XXXVII Jornada Científica do Internato Médico

Anais

ISBN: 978-65-87357-14-0

unifeso

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

ANAIS

XXXVII JORNADA CIENTÍFICA DO INTERNATO MÉDICO

Teresópolis – RJ

2021

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – FESO

CONSELHO DIRETOR

Antônio Luiz da Silva Laginestra
Presidente

Jorge Farah
Vice-Presidente

Luiz Fernando da Silva
Secretário

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

Luis Eduardo Possidente Tostes
Diretor Geral

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO

Antônio Luiz da Silva Laginestra
Chanceler

Verônica Santos Albuquerque
Reitora

Verônica Santos Albuquerque
Pró-Reitoria Acadêmica

José Feres Abido de Miranda
Pró-Reitoria de Desenvolvimento Institucional

Roberta Montello Amaral
Diretora de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

Edenise da Silva Antas
Diretora de Educação a Distância

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

Mariana Beatriz Arcuri
Diretora do Centro de Ciências da Saúde

Vivian Telles Pain
Diretora do Centro de Ciências e Tecnologia

Michele Mendes Hiath Silva
Diretoria de Planejamento

Solange Soares Diaz Horta
Diretoria Administrativa

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

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

DIREÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO
Roberta Montello Amaral

COORDENAÇÃO EDITORIAL
Anderson Marques Duarte

Assistente Editorial
Laís da Silva de Oliveira

DIAGRAMAÇÃO
Laís da Silva de Oliveira

Revisão
Anderson Marques Duarte

CAPA
Thiago Pereira Dantas (Thierry)

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

XXXVII Jornada Científica do Internato Médico. Anais./ Fundação Educacional Serra dos Órgãos. --- Teresópolis: UNIFESO, 2021. 1043f.

ISBN: 978-65-87357-14-0

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

CDD 378.8153

EDITORA UNIFESO

Avenida Alberto Torres, nº 111
Alto- Teresópolis -RJ-CEP:25.964-004
Telefone: (21) 2641-7184
E-mail: editora@unifeso.edu.br
Endereço Eletrônico: http://www.unifeso.edu.br/editora/index.php
Copyright© 2020
Direitos adquiridos para esta edição pela Editora UNIFESO

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

XXXVII JORNADA CIENTÍFICA DO INTERNATO MÉDICO

COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA

Simone Rodrigues

COORDENAÇÃO DO INTERNATO

Juliana Futuro

COORDENAÇÃO CIENTÍFICA

Carlos Pereira Nunes

COMITÊ CIENTÍFICO

Ana Paula Vieira dos Santos Esteves, Andreia de Santana Silva Moreira, Carlos Pereira Nunes, Denise Leite Maia Monteiro, Getúlio Menegat, Guilherme de Abreu de Brito Comte de Alencar, Jorge André Marques Bravo, Luís Antonio Pereira, Luís Claudio de Souza Motta, Luís Gustavo Azevedo, Manoel Antônio Gonçalves Pombo, Mariana Beatriz Arcuri, Mario Castro Alvarez Perez, Paulo Cesar de Oliveira, Pedro Henrique Netto Cezar, Renato Santos de Almeida, Simone Rodrigues e Walney Ramos de Sousa.

COMITÊ ORGANIZADOR

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

REVISOR DOS TEXTOS EM INGLÊS

Marcelo Rodrigues Fonseca

REVISÃO FINAL

Carlos Pereira Nunes

SUMÁRIO

ABORDAGEM DO PACIENTE CIRÚRGICO CATALISANDO A ESTADIA HOSPITALAR 11
FELLIPE K. G. PERUSSO; GUILHERME A. B. C. DE ALENCAR; IAGO F. PERIM---------- 11

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA NA SÍNDROME DE DOWN..... 25
OLIVER S. CAVALCANTI; KATIA L. S. SCHEIDT---------- 25

A RELAÇÃO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS COM O USO DE ÁLCOOL E DROGAS..... 36
GABRIEL DOS S.A. JARDIM; CARLA S. CAMPOS---------- 36

PERIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ÓBITOS NO CENTRO DE TRATAMENTO DE COVID DE MAGÉ..... 48
MÁRDIO L. C. D. ALVES; CARLOS P. NUNES---------- 48

DIETAS ALIMENTARES RESTRITIVAS NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL 58
MARIANA M. C. OLIVEIRA; CARLOS P. NUNES ---------- 58

MANEJO DA ESPOROTRICOSE NA ATENÇÃO BÁSICA..... 77
THAÍS LARA M. MOREIRA; CARLOS P. NUNES---------- 77

DIAGNÓSTICO PRECOCE DAS AMETROPIAS NA PREVENÇÃO DA AMBLIOPIA NA INFÂNCIA ... 86
IAGO C. DA ROCHA; JOÃO MARIA FERREIRA---------- 86

COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS APÓS O USO DE BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR 102
OLÍVIA M. S. SOUSA; VERA L. A. PETTENSEN ----------102

CUIDADOS PALIATIVOS: UMA DISCUSSÃO SOBRE SUA IMPORTÂNCIA E APLICABILIDADE. ...116
NAYARA MARIA T. G. FARIA; WELLINGTON A. B. MORALES----------116

EFEITOS DO USO CRÔNICO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS 129
LUCAS S. A. FARIAS; DANIEL P. HERNANDEZ ----------129

RASTREIO E MANEJO DA TOXOPLASMOSE NA GESTAÇÃO 140
WESLEY ANDRADE; CARLOS P. NUNES----------140

TROMBOEMBOLISMO VENOSO E PREVENÇÃO NA TERAPIA INTENSIVA.....150
WALTER M. DA SILVA; GUILHERME A. DE B. C. DE ALENCAR----------150

IMPACTO DO PALHAÇO TERAPÊUTICO NO PACIENTE HOSPITALIZADO 164
JOÃO ALBERTO ANZOLIN NETO; CLAUDIA DE LIMA RIBEIRO ----------164

PREVENÇÃO DO MELASMA NA GESTAÇÃO 174
MARIA CAROLINA B. MENDONÇA; MARCUS JOSÉ DO A. VASCONCELLOS ----------174

MOBILOGRAMA: CONTINUA A SER IMPORTANTE? 193
GABRIELA R. BASÍLIO; MARCUS JOSÉ DO A. VASCONCELLOS ----------193

MICROAGULHAMENTO NO TRATAMENTO DE CICATRIZES ATRÓFICAS.....211
CAROLINE DE P. A. DA COSTA; ANDRÉIA DE S. S. MOREIRA ----------211

MANIFESTAÇÕES VASCULARES DA DOENÇA DE BEHÇET 223
MARIA C. A. M. SANTOS; PEDRO H. N. CEZAR ----------223

ATUALIZAÇÃO SOBRE O USO DE CANABINÓIDES PARA TRATAMENTO DO AUTISMO 237
BARBARA P. MORAIS; DENISE L. M. MONTEIRO----------237

HIDROXIURÉIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: RISCOS E BENEFÍCIOS.....249
SAULO S. MENDES; MARGARETE D. RIBEIRO----------249

DESAFIOS NA SEDAÇÃO E VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTE COVID-19 POSITIVO 261
DUAN C. R. LEDO; JORGE ANDRÉ BRAVO----------261

USO DO METHOTREXATE NA GESTAÇÃO ECTÓPICA.....276
MARIANA F. DOS SANTOS; MARCUS J. DO A. VASCONCELLOS ----------276

USO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS E O PROCESSO DEMENCIAL.....295
LARISSA S. MOREIRA; CARLOS P. NUNES ----------295

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM USO SACUBITRIL/VALSARTANA: BENEFÍCIOS E RISCOS.....306
CLOVIS W.T.S. ANDRADE; MARIO C. A. PEREZ ----------306

AVANÇOS NOS MÉTODOS DE RASTREIO DA RETINOPATIA DIABÉTICA E SEUS IMPASSES.....317
HUGO J. DE OLIVEIRA, JOÃO M. FERREIRA----------317

DIVERSIDADE E BIOÉTICA: TEMAS NECESSÁRIOS PARA O MÉDICO EM FORMAÇÃO.....332
LUCAS M. P. FLORIDO; ANA PAULA V. S. ESTEVES----------332

USOS TERAPÊUTICOS DA ACUPUNTURA NA MEDICINA CONTEMPORÂNEA 346
VINÍCIUS J. N. OLIVEIRA; GUILHERME A. B. C. DE ALENCAR----------346

EPISIOTOMIA SELETIVA E INDICAÇÕES: UMA REVISÃO DE LITERATURA 359
CLARA M. P. MOURA; ANA PAULA V. S. ESTEVES ----------359

EFICIÊNCIA DO DISTANCIAMENTO SOCIAL NA PANDEMIA DO COVID-19.....374
DANIEL DE C MACHADO; JOSÉ ROBERTO B COSTA ----------374

SÍNDROME DE MAY-THURNER: ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICA ENDOVASCULAR 392
LUDMILA C. MENDES; BRUNO DEMIER; CARLOS P. NUNES----------392

INTERNAÇÕES EM PEDIATRIA POR DOENÇAS RESPIRATÓRIAS PELA COVID-19.....405
DEBORAH R. SALGADO; IZABEL CRISTINA DE S. DRUMMOND ----------405

VIDEOLAPAROSCOPIA NO TRAUMA HEPÁTICO - RELATO DE CASO 414
RAFAEL C. AMARAL; LUÍS GUSTAVO AZEVEDO ----------414

FERTILIDADE FEMININA APÓS TRATAMENTO DO CÂNCER.....426
LAURA V. R.HOFFMANN; MARCUS JOSÉ DO A. VASCONCELLOS----------426

ANÁLISE DOS ÍNDICES DE PTERÍGIO RECIDIVADO ENTRE AS TERAPIAS DISPONÍVEIS 446
LAURA STELLA Z. MELLO; RENATO ALMEIDA, MÁRIO MOTTA ----------446

ANÁLISE DO PAPEL DA FITOTERAPIA NA ABORDAGEM DE ÚLCERAS DE PELE.....459
GABRIELA F. M. DE OLIVEIRA; JOSÉ R. B. COSTA----------459

MANEJO TERAPÊUTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA 477
MATHEUS R. N. DO RÊGO; FLAVIO EDUARDO F. MORGADO ----------477

ELETROCARDIOGRAMA NO DIAGNÓSTICO DA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA 492
JOÃO VICTOR V. R. BARROS;DANIEL P. HERNANDEZ ----------492

USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NA HEMORRAGIA PUERPERAL.....504
LUIZ ANTONIO F. FIGUEIRA; GUSTAVO F. GAMA----------504

O ACESSO À SAÚDE PÚBLICA LGBT COM FOCO EM PACIENTES TRANSGÊNEROS.....517
LETÍCIA B. A. CARDOSO; IZABELA D. R. SIMÃO----------517

SUICÍDIO EM JOVENS E ADOLESCENTES: RISCOS, PREVENÇÃO E INTERVENÇÃO 531
JADE ANDRADE N. N. PENHA; IZABELA DIAS R. SIMÃO----------531

RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PRIMÁRIA COM EXPANSOR PERMANENTE DE BECKER.....544
DANIEL PATEZ M. DIAS; LUCIANA S. POMBO----------544

O USO DA METFORMINA EM GESTANTES: É SEGURO? 561
MARIANA B HESPANHOL; HELENA T. C. FORTUNATO----------561

ANESTESIA PARA ADRENALECTOMIA NO PACIENTE PORTADOR DE FEOCROMOCITOMA 575
MAIRON M. DA SILVA; GUILHERME A. DE B. C. ALENCAR----------575

BETABLOQUEADOR NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO REMODELAMENTO CARDÍACO 591
JOÃO P. Y. L DE OLIVEIRA; GLEYCE P. OLIVEIRA----------591

INFORMAÇÃO SOBRE SAÚDE SEXUAL DOS JOVENS VISTA NAS MÍDIAS SOCIAIS 604
DÂMARIS CABRAL; DENISE L. M. MONTEIRO----------604

DIU: INFLUÊNCIAS SOCIOCULTURAIS EM SUA ESCOLHA.....619
IARA S. OUROFINO; GUSTAVO F. GAMA----------619

REGENERAÇÃO E CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA – CONCEITOS ATUAIS 634
CLARISSA C. M. CHANG; HELENO P. MORAES----------634

POLIFARMÁCIA NO IDOSO E SEU PERFIL EPIDEMIOLÓGICO NA UPA DE ARARUAMA.....647
ELIS B. S. CARVALHO; FLAVIO E. F. MORGADO ----------647

A PRÉ-OXIGENAÇÃO NA INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM PACIENTES AGITADOS.....663
GABRIELLA F. GOUVEA; DANIEL NEGRINI ----------663

RELAÇÃO CAUSAL DA COVID-19 COM DOENÇA DE KAWASAKI EM CRIANÇAS 677
JOMAR S. SILVA; RODRIGO P. MAGALHÃES; ANDREIA S. S. MOREIRA ----------677

INFECÇÃO PELO COVID 19 NA GESTAÇÃO 691
ISIS M. RESENDE; MARCUS JOSÉ DO A. VASCONCELLOS ----------691

EPIDEMIOLOGIA DA DEMÊNCIA NO CONTEXTO DE TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA 712
CAMILO S. COSENDEY; RODRIGO J. D. TAVARES ----------712

