, conciliam para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, sendo resultados possíveis de serem obtidos na Atenção Básica.<sup>5</sup>

Este trabalho remete a necessidade de estudos recentes que reforcem os aspectos clínicos relacionados ao DPOC e seu manejo. Nesse contexto permeia a ação dos profissionais de saúde, pois com sua assistência e busca ativa de atualizações, têm maior possibilidade na construção e edificação de conhecimentos na área científica.

## **MÉTODOS**

A pesquisa de natureza descritiva foi realizada através de revisão bibliográfica sistematizada e baseada em obras secundárias que abordam o tema em questão, publicadas no período de 2014 a 2018. A coleta do material para a pesquisa foi realizada no período de fevereiro e março de 2018.

O levantamento foi realizado em ambiente virtual na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) nas bases: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e em uma busca livre de textos completos. Foram incluídos nos resultados textos localizados com os seguintes descritores: “DPOC”; “pneumopatias”; “terapêutica” e “epidemiologia”. Estes termos foram utilizados de forma conjunta e isolados. As obras idênticas, repetidas em bases diferentes, foram eliminadas, considerou-se seu primeiro registro.

Foram selecionados para este estudo somente artigos que, na leitura demonstrassem semelhanças, com os aspectos relacionados ao DPOC, utilizando como fonte, periódicos da área da saúde publicados no Brasil, que

estavam disponíveis nos locais selecionados para a coleta, descritos na tabela 1.

As obras coletadas foram armazenadas e analisadas conforme a relação entre o conteúdo, título, resumo, e se atendiam ao objeto do presente estudo, tendo em vista que o objeto de pesquisa foram os atuais aspectos clínicos do DPOC. Os trabalhos que não se apresentavam em texto completo, no intervalo de tempo estudado ou não demonstrasse relação com DPOC e contribuição para o estudo, foram excluídos.

Ao utilizar o descritor “DPOC” foram encontrados 157 artigos, os quais 6 se adequavam aos parâmetros estabelecidos, foram descartados 151 artigos, por não caracterizarem os sujeitos estudados de acordo com objetivo deste. Em busca livre de textos completos atendendo aos critérios científicos na internet, foi selecionado 1 artigo em concordância com o tema abordado.

Além do material encontrado na BVS foram utilizados na pesquisa livros e periódicos da área de saúde, os quais funcionaram como alicerce conceitual para o estudo. Para isso, foi realizada busca de livros recentes na biblioteca física de universidade privada, onde pode-se estabelecer fidedignidade ao conteúdo abordado. Depois das etapas descritas acima, foram construídos nos resultados itens que abordam sobre a os artigos, seus autores, ano de publicação, objetivo, tipo de pesquisa, os principais achados e a conclusão.

A distribuição dos artigos no período delimitado pode ser analisada conforme destacado na tabela 1 onde se observou que o Jornal Brasileiro de Pneumologia teve mais publicações sobre o tema no intervalo de tempo estudado, totalizaram, portanto, 07 (sete) artigos ao longo do período estudado.

PERIÓDICOS	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Arq Ciênc Saúde UNIPAR	0	0	0	1	0	1
J Bras Pneumol	1	0	2	1	0	4
Rev Ciênc Farm Básica Apl	1	0	0	0	0	1
Rev Pulmão RJ	0	1	0	0	0	1
Total	2	1	2	2	0	7

Tabela 1: Distribuição dos artigos de acordo com os periódicos selecionados em ambiente da BVS e busca livre de textos completos no período de 2014 a 2018.

## RESULTADOS

Autor; Ano; País.	Objetivo da Pesquisa	Método Tamanho da amostra	Principais achados	Conclusão do artigo
-------------------	----------------------	---------------------------------	--------------------	------------------------

		<b>Tipo de estudo</b>		
Azevedo KRS, 2015, Brasil.	Descrever os testes funcionais mais usados na prática clínica e as evidências científicas recentes sobre a melhor forma de interpretá-los.	Revisão da literatura sobre a avaliação da resposta broncodilatadora.	Os principais achados relacionados aos testes funcionais, foram descritos a espirometria como teste funcional amplamente utilizado, a alteração no volume estático, a hiperinsuflação dinâmica, a medida de resistência das vias aéreas, os testes de exercícios e de caminhada de 6 minutos, a ergoespirometria e a dosagem de óxido nítrico	A prova broncodilatadora é importante ferramenta para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes portadores de doenças obstrutivas crônicas. A espirometria com a PBD é um método bastante útil e acessível.
Berton DC, Santos AH, Bohn Jr I, Lima RQ, Breda V, Teixeira PJZ, 2016, Brasil.	Comparar um $\beta_2$ -agonista de longa duração administrado uma vez por dia (indacaterol 150 $\mu$ g) a um anticolinérgico de longa duração administrado uma vez por dia (tiotrópio 5 $\mu$ g) quanto a seus efeitos na resistência ao exercício (limite de tolerância, Tlim) em pacientes com DPOC moderada.	Estudo piloto randomizado cruzado e simples cego com 20 pacientes (média de idade: $60,9 \pm 10,0$ anos; média do VEF1: $69 \pm 7\%$ do previsto). Parâmetros espirométricos, pontuação no Transition Dyspnea Index, Tlim e dispneia aos esforços foram comparados após três semanas de cada tratamento (com uma semana de intervalo entre os tratamentos).	Dezenove pacientes completaram o estudo — um foi excluído por causa de exacerbação da DPOC. Em comparação com os valores basais, o Tlim melhorou significativamente com tiotrópio (aumentando de $396 \pm 319$ s para $493 \pm 347$ s; $p = 0,010$ ), mas não com indacaterol (aumentando de $393 \pm 246$ para $401 \pm 254$ s; $p = 0,678$ ). Não houve diferença entre os tratamentos quanto à melhora na pontuação na escala de dispneia de Borg e na insuflação pulmonar no “isotempo” e no pico do exercício. Também não houve diferenças significativas entre os tratamentos quanto à pontuação no Transition Dyspnea Index ( $1,5 \pm 2,1$ vs. $0,9 \pm 2,3$ ; $p = 0,39$ ).	Em pacientes com DPOC moderada, o tiotrópio tende a melhorar o Tlim em comparação com o indacaterol. Não houve diferenças significativas entre os tratamentos quanto a seus efeitos na insuflação pulmonar, na dispneia durante o exercício e na dispneia na vida diária.