TRATAMENTO DO PÉ TORTO CONGÊNITO IDIOPÁTICO PELO MÉTODO DE PONSETI 726
BIANCA B. BIONDI; THIAGO BERTOCHE ----------726

USO DE BENZODIAZEPÍNICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA 739
WESLEY B. BERBERT JR, KATIA CRISTINA FELIPPE ----------739

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO DA DEMÊNCIA VASCULAR 752
LUIZA A. P. VIEIRA; BENISIA MARIA B. C. ADELL----------752

EFICÁCIA DO RIVAROXABANA COMO MONOTERAPIA NO TROMBOEMBOLISMO 765
THIAGO DA R. GRANITO; MARIO C. A. PEREZ----------765

AS CONSEQUÊNCIAS FÍSICAS E EMOCIONAIS DO TRATAMENTO DO CANCER DE MAMA.....778
NATALIA F GONÇALVES; CLÁUDIA L RIBEIRO----------778

HÉRNIA DE DISCO LOMBAR: SEMIOLOGIA E PROPEDÊUTICA 791
YOLANDA N. COELHO; ARI B. SCUSSEL JR ----------791

VÍCIO EM VIDEOGAMES: UM TRANSTORNO MENTAL.....812
MATHEUS C. M. HAINE; MARCOS ARGOLO ----------812

CÂNCER COLORRETAL E OS PRINCIPAIS MÉTODOS DE RASTREIO 832
JULIANA D. MOURA; ARTHUR S. ALMEIDA ----------832

MINOCA- SIGNIFICADO CLÍNICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO 844
GUSTAVO C. SILVEIRA; MÁRIO C. A. PEREZ ----------844

FLUXOGRAMA DIAGNÓSTICO E ORIENTAÇÕES DE PREVENÇÃO CONTRA A COVID-19.....863
FLÁVIO C. R. SANTOS; PATRÍCIA A. CORRÊA----------863

COMPLICAÇÕES PÓS- TIREOIDECTOMIA DO CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREÓIDE 873
LUANA ALVES DE MELO; MICHELLE TELLES BRAVO----------873

EFICÁCIA DA DIETA CETOGÊNICA NA EPILEPSIA REFRATÁRIA.....885
NAYARA G. MARTINS; ANDREIA S. S. MOREIRA ----------885

TRATAMENTO DE SINDROME METABOLICA.....899
ALBERTO S. M. HATAE; FLÁVIO MORGADO ----------899

É POSSÍVEL TRATAMENTO PARA A OBESIDADE COM O USO DA METFORMINA?.....914
ISAQUE D. RODRIGUES, FLAVIO EDUARDO F. MORGADO ----------914

MANEJO ANESTÉSICO EM PACIENTE COM WOLFF-PARKINSON-WHITE.....928
GUILHERME A. B. C. DE ALENCAR; GABRIEL C. TAVARES ----------928

O USO DO RUXOLITINIB FRENTE AO TRATAMENTO DA MIELOFIBROSE PRIMÁRIA. 937
LAÍS T. PIMENTEL; MARIO C.A. PEREZ----------937

POPULAÇÃO LGBT – ENTRAVES NO ACESSO À SAÚDE 948
THAMIRES C. DOS SANTOS, DENISE L. M. MONTEIRO ----------948

CARDIOPATIA CÔNGENITA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN 967
JULIA B. A. DA SILVA; ANDRÉIA S. S. MOREIRA; ----------967

AS COMPLICAÇÕES DA OSTOMIA E A QUALIDADE DE VIDA DESSES PACIENTES.....978
FERNANDO C. J. JUNIOR; LUÍS G. AZEVEDO ----------978

CRISE HIPERTENSIVA: ABORDAGEM CORRENTE EM SERVIÇOS DE EMERGÊNCIA 989
ZEALDO AMARAL; JORGE ANDRÉ BRAVO ----------989

MIOPIA ACOMODATIVA E SUA RELAÇÃO COM O USO DE TECNOLOGIA PELOS JOVENS 1004
MAXWELL ARY C. VIEIRA; JOÃO MARIA FERREIRA; CARLOS ROBERTO V. NEVES ---------- 1004

CIRURGIA ROBÓTICA NA ABORDAGEM DO CÂNCER DE RETO 1014
JOÃO P. N. L. SARAIVA, LUIZ G. AZEVEDO---------- 1014

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER COLORRETAL E HÉRNIA INCISIONAL 1026
GUSTAVO M. S. PIMENTEL; ANDRÉ L. M. DE OLIVEIRA---------- 1026

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO GLAUCOMA DE ÂNGULO ABERTO.....1038
AMANDA R. COSTA, JOÃO MARIA FERREIRA ---------- 1038

SÍNDROME DE JOUBERT: RELATO DE CASO 1052
REBECA C. M. ALONSO; ANDREIA S. S. MOREIRA ---------- 1052

TDAH: DIAGNÓSTICO E TERAPIA ASSOCIADA 1061
LUIS FELIPE S. MULASKI; JOSÉ ROBERTO B. COSTA---------- 1061

ECONOMIA COMPORTAMENTAL APLICADA A MEDICINA 1079
RODOLPHO F. MELLO; FLÁVIO EDUARDO MORGADO---------- 1079

OBESIDADE INFANTIL: PRINCIPAIS FATORES ETIOLOGICOS DO SECULO XXI.....1095
PEDRO HENRIQUE M. CORRÊA; FLÁVIO MORGADO---------- 1095

DISPOSITIVO INTRAUTERINO: DESVANTAGENS E ESTIGMAS 1109
SAMIRA R. O. RONCALLY; ANA PAULA. V. S. ESTEVES---------- 1109

VITAMINA C DURANTE O PERIOPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDÍACAS.....1124
GABRIEL G. P. OLIVEIRA; GUILHERME A. B. C. ALENCAR ---------- 1124

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....1136
SARA P. REIS; KELLI C. M. DA S. PARRINI---------- 1136

CONSEQUÊNCIAS DO CONSUMO DOS PRECURSORES DE TMAO 1149
RODRIGO M. S. M. OLIVEIRA; RODRIGO C. COUTO---------- 1149

USO DO ANTIPARASITARIO NITAZOXANIDA NO TRATAMENTO DA COVID-19 1159
FELIPE H. T. R DA CUNHA; FLAVIO EDUARDO F. MORGADO---------- 1159

EXERCÍCIO FÍSICO NA PREVENÇÃO E MANEJO DO DIABETES MELLITUS TIPO II 1173
EDUARDO S. P. FAIRBANKS; FLAVIO EDUARDO F. MORGADO---------- 1173

CONSEQUÊNCIAS DO USO CRÔNICO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS 1184
CAMILA N BARBOSA; RENATA F DE SOUZA ---------- 1184

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

ABORDAGEM DO PACIENTE CIRÚRGICO CATALISANDO A ESTADIA HOSPITALAR

MULTIMODAL APPROACH IN THE SURGICAL PATIENT CATALYING THE HOSPITAL STAY

Fellipe K. G. Perusso[1]; Guilherme A. B. C. De Alencar[2]; Iago F. Perim[3]

Descritores: Recuperação Acelerada Após Cirurgia, Cuidados Pré-Operatórios, Anestesia Balanceada.
Keywords: Enhanced Recovery After Surgery, Preoperative Care, Balanced Anesthesia

RESUMO

Introdução: O termo ERAS foi introduzido no ano de 2001 com objetivo de reduzir ambos tempos de recuperação e taxas de complicações pós-operatória, proporcionando melhor desfecho para o paciente após um procedimento eletivo. Observa-se mais de 20 condutas do protocolo ERAS a serem seguidas no perioperatório. **Objetivos:** O presente trabalho tem como objetivo primário documentar a abordagem multimodal e a alta precoce da paciente após procedimento cirúrgico de urgência de grande porte, assim como destacar a importância da curta permanência hospitalar em tempos de pandemia do Coronavírus. **Métodos:** Trata-se de um estudo de relato de caso realizado na prática clínica do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO). **Relato de caso:** A fim de melhorar o desfecho da paciente após cirurgia optou-se por realizar uma abordagem multimodal no procedimento cirúrgico, como: abreviação do jejum, bloqueio da via da dor através da analgesia peridural, uso de medicações de diferentes classes farmacológicas com efeitos sinérgicos, deambulação precoce, entre outras vertentes do protocolo ERAS. **Discussão:** Pacientes de procedimentos eletivos devem ser vistos no período perioperatório por equipes multidisciplinares, podendo incluir profissionais de enfermagem, fisioterapia, clínica médica, anestesiologia e clínica cirúrgica. Discutiu-se diferentes vertentes do protocolo ERAS a fim de embasar as práticas realizadas no relato de caso. **Conclusões:** Várias iniciativas têm surgido ao redor do mundo na busca de melhorar os desfechos em cirurgias de grande porte. A atuação sinérgica das equipes multiprofissionais utilizando condutas baseadas em evidências do protocolo ERAS catalisou a alta hospitalar da paciente, assim como reduziu as complicações pós-operatórias.

[1] Aluno do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. fellipekaizer@outlook.com
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO
[3] Médico residente em Anestesiologia do HCTCO.

ABSTRACT

Introduction: The term ERAS was introduced in 2001 with the aim of reducing both recovery times and rates of postoperative complications, providing a better outcome for the patient after an elective procedure. There are more than 20 ERAS protocol procedures to be followed in the perioperative period. **Aims:** The present case report has as its primary objective to document the multimodal approach and the early discharge of the patient after a major surgical procedure, as well as to highlight the importance of the short hospital stay in times of the Coronavirus pandemic. **Methods:** This is a case report study carried out in the clinical practice of Clinical Hospital Costantino Ottaviano in Teresópolis (HCTCO). **Case report:** In order to improve the outcome of the patient after surgery, it was decided to perform a multimodal approach in the surgical procedure, such as: shortening of fasting, blocking the pain path through epidural analgesia, use of medications from different pharmacological classes with synergistic effects, ambulation among other aspects of the ERAS protocol. **Discussion:** Elective procedure patients should be seen in the perioperative period by multidisciplinary teams, which may include nursing professionals, physiotherapy, medical clinic, anesthesiology and surgical clinic. Different aspects of the ERAS protocol were approached in order to support the practices carried out in the case report. **Conclusions:** Several initiatives have emerged around the world in the quest to improve outcomes in major surgeries. The synergistic performance of the multiprofessional teams using evidence-based procedures in the ERAS protocol catalyzed the patient's discharge from the hospital, as well as reducing postoperative complications.

INTRODUÇÃO

O conceito de Recuperação Acelerada Após Cirurgia, do inglês *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) foi introduzido no ano de 2001 com o objetivo de reduzir ambos tempos de recuperação e taxas de complicações pós-operatórias, proporcionando uma retomada mais rápida das atividades usuais após uma cirurgia eletiva.[1] A adoção dessas vias provaram ser clinicamente e financeiramente benéficas. Os esforços dos programas multimodais residem em três fases distintas, mas interligadas: a fase pré-operatória, intraoperatória e pós-operatória.[2] O papel do anestesiologista evoluiu com esses novos paradigmas, deixando de ser apenas manter as funções vitais do paciente durante o ato cirúrgico/anestésico. Deve-se estar ciente que os anestesiologistas são parte integrante de um caminho clínico, juntamente com cirurgiões e toda equipe multiprofissional atuante na fase perioperatória, ampliando a

assistência a fim de facilitar o processo de recuperação.[3]

Os participantes do grupo ERAS definiram a partir de revisão de literatura enumeradas ações (figura 01) para alcançar seus objetivos, dentre elas pode-se citar: educação pré-operatória, abreviação do jejum oferecendo líquidos claros ricos em carboidratos até duas horas antes do procedimento a fim de evitar o catabolismo, analgesia evitando a utilização de opióides, estimular a deambulação precoce, prevenção de náuseas e vômitos, bloqueios regionais, analgesia peridural, anestesia multimodal, entre outros.[4] Embora seja difícil saber o peso específico de cada item na cura do paciente, quanto maior o cumprimento das orientações, menor o número de complicações.[5] Uma recente meta-análise mostrou que o uso do protocolo ERAS para grandes cirurgias reduz o tempo de recuperação e duração da internação em dois a três dias e complicações em 30% a 50%.[6]

A prática da anestesia multimodal se torna cada dia mais presente, quebrando paradigmas por proporcionar estabilidade intraoperatória com redução da dose de fármacos, promovendo analgesia e conforto para o paciente a partir dos benefícios do emprego multimodal de agentes anestésicos e seus adjuvantes.[7] Entende-se por anestesia multimodal a combinação de dois ou mais medicamentos e/ou métodos anestésicos, apoiados pela farmacocinética e farmacodinâmica dos agentes empregados através de suas interações (sinergia e aditividade) com o objetivo principal de fornecer segurança, reduzindo os efeitos colaterais e promover a recuperação rápida.[7,8]

A subespecialidade da cirurgia colorretal foi pioneira a implementar os protocolos descritos pelo grupo ERAS. A partir dos resultados satisfatórios, outras principais especialidades instituíram alguma forma de aceleração da recuperação com intervenções específicas baseadas em evidências.[2] Atualmente o grupo ERAS em conjunto com a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) e a Associação Internacional de Metabolismo Cirúrgico e Nutrição (IASMEN), publicou diretrizes para abordagem colônica, retal, pancreatoduodenectomia, gastrectomia e cistectomia radical.[5,9]