<p>Junkes-Cunha M, Mayer AF, Reis C, Yohannes AM, Maurici R, 2016, Brasil.</p>	<p>Traduzir para a língua portuguesa e fazer a adaptação cultural do questionário <i>The Manchester Respiratory Activities of Daily Living</i> (MRADL) para uso no Brasil.</p>	<p>A versão em língua inglesa do MRADL foi traduzida por duas pesquisadoras da área da saúde com fluência na língua inglesa. Uma versão de consenso foi obtida por outras duas pesquisadoras e uma médica pneumologista. O processo de desdobramento cognitivo consistiu em testar a compreensão, a clareza e a aceitabilidade do questionário traduzido na população alvo, aplicando-o em dez indivíduos com DPOC. Com base nos resultados, foi realizada a formulação da versão brasileira do MRADL após sua aprovação pelo comitê e um dos autores do questionário original.</p>	<p>Poucos itens foram questionados pelo autor da escala original, e algumas modificações relacionadas aos domínios mobilidade e higiene pessoal foram realizadas. Foram observadas diferenças culturais quanto ao domínio atividades domésticas, em especial o item “Consegue lavar a roupa e estendê-la para secar?” devido a condições socioeconômicas e climáticas. O item “cuida do seu jardim?” foi questionado pelos participantes que moravam em apartamentos, sendo modificado para “cuida do seu jardim ou plantas em seu apartamento?”.</p>	<p>A versão final do MRADL, traduzido e adaptado para uso no Brasil, mostrou ser de fácil compreensão e aplicação.</p>
<p>Giacomelli IL, Steidle LJM, Moreira FF, Meyer IV, Souza RG, Pincelli MP, 2014, Brasil.</p>	<p>Verificar a adequação às recentes diretrizes no que se refere ao tratamento de manutenção em pacientes com DPOC antes de sua hospitalização e identificar possíveis variáveis associadas à inadequação do tratamento.</p>	<p>Estudo transversal, observacional e analítico, que incluiu 50 portadores de DPOC, internados em dois hospitais na cidade de Florianópolis (SC). Aplicou-se um questionário sobre parâmetros relacionados ao tratamento de manutenção da DPOC. Avaliou-se o manejo não farmacológico e a adequação do tratamento</p>	<p>Na maioria dos pacientes, a DPOC foi classificada como grave ou muito grave. Em relação ao manejo não farmacológico, 33% eram tabagistas, apenas 32% foram orientados a receber vacinação antiinfluenza, 28% receberam vacina antipneumocócica, e somente 6,5% dos pacientes nas categorias GOLD B, C e D realizaram reabilitação respiratória. O</p>	<p>Não foram seguidas satisfatoriamente várias recomendações do manejo não farmacológico. Segundo o GOLD, a elevada inadequação do tratamento de manutenção foi principalmente devida ao subtratamento. No Brasil, mesmo nos casos mais graves, a otimização do tratamento da DPOC para se obter benefícios mais evidentes continua a ser um desafio.</p>

		farmacológico à terapia preconizada pelo Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 e pelo Caderno de Atenção Básica (CAB) do Ministério da Saúde do Brasil sobre doenças respiratórias crônicas.	tratamento farmacológico foi inadequado em 50% e 74% da amostra, respectivamente, em relação às recomendações do GOLD e do CAB. Baseado nas recomendações do GOLD, 38% eram subtratados.	
Lottermann PC, Souza CA, Liz CM, 2017, Brasil.	Verificar os efeitos de diferentes programas de exercício físico sobre a saúde física, mental e qualidade de vida de indivíduos com DPOC por meio de uma revisão sistemática da literatura.	As bases de dados utilizadas para a seleção dos artigos foram <i>Scielo</i> , <i>Medline</i> e <i>Lilacs</i> , e os termos utilizados para busca foram: exercício físico (physical exercise) e DPOC (COPD). Dois examinadores analisaram a qualidade e evidência dos artigos por meio da escala PEDro. Após triagem inicial, sessenta e dois artigos foram selecionados, sendo que destes, treze preencheram os critérios de inclusão no estudo.	Os efeitos benéficos de diferentes programas de exercícios físicos sobre a saúde de pessoas com DPOC foram verificados no presente estudo. Estes incluem a redução dos sintomas e do risco de mortalidade, melhora na qualidade de vida relacionada à saúde e na saúde mental e aumento da capacidade funcional e da força muscular.	Ressalta-se a importância de associar ao tratamento convencional do DPOC, um programa regular de exercício físico que desenvolva os componentes da aptidão física relacionada à saúde, tais como: capacidade aeróbia, força e resistência muscular, flexibilidade e composição corporal.
Posada WA, Monks JF, Castro MS, 2014, Brasil.	Avaliar a relação da educação de pacientes com a melhora de desfechos clínicos e qualidade de vida.	Foi realizada revisão nas bases <i>Pubmed</i> , <i>Scielo</i> e <i>Cochrane</i> de artigos publicados até o ano de 2012. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: <i>copd</i> , <i>patient education</i> , <i>adherence</i> e <i>quality of life</i> . Foram encontrados 4098	As deficiências observadas na execução das técnicas inalatórias geram dificuldades no controle da doença, resultando em hospitalizações e gastos ao sistema de saúde. Programas educacionais de autocuidado que orientam o paciente quanto à doença, como técnicas inalatórias e os	A educação de pacientes sobre o tratamento da DPOC e a utilização adequada de medicamentos está relacionada a melhores desfechos clínicos e de qualidade de vida.

		artigos e selecionados 22.	riscos do tabagismo, possuem efeito positivo sobre a qualidade de vida e adesão ao tratamento. O efeito da educação de pacientes reduz a quantidade de medicamentos dispensados e a relação custo benefício foi favorável em comparação com os gastos diretos e indiretos gerados pela doença.	
Rocha FR, Brüggemann AKV, Francisco DS, Medeiros CS, Rosal D, Paulin E, 2017, Brasil.	Avaliar a relação da mobilidade diafragmática com a função pulmonar, força muscular respiratória, dispneia e atividade física de vida diária (AFVD) em pacientes com DPOC.	Foram avaliados 25 pacientes com diagnóstico de DPOC, classificados de acordo com critérios da <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> , e 25 indivíduos saudáveis. Todos foram submetidos às seguintes avaliações: mensuração antropométrica, espirometria, força muscular respiratória, mobilidade diafragmática (por radiografia), AFVD e percepção de dispneia.	No grupo DPOC, houve correlações da mobilidade diafragmática com variáveis de função pulmonar, força muscular inspiratória e percepção de dispneia. Não houve correlações da mobilidade diafragmática com força muscular expiratória e AFVD.	A mobilidade diafragmática parece estar associada tanto com a obstrução das vias aéreas quanto com a hiperinsuflação pulmonar em pacientes com DPOC, assim como com a capacidade ventilatória e percepção de dispneia, mas não com AFVD.

Quadro 1: Publicações selecionadas para discussão, captadas na BVS no período de 2014 a 2018.