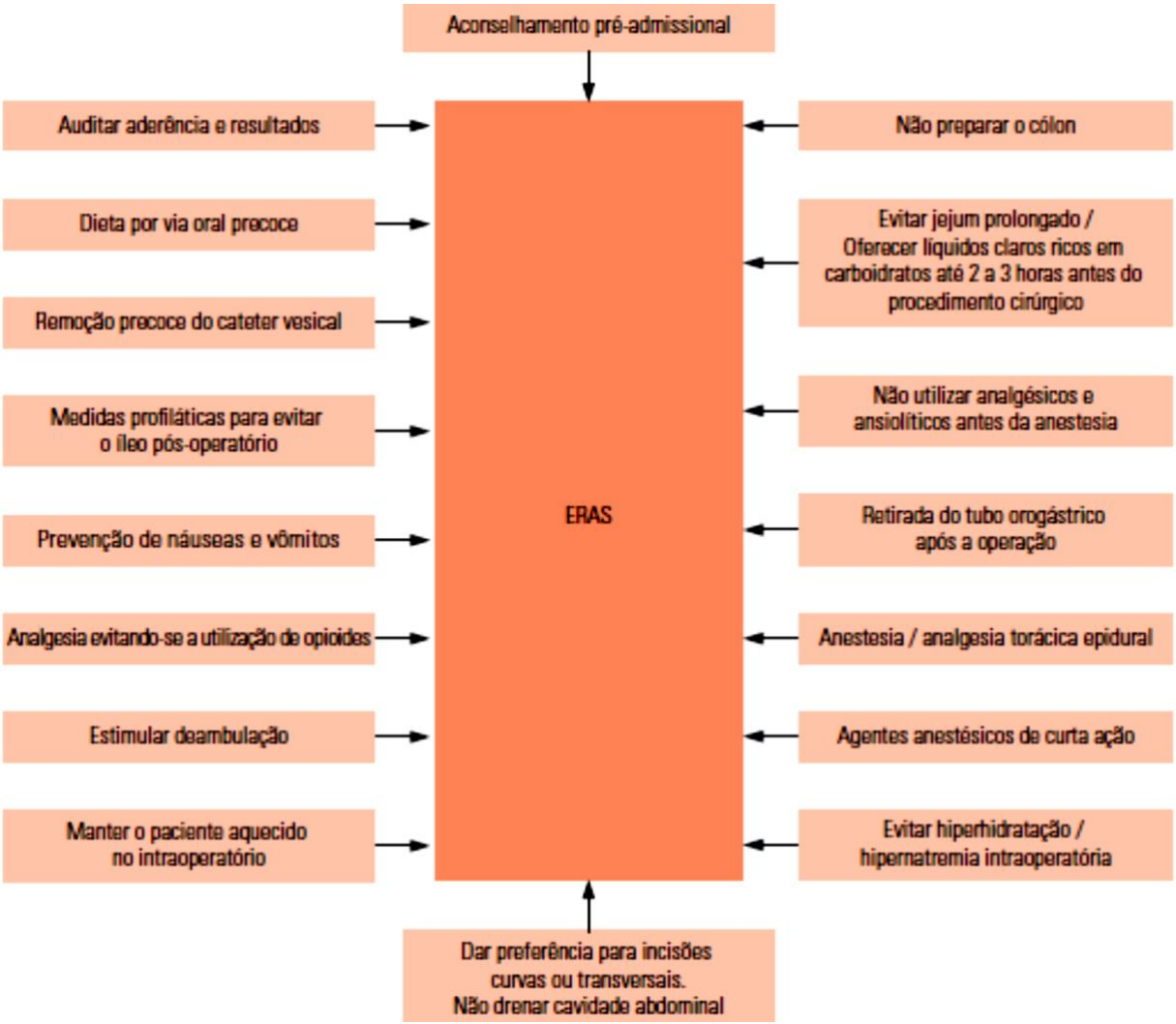
Se tratando de cirurgias gástricas, pode existir uma provável desnutrição como fator complicador. Qualquer doença que interfira no aparelho digestivo tem maiores chances de levar o paciente à desnutrição, elevando a taxa de morbimortalidade pós-operatória geralmente relacionadas a má cicatrização de feridas (carência de proteínas) e aumento da suscetibilidade às infecções (carência de globulinas).[10] Estudos mostram

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

que até 20% dos pacientes internados nos hospitais estão desnutridos, tendo como principais causas: dieta, desabsorção, estado catabólico, náuseas, vômitos, dor ao se alimentar, imobilidade, fármacos, entre outros, de forma a contribuir negativamente no prognóstico do paciente.[10,11]

Apesar de ampla difusão do protocolo ERAS em várias especialidades, existem barreiras para a implementação e a obtenção de alta conformidade permanece um desafio. Vale lembrar que o protocolo é amplo e o sucesso depende da cooperação entre o paciente e a equipe multiprofissional.

Figura 1: Principais elementos do protocolo ERAS.



Fonte: Fearon KC et al.[12]

OBJETIVOS

Destacar uma abordagem multimodal realizada pelas equipes multidisciplinares do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano em um procedimento cirúrgico de urgência de grande porte, a fim de catalisar a alta hospitalar e reduzir a morbimortalidade.

Documentar a recuperação acelerada e curta permanência hospitalar da paciente, visto que o espaço é considerado um foco potencial de transmissão da doença COVID 19.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de relato de caso realizado na prática clínica do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano. Para a elaboração e fundamentação teórica foi realizado busca por artigos científicos publicado no período de 2010 a 2020 na base de dados científicos da PubMed, utilizando os seguintes descritores: recuperação acelerada após cirurgia *(enhanced recovery after surgery)*, cuidados pré-operatórios *(preoperative care)* e anestesia balanceada *(balanced anesthesia)*. Somado aos artigos científicos, foi utilizado o livro texto Anestesia do editor Ronald Miller a fim contribuir com a fundamentação e embasamento teórico.

Para a elaboração do relato de caso foram cumpridas as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e recolhido a autorização da colaboradora através do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

RELATO DE CASO

A.P.T., 26 anos, admitida na emergência geral do HCTCO oriunda da unidade de pronto atendimento (UPA) com queixa de dor abdominal intensa iniciada há dois dias com localização na fossa ilíaca direita associada a distensão abdominal moderada. Foi atendida pelo serviço de cirurgia geral, no qual, foi solicitada tomografia computadorizada (TC) de abdome total e pelve, que evidenciou uma lesão de origem ovariana, sugerindo um provável teratoma. A mesma foi encaminhada ao departamento de Ginecologia, cuja conduta foi cirúrgica.

Paciente deu entrada às 20 horas no centro cirúrgico, sendo realizada anamnese e estratificada como ASA (P) I-E. Na sala de operação, procedeu-se a monitorização ASA-padrão, venóclise em membro superior esquerdo com cateter 18G e administrado por via venosa ciprofloxaxino 400 miligramas e metronidazol 1 grama para profilaxia antibiótica.

Posicionada em decúbito lateral esquerdo (DLE), procedeu-se a passagem de cateter peridural em T11-12, sob técnica antisséptica e sem intercorrências.

Retorno ao decúbito dorsal horizontal (DDH), colocação do eletrodo índice BISPECTRAL (BIS) em região frontal. Iniciou-se a pré-oxigenação a 100% com 5 litros por minuto sob máscara facial e indução venosa com fentanil 250 mcg, lidocaína 100 mg, propofol 150 mg e rocurônio 50 mg. Procedeu-se a laringoscopia direta com intubação orotraqueal com tubo número 7,0 com cuff. Associou-se anestesia inalatória com sevoflurano 1% e ventilação mecânica protetora baseada no peso ideal. Realizada abordagem farmacológica multimodal com sulfato de magnésio 3 g, tenoxicam 40 mg, clonidina 75 mcg, droperidol 1,25 mg, cetamina 35 mg, dipirona 2 g, nausedron 4 mg, bromoprida 10 mg e dexametasona 10 mg.

Realizada laparotomia exploradora via incisão de Pfannenstiel, sendo confirmado como diagnóstico cirúrgico torção de cisto ovário direito. Realizada cistectomia ovariana direita e apendicectomia sem intercorrências.

Paciente extubada e após 1 hora na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), encaminhada para enfermaria com pontuação máxima na escala de Aldrete-Kroulik e escala visual analógica (EVA) de 0. Em 36 horas, alta para domicílio sem complicações.

DISCUSSÃO

O papel do anestesiologista evoluiu de um médico preocupado apenas em fornecer condições cirúrgicas ideais no intraoperatório para um cenário mais amplo. Cabe aos anestesiologistas participar ativamente no pré-operatório, intra e pós-operatório, em conjunto com a equipe multidisciplinar da instituição. A revisão dos resultados clinicamente significativos sobre recuperação acelerada após cirurgia se torna cada vez mais um ponto focal de pesquisas clínicas relacionada à anestesia envolvendo novos medicamentos e técnicas. Visto as ações do protocolo ERAS descritas na figura 01[12], vamos iniciar a discussão das principais práticas que podem ser implementadas em procedimentos cirúrgicos.

Pacientes de procedimentos eletivos devem ser vistos na consulta pré-operatória por uma equipe multidisciplinar, podendo incluir profissionais de enfermagem, fisioterapia, clínica médica, anestesiologia e clínica cirúrgica. Muitos assuntos devem ser abordados, entre eles a educação do paciente no perioperatório, duração prevista de internação e planejamento de alta. A conversa deve abordar conselhos nutricionais, suplementares e correção de distúrbios eletrolíticos.[10,13] A anemia é um preditor de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

complicações e aumento de morbimortalidade pós-operatória. Suplementos de ferro, ácido fólico, vitamina B12 e ou eritropoetina devem ser prescritos caso necessário.[13]

Devemos educar o paciente e estimular a cessação no período pré-operatório do consumo de bebidas alcoólicas e uso do tabaco. Pacientes que fazem uso moderado de álcool, definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por consumo acima de 30 gramas de álcool por dia têm risco aumentado de sangramento e infecção de ferida.[13,14] O álcool prejudica a resposta do organismo ao estresse metabólico e reduz também a função imunológica. A fim de reduzir esses riscos, considera-se necessária a abstinência mínima de quatro semanas, podendo estender até doze semanas para retornar à linha de base normal. Os fumantes podem apresentar prejuízos na cicatrização de feridas e tecidos. Estudos apontam que o cessar do tabagismo por um período mínimo de quatro semanas já ajuda na cicatrização. Técnicas como terapia de reposição de nicotina e aconselhamento podem ser necessárias para tal objetivo.[13]

Atualmente sabe-se que o trato gastrointestinal é responsável por grande parte da homeostase do organismo, atuando diretamente na parte nutricional a partir da digestão, metabolismo e absorção, mas também nas vias metabólicas, depurativas e imunológicas. A resposta metabólica à fome é exacerbada pelo estresse cirúrgico e ambas são catabólicas. Estudos apontam que até 20% dos pacientes internados nos hospitais estão desnutridos. A tabela 01 lista as principais causas de má nutrição intra-hospitalar.

Tabela 1: Causas de má nutrição.

Causas de má nutrição	
- Dieta pobre	- Intestino inflamatório
- Má absorção	- Doenças
- Idoso	- Infecção
- Pouco apetite	- Estado catabólico
- Carcinoma	- Náuseas e vômitos
- Sepse	- Quimioterapia

Fonte: Davies R, Wilkins I.[10]

Outro fator importante do estado catabólico é o jejum pré-operatório prolongado. A resposta catabólica é mediada pelos hormônios contra insulínicos como glucagon, cortisol, GH (hormônio do crescimento) e adrenalina, que quando exaltados preparam o organismo para uma resposta de luta e fuga mudando o fornecimento de energia à base de glicose para um fornecimento à base de gordura, reduzindo a secreção de insulina e

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

tornando as células resistente à insulina para permitir que a glicose seja utilizada pelas células neuronais.[10,11] O estado catabólico faz com que as proteínas sejam quebradas liberando substrato energético, levando a perda de massa magra, fraqueza dos músculos respiratórios predispondo infecções, redução na síntese de novas imunoglobulinas levando a perda da capacidade plena de combater as infecções. A hipoproteinemia também é responsável pela dificuldade na cicatrização.[10]

No entanto, há evidências crescentes de que a nutrição perioperatória pode levar a melhorias significativas no curso do paciente. Receber nutrição com bebidas claras à base de carboidratos na noite anterior e no dia da cirurgia (até 2 horas antes do procedimento) faz com que reduza a resistência à insulina pós-operatória. A nutrição não faz somente o paciente se sentir melhor, tendo menos fome, como também reduz a sede e ansiedade antes e após o procedimento. Para pacientes impossibilitados de se nutrir pela via oral outra via deve ser considerada, podendo ser via sonda enteral ou até através de gastrostomia. Pacientes incapazes de receberem nutrição por via enteral devem se beneficiar da nutrição parenteral total (NPT), até a via enteral ser reestabelecida.[10]