## DISCUSSÃO

Apesar de a DPOC ser uma doença pulmonar, não acomete somente os pulmões. À medida que a doença vai progredindo, poderá ocorrer impacto no sistema cardiovascular, no sistema musculoesquelético, e ainda nos aspectos psicossociais.<sup>10</sup>

Essa doença é prevenível e tratável, apresentando diversas manifestações sistêmicas como a disfunção muscular esquelética relacionada à

diminuição da capacidade de exercício que, associada à dispneia, tende a causar limitações na realização de atividades de vida diária (AVD).<sup>11</sup>

Além da redução da função pulmonar, há frequentes exacerbações e comorbidades que acarretam prejuízos físicos, psicológicos e sociais, comprometendo a funcionalidade e a qualidade de vida. Indivíduos com DPOC de moderado a grave se encontram, na maioria das vezes, bastante limitados quanto a sua independência.<sup>10</sup>

A espirografia é o primeiro teste funcional realizado e o mais importante na rotina da maioria dos portadores de DPOC. Além desse, a avaliação da resposta broncodilatadora ajuda na definição diagnóstica das doenças obstrutivas, principalmente quando realizada antes do início do tratamento regular. Outros testes, como a medida dos volumes estáticos e da resistência pulmonar, assim como o teste da caminhada de 6 minutos, podem ajudar na avaliação.<sup>12</sup>

Poucas são as ferramentas validadas para avaliar a limitação das AVD em pacientes com DPOC. Os instrumentos disponíveis têm pouca aplicabilidade para pacientes gravemente limitados ou são pouco sensíveis a mudanças após intervenções, como a reabilitação pulmonar, a exemplo o teste de caminhada de seis minutos.<sup>11</sup>

A hiperinsuflação pulmonar é uma das principais alterações no paciente com DPOC. Em decorrência das mudanças estruturais, ocorre uma remodelação do diafragma, que tende a se retificar e, conseqüentemente, restringe sua excursão. Essas alterações justificam as diferenças na função pulmonar entre pacientes com DPOC e indivíduos saudáveis.<sup>13</sup>

Indivíduos com DPOC possuem risco de mortalidade por doença cardiovascular. Esse fenômeno pode estar relacionado à pré-disposição genética comum entre aterosclerose e enfisema, pois ambas são doenças inflamatórias sistêmicas. Pela mesma justificativa, algumas comorbidades, como doenças cardiovasculares e diabetes são comuns entre indivíduos com DPOC.<sup>10</sup>

Há diferentes fatores que predizem o prognóstico em indivíduos com DPOC, tais como índice de massa magra, frequência de hospitalizações por exacerbações agudas e classificação de sintomas. O *The Manchester Respiratory Activities of Daily Living* (MRADL) se mostrou instrumento útil na avaliação da incapacidade física como um fator preditor de mortalidade em

indivíduos idosos com DPOC, o que sugere maiores benefícios desse instrumento na prática clínica.<sup>11</sup>

O tratamento farmacológico é realizado com corticosteróides e broncodilatadores, conforme estágio da doença, sendo que o índice de adesão à farmacoterapia é de cerca de 50%.<sup>14</sup> Os broncodilatadores resultam em melhorias em longo prazo de desfechos clínicos (sintomas, capacidade de exercício e limitação do fluxo aéreo), além de serem atualmente considerados a base do tratamento da DPOC. De acordo com diretrizes atuais, deve-se prescrever um broncodilatador de curta duração para todos os pacientes sintomáticos com DPOC para que seja usado conforme necessário. Um broncodilatador de longa duração deve ser adicionado e usado regularmente se os sintomas não forem adequadamente controlados com o uso do broncodilatador de curta duração ou se houver maior risco de desfechos ruins, tais como exacerbações frequentes e doença mais grave.<sup>15</sup>

O indacaterol 300 µg é um medicamento que resulta em melhora significativa na tolerância ao exercício, na hiperinsuflação pulmonar em repouso e durante o exercício em pacientes com DPOC de moderada a grave. Entretanto, uma dose mais baixa de indacaterol (150 µg) em um subgrupo de pacientes com doença menos grave não aumentou a tolerância ao exercício em comparação com os valores basais. Por outro lado, tem-se o tiotrópio 5 µg como alternativa farmacológica, que melhora significativamente a tolerância ao exercício em comparação com os valores basais.<sup>15</sup>

No Brasil 34% dos médicos generalistas não utilizam protocolos clínicos para o manejo da DPOC. Nota-se que o tratamento farmacológico tem sua implementação inadequado em 50-74% dos pacientes quando se considerou o GOLD 2011, com um predomínio de subtratamento.<sup>16</sup> O baixo índice de adesão está associado a três fatores: (1) relacionados ao tratamento, como a dificuldade no uso de dispositivos inalatórios e polifarmácia; (2) sociais, como a possibilidade de acesso à farmacoterapia e a relação entre médico-paciente; (3) individuais, como comorbidades, crenças pessoais e perfil psicológico.<sup>14</sup>

Tais fatores contribuem para diminuir a adesão à terapêutica medicamentosa refletindo em menor controle dos sintomas, piora do quadro clínico e impacto negativo sobre qualidade de vida. Entre os eventos que impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes estão as frequentes

exacerbações da doença, limitação para a realização de atividades cotidianas, necessidade de afastamento do trabalho e mortalidade prematura.<sup>14</sup>

O manejo não farmacológico da DPOC, de mesma forma que o farmacológico, se apresenta insatisfatório, demonstrado pela proporção significativa de pacientes tabagistas ativos, pelo reduzido uso da vacinação antipneumocócica e pela falta de utilização de reabilitação pulmonar.<sup>16</sup>

Ao contrário do senso comum, a prática supervisionada de exercício físico em qualquer estágio da doença é altamente recomendada, e a reabilitação pulmonar tem por objetivo otimizar a performance física, social, qualidade de vida e a autonomia de indivíduos com DPOC. Quando comparado com outros tipos de tratamentos, como broncodilatadores ou teofilina oral, um programa regular de exercício físico aeróbico e/ou resistido está mais associado às melhorias na capacidade funcional e qualidade de vida de pessoas com DPOC.<sup>10</sup>

Os efeitos da prática supervisionada de exercício físico incluem redução dos sintomas respiratórios e do risco de mortalidade, melhora significativa na qualidade de vida relacionada à saúde e da saúde mental, e aumento da capacidade funcional e da força muscular.<sup>10</sup> Se configura como alternativa importante uma vez que a maioria dos pacientes com DPOC gasta mais tempo do seu dia sentado e deitado do que caminhando ou em pé quando comparado com indivíduos idosos saudáveis sedentários, diminuindo as AVD do indivíduo.<sup>13</sup>

Além do tratamento farmacológico e não farmacológico, a comunicação efetiva entre o médico e o paciente no momento da prescrição é fundamental para otimizar sua adesão, pois assegura a informação completa ao paciente, desde aspectos práticos de administração até razões sobre o motivo do uso do medicamento.<sup>14</sup>

Portanto, a educação é um fator crucial para o cuidado e tratamento de doenças crônicas, pois prepara o paciente para o manejo da mesma. A educação em DPOC tem como principais objetivos: promover a participação ativa do indivíduo na sua saúde; ajudar o paciente e familiares a lidarem com a doença e suas consequências; facilitar a compreensão de alterações físicas e psicológicas decorrentes da condição patológica, incentivando a adesão ao tratamento. A educação deve ser voltada para as necessidades individuais dos pacientes, de maneira simples e prática, devendo ser apropriada para a capacidade cognitiva dos mesmos.<sup>14</sup>

## **CONCLUSÃO**

O estudo propôs a descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos do DPOC.

Nos métodos de pesquisa percebeu-se que a maior parte dos estudos foram localizados no Jornal Brasileiro de Pneumologia.

Mediante a pesquisa surgem as seguintes conclusões: a DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo e têm impacto econômico, humano e social significativos; quando a doença não é tratada ou até mesmo diagnosticada, o paciente passa a ter menor qualidade de vida e maior dificuldade em executar tarefas simples do cotidiano; tanto o indacaterol quanto o tiotrópio são medicamentos que resultam em melhora significativa da hiperinsuflação pulmonar e da dispneia causada pelo exercício; a adesão do tratamento é complexa e influenciada por fatores relacionados ao paciente, como idade, sexo, comorbidades, e por fatores em concordância com o processo terapêutico, como o uso de diversos medicamentos, o tipo de dispositivo inalatório, a frequência de doses e qualidade de comunicação entre profissionais e pacientes; de forma isolada a educação em saúde não causa melhora na função pulmonar, mas desempenha papel fundamental para o manejo da doença; muitas recomendações do tratamento não farmacológico preconizados por protocolos não são seguidos, nesse aspecto, é importante educação continuada dos médicos assistencialistas e da equipe de saúde; a implementação de mais programas de cessação do tabagismo, maior número de centros de reabilitação pulmonar e disponibilidade de medicações para o tratamento da DPOC são fatores necessários para a diminuição da mortalidade da mesma; além disso, a incorporação de exercícios físicos ao tratamento convencional também torna-se relevante visto a dificuldade de otimização do tratamento da doença.

A complexidade do paciente com DPOC apresenta-se como um desafio aos profissionais que atuam nessa área. O avanço nos tratamentos e as intervenções voltadas à prevenção são cada vez mais reconhecidas e devem ser implantadas no ambiente hospitalar e atenção básica para que haja a promoção efetiva da saúde da população.

## REFERÊNCIAS

1. Marchiori RC, Susin CF, Lago LD, Felice CD, Silva DB, Severo MD. Diagnóstico da DPOC exacerbada na emergência. Rev AMRIGS. 2010; 54(2):214-23.
2. Oliveira PC. Apresentações Clínicas da DPOC. Rev Pulmão RJ. 2013; 22(2):15-8.
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2001.
4. Lundgren FLC. Acompanhamento Ambulatorial da DPOC. Rev Pulmão RJ. 2013; 22(2):55-9.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Portaria nº 609, 6 de junho de 2013(\*). Legislação Federal e maginália.
6. Azevedo KRS. Avaliação Funcional Pulmonar na DPOC. Rev Pulmão RJ. 2013; 22(2):24-9.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Copyright. 2018. Disponível em: <http://goldcopd.org/gold-reports/>
8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC. J Bras Pneumol. 2004; 30(5):37-8.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Descreve o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Consulta pública nº 4 de 16 de maio de 2012. Legislação Federal e maginália.
10. Lottermann PC, Souza CA, Liz CM. Programas de exercício físico para pessoas com DPOC: uma revisão sistemática. Arq Ciênc Saúde UNIPAR. 2017; 21(1):65-75.
11. Junkes-Cunha M, Mayer AF, Reis C, Yohannes AM, Maurici R. *The Manchester Respiratory Activities of Daily Living questionnaire* para o uso em pacientes com DPOC: tradução e adaptação cultural para a língua portuguesa falada no Brasil. J Bras Pneumol. 2016; 42(1):15-21.
12. Azevedo KRS. Teste de broncodilatação: a incorporação de novos parâmetros na sua avaliação. Rev Pulmão RJ. 2015; 24(1):8-13.
13. Rocha FR, Brüggemann AKV, Francisco DS, Medeiros CS, Rosal D, Paulin E. Relação da mobilidade diafragmática com função pulmonar, força muscular respiratória, dispneia e atividade física de vida diária em pacientes com DPOC. J Bras Pneumol. 2017; 43(1):32-7.
14. Posada WA, Monks JF, Castro MS. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: uma revisão sobre os efeitos da educação permanente. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2014; 35(4):533-8.
15. Berton DC, Santos AH, Bohn Jr I, Lima RQ, Breda V, Teixeira PJZ. Efeitos do indacaterol versus tiotrópio na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada: estudo cruzado randomizado piloto. J Bras Pneumol. 2016; 42(5):367-73.
16. Giacomelli IL, Steidle LJM, Moreira FF, Meyer IV, Souza RG, Pincelli MP. Pacientes portadores de DPOC hospitalizados: análise do tratamento prévio. J Bras Pneumol. 2014; 40(3):229-37.

# COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA EM GESTANTES: SUA IMPORTÂNCIA NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO

*Pap smear in pregnant women: the importance in the prevention of the cervical cancer*

---

*Thaís Figueiredo de Souza<sup>1</sup>; Denise L. M. Monteiro<sup>2</sup>*

---

Descritores: Exame Colpocitológico; Teste de Papanicolaou; Gravidez; Pré-natal; Neoplasias do Colo do Útero; Programas de Rastreamento.

Keywords: Papanicolaou Test; Pregnancy; Prenatal care; Uterine Cervical Neoplasms; Mass Screening.

## RESUMO

**Introdução:** O exame colpocitológico possibilita o diagnóstico de lesões precursoras e do câncer do colo uterino, o que aumenta as chances de cura, diminui os gastos com tratamentos e proporciona melhor qualidade de vida.

**Objetivo:** Mostrar a importância da realização da colpocitologia oncótica durante o pré-natal. **Métodos:** Estudo transversal com aplicação de questionário no Hospital das Clínicas de Teresópolis às puérperas, de julho a setembro de 2017, com coleta de dados sobre realização do exame colpocitológico no pré-natal. Todas as participantes receberam o termo de consentimento livre e esclarecido e o assinaram. Os dados foram descritos por meio de proporções, médias, desvios-padrão, medianas e os respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados. A magnitude das associações foi avaliada pelo cálculo de medidas de associações (razão de chances) e respectivos IC de 95%. O processo de entrada e análise estatística dos dados foi realizado pelo Programa EPI-INFO 3.5.2. **Resultados:** Entre as 100 puérperas estudadas, 87% referiram seis ou mais consultas pré-natais (média=5,8±2,4). A colpocitologia não foi colhida há pelo menos três anos em 32% e nenhuma deste grupo, colheu o exame na gravidez. Apenas 29% realizou o exame durante a gestação. Das que realizaram o preventivo no pré-natal, 62,1% tiveram suas consultas no ambulatório da UNIFESO. O exame foi colhido por médicos em 65,5%.

---

1. Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. 2. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas - UERJ. Professor Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Coordenadora de Pesquisas do Núcleo Perinatal HUPE-UERJ.

Corrimento durante a gestação foi relatado por 58,6%. Somente 14% soube responder qual a finalidade do exame. **Conclusão:** O diagnóstico oportunístico de lesões precursoras do CA do colo uterino é desperdiçado, na maioria das vezes, durante a gravidez.

**Descritores:** Exame Colpocitológico; Teste de Papanicolaou; Gravidez; Pré-natal; Neoplasias do Colo do Útero; Programas de Rastreamento.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The Papanicolaou smear makes possible the diagnosis of precursor lesions and cervical cancer, which increases the chances of cure, reduces expenses with treatments and provides a better quality of life. **Objective:** Show the importance of being submitted to oncotic colpocytology during prenatal care. **Methods:** Cross-sectional study with questionnaire application at the “Hospital das Clínicas de Teresópolis” at puerperal period, from July to September, 2017, with data collection on colpocytological examination in prenatal care. All participants received the free and informed consent form and signed it. The data were described by proportions, means, standard deviations, medians and the respective 95% confidence intervals were estimated. The magnitude of the associations was evaluated by the calculation of association measures (odds ratio) and respective CIs of 95%. The process of data entry and analysis was performed by EPI-INFO 3.5.2. **Results:** Among the 100 women studied, 87% reported six or more prenatal consultations (mean =  $5.8 \pm 2.4$ ). Colpocytology was not collected for at least three years in 32% and none of this group, collected the examination during pregnancy. Only 29% underwent the examination during gestation. Of those who performed the pre-natal preventive, 62.1% had their consultations at the UNIFESO outpatient clinic. The exam was collected by physicians in 65.5%. Gout during pregnancy was reported by 58.6%. Only 14% knew how to answer what the exam is for. **Conclusion:** The opportunistic diagnosis of precursor lesions of cervical cancer is wasted most often during pregnancy.