No pós-operatório, o estômago e jejuno recuperam suas motilidades 12 a 24 horas após uma grande cirurgia, enquanto o colon demora entre 48 a 72 horas. O intestino delgado se recupera após 4 a 8 horas de cirurgia.[14] O uso de sonda nasogástrica (SNG) profilática posicionada durante a cirurgia para drenar o ar deve ser removida antes da reversão da anestesia.[13] Febre, complicações orofaríngeas e complicações pulmonares são mais frequentes em pacientes com uso de SNG para descompressão gástrica. Evitar descompressão gástrica via SNG está associado a um retorno mais precoce da função intestinal.[15] Existem indicações clínicas para o uso (esofagectomia, por exemplo), mas o uso rotineiro não é mais recomendado.[10] Mesmo em cirurgia gastroduodenal e pancreática não há evidências de efeito benéfico no uso profilático de SNG para descompressão.[16] O sinal clássico de retorno da função intestinal é a passagem de flatos, podendo então o paciente receber uma dieta de prova.[13]

A alimentação precoce após retorno da função intestinal não mostrou aumentar as complicações pós-operatórias como: taxa de readmissão, deiscência de anastomoses e vazamentos. Pelo contrário, pacientes que iniciam a dieta precocemente têm menos complicações cirúrgicas e são menos propensos a serem readmitidos.[17]

O uso tradicional de grandes infusões de fluidos fisiológicos no perioperatório tem sido demonstrado como um fator complicador na alta hospitalar do paciente. Os objetivos do gerenciamento de fluidos perioperatório são manter a euvolemia central e

minimizar o excesso de sal e água. Administrar fluidos excessivos resultará em hipervolemia e um aumento subsequente na pressão hidrostática intravascular com liberação de peptídeos natriuréticos atriais (BNP) que podem lesionar o glicocálice endotelial. O glicocálice é uma camada de proteoglicanos e glicoproteínas ligados à membrana que reveste o endotélio vascular saudável, desempenhando um importante papel no gerenciamento da permeabilidade vascular, impedindo o extravasamento.[18] Estados toxêmicos, sepse e hipervolemia podem lesionar o glicocálice, permitindo a perda de fluido para o espaço intersticial. Portanto, terapia fluida intravenosa desprovida de alvo volêmico pode causar danos ao glicocálice e aumento na morbimortalidade pós-operatórias.[18,19,20]

A manifestação mais comum da terapia fluida excessiva é o edema das alças intestinais e íleo paralítico, levando ao atraso na recuperação da função gastrointestinal, aumento da taxa de complicações e permanência hospitalar prolongada.[10,20] Para correção do distúrbio devemos abandonar o termo “restrição de fluidos”. O melhor termo para descrever terapia com baixo volume de solução cristaloide é “fluido terapia com balanço hídrico zero”, objetivando manter a euvolemia central, minimizando excesso de sal e água. É importante ressaltar que a instabilidade hemodinâmica não é sinônimo de responsividade à volume. Na verdade, apenas 50% de pacientes hemodinamicamente instáveis no procedimento cirúrgico serão respondedores à volume.[20,21] Além disso, monitores tradicionais como frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), pressão arterial média (PAM), débito urinário (DU) e pressão venosa central (PVC) não são confiáveis indicadores de status de volume. Quando o sangue é perdido da circulação a resposta fisiológica normal é a vasoconstrição esplâncnica a fim manter a perfusão dos órgãos centrais, podendo a FC e a PAM não mudar consideravelmente, embora a tonometria gástrica (marcador de perfusão esplâncnica) ter evidenciado valores confiáveis.[21,22] Na prática a maneira mais simples de monitorar a resposta a um fluido é avaliando o aumento do volume sistólico (VS) e do débito cardíaco (DC) em resposta a um aumento na pré-carga. Para isso utiliza-se indicadores dinâmicos como a variação da pressão de pulso (Delta PP), variação de volume sistólico (VVS), elevação passiva das pernas e prova de volume.[20,22]

Disfunção gastrointestinal no pós-operatório (incluindo íleo paralítico) é uma causa comum de morbidade e demora na alta hospitalar. As causas são multifatoriais e incluem isquemia, causa metabólica, tóxica, neurogênica, farmacológica e mecânica.[10] Sabe-se que durante um estado de hipovolemia grave o intestino está correndo risco de

infarto isquêmico. No entanto é pouco reconhecido que hipovolemia leve causa isquemia intestinal perioperatória de baixo grau por perda da perfusão na ponta da microvilosidade, estimulando a apoptose e potencial necrose. Esse processo descrito é geralmente autolimitado e levará aproximadamente três dias para se recuperar.[10,11] Estudos mostraram que grupos que receberam carga de fluido perioperatório com coloide melhorou significativamente a perfusão intestinal e cursaram com menores taxas de disfunção gastrointestinal quando comparados com grupo controle.[10]

Enquanto vômitos, diarreia e perdas gastrointestinais são perdas de fluidos visíveis e podem ser quantificadas, vale lembrar que no intestino pode haver grande volume de fluido e este de difícil mensuração, que não faz parte do volume circulante ou intracelular. Sódio, potássio, cálcio, magnésio, fosfato, zinco, selênio, cloreto e o bicarbonato podem ser facilmente mensurados e corrigidos no momento perioperatório. Repetidas medições são necessárias para avaliar o efeito da fluidoterapia e administração de eletrólitos.[10]

Para alcançar os objetivos de mobilização precoce pós-operatória e nutrição se faz necessário a presença de uma boa analgesia.[10] Uma abordagem multimodal reduzindo o uso de morfina é a melhor estratégia, e há inúmeras maneiras de alcançar esse objetivo.[10,11] Estratégias de analgesia local, regional e epidural/subdural, bem como venosa multimodal devem ser aventadas para que se obtenha um bom controle de dor pós-operatória. A analgesia epidural torácica já foi considerada o padrão ouro, no entanto, evidências recentes sugerem o uso de anestesia espinhal com uso de opiáceos intratecais de longa duração (diamorfina) ou analgesia controlada pelo paciente (PCA - *patient-controlled analgesia*), ambas estratégias comprovaram a redução no tempo de internação hospitalar.[10] Muitos centros estão utilizando analgesia espinhal, cateteres de infusão abdominal para bloqueio do plano transverso do abdome (TAP *block*), bloqueio da bainha do reto ou uma combinação de ambos em cirurgia aberta, e tem-se observado redução no tempo de internação quando comparado com as epidurais. Contudo, mais evidências precisam ser geradas antes de rejeitarmos as técnicas epidurais completamente.[10] Um plano analgésico envolvendo paracetamol regular e antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são bem reconhecidos por reduzir a necessidade de drogas opiáceas, podendo ainda associar outras drogas adjuvantes para otimizar o efeito analgésico, como: gabapentina, cetamina, lidocaína e sulfato de magnésio.[10,23]

A proposta cirúrgica interfere diretamente na recuperação do paciente. Os

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

benefícios potenciais da proposta laparoscópica incluem uma resposta reduzida ao estresse cirúrgico, menos dor no pós-operatório e um retorno mais rápido às atividades normais.[10] Porém, prolongado tempo de pneumoperitônio e declive da mesa cirúrgica fazem da ventilação uma etapa mais difícil, podendo evoluir com atelectasia basal. A pressão intra-abdominal elevada pode não ser bem tolerada por aqueles com disfunção cardíaca devido ao aumento da pós carga, podendo também reduzir a perfusão no leito esplâncnico. Ocasionalmente pode ser necessário que o anestesiologista solicite uma pausa na cirurgia devido ao posicionamento e pneumoperitônio.[10]

O retorno da alimentação precoce é muito importante após cirurgias abdominais e a prevenção de náuseas e vômitos pós-operatório (NVPO) é um fator primordial para que isso aconteça. O número de antieméticos deve ser individualizado e estratificado pelos fatores de risco de cada paciente. A realimentação precoce diminui o risco de complicações infecciosas por manter a função e integridade das células da mucosa do intestino (reduzindo, com isso, a translocação bacteriana) e por melhorar o sistema imunológico (pela apresentação de antígenos na passagem dos alimentos pelo intestino).[23,24]

O controle rígido da glicemia deve ser realizado em todas as cirurgias de grande porte, tentando evitar a hipoglicemia. A resposta ao estresse cirúrgico aumenta a glicemia e diminui a resposta à insulina.[10,23]

Outra vertente para otimizar a recuperação no pós-operatório é a manutenção da normotermia, considerada como parte integrante de qualquer anestesia para cirurgias de alta complexidade e/ou prolongadas. A hipotermia pode elevar os riscos de infecções, sangramento e necessidade de transfusão de hemoderivados. Pode contribuir ainda com o rebaixamento do nível de consciência ao acordar e prejudicar a colaboração do paciente, causar tremores, aumento no consumo de oxigênio, liberação de catecolaminas e arritmias.[23] A hipotermia também contribui para reduzir a metabolização das medicações podendo prolongar o tempo para extubação do paciente, principalmente quando a proposta operatória reduz o fluxo sanguíneo hepático pela manipulação durante a cirurgia abdominal. A fim de evitar tais situações, deve-se oferecer calor ativamente ao paciente anestesiado com aquecimento dos líquidos infundidos, mantas térmicas evitando a troca de calor do paciente com ambiente e sistema de fornecimento de ar aquecido forçado. O controle da temperatura da sala cirúrgica deve ser instituído idealmente como um protocolo da instituição.[14,23]

Idealmente no pós-operatório todos devem ter um período de monitoramento em

uma unidade de recuperação anestésica ou em cuidados intensivos. O protocolo de recuperação acelerada deve ser seguido. Um plano para a alimentação pós-operatória, antibióticos e fluidos deve ser feito com apoio da equipe multiprofissional e aqueles envolvidos nos cuidados pós-operatórios. A reavaliação regular é necessária a fim de reconhecer erros e realizar ajustes no protocolo, objetivando catalisar a alta hospitalar do paciente sempre visando reduzir a morbimortalidade.

CONCLUSÕES

Recentemente, várias iniciativas têm surgido ao redor do mundo na busca de melhorar os desfechos em cirurgias de grande porte. São conjuntos de condutas e protocolos multidisciplinares que visam aplicar, na prática diária, as melhores evidências científicas disponíveis atualmente. O protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) foi proposto por um grupo europeu vinculado à Sociedade Europeia de Anestesiologia e agrega mais de 20 condutas a serem seguidas no momento perioperatório de pacientes eleitos para procedimentos cirúrgicos, como mostrado na figura 01 do presente trabalho. Além disso, trazem importantes implicações para o sistema de saúde, quando de maneira indireta propiciam redução dos custos e mais oferta de leitos hospitalares, já que os pacientes permanecem menos tempo hospitalizados e evoluem com menos complicações.

Conclui-se que avanços futuros na recuperação acelerada após procedimentos cirúrgicos exigirão colaborações interdisciplinares. Os anestesiologistas tem grande participação dentro das vertentes do protocolo. Compete aos anestesiologistas a decisões sobre pré-medicação, gerenciamento de fluidos, anestésicos e medicações adjuvantes, bloqueios, controle da dor, entre outros. Com a utilização de braços do protocolo ERAS foi possível catalisar a alta hospitalar da paciente, e ainda reduzir as chances de complicações e reinternação. Vale destacar também a importância da curta permanência hospitalar dentro de um cenário de pandemia do Coronavírus. Para tanto, a participação sinérgica das equipes multidisciplinares pode mudar o prognóstico do paciente, cabe aos profissionais a elaboração de um protocolo e seu seguimento.

REFERÊNCIAS

1. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F; Fast-Track Surgery Study Group. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. Anesth Analg. 2007 Jun;104(6):1380-96.
2. Merchea A, Larson DW. Enhanced Recovery After Surgery and Future Directions. Surg Clin North Am. 2018 Dec;98(6) :1287-1292.