**Medical Subject Headings:** Papanicolaou Test; Pregnancy; Prenatal care; Uterine Cervical Neoplasms; Mass Screening.

## **INTRODUÇÃO**

O método de citologia esfoliativa criado por George Nicholas

Papanicolaou possibilita o diagnóstico de lesões precursoras e do câncer do colo uterino, o que resulta em importante declínio na taxa de mortalidade por esta doença.

A classificação dessas alterações surgiu em 1941 e evoluiu durante esses 76 anos, até a nomenclatura de Bethesda, que foi atualizada e deu origem a Classificação Citológica Brasileira, usada hoje.<sup>1</sup>

O exame citológico é conhecido também por citopatológico, citologia cervicovaginal, esfregaço de Papanicolaou, teste de Papanicolaou ou “preventivo”.

Segundo a OMS, seria possível reduzir em até 90% os novos casos de câncer do colo uterino se fosse possível realizar o exame de rastreio em, no mínimo, 80% da população feminina dentro da faixa etária, além de realizar o acompanhamento e tratamento das pacientes com exames alterados<sup>2</sup>. Um resultado de redução de até 80% dessa incidência foi obtido em países desenvolvidos com boa cobertura do rastreio<sup>3</sup>.

A persistência da infecção pelo HPV (*Human Papillomavirus*), que infecta o epitélio junto à zona de transformação do colo do útero, é o principal fator para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, mas sozinha não é suficiente para a progressão do câncer.<sup>4</sup>

As lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) apresentam mínimas chances de resultarem em um carcinoma invasor, enquanto as lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) têm maiores chances, sendo chamadas de lesões precursoras.<sup>5</sup>

Visto que o câncer de colo do útero, segundo o INCA, é o terceiro tumor mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil, com estimativa de 16.340 novos casos em 2016<sup>6</sup>, é de extrema importância identificar o déficit em sua principal oportunidade de rastreio para que futuramente se possa ampliar seu diagnóstico.

Por sua grande prevalência, é preconizado que seja realizado anualmente o exame Papanicolaou como prevenção em mulheres de 25 a 64 anos, desde que já tenham vida sexual ativa, e a cada três anos após dois exames anuais normais consecutivos.<sup>7</sup>

Levando em conta que, no Brasil, não temos um rastreamento bem definido para o câncer de colo de útero, o diagnóstico de uma lesão precursora

é esmagadoramente oportunístico, quando a mulher comparece à unidade de saúde por outros motivos.<sup>8,9</sup> Na rotina do pré-natal, segundo o Ministério da saúde, está inclusa a colpocitologia oncótica<sup>10</sup>, desde que não tenha sido realizada no período de um ano ou nos últimos três anos na presença de dois exames consecutivos normais, o que faz com que essa seja a maior oportunidade de rastreamento. Nos Estados Unidos, por exemplo, se o Papanicolaou for realizado em cada mulher grávida, encontraremos cerca de 80.000 a 320.000 resultados alterados, o que corresponde de 2% a 7% do total.<sup>11,12</sup>

O fato de mulheres grávidas apresentarem três vezes mais chances de diagnóstico precoce, se comparadas aos controles<sup>9</sup>, por maior procura ao atendimento médico e maior periodicidade dos exames vaginais, só ratifica que o pré-natal é o principal momento de um diagnóstico oportunístico.<sup>13</sup>

## **OBJETIVO**

Objetivo geral: avaliar a frequência da realização da colpocitologia oncótica durante o pré-natal, realizando assim o rastreamento oportunístico de lesões precursoras do câncer de colo uterino em gestantes.

Objetivos secundários: analisar o perfil das puérperas estudadas (que realizaram ou não o exame preventivo), o déficit no diagnóstico das lesões precursoras do câncer de colo do útero e avaliar o conhecimento dessas pacientes quanto ao exame.

## **MÉTODO**

Trata-se de um estudo transversal feito a partir de questionário anônimo (Anexo I) aplicado no Hospital das Clínicas de Teresópolis, às puérperas internadas na maternidade no período de julho a agosto de 2017 que aceitem participar da pesquisa, assinando o TCLE (Anexo II). O tamanho amostral necessário para estimar a prevalência de alterações em colpocitologias foi calculado considerando a hipótese de prevalência entre 2 a 7% de citopatologias alteradas durante a gravidez.<sup>11,12</sup> A amostra necessária foi calculada em 101 pacientes, com nível de confiança de 95% e poder do estudo de 80%. Os dados foram descritos através de proporções, médias, desvios-padrão, medianas e os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% foram estimados. A magnitude das associações foi avaliada pelo cálculo de medidas de associações (razão de chances) e respectivos IC de 95%. O processo de entrada e análise estatística

dos dados foi realizado pelo Programa Computacional EPI-INFO 3.5.2.

O projeto foi conduzido dentro dos padrões exigidos pela declaração de Helsinki e pela Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012. Este projeto foi inscrito na plataforma Brasil para ser submetido ao Comitê de Ética em pesquisa do UNIFESO e foi aprovado (CAAE 68838017.1.0000.5247). Não há conflito de interesse dos autores.

## RESULTADOS

Foram entrevistadas 104 puérperas, das quais 3,8% (4) não fizeram pré-natal, sendo excluídas da análise. A população de estudo foi constituída por 100 puérperas que haviam realizado pelo menos uma consulta pré-natal. A tabela 1 mostra as características sociodemográficas das puérperas.

Tabela 1. Características sociodemográficas das puérperas.