3. Hensel M, Schwenk W, Bloch A, et al. The role of anesthesiology in fast track concepts in colonic surgery. Anaesthesist 2006; 55:80–92.
4. Fonseca LM, Correia MITD, Silva RG. Programs of fast-track surgery recovery of colorectal resections. Rev. Med. Minas Gerais. 2011;21(2):190-195.
5. Feldheiser A, Garcés TR, Francés RC. The responsibility of the anesthesiologist in the patient's perioperative process. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2015; 62(5):241-244.
6. Zhuang CL, Ye XZ, Zhang XD, Chen BC, Yu Z. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Dis Colon Rectum. 2013; 56(5): 667-678.
7. Rangel AM, Segura RTM. Multimodal anesthesia: a vision of modern anesthesia. Rev Mex Anestesiol 2015; 38(1): 300-301.
8. Brown EN, Purdon PL, van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. Annu Rev Neurosci. 2011; 34: 601-628.
9. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M,et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gas-trectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Societyrecommendations. Br J Surg. 2014; 101: 1209-29.
10. Davies R, Wilkins I. Anaesthesia for gastrointestinal Surgery. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2012; 13 (2): 39-42.
11. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. Clin Geriatr Med 2002; 18: 737-757.
12. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr. 2005 Jun; 24(3):466-77.
13. Parks L, Routt M, De Villiers A. Enhanced Recovery After Surgery. J Adv Pract Oncol. 2018 July-August; 9 (5):511-519.
14. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BPBW, Fearon KCH, Feldman LS, Carli F. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery (part 2). Consensus statement for anaesthesia practice. Acta Anaesthesiologica Scandinavca. 2016. 60(3): 289–334.
15. Wallström A, Frisman G. Facilitating early recovery of bowel motility after colorectal surgery: A systematic review. Journal of Clinical Nursing. 2013; 23(1–2): 24–44.
16. Hwang A, Jung M, Cho B, Yu H. Clinical feasibility and nutritional effects of early oral feeding after pancreaticoduodenectomy. Korean Journal of Hepatobiliary Pancreas Surgery. 2014; 18(3): 84–89.
17. Mahmoodzadeh H, Shoar SSF, Khorgami Z. Early initiation of oral feeding following upper
18. gastrointestinal tumor surgery: A randomized controlled trial. (2015); 45(2): 203–208.
19. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. Basic Res Cardiol 2010; 105: 687-701.
20. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. Anesthesiology 2008; 109: 723-40.
21. Timothy EM, Anthony MR, Michael M. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). Can J Anesth/J Can Anesth. 2015; 62: 158–168.
22. Marik PE, Lemson J. Fluid responsiveness: an evolution of our understanding. Br J

Anaesth 2014; 112: 617-20.
23. Hamilton DC, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. Intensive Care Med. 1997; 23: 276-81.
24. Bagatini A, Cangiani LM, Carneiro AF, Nunes RR. Bases do Ensino da Anestesiologia – Versão digital atualizada em setembro de 2017. Sociedade Brasileira de Anestesiologia SBA. 2016; 722-723.
25. Scott MJ, Baldini G, Fearon KCH et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. Acta Anaesthesiol Scand. 2015; 59: 1212-31.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA NA SÍNDROME DE DOWN

ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA IN DOWN'S SYNDROME

Oliver S. Cavalcanti[1]; Katia L. S. Scheidt[2]

Descritores: Leucemia Linfoblástica de Células Precursoras-Linfoma, Síndrome de Down, diagnóstico, terapia combinada.
Descriptors: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Down Syndrome, diagnosis, Combined Modality Therapy.

RESUMO

Introdução: A síndrome de Down (SD) é fator de risco para doenças dentre elas a Leucemia Linfoide Aguda (LLA), cujo risco aumenta até 35 vezes, com índices de cura reduzidos. **Objetivos:** Primário: Apresentar as características específicas da Leucemia Linfoide Aguda na Síndrome de Down. Secundários: Destacar a patogenia da LLA na SD e Identificar as particularidades do diagnóstico e tratamento LLA no paciente com SD. **Método:** Trata-se de um estudo qualitativo do tipo revisão integrativa. Foi realizada uma pesquisa na plataforma PubMed e Lilacs com os termos “Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma AND Down Syndrome”. Com os descritores, selecionou-se 52 artigos, dos quais 11 foram escolhidos, além de livros e diretrizes seguidas pelo Ministério da Saúde, relacionados aos objetivos deste estudo. **Resultados:** A LLA no paciente com S. Down está associada a características imunofenotípicas e citogenéticas distintas contribuindo para piores taxas de sobrevida. Nestes pacientes, há falha terapêutica importante envolvendo recidiva e elevada mortalidade, sendo as infecções as causas mais frequentes. Estudos apontam anormalidades do sistema imunológico inato e adaptativo, combinação de mielossupressores e imunossupressores, hiperglicemia de glicocorticóides e perda de integridade de barreiras mucosas pelo metotrexato como importantes fatores de agravo. Modificações no tratamento podem reduzir a toxicidade, mas comprometem o controle da leucemia. O transplante de células-tronco na LLA mostrou-se pouco eficaz no paciente com SD. O uso de células T CAR, não apresentou diferença na eficácia ou no perfil de toxicidade, em relação ao tratamento de crianças sem a síndrome. **Conclusão:** A LLA é uma doença com alta incidência na infância e quando associado a Síndrome de Down os índices de cura são diminuídos por apresentar particularidades relacionadas ao

[1] Interno do curso de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos oliverscavalcanti@gmail.com
[2] Doutora em Ciências da Saúde - Professor titular do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos

tratamento e diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome (DS) is a risk factor for diseases, including Acute Lymphoid Leukemia (ALL), whose risk increases up to 35 times, with reduced cure rates. **Objectives:** Primary: To present the specific characteristics of Acute Lymphoid Leukemia in Down's syndrome. Secondary: Highlight the ALL pathogenesis in DS and identify the particularities of diagnosis and treatment in DS patients with ALL. **Method:** This is a qualitative study of the type of integrative review. A search was performed on the PubMed and Lilacs platform with the terms "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma AND Down Syndrome". With the descriptors, 52 articles were selected, of which 11 were chosen, in addition to books and guidelines followed by the Ministry of Health, related to the objectives of this study. **Results**: ALL in the patient with S. Down is associated with different immunophenotypic and cytogenetic characteristics, contributing to worse survival rates. In these patients, there is an important therapeutic failure involving recurrence and high mortality, with infections being the most frequent causes. Studies point out abnormalities of the innate and adaptive immune system, combination of myelosuppressants and immunosuppressants, glucocorticoid hyperglycemia and loss of integrity of mucous barriers by methotrexate as important factors of aggravation. Treatment modifications can reduce toxicity, but compromise leukemia control. Transplantation of stem cells in ALL was not very effective in patients with DS. The use of CAR T cells showed no difference in efficacy or toxicity profile, compared to the treatment of children without the syndrome. **Conclusion:** ALL is a disease with a high incidence in childhood and when associated with Down Syndrome, the cure rates are reduced due to its particularities related to treatment and diagnosis.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD), que resulta da parcial ou completa Trissomia do cromossomo 21[1], é a síndrome genética mais comum além da principal causa de deficiência intelectual na população.[2] A incidência de nascidos vivos com Down é estimada em 1 a cada 650 a 1000 gestações[3]. Os pacientes apresentam alterações crâniofaciais e anormalidades clínicas características[4], mais fator de risco para diversas doenças, seja cardiovasculares, gastrointestinais, endócrinas, auditivas e hematológicas sendo uma delas a Leucemia Linfoide Aguda. [1]

Pacientes com SD tem um risco aumentado em 10-35 vezes de desenvolver

Leucemia linfoide aguda, e apresentam uma menor taxa de sobrevida quando comparado aos pacientes sem a síndrome de Down [5], o risco persiste até a idade de 30 anos[4].

As leucemias, doença maligna dos glóbulos brancos, geralmente, de origem desconhecida, são as neoplasias mais frequentes na infância, podendo corresponder à 28% dos cânceres na faixa etária. Dentre as leucemias, a linfoide aguda (LLA) é a mais comum [6] (quase exclusivamente as precursoras de células B são o imunofenotipo encontrado, enquanto as de células T e as células B maduras são raras[5]), seguida da mielóide aguda e por último a mielóide crônica.[6]

A leucemia linfoide aguda (LLA) tem sua gênese na medula óssea, e ocorre devido uma expansão clonal de células progenitoras, associada a mutações que inibem a apoptose. Em consequência à multiplicação desordenada de células anormais (linfoblastos), ocorre uma diminuição na produção de precursores de eritrócitos, leucócitos normais e plaquetas.[6]

A LLA em pacientes com síndrome de Down apresenta algumas características que a distinguem da que ocorre nas crianças sem SD [7]. O tratamento do paciente com LLA chega a 80% de cura em crianças, porém quando comparado a crianças com SD o índice diminui[8].

Com base nas características únicas que a leucemia linfoide aguda apresenta na Síndrome de Down e os altos índices relatados, é de suma importância o conhecimento da LLA no paciente com a síndrome de Down para assim, a partir disso, melhorar o prognóstico através do diagnóstico precoce e tratamento adequado.

OBJETIVOS

Primário: Apresentar as características específicas da Leucemia Linfoide Aguda na Síndrome de Down.

Secundários: Destacar a patogenia da LLA na SD. Identificar as particularidades do diagnóstico e tratamento LLA no paciente com SD.

MÉTODOS

Trata se de um estudo qualitativo, do tipo revisão integrativa.

Foi feita uma pesquisa na plataforma PubMed e Lilacs com os termos “Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma AND Down Syndrome”

Os filtros utilizados foram artigos com menos de cinco anos desde a data da publicação, nas línguas Português, Inglês e Espanhol e de estudos feitos em humanos.

Com a aplicação dos descritores, foram selecionados 50 artigos na plataforma PubMed e 2 artigos no Lilacs dos quais serão selecionados 11 artigos de acordo com evidência e a relação com o tema proposto no objetivo do trabalho.

Além da busca em bases de dados, foi feita uma pesquisa na biblioteca, buscando livros que ajudem na pesquisa e diretrizes seguidas pelo Ministério da Saúde.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A leucemia corresponde a mais de 30% das neoplasias malignas encontradas na faixa etária de crianças menores que 15 anos de idade, sendo que a maioria consiste na Leucemia Linfoide Aguda. [9]

A Leucemia Linfoide Aguda (LLA) ocorre devido a uma alteração malígna e aumento das células progenitoras linfóides na medula óssea, sangue e sítios extramedulares. A incidência da Leucemia Linfoide Aguda segue uma distribuição bimodal, com o primeiro pico na infância, que corresponde a cerca de 80% dos casos, e o segundo em torno dos 50 anos, sendo uma doença devastadora quando ocorre nesta faixa etária.[10]

A patogênese da Leucemia Linfoide Aguda consiste na multiplicação anormal e diferenciação de uma população clonal de células linfóides. Alguns estudos identificaram síndromes genéticas e outros fatores que predispõem a casos de Leucemia Linfoide Aguda, como[11]: Síndrome de Down; Anemia Fanconi; Síndrome de Bloom; Ataxia Telangiectasia; Síndrome de Colapso de Nijmegen; Exposição a radiação ionizante; Pesticidas; Certos solventes; Vírus como o vírus de Epstein-Barr e imunodeficiência humana Vírus.[10]

Alterações nos cromossomos são frequentes na Leucemia Linfoide Aguda, mas sozinhas não são suficientes para causar as leucemias. As translocações características incluem t (12; 21) [ETV6-RUNX1], t(1; 19) [TCF3-PBX1], t (9; 22) [BCR-ABL1] e rearranjo de MLL. [10]

A Leucemia Linfoide Aguda no paciente com Síndrome de Down é biologicamente diferente da encontrada em pacientes sem a síndrome, com menor frequência de fatores favoráveis como hiperdiploidia, trissomias triplas 4,10,17 ou ETV6-Rearranjo RUNX1.[7]

Embora pacientes com Síndrome de Down constituam cerca de 2-3% dos casos de Leucemia linfóide aguda na infância, apresentam risco elevado, maior do que paciente que não possuem a Síndrome, de desenvolver Leucemia Linfoide Aguda[7]. A trissomia do 21, alteração que configura a síndrome de Down, predispõe à Leucemia, mas ainda

não é certo porque algumas crianças a desenvolvem enquanto outras não. A Leucemia Linfoide Aguda no paciente com síndrome de Down está associada a características imunofenotípicas e citogenéticas distintas.[1]

As manifestações clínicas decorrem do aumento e depósito de células linfóides malignas pouco diferenciadas dentro da medula óssea, sangue periférico e locais extramedulares. Podendo ser inespecíficos, com sinais e sintomas de insuficiência da medula óssea, como anemia, trombocitopenia ou leucopenia, ou sintomas mais frequentes como fácil sangramento ou hematomas, fadiga, dispnéia, infecção, febre, perda de peso e suores noturnos. Linfadenopatia, esplenomegalia ou hepatomegalia ocorrem quando há envolvimento de sítios extramedulares, e déficits de nervos cranianos ou meningismo aparecem quando há envolvimento do Sistema Nervoso Central.[10]

O diagnóstico é realizado pela presença de 20% ou mais linfoblastos na medula óssea ou sangue periférico. A avaliação da morfologia, citometria de fluxo, imunofenotipagem e teste citogenético sao importantes para confirmar o diangóstico e além disso ajudar na estratificaçao de risco. A punção lombar é indicado para avaliar o envolvimento do SNC, e caso esteja envolvido uma ressonância magnética deverá ser realizada. Outros exames que podem ser solicitados são hemograma completo com diferencial e esfregaço para avaliar as outras linhas de células hematopoiéticas, perfis de coagulação e químicas do soro. E deve haver o acompanhamento dos niveis de ácido úrico, cálcio, fosfato e desidrogenase lática para monitorar a síndrome de lise tumoral [10]

A classificação da Leucemia Linfoide Aguda passou por algumas variações durante os anos, a primeira classificação foi os critérios morfológicos britânicos (FAB) que dividia a LLA em três subtipos (L1, L2 e L3) segundo o tamanho da célula, citoplasma, nucléolos, vacuolização e basofilia. Em 1997 a Organização Mundial da Saúde (OMS) para explicar a morfologia e o perfil citogênico dos blastos leucêmicos[11], propôs uma nova classificação, revisada em 2008, identificando dois tipos de Leucemia Linfoide Aguda, a leucemia linfoblástica aguda de precursor B (que corresponde a 80% dos casos), e leucemia linfoblástica aguda de precursor T[10]. Em crianças com Síndrome de Down, linhagem B é mais frequente que a linhagem T.[1]

O tratamento da LLA inclui 4 fases, sendo elas: Indução da remissão, Consolidação, Manutenção e Profilaxia do sistema nervoso central (SNC). O objetivo do tratamento é atingir a remissão completa, alcançando 5% de blastos na medula óssea e restaurando a hematopoiese normal. Em seguida, começa a fase de consolidação, que

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

visa diminuir a doença residual mínima (células leucêmicas na medula óssea indetectáveis à microscopia eletrônica) e acerta a potência do tratamento conforme a ameaça de recidiva, o protocolo BFM emprega as mesmas drogas aplicadas na fase de indução. [11] Durante a fase da manutenção a quimioterapia é menos intensa, com objetivo de destruir as células leucêmicas residuais. A última fase, a profilaxia do SNC, é introduzida na fase de indução e inclui quimioterapia e radioterapia.[11]

Um dos protocolos mais utilizados e de maior prestígio no tratamento da Leucemia Linfoide Aguda é o desenvolvido pelo grupo alemão Berlim-Frankfurt-Munique/BFM (2003)[11].

FIGURA 1 – CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DE ACORDO COM O BFM 95

CLASSIFICADO COMO BAIXO RISCO
Idade 1 ano e < 6 anos ao diagnóstico;
< 20.000 leucócitos/ l ao diagnóstico;
Ausência de imunologia de células T;
Ausência de t(9;22) ou de recombinação BCR-ABL;
Ausência de t(4;11) ou de recombinação MLL-AF4;
< 1.000 blastos/ l no sangue periférico no D8;
Remissão completa no D33.

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO INTERMEDIÁRIO
Ausência de t(9;22) ou de recombinação BCR-ABL;
Ausência de t(4;11) ou de recombinação MLL-AF4;
< 1.000 blastos/ l no sangue periférico no D8;
Remissão completa no D33.

ASSOCIADO A PELO MENOS UM DESSES CRITÉRIOS:
Idade < 1 ano ou 6 anos ao diagnóstico;
Contagem 20.000 leucócitos/ l ao diagnóstico.

CLASSIFICAÇÃO DE ALTO RISCO
(Independem da idade e da contagem de leucócitos inicial)
Contagem de blastos 1.000/ l no D8;
Ausência de remissão completa no D33;
Presença de t(9;22) ou de recombinação BCR-ABL;
Presença de t(4;11) ou de recombinação MLL-AF4.

Fonte: LAKS, Dani et al .(2003) [11]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

FIGURA 2 –ESQUEMA DE TRATAMENTO SEGUNDO O BFM 95

Droga	Dose e via de administração	Dia do tratamento
Indução		
Protocolo I		
Fase A		
– prednisona	60 mg/m^2 VO	1-36
		1-30 (se alto risco)
– vincristina	1,5 mg/m^2 (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
– daunorrubicina	30 mg/m^2 IV	8, 15, 22, 29
		8, 15 (se risco básico)
– L-asparaginase	5.000 U/m^2 IV	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
		12, 15, 18, 21, 24, 27 (se alto risco)
– metotrexate	6-12 mg IT*	1, 12, 33
		1, 12, 18, 27, 33 (se SNC+)
Fase B**		
– mercaptopurina	60 mg/m^2 VO	36-63
– ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m^2 IV	36, 64
– citarabina	75 mg/m^2 IV (em 30 min)	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
– metotrexate	6-12 mg IT*	45, 59
Consolidação**		
Protocolo M		
– mercaptopurina	25 mg/m^2 VO	1-56
– metotrexate (+ ac. folínico&)	5.000 mg/m^2 IV (em 24 h)	8, 22, 36, 50
– metotrexate	6-12 mg IT*	8, 22, 36, 50
Re-indução		
Protocolo II		
– dexametasona	10 mg/m^2 VO	1-31
– vincristina	1,5 mg/m^2 (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
– doxorrubicina	30 mg/m^2 IV	8, 15, 22, 29
– L-asparaginase	10.000 U/m^2 IV	8, 11, 15, 18
– ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m^2 IV	36
– citarabina	75 mg/m^2 IV (em 30 min)	38-41, 45-48
– tioguanina	60 mg/m^2 VO	36-49
– metotrexate	6-12 mg IT*	38, 45
		1, 18, 38, 45 (se SNC+)
Consolidação Intensiva&&		
Bloco HR1'		
– dexametasona	20 mg/m^2 VO	1-5
– vincristina	1,5 mg/m^2 (até 2 mg) IV	1, 6
– citarabina	2.000 mg/m^2 IV (12/12 h)	5
– metotrexate (+ac.folínico&)	5.000 mg/m^2 IV (em 24 h)	1
– ciclofosfamida (+ mesna***)	200 mg/m^2 IV (12/12 h)	2-4
– L-asparaginase	25.000 U/m^2 IV	6
– metotrexate	6-12 mg IT*	1
– citarabina	16-30 mg IT&&&	1
– prednisolona	4-10 mg IT#	1
Bloco HR2'		
– dexametasona	20 mg/m^2 VO	1-5
– vindesina	3 mg/m^2 (até 5 mg) IV	1, 6
– daumorrubicina	30 mg/m^2 IV	5
– metotrexate (+ ác. Folínico&)	5.000 mg/m^2 IV (em 24 h)	1
– ifosfamida (+ mesna***)	800 mg/m^2 IV (12/12 h)	2-4
– L-asparaginase	25.000 U/m^2 IV	6
– metotrexate	6-12 mg IT*	1
		1, 5 (se SNC+)
– citarabina	16-30 mg IT&&&	1
		1, 5 (se SNC+)
– prednisolona	4-10 mg IT#	1
		1, 5 (se SNC+)

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

Bloco HR3'		
– dexametasona	20 mg/m^2 VO	1-5
– citarabina	2.000 mg/m^2 IV (12/12 h)	1, 2
– etoposide	100 mg/m^2 IV	3, 5
– L-asparaginase	25.000 U/m^2 IV	6
– metotrexate	6-12 mg IT*	5
– citarabina	16-30 mg IT&&&	5
– prednisolona	4-10 mg IT#	5
Manutenção##		
– mercaptopurina	50 mg/m^2/dia VO	
– metotrexate	20 mg/m^2/semana VO	

Fonte: LAKS, Dani et al .(2003) [11]

O atual tratamento da Leucemia linfoide aguda alcança alto índice de cura a longo prazo, porém em crianças com LLA e SD os índices de sobrevivência são significativamente piores.[8] A probabilidade de sobrevida livre de eventos é de 17% menor quando comparada com crianças sem a síndrome[12].

Há um alto índice de falha terapêutica quando se compara o uso de drogas contra a leucemia em paciente com a síndrome de Down e pacientes sem a síndrome, e quando a terapia é intensificada o risco de toxicidade são inaceitáveis.[1]

As principais causas de mortalidade nesses pacientes que configuram os quadros de falha terapêutica são as taxas mais altas de recidiva e a mortalidade relacionada ao tratamento quando comparada a população pediátrica geral com Leucemia Linfoide Aguda, principalmente relacionada a infecções durante o tratamento[8] e disfunção orgânica.[14]

Outra causa de falha terapêutica são que os linfoblastos dos pacientes com Síndrome de Down em tratamento para a Leucemia Linfoide Aguda são menos sensíveis à dexametasona e L-asparaginase, medicamentos utilizados nos protocolos de tratamento de pacientes SD que possuem LLA.[7]

Tais riscos levantam a questão em relação a algumas prováveis particularidades no percurso de tratamento como antibióticoterapia profilática, hospitalização por neutropenia febril, leucovorina (ácido folínico) após metotrexato intratecal, manutenção de imunoglobulina níveis superiores a 5 g/l [13] e até modificações de tratamento e /ou redução de dose para pacientes com SD e LLA, essas alterações podem reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento e comprometer o controle da leucemia.[7]

Além disso as crianças com SD e LLA apresentaram até 10 vezes mais infecções fatais durantes os estágios iniciais e finais da terapia do LLA, o que é um grande desafio a melhores índices de sucesso. [8]

As causas para alta mortalidade relacionada à infecção dos pacientes com Síndrome de Down durante a terapia pra LLA são desconhecidas, algumas possíveis

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

causas seriam[8]: anormalidades do sistema imunológico inato e adaptativo, combinação de mielossupressores e imunossupressores que são efeitos da terapia de LLA, hiperglicemia de glicocorticóides; maior incidência de perda de integridade de barreiras mucosas em crianças com SD recebendo metotrexato.

A maioria das mortes por infecção em paciente SD em tratamento pra LLA ocorrem no período de manutenção.[8] Nessa fase de tratamento pode ocorrer depleção de células B e hipogamaglobulinemia e, portanto, um maior risco de infecção em pacientes já imunocomprometidos com Síndrome de Down[15].

O Transplante de células-tronco na LLA é indicado para paciente de alto risco e pacientes com recidiva/doença refratária, garantindo uma melhor chance de uma resposta duradoura. Diversos estudos mostraram benefícios em relação à quimioterapia padrão nestes pacientes de alto risco.[10]

Os índices de sobrevida em pacientes com a Síndrome de Down que apresentam a Leucemia Linfoide Aguda na infância são insatisfatórios em relação ao transplante de células-tronco, devido a possibilidade alta de recidiva pós-transplante e a mortalidade relacionada a infecção. Terapias mais intensas pré-transplantes são então fundamentais, porém não são viáveis para esse grupo. [12]

Buscando um tratamento mais eficaz e menos tóxico para os pacientes com Leucemia Linfoide Aguda e Síndrome de Down, as células T CAR estão se mostrando como uma opção chamativa. Os possíveis efeitos adversos que podem acontecer são a síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade transitória, mas que evita as infecções e outros efeitos adversos que são bastante comuns em outras terapias. [12]

Estudos realizado com as células T CAR em crianças com e sem a síndrome de Down não indicaram diferença na eficácia ou no perfil de toxicidade. [12]

O tratamento com células T CAR tem por base células T manipuladas que expressam o domínio de ligação ao antígeno de uma imunoglobulina ligada por meio de domínios transmembranares a porções de sinalização do receptor de células T intracelulares. Isso permite que as células T reconheçam antígenos não processados e são ativadas em uma forma independente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). [10]

O processo da terapia com células T CAR envolve a coleta de células T do paciente, introdução do células CAR e, em seguida, um transplante autólogo das células T modificadas de volta ao paciente. O CD19 é um alvo ideal para imunoterapia contra LLA de células B devido à sua expressão quase universal em Linfoblastos B.[10]

Recentemente, a aplicação de células T CAR foi expandida para CD 22-B-LLA positivo. Estudos mostraram atividade antitumoral de T CAR dirigidos por CD22 in vitro e in vivos modelos que se aproximam do T CAR. Os estudos ainda estão em fase de recrutamento e não fazem parte de protocolos. [10]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da leitura e estudo dos artigos, livros e protocolos sobre o tema do trabalho conclui-se que é essencial o conhecimento das particularidades da Leucemia Linfoide Aguda no paciente com Síndrome de Down. Conclui-se que a LLA é uma doença com alta incidência na infância, mas com índices de curas aceitáveis, porém quando relacionada a criança com Síndrome de Down os índices de cura são diminuídos devido a fatores relativos a sua patogenia e tratamento, o que torna imprescindível seu conhecimento para melhor prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Brown AL, et al. "Inherited genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome." Blood 134.15 (2019): 1227-1237.
2. Ministério da saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Brasília, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf
3. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Genética. DIRETRIZES DE ATENÇÃO À SAÚDE DE PESSOAS COM SÍNDROME DE DOWN, 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22400b-Diretrizes_de_atencao_a_saude_de_pessoas_com_Down.pdf
4. O'Rafferty C, et al. Child and adolescent Down syndrome-associated leukaemia: the Irish experience. Ir Med J (1971-) 184.4 (2015): 877-882.
5. Pennella CL, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: Comparative analysis versus patients without Down syndrome. Arch. argent. pediatr. (2018): vol. 116,4. e500-e507. doi:10.5546/aap.2018.eng.e500
6. Chagas AJ, et al. Tratado de Pediatria - Sociedade Brasileira de Pediatria, 4ª edição, Brasil, Manole, 2017.
7. Athale UH, et al. Outcome of children and adolescents with Down syndrome treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium protocols 00–001 and 05-001. Pediatr Blood Cancer (2018): e27256.
8. Ceppi F, et al. Clinical presentation and risk factors of serious infections in children with Down syndrome treated for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2016. 63.11: 1949-1953.
9. Chabner BA, Longo DL. Manual de Oncologia de Harrison. 2 ed. Porto Alegre:AMGH. 874p. 2015.

10. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017 Jun 30;7(6):e577. doi: 10.1038/bcj.2017.53. PMID: 28665419; PMCID: PMC5520400.
11. Laks D, et al. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. J. pediatr. (Rio J.) 79.2 2003: 149-158.
12. Rabin K, et al. Need for new thinking: Treatment of relapsed leukemia in children with Down syndrome. Pediatr Blood Cancer 2019. 66.6: e27644.
13. Derouet A, et al. Impact of therapy in a cohort of unselected children with Down Syndrome-associated Acute Lymphoblastic Leukaemia. Br J Haematol (2016) 174.6: 983-985.
14. Salazar EG, et al. Supportive care utilization and treatment toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoid leukaemia at free-standing paediatric hospitals in the United States. Br J Haematol (2016) 174.4: 591-599.
15. Zawitkowska J, et al. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome—Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report. Pediatr Hematol Oncol (2017) 34.4: 199-205.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

A RELAÇÃO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS COM O USO DE ÁLCOOL E DROGAS.