Variável estudada		Freq	%	IC 95%
Idade (média: 25,6±6,5)	15 a 18	15/100	15,0	8,9-23,0
	19 a 24	36/100	36,0	27,0-45,7
	25 a 43	49/100	49,0	39,3-58,7
Escolaridade	Fundamental incompleto	25/100	25	16,9-34,7
	Fundamental completo	2/100	2	0,2-7,0
	Médio incompleto	31/100	31	22,1-41,0
	Médio completo	39/100	39	29,4-49,3
	Superior	3/100	3	0,6-8,5
Cidade	Teresópolis	93/100	100	86,1-97,1
	Guapimirim	5/100	5	1,6-11,3
	Rio de Janeiro	1/100	1	0,0-5,4
	Sapucaia	1/100	1	0,0-5,4
Cor	Branca	32/100	32	23,0-42,1
	Não branca	68/100	68	57,9-77,0
Estado Civil	Casada	27/100	27,0	18,6-36,8
	Solteira	68/100	68,0	57,9-77,0
	Divorciada	4/100	4,0	1,1-9,9
	Viúva	1/100	1,0	0,0-5,4
Área rural ou urbana?	Rural	36/100	36,0	26,6-46,2
	Urbana	64/100	64,0	53,8-73,4
Estuda?	Sim	11/100	11,0	5,9-18,3
	Não	89/100	89,0	81,2-94,3

Trabalha?	Sim	33/100	33,0	23,9-43,1
	Não	67/100	67,0	56,9-76,1

Freq.: frequência; N° número total de entrevistados

A idade das gestantes variou de 15 a 43 anos, com média de  $25,6 \pm 6,5$  anos. As entrevistadas apresentavam grau de escolaridade fundamental em 27% (25% incompleto e 2% completo), médio em 70% (sendo 31% incompleto) e superior em 3%. Somente 33% das puérperas trabalhavam no momento da pesquisa e 11% relataram estar estudando. A maioria (93%) era moradora de Teresópolis, sendo 66,7% da área urbana. A cor das pacientes não foi associada ao fato de colher o exame durante a gravidez ( $p=0,41$ ). A sexarca ocorreu em média aos  $16 \pm 2,3$  anos.

A tabela 2 mostra o ano do último exame preventivo realizado pelas puérperas e evidencia que 68% fez o exame entre 2015 e 2017. Observa-se que 8% não foi submetida ao exame há mais de cinco anos e 16% nunca o realizou.

Tabela 2. Ano do último preventivo realizado pela puérpera

Ano	2006	2007	2008	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Nunca
Freq	3	2	1	1	1	2	6	21	23	24	16
Intervalo	2015 a 2017			2013 a 2014			2008 a 2012			Mais de 10 anos	
%	68%			8%			3%			5%	

Verificou-se que 87% apresentaram seis ou mais consultas pré-natais, com mediana de nove consultas. Delas, 58% começaram a frequentar o pré-natal no primeiro trimestre da gestação, enquanto 31% no segundo e 11% no terceiro trimestre.

Somente 29% das gestantes realizaram o preventivo durante a gestação e menos da metade retornou para buscar o resultado. Somente três pacientes relataram algum tipo de alteração no exame, mas nenhuma soube informar de fato qual foi a alteração encontrada nem que tratamento foi necessário, embora tenham referido que o exame foi colhido por profissional médico em 65,5%. Importante ressaltar que 32% relataram não realizar colpocitologia há pelo menos três anos e nenhuma deste grupo, colheu o exame na gravidez. Das 36 pacientes que realizaram seu pré-natal no ambulatório UNIFESO, 5 (13,8%) não tiveram seu exame colhido mesmo diante da necessidade do mesmo (não

realização nos últimos três anos), enquanto que nos postos de saúde da família esse número subiu para 41,8% e na rede particular 33,3%.

Somente 44,8% relatam ter tido acesso ao resultado do exame: 61,5% delas no ambulatório da UNIFESO, 30,7% nos postos de saúde da família e 7,7% na rede particular de atendimento. Somente três pacientes relataram ter tido algum tipo de alteração, mas nenhuma soube informar de fato qual era ou qual tratamento foi necessário.

Do total de pacientes entrevistadas, 40% acredita que a colpocitologia oncótica serve para detectar HIV/AIDS, 30% que diagnostica somente inflamações, 66% que previne CA de colo do útero, enquanto 58% acreditam na detecção e tratamento das lesões precursoras do CA de colo, mas somente 14% sabe que a última opção é a real finalidade do exame.

A escolaridade da paciente não mostrou associação com a realização do exame durante a gestação ( $p= 0,68$ ;  $OR= 0,81$ ;  $IC95\% 0,28-2,18$ ), com o fato do exame não estar em dia ( $p= 0,75$ ;  $OR= 1,15$ ;  $IC95\% 0,43-2,97$ ) nem com o conhecimento da paciente sobre o exame ( $p= 0,54$ ;  $OR= 1,32$ ;  $IC95\% 0,53-3,38$ ).

Não houve diferença significativa entre o tipo de profissional de saúde que colheu o preventivo e o conhecimento da paciente sobre o exame ( $p= 0,36$ ;  $OR= 0,48$ ;  $IC95\% 0,08-2,49$ ). Ter feito o exame no pré-natal não teve influência no conhecimento da paciente sobre o mesmo ( $p= 0,79$ ;  $OR= 1,03$ ;  $IC95\% 0,42-2,54$ ).

Morar na área rural mostrou associação com a não coleta do exame durante a gestação, mesmo diante da necessidade ( $p= 0,03$ ;  $OR= 0,38$ ;  $IC95\% 0,15-0,93$ ).

A maioria (84%) realizou o exame colpocitológico ao menos uma vez na vida, sendo 16% há mais de três anos e 5% delas há mais de 10 anos.

Neste estudo, 49% das puérperas apresentavam 25 anos ou mais, faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde para a realização do exame colpocitológico. Nesse grupo, 71,4% estava com o exame em dia e cinco pacientes nunca fizeram o exame. Entre as puérperas de 15 a 18 anos, 73,3% já tinham realizado o exame, assim como 63,8% daquelas entre 19 e 24 anos (tabela 3).

Tabela 3. Idade das puérperas x realização do exame colpocitológico

Exame colpocitológico	15 a 18 anos	19 a 24 anos	25 anos ou mais
SIM	73,3%	63,8%	71,4%
NÃO	26,7%	36,2%	28,6%

## DISCUSSÃO

O rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo uterino ainda é a forma mais eficaz de evitar a progressão para a doença maligna. É simples de ser realizado e de baixo custo, porém a falta de conhecimento da população em geral e a deficiência das ferramentas para conscientização e educação, além de inadequado preparo das equipes de saúde atrapalham o acesso do público ao rastreamento oportunístico.

Grande maioria (87%) das pacientes estudadas teve seis ou mais consultas pré-natais, como recomendado pelo Ministério da Saúde.<sup>14</sup>

A cor das pacientes não foi associada ao fato de colher o exame durante a gravidez ( $p=0,41$ ), resultado semelhante às demais pesquisas brasileiras que também não encontraram diferença entre brancas e não brancas.<sup>15-17</sup>

A maioria das entrevistadas apresentava escolaridade de nível médio, o que pode ter influenciado no fato de quase 83% delas já terem realizado o exame, concordando com diversos estudos que apoiam a ligação entre menor escolaridade e menor chance de realização do exame de colpocitologia oncológica.<sup>18</sup> Um estudo feito no Sul do Brasil também interliga o desenvolvimento do câncer de colo uterino com o nível de escolaridade da paciente.<sup>19</sup> Apesar disso, 12 pacientes com escolaridade de nível médio (17%) nunca foi submetida ao exame.

O maior índice de pacientes da zona rural com exame atrasado nos mostra que as atuais ferramentas de conscientização não são suficientes para levar o conhecimento sobre o exame para áreas mais carentes, além de mostrar a carência dessa população no que se refere à saúde.