THE RELATIONSHIP OF CONGENITAL HEART DISEASES WITH THE USE OF ALCOHOL AND DRUGS.

Gabriel dos S.A. Jardim[1]; Carla S. Campos[2]

Descritores: Defeitos Cardíacos Congênitos; Drogas ilícitas; Tabagismo; Alcoolismo.
Keywords: Heart Defects, Congenital; Illicit Drugs; Tobacco Use Disorder; Alcoholism.

RESUMO

Introdução: Cardiopatia congênita refere-se a alterações embriológicas da estrutura cardíaca, seus grandes vasos, morfologia, ritmo e sua função, presente desde o período pré-natal. Podem ser causadas por desequilíbrios ambientais, socioculturais, demográficos e genéticos. O tabagismo pode aumentar em 3 vezes o risco do desenvolvimento de defeitos cardíacos congênitos. Já o etilismo materno pré-natal até 2 vezes este mesmo risco. **Objetivos:** Evidenciar a relação do uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas por parte materna, durante a gestação, com o desenvolvimento de cardiopatias congênitas. **Métodos:** foram utilizados 4 descritores da plataforma Decs: Heart Defects, Congenital; Illicit Drugs; Tobacco Use Disorder e Alcoholism nas plataformas LILACS e PubMed, sendo encontrados 223 artigos e utilizando 17. **Discussão:** dois fatores possuem importância para a formação do coração fetal na fase embriogênica, o GATA4 e o MEF2c, importantes para o crescimento, diferenciação, maturação e homeostase dos cardiomiócitos. Mutações do GATA4 podem causar defeitos do septo atrial, ventricular e tetralogia de Fallot. O etanol é capaz de promover aumento da fosforilação do fator ERK1/2, com aumento da acetilação da histona em regiões promotoras de GATA4 e MEF2c. A maior exposição desses fatores nas células cardíacas promoveria anormalidades na função, levando a formação de cardiopatias congênitas. Quanto ao etilismo, amostras maiores que 1.000 indivíduos demonstraram associação da ingesta de álcool com defeitos do septo ventricular. **Conclusão:** Foi possível observar uma provável relação do tabagismo e do etanol com as cardiopatias congênitas quando associadas aos efeitos genéticos que estes fatores exercem sobre o desenvolvimento do coração fetal.

[1] Acadêmico de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. gabriel.s.a.jardim@gmail.com
[2] Pós-graduada em cardiologia pediátrica no Hospital Pedro Ernesto.

ABSTRACT:

Introduction: Congenital heart disease refers to embryological changes in the cardiac structure, its large vessels, morphology, rhythm and its function, present since the prenatal period. They can be caused by environmental, socio-cultural, demographic and genetic imbalances. Smoking can increase the risk of developing congenital heart defects by 3 times. Prenatal maternal drinking up to 2 times this same risk. **Objectives:** To highlight the relationship between the use of tobacco, alcohol and illicit drugs by the mother, during pregnancy, with the development of congenital heart diseases. **Methods:** 4 Decs platform descriptors were used: Heart Defects, Congenital; Illicit Drugs; Tobacco Use Disorder and Alcoholism. on the LILACS and PubMed platforms, 223 articles were found and using 17. **Discussion:** two factors are important for the formation of the fetal heart in the embryogenic phase, GATA4 and MEF2c, which are important for the growth, differentiation, maturation and homeostasis of cardiomyocytes. GATA4 mutations can cause atrial, ventricular septal defects and tetralogy of Fallot. Ethanol is capable of promoting increased phosphorylation of the ERK1 / 2 factor, with increased histone acetylation in GATA4 and MEF2c promoting regions. The greater exposure of these factors in cardiac cells would promote abnormalities in function, leading to the formation of congenital heart diseases. As for alcoholism, samples larger than 1,000 individuals demonstrated an association between alcohol intake and ventricular septal defects. **Conclusion:** It was possible to observe a probable relationship between smoking and ethanol with congenital heart diseases when associated with the genetic effects that these factors have on the development of the fetal heart.

INTRODUÇÃO

O termo cardiopatia congênita diz respeito a alterações embriológicas da estrutura cardíaca e de seus grandes vasos, sua morfologia, seu ritmo e sua função, estando presente desde o período pré-natal[1]. São defeitos que podem ocasionar patologias nas válvulas cardíacas, septos atrial ou ventricular, levando a estenoses, forames cardíacos, alterações na musculatura cardíaca e até mesmo insuficiência cardíaca[2]. Podem influenciar de forma que cause interrupção do fluxo sanguíneo fisiológico através do coração, sendo, por sua vez, a principal causa de morbimortalidade infantil por defeitos congênitos[1]. Estas podem ser desencadeadas por diversos desequilíbrios tanto de caráter ambiental, quanto cultural, social, demográfico e até mesmo genético[3]. As cardiopatias congênitas costumam se apresentar por volta das primeiras 20 semanas de gestação, evidenciando-se por meio de manifestações durante

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

o nascimento, o período neonatal, na infância ou na adolescência[3]. Tais manifestações incluem desde uma fadiga durante exercícios físicos até dispneia e sopros cardíacos[2].

Atualmente, segundo a organização mundial de saúde (OMS), os dados apontam para cerca de 3,2 milhões de novos casos de cardiopatia congênita anualmente, sendo que destes casos, 300 mil evoluem a óbito em 28 dias após o nascimento[4]. Quando se fala em sobrevida a expectativa também não é favorável, uma vez que cerca de 85,5% dos nascidos com cardiopatias congênitas apresentam sobrevida média de 20,5 anos[4]. Ainda falando de epidemiologia, é possível observar que 90% dos pacientes com alguma cardiopatia congênita vivem em países sem grandes recursos financeiros, apresentando uma mortalidade ainda maior em decorrência de ausência ou inadequação do tratamento[3].

Quanto aos fatores de risco para as cardiopatias congênitas, fatores como o tabaco, etanol e substâncias psicoativas são fortemente citados por diversas literaturas[3]. Acredita-se haver uma interação complexa de agentes exógenos e endógenos, como a suscetibilidade genética e efeitos epigenéticos, apesar de muito deste tema ainda ser desconhecido[5]. O tabagismo, por sua vez, é capaz de, no período pré-natal, aumentar em cerca de 3 vezes o risco do desenvolvimento de defeitos cardíacos congênitos, sendo relacionado com o aparecimento de alterações morfológicas da válvula pulmonar e do átrio, como a comunicação interatrial do tipo Ostium Secundum[3].

Por outro lado, o etilismo materno durante a gestação é capaz de aumentar em até duasvezes o risco de desenvolver uma cardiopatia congênita, sendo diretamente proporcional a frequência e quantidade do consumo[3]. A exposição fetal ao álcool durante a gestação é capaz de causar, além de cardiopatias congênitas, diversas complicações para o feto, tais como deficiência de crescimento, alterações no sistema nervoso central, alterações craniofaciais, déficits neurológicos e comportamentais conhecidos como distúrbio do espectro alcoólico fetal[1]. Para que isto ocorra, existem fortes evidências que o etanol, em associação com um indivíduo pré-disposto geneticamente, é capaz de sofrer modulação que acentuaria ainda mais seus efeitos teratogênicos[5]. Desta forma, mutantes do receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA) interagiriam com o etanol, proporcionando morte celular programada do sistema precursor das células da crista neural da face, causando também, alterações cardíacas[5].

Contudo, embora o efeito negativo destes diversos fatores supracitados seja evidente em diversos estudos explorados por décadas, ainda não é possível retirar destes qualquer conclusão consistente sobre esta associação[1]. Apesar disso, houve

avanços significativos para a compreensão dos fatores de risco tanto genéticos quando exógenos para o desenvolvimento das cardiopatias congênitas[6].

Portanto, para uma melhor compreensão deste tema, este artigo se faz necessário, visando uma elucidação dos artigos atualmente disponíveis sobre a relação dos fatores exógenos, tais como o uso de tabaco, o uso de drogas ilícitas e o etilismo na etiologia das cardiopatias congênitas. Para isto, este trabalho tem como objetivo evidenciar devidamente as atuais informações sobre o problema supracitado, esclarecendo o posicionamento atual da medicina baseada em evidências quanto a real importância destes fatores na etiologia desta doença.

OBJETIVOS

Primário: Evidenciar a relação do uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas por parte materna, durante a gestação, com o desenvolvimento de cardiopatias congênitas.

Secundário: Destacar a etiopatologia das cardiopatias congênitas de origem exógena.

MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica foram utilizados 4 descritores da plataforma Decs, sendo eles: Heart Defects, Congenital; Illicit Drugs; Tobacco Use Disorder e Alcoholism. Estes descritores foram então utilizados na plataforma LILACS e na plataforma PubMed no dia 21/06/2020 sendo separados pelos operadores booleanos AND e OR, na seguinte conformação “Illicit Drugs AND Heart Defects, Congenital OR Tobacco Use Disorder AND Heart Defects, Congenital OR Alcoholism AND Heart Defects, Congenital”, sendo também utilizados os filtros idioma inglês, espécie humana e um intervalo de tempo de 5 anos, sendo encontrados 0 artigos na plataforma LILACS e 223 na plataforma PubMed. Na plataforma PubMed foram excluídos 206 artigos, pois não respondiam à nenhuma das perguntas: Qual a relação das drogas ilícitas durante a gestação com o desenvolvimento das cardiopatias congênitas? Qual a relação do tabagismo durante a gestação com o desenvolvimento das cardiopatias congênitas? Qual a relação do alcoolismo durante a gestação com o desenvolvimento das cardiopatias congênitas? Sendo então utilizados um total de 17 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao avaliar os 17 artigos selecionados, é possível observar que, em sua maioria, as publicações indicam uma não associação do etilismo materno para com a incidência de cardiopatias congênitas, todavia, é perceptível que vários artigos apresentam

resultados heterogêneos, seja na relação álcool e cardiopatias congênitas, seja na relação tabaco e cardiopatias congênitas. Contudo, pode-se observar um fator em comum dentre eles, sendo evidente que nos artigos onde é utilizada a base genética é citada uma associação do etanol, enquanto naqueles de base meramente epidemiológica, é relatada uma não associação ou associação discreta deste mesmo fator. Assim, no primeiro artigo abordado, foi realizada um estudo do tipo caso-controle, tendo como objetivo a avaliação dos efeitos ambientais, como o tabaco e o etanol nos defeitos congênitos[7]. Neste estudo, como critério de inclusão foi requerido a confirmação da cardiopatia congênita por métodos complementares, como a ecocardiografia, o cateterismo cardíaco ou autópsia cirúrgica, sendo feitas entrevistas por telefone em mães de 6 semanas até 24 meses após o parto[7].

Com esta abordagem os autores foram capazes de obter uma amostra de 7.972 controles e 7.076 casos[7]. Como Resultado, foi observado que as mães dos casos relatados apresentavam, em geral, idade mais avançada, maior peso e maior exposição ao tabaco, seja de forma direta ou indireta, durante o período periconcepcional[7]. No entanto, ao serem analisados os dados, não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa nas mães que relataram uso de etanol durante a gestação quando comparadas aquelas que negaram este fato[7]. Apesar disso, foi também observado que, após uma correção das variáveis presentes no estudo, ocorreu a apresentação de um risco aumentado, apesar de discreto, de tetralogia de Fallot quando relacionada ao consumo de álcool no período periconcepcional[7]. Em especial, o risco também foi maior quando relacionado a defeitos septais como a comunicação interatrial, estenose de valva pulmonar, obstrução de saída do ventrículo esquerdo ou direito[7]. Porém, este mesmo artigo, termina relatando não mostrar nenhum aumento significativo entre as associações de álcool e cardiopatias congênitas, sendo todas alterações citadas encontradas com risco apenas marginalmente aumentado[7]

Já no segundo artigo abordado, onde foi realizado um estudo na linha celular H9c2 das células embrionárias derivadas de corações de ratos, é relatado que dois fatores são de suma importância para a formação do coração fetal na fase embriogênica, sendo eles o GATA4 e o MEF2c, importantes para o crescimento, diferenciação celular, maturação e homeostase dos cardiomiócitos e demais células cardíacas[8]. Nesta pesquisa, é relatado que mutações do GATA4 são capazes de causar diversas cardiopatias congênitas, tais como defeitos do septo atrial, ventricular e tetralogia de Fallot[8]. Assim, é mostrado que o etanol é capaz de promover aumento da fosforilação do

fator ERK1/2, com consequente aumento da acetilação da histona em regiões promotoras de GATA4 e MEF2c[8]. A maior exposição desses fatores nas células cardíacas H9c2 promoveria anormalidades na função destes, com consequente possibilidade a formação de cardiopatias congênitas[8].