Do total entrevistado, 84% realizou o exame colpocitológico ao menos uma vez na vida, resultado compatível com demais pesquisas, como 85% encontrados em São José do Mipibu<sup>20</sup> e 82,4% em São Luiz do Maranhão<sup>21</sup>. Das entrevistadas, 68% realizou o preventivo nos últimos três anos, como o recomendado, resultado semelhante aos encontrados por Moutinho em 2017<sup>22</sup> e por Fernandes *et al* em 2009<sup>20</sup>, assim como 68,9% em Pelotas em 2006<sup>23</sup>. O

mesmo resultado foi descrito por Szwarcwald na Pesquisa Mundial em Saúde (66%) em 2003, que avaliou o Brasil como um todo.<sup>24</sup> Melhores resultados foram obtidos em Roraima (85,7%)<sup>25</sup>, Feira de Santana/Bahia (87,4)<sup>26</sup>, Fortaleza/Ceará (97,2%)<sup>27</sup>, Florianópolis /Santa Catarina (93%)<sup>28</sup> e Maringá/Paraná (87,7%)<sup>29</sup>.

Levando em conta somente pacientes com 25 anos ou mais (faixa etária indicada para início da realização do exame), 71,4% estavam com o exame em dia (realizado na gestação ou antes da mesma), o que fica abaixo da meta de 80% estabelecida pela Organização Mundial da Saúde como necessária para diminuir a mortalidade por esse câncer. Por outro lado, 4% das pacientes nessa faixa etária nunca colheu o exame, o que demonstra falha em colocar em prática a recomendação do Ministério da Saúde.

Se comparado ao grupo de pacientes com 25 anos ou mais, o grupo de pacientes com menos de 25 anos teve menores chances de rastreamento, pois somente 64,7% foram submetidas ao exame colpocitológico nos últimos três anos, talvez por ser uma faixa etária não preconizada pelo Ministério da Saúde. Pesquisas feitas em São Paulo e no Acre retificam isso mostrando a menor frequência de realização do exame nas pacientes mais jovens.<sup>30,31</sup>

Somente 29% realizou o preventivo durante a gestação. A totalidade de pacientes que nunca teve colhido seu exame (16% da amostra), teve acompanhamento pré-natal, sendo 75% dessas com seis consultas ou mais, tendo assim um pré-natal teoricamente satisfatório, mas sem seguir a recomendação. Nenhuma das pacientes com exame colpocitológico atrasado, o realizou durante o pré-natal. Talvez esses sejam os resultados mais importantes de nossa pesquisa, pois indicam que a principal oportunidade para rastreamento foi perdida.

Uma pesquisa realizada em Teresópolis no ano de 1998 mostrou que 25,3% da amostra de 304 puérperas nunca realizou o exame colpocitológico e que somente 17,6% das que haviam feito pelo menos uma vez na vida, o fizeram durante a gestação. Esses dados confirmam a oportunidade perdida constatada em nossa pesquisa e mostram discreta evolução no rastreamento durante quase 20 anos.<sup>32</sup>

O maior risco de aquisição do HPV é logo após a sexarca<sup>33</sup>, que no nosso estudo ocorreu em média aos 16±2,3 anos. Esse dado por si só já mostra o elevado risco antes dos 25 anos no grupo estudado.<sup>34</sup>

Menos da metade das pacientes desse estudo tiveram acesso ao resultado do exame. Estudo feito em uma unidade de atenção básica à saúde em Fortaleza mostrou que das 322 pacientes que realizaram o exame, 249 retornaram na consulta agendada para buscar o resultado do exame em até 65 dias<sup>35</sup>, o que equivale a 77,3%, número muito superior ao encontrado na nossa pesquisa. Um dos fatores observados no ambulatório do UNIFESO para essa discrepância tão grande foi a demora para disponibilização do resultado, que chega até a 90 dias, período que muitas vezes excedia o fim do acompanhamento pré-natal.

De nada adianta um programa de rastreamento oportunístico se não há seguimento, tanto na esfera pública quanto particular. Além de perder a oportunidade de um possível diagnóstico, é desperdiçado todo o investimento financeiro empregado ao rastreamento.<sup>36</sup>

Um dos pontos mais observados como determinante na não realização do exame foi o desconhecimento da paciente sobre a finalidade do mesmo. Delas, 40% acreditam que a colpocitologia oncótica serve para detectar HIV/AIDS, 30% que diagnostica somente inflamações, 66% que previne câncer (CA) de colo do útero, enquanto 58% acreditam na detecção e tratamento das lesões precursoras do CA de colo, mas somente 14% sabem que a real finalidade do exame é essa última. Resultado semelhante foi encontrado por estudo feito em unidade básica de saúde em 2008 e em outros estudos.<sup>17,22,26,37</sup> Prova desse desconhecimento das pacientes, mesmo após a realização do exame, é a não associação do fato de realizar o exame no pré-natal ao conhecimento da paciente sobre o mesmo ( $p= 0,79$ ), o que mostra que apesar de realizar o pré-natal e ter feito o exame colpocitológico, não foi bem orientada e continua desinformada.

Talvez isso explique o maior índice de realização do exame e retorno para resultado no ambulatório do UNIFESO, pois pertence a um hospital escola, onde constantemente há a presença de acadêmicos de Medicina que tem como parte de suas atividades, explicar às pacientes todos os procedimentos e sua importância.

Diferente da grande maioria dos estudos citados acima, em nossa pesquisa a única variável estudada que influenciou o rastreamento oportunístico foi a área de moradia. Melhorar as ferramentas que levam informação a áreas mais

carentes e melhorar a capacitação das equipes de saúde se fazem necessárias para que esse cenário seja alterado, além de campanhas que alcancem a grande massa populacional.

Algumas limitações presentes nesse estudo incluem a impossibilidade da coleta de dados na ala particular do hospital, o que deixou muitas puérperas provenientes do acompanhamento pré-natal particular e de convênios fora do estudo. Além disso, como em todos os estudos transversais, há o viés de informação, pois a paciente pode não se recordar da realização do colpocitológico ou sobre o resultado do mesmo, o que talvez alterasse nossos resultados, já que a veracidade das respostas não foi confirmada em registros do pré-natal.

## **CONCLUSÃO**

O número de pacientes submetidas ao exame colpocitológico ficou abaixo do recomendado pela Organização Mundial da Saúde para diminuir a mortalidade. Evidenciou-se oportunidades que não poderiam ser perdidas, pela não realização do exame em pacientes com mais de 25 anos que terminaram o pré-natal sem nunca ter realizado um exame colpocitológico.

O desperdício do rastreio e diagnóstico oportunístico pela colpocitologia oncótica durante consultas de pré-natal na cidade de Teresópolis é evidente, independentemente do serviço utilizado, o que pode significar gastos futuros com tratamentos que poderiam ser evitados.

Grande parte das variáveis não mostrou associação com a não realização deste rastreio, mostrando que é um problema universal dos serviços na cidade. O principal motivo encontrado para tal é a falta de conhecimento da população em geral, no que diz respeito à medicina preventiva da mulher, além de falta de conscientização e protocolos nos serviços.

## **REFERÊNCIAS**

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. 3. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2.ed. Geneva: WHO, 2002.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer Control. Knowledge into action. WHO guide for efective pogrammes. Switzerland: WHO, 2007. Disponível em: <[www.who.int/cancer/modules/Prevention%20Module.pdf](http://www.who.int/cancer/modules/Prevention%20Module.pdf)>. Acesso em: 15Mai2017

4. Olesen SC, Butterworth P, Jacomb P, Tait RJ. Personal factors influence use of cervical cancer screening services: epidemiological survey and linked administrative data address the limitations of previous research. *BMC Health Serv Res* 2012; 12:34.
5. Demay, R. M. *The Pap Test*. Chicago: ASCP Press, [2005]. p. 12-89.
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp> . Acesso em: 01Mai2017
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.
8. Instituto nacional de câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Monitoramento das ações de controle dos cânceres do colo do útero e de mama. Informativo Detecção Precoce, Rio de Janeiro, ano 4, n. 1, jan./abr. 2013. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo\\_detecca\\_precoce\\_1\\_2013\\_4.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo_detecca_precoce_1_2013_4.pdf)>. Acesso em: 20Abr2017.
9. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(4):611-30.
10. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília, 2012a. 318 p. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos\\_atencao\\_basica\\_32\\_pre\\_natal.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_pre_natal.pdf)>. Acesso em: 03Mai2017
11. Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, et al. Cervical cytology during pregnancy—comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. *Fukushima J Med Sci* 2002; 48:27-37.
12. Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(1):3-9
13. Nygard M, Daltveit AK, Thoresen SO, Nygard JF. Effect of an antepartum Pap smear on the coverage of a cervical cancer screening programme: a population-based prospective study. *BMC Health Services Research* 2007; 7:10-8.
14. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico. Brasília, 2005a. 158 p. Disponível em: <[bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pre-natal\\_puerperio\\_atencao\\_humanizada.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pre-natal_puerperio_atencao_humanizada.pdf)>. Acesso em: 09Out2017.
15. Gasperin SI, Boing AF, Kupek E. Cobertura e fatores associados à realização do exame de detecção do câncer do colo de útero em área urbana no Sul do Brasil: estudo de base populacional. *Cad Saúde Pública* 2011; 27:1312-22.
16. Amorin VMSL, Barros MBA, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22:2329-38.
17. Ribeiro L, Bastos RR, Vieira MT, Ribeiro LC, Teixeira MTB, Leite ICG. Rastreamento oportunístico versus perdas de oportunidade: não realização do exame de Papanicolaou entre mulheres que frequentaram o pré-natal. *Caderno*

- de Saúde Pública, v. 32, n. 6, p. e00001415, 2016. Disponível em: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2016000605003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000605003&lng=en&nrm=iso) . Acesso em: 10 nov. 2017
18. Lima-Costa MF. Influência da idade e da escolaridade no uso de serviços preventivos de saúde: Inquérito de Saúde da Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2004 Dez [citado 2017 Nov 10] ; 13(4): 209-215. Disponível em: [http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742004000400003&lng=pt](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742004000400003&lng=pt). <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742004000400003>.
19. Quadros CA, Victora CG, da Costa JS. Coverage and focus of a cervical cancer prevention program in southern Brazil. *Rev Panam Salud Pública* 2004; 16:223-32.
20. Fernandes JV, Rodrigues SHL, Costa YGAS, Silva LCM, Brito AML, Azevedo JWV et al. Conhecimentos, atitudes e prática do exame de Papanicolaou por mulheres, Nordeste do Brasil. *Ver. Saúde Pública, São Paulo* 2009; 43(5):851-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102009005000055>. Acesso em 09 nov. 2017
21. De Oliveira MMHN, Silva AAM, Brito LMO, Coimbra LC. Cobertura e fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou em São Luis, Maranhão. *Bras. Epidemiol* 2006; 9(3): 325-37.
22. Moutinho AF. Prevalência e fatores associados à não realização do exame papanicolaou em mulheres brasileiras. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017
23. Hackenhaar AA, Cesar JA, Domingues MR. Exame citopatológico de colo uterino em mulheres com idade entre 20 e 59 anos em Pelotas, RS: prevalência, foco e fatores associados à sua não realização. *Rev Bras Epidemiol*, São Paulo 2006; 9(1): 103-11.
24. Szwarcwald CL, Viacava F, Vasconcellos MTL, Leal MC, Azevedo LOQ, Queiroz RSB, et al. Pesquisa Mundial de Saúde 2003: o Brasil tem números. *RADIS* 2004; 23: 14-33.
25. Navarro C, Fonseca AJ, Sibajev A, Souza CIA, Araújo DS, Teles DAF et al. Cervical cancer screening coverage in a high-incidence region. *Ver. Saúde Pública, São Paulo* 2015; 49: 17.
26. Andrade MS, Almeida MMG, Araújo TMS, Kioma OB. Fatores associados a não adesão ao Papanicolau entre mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família em Feira de Santana, Bahia, 2010. *Epidemiol Serv Saúde* 2014; 23:111-20
27. Falcão GB, Ibiapina FLP, Feitosa HN, Feitosa TS, Lacerda PD, Braga JU, et al. Fatores associados à realização de citologia para prevenção de câncer do colo uterino em uma comunidade urbana de baixa renda. *Cad Saúde Colet (Rio J.)* 2014; 22: 165-72.
28. Gasperin SI, Boing AF, Kupek E. Cobertura e fatores associados à realização do exame de detecção do câncer do colo de útero em área urbana no Sul do Brasil: estudo de base populacional. *Cad Saúde Pública* 2011; 27:1312-22
29. Murata IMH, Gabrielloni MC, Schirmer J. Cobertura do Papanicolaou em mulheres de 25 a 59 anos de Maringá – PR, Brasil. *Ver. Bras. Cancerol* 2012; 58: 409-15.

30. Ozawa C, Marcopito LF. Papanicolaou smear screening: coverage in two home surveys applied in the city of São Paulo in 1987 and 2001-2002. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011; 33:238-45.
31. Borges MFSO, Dotto LMG, Koifman RJ, Cunha MA, Muniz PT. Prevalência do exame preventivo de câncer do colo do útero em Rio Branco, Acre, Brasil, e fatores associados à não-realização do exame. *Cad Saúde Pública* 2012; 28:1156-66.
32. Santos SR, Cunha AJL, Gamba CM, Machado FG, Leal JMMF, Moreira NLM. Avaliação da assistência à saúde da mulher e da criança em localidade urbana da região Sudeste do Brasil. *Rev Saude Publica*. 2000; 34(3):266-271.
33. Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2009; 953-64.
34. Roteli-Martins CM, Longatto FA, Hammes LS, Derchain SFM, Naud P, Matos JC *et al* . Association between age at first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection: results of a Brazilian screening program. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007; 29(11): 580-7.
35. Vasconcelos CTM, Pinheiro AKB, Nicolau AIO, Lima TM, Barbosa DFF. Comparison among the efficacy of interventions for the return rate to receive the pap test report: randomized controlled clinical trial. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2017;25:e2857
36. Vasconcelos CTM, Cunha DFF, Pinheiro AKB, Sawada NO. Factors related to failure to attend the consultation to receive the results of the Pap smear test. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2014; 22(3):401-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1845.2948>.
37. Vasconcelos CTM, Pinheiro AKB, Castelo ARP, Costa LQ, Oliveira RG. Conhecimento, atitude e prática relacionada ao exame colpocitológico entre usuárias de uma unidade básica de saúde. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 19(1), 97-105. <https://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692011000100014>.