Citando este mesmo fator, foi realizado uma pesquisa retrospectivo, tendo como amostra um grupo de 36 pacientes, sendo cada um deles avaliado por métodos complementares como eletrocardiografia, ecocardigrafia com doppler colorido e como critério, todos apresentavam tetralogia de Fallot, sendo posteriormente avaliados quanto a mutação GATA4, restando ao fim, 31 pacientes[9]. Nesta publicação é relatada que o GATA4 é participante incisivo do processo de desenvolvimento do coração fetal. Ademais, o artigo faz menção a uma pesquisa global de tabaco em jovens, onde relata que 19,7% da população marroquina é exposta ao fumo passivo, sendo este dado relacionado ao fumo passivo durante a gestação, fator este que pode ser risco potencial para a patologia estudada[9]. Por fim, o estudo relata que quando associada ao tabagismo, a mutação GATA4 foi fortemente associada ao desenvolvimento da tetralogia de Fallot[9]

Contudo, em uma meta-análise onde foram utilizados artigos de caso-controle e coorte publicados antes de março de 2015, sendo avaliada a relação do etanol no pré-parto com as cardiopatias congênitas em 8 artigos, totalizando 3.749 casos e 122.200 controles[1]. Não foi encontrada associação entre a exposição pré-natal ao etanol e o aumento do risco de desenvolvimento de cardiopatias congênitas[1]. Apesar disso, resultados sugeriram que o etanol no período pré-natal esteve levemente associado à defeitos cardíacos conotruncais e a transposição de grandes artérias[1].

Nesta mesma publicação foi demonstrado que em amostras maiores que 1.000 indivíduos houve associação da ingesta de álcool com defeitos do septo ventricular (OR = 1,1)[1]. Além disso, defeitos cardíacos conotruncais obtiveram apenas aumento limítrofe do risco quando houve consumo de álcool no período pré-parto (OR = 1,24)[1]. Porém, quando comparada a relação da tetralogia de Fallot e a transposição das grandes artérias foi demonstrado um OR de 1,22 e um aumento de 1,64 vezes na chance (OR = 1,64), respectivamente[1]. Ao termino, o estudo afirma que o consumo excessivo de álcool no período pré-concepcional está relacionado com um aumento geral no risco de cardiopatias congênitas (OR = 2,49)[1].

Ainda falando sobre a relação do álcool, uma pesquisa bibliográficautilizando 23 citações a partir de uma busca nas bases de dados da MEDLINE, EMBASE e na biblioteca Cochrane demonstrou que a utilização de álcool pela mãe durante o período

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

gestacional não apresentou impactos relevantes na incidência das cardiopatias congênitas[10]. Nesta divulgação é relatado que das 23 citações utilizadas, 6 não relataram relação alguma[10]. Já em uma das citações, houve aumento de 1.093% do risco de cardiopatias congênitas após o uso de 116 gramas de etanol por dia, já o consumo de 22 gramas estaria relacionado a um aumento de 213% para defeitos cardíacos congênitos[10]. Porém, em decorrência dos resultados fortemente heterogêneos, o estudo termina afirmando não poder relatar associação significativa das cardiopatias para com o uso de álcool[10].

Da mesma forma, em uma pesquisa literária, foram utilizadas 23 publicações ao final da seleção[11]. Como resultado, esta pesquisa de metanálise, a partir dos dados coletados, sugeriu que a utilização do álcool pela parte materna durante a gestação não apresentou associação relevante para o risco de cardiopatias congênitas (RR = 1,13)[11]. Apesar disso, esta mesma pesquisa relatou que mesmo uma dose de etanol durante a gestação seria capaz de promover o desenvolvimento da síndrome alcoólica fetal, e esta, por sua vez, estaria relacionada a presença de anomalias cardíacas como defeitos de septo e estenoses[11]. Simultaneamente, a publicação relata uma associação negativa do álcool durante a gestação com os genes Wnt e da sinalização de beta-catenina, importantes para a ativação da carcinogênese fisiológica[11].

Em um relato de caso de 2019, foi relatado o caso de duas síndromes alcoólicas fetais, sendo esta uma possível causa de defeitos estruturais cardiovasculares, renais, musculo-esqueléticos, oculares e auditivos[12]. No primeiro paciente relatado foi detectado a presença de extrassístoles o que levaram a realização de um eletrocardiograma, através de um eletrocardiograma, já no segundo, este apresentava episódios de palpitações que levaram a busca diagnóstica[12]. Neste relato, é dito que a síndrome alcoólica fetal é capaz de causar uma dependência no sistema cardiovascular, causando alterações no ritmo cardíaco[12]. Este efeito pró-arrítmico seria dependente da dose, sendo uma das possibilidades a neurotoxicidade do etanol sobre os nervos autônomos, além disso, o efeito tóxico do etanol poderia causar disfunção ventricular, arritmias crônicas, cardiomiopatia alcoólica e até mesmo doença coronariana[12].

Já em 2018, foi publicado um estudo descritivo transversal realizado entre 2013 e 2014, nestefoi abordada a associação entre o consumo de álcool e a quantidade, em números, de crianças com cardiopatia congênita e as mães que relataram o consumo de substancias, como o etanol e a cocaína, durante a gestação destes conceptos[3].

Em relação a cocaína, esta foi considerada um fator de risco, uma vez que os

casos que relataram o uso desta substancia também eram casos de pais com dois ou mais filhos com doenças cardíacas, sendo este dado importante, apesar da pequena associação pelo ponto de vista estatístico[3]. Todavia, este mesmo artigo abordou a relação de outras substâncias, como fertilizantes, exposição a combustíveis, medicação anti-hipertensiva, consumo de álcool e o uso de cocaína, apresentando os seguintes dados respectivamente: P = 0,024, P = 0,025, P = 0,037, P = 0,042 e P = 0,039 [3].

No estudo NBDPS, foi realizado uma pesquisa de caso controle feito para identificar recém-nascidos com defeitos estruturais cardíacos congênitos, avaliando os fatores tanto genéticos quanto ambientais associados[5]. Neste, foram incluídos 4.101 participantes[5]. Foram analisadas 43 variantes do gene PDGFRA, 58 do gene PDGFRB e 1 do gene PDGFB, sendo o primeiro o mais associado a formação de defeito obstrutivo cardíaco do lado esquerdo quando associado ao uso de etanol em excesso[5].

Assim, ao serem analisados os dados, os feitores deste artigo encontraram que as partes maternas que consumiam álcool excessivamente apresentaram um aumento de 1,09 vezes de parirem recém-nascidos com defeitos cardíacos obstrutivos do lado esquerdo quando comparadas as mães que não faziam consumo de álcool[5].

Além disso, o mesmo estudo também apontou que alterações nos genótipos infantis do gene PDGFRA também estariam associados ao aumento do risco de alterações obstrutivas do coração no lado esquerdo, também sendo afetados pelo consumo materno de álcool durante a gestação[5].

Em outra publicação, foi realizado uma pesquisa que consistiu em todos partos únicos que foram registrados entre 2006 e 2011 no registro de nascimento do condado de Murmansky, Rússia, totalizando 52.253 pacientes, sendo buscado defeitos do septo ventricular e defeito de septo cardíaco[13]. Durante o estudo foi observado que a proporção de mães que fizeram utilização de álcool, tabaco e drogas durante o período gestacional era maior no grupo com defeitos de septo ventricular, sendo identificado um risco de 4,83 para o uso de álcool[13]. Além disso, o tabagismo teve significância estatística, apresentando OR = 1,35 quando relacionado a defeitos de septo ventricular[13]. Este ultimo dado é apoiado pelo mesmo artigo ao apontar que mães que faziam uso de tabaco durante a gestação apresentavam cerca de 35% mais risco de terem filhos com doenças de septo ventricular[13].

É relatado que o tabagismo materno seria capaz de levar a estes problemas em decorrência de alterações no desenvolvimento fetal devido indução de hipóxia em decorrência do monóxido de carbono, toxicidade da própria nicotina e diminuição da

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

nutrição embrionária[13].

Além disso, o álcool, por sua vez, estaria relacionado a má formações cardíacas fetais em decorrência da relação da síndrome alcoólica fetal, sendo esta um fator capaz de levar a alterações estruturais do coração[13]. Ademais, o próprio etanol seria um possível indutor de edema no tecido fetal, sendo capaz de causar turgência na alça cardíaca primitiva, afetar a ativação genética normal, promover alteração na morte celular e na própria carcinogênese[13]. Esta informação, por sua vez, é apoiada pelo dado de que os dados colhidos demonstraram um aumento de 4,83 vezes no risco de doenças de septo ventricular em mães consumidoras de álcool durante o período gestacional[13].

Por fim, este artigo alega também a capacidade da cocaína e da cannabis como teratogênicos potenciais, sendo capazes de promoverem rupturas vasculares e hipoperfusão[13]. Quanto a cannabis, outro estudo relatado demostra que houve um aumento do risco de defeitos cardíacos septais em uma ordem de 2 vezes[13].

De forma contrária ao artigo anterior, em uma pesquisa bibliográfica realizada no PubMed, onde foram selecionados artigos de 2011 a 2016, foram encontrados dados que demonstraram que o consumo de etanol pela parte materna durante o período gestacional não estaria associado ao risco de doenças cardíacas congênitas[4].

Contudo, nesta mesma pesquisa, foi relatado que o tabagismo, por sua vez, foi relacionado ao aumento de risco de cardiopatias congênitas, em especial as doenças completas do septo cardíaco[4]. Foi relatado um aumento de 44% no risco de doença de septo cardíaco em filhos de mães usuárias de tabaco quando comparadas as não fumantes[4]. Além disso, o tabagismo paterno, induzindo tabagismo passivo na gestação, foi relacionado ao aumento de alterações cardíacas conotruncais quando relacionado a um número menor de cigarros por dia (menos que 10), já os pais que expuseram de forma moderada a grave, com consumo maior que 20 cigarros por dia, foram relacionados ao aumento do risco de cardiopatias do septo cardíaco e a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo[4].

De forma análoga, Jiayu Peng et al. observaram, a partir das bases de dados da PubMed e da biblioteca Cochrane, a relação do tabagismo paterno com o aumento de risco das cardiopatias congênitas[6]. Nesta pesquisa foram identificados 31 artigos, dentre os quais foram publicados entre 1990 e 2018[6]. Nestes, foi identificado que não somente o tabagismo paterno, como também a idade o consumo de vinho, determinadas ocupações laborais e uso de drogas estariam também associados aorisco aumentado de cardiopatias congênitas em sua prole[6].

Neste artigo é dito que a nicotina encontrada no tabaco seria capaz de promover alterações cromossômicas no espermatozoide desencadeando mudanças no desenvolvimento fetal, podendo acarretar em cardiopatias[6]. Portanto, este artigo enfatiza que não somente o tabagismo materno, como também o paterno, estariam associados ao risco aumentado desta patologia[6]. Tais fatos são embasados pelos dados encontrados neste estudo[6]. Em relação ao tabagismo paterno e as cardiopatias congênitas foi encontrado um OR = 1,42, sendo este dado dose dependente, uma vez que pais que apresentaram consumo de 1 a 9 cigarros por dia obtiveram OR = 1,19, já os que consumiam de 10 a 19 obtiveram um OR = 1,41 e por fim, os que consumiam mais de 20 por dia obtiveram um OR = 1,75 [6].

Quanto ao tabagismo relacionado as cardiopatias congênitas, o estudo encontrou um OR = 1,47, indicando ser um fator de risco para a prole[6]. Além disso, foi demonstrado que drogas e agentes químicos estavam fortemente associadas ao aparecimento de cardiopatias, possuindo um OR = 2,15 [6].

Já na publicação de Xiaoging Liu et al foi realizado um estudo de caso-controle onde foram pesquisados os diagnósticos de doenças cardíacas congênitas em um total de 9.452 casos e indivíduos de controle, onde recém-nascidos vivos e natimortos foram analisados dos anos de 2004 a 2014 [14]. Foi observado que em recém-nascidos com alguma cardiopatia congênita a exposição a síndrome alcoólica fetal era 44% maior, sendo de 122% quando relacionada a defeitos conotruncais[14]. Também foi demonstrado que a associação de tabaco com álcool pela parte paterna foi a associação que mais se relacionou a presença de cardiopatias nos recém-nascidos, apresentando um aumento de 391% quando combinado contra apenas 49% sozinho[14].

Em outro artigo, é relatado que a exposição ao etanol durante o período pré-natal representa a causa mais comummente encontrada de defeitos congênitos relacionados com o ambiente[15]. Seguindo este aspecto, é relatado que a síndrome alcoólica fetal estaria associada a defeitos genéticos responsáveis pela determinação do fenótipo, sendo um possível indutor das cardiopatias congênitas[15]. Em especial, os defeitos mais relacionados seriam os de septo ventricular, atriais, conotruncais e outros não especificados[15]. Quanto ao tabagismo, esta mesmapublicação relata aumento do risco de alterações estruturais do coração, tendo como foco os defeitos também septais como os de septo atrial e ventricular[15]. Tal fato também é abordado por um estudo onde foi analisado a exposição ao fumo passivo do primeiro trimestre de gestação até um período de 1 mês antes de concepção[16]. Neste, foi encontrado associações positivas

relacionando a exposição ao fumo passivo às cardiopatias congênitas, apresentando um OR que variou de 1,2 até 2,0 [16]. No entanto, estudo não foi capaz de associar o fumo passivo a outras cardiopatias que não os defeitos de septo atrial[16].

Por fim, no último artigo abordado nesta pesquisa, foi realizado um estudo de caso-controle incluindo uma população de 4.034 pacientes entre os anos de 2004 e 2013 [17]. Este artigo teve como resultado o achado de que o tabagismo, dentre outros poluentes, seria capaz de induzir a teratogênese através de estresse oxidativo e posteriormente pela alteração das vias normais associadas [17]. Da mesma forma, a fumaça do tabaco seria capaz de promover inflamação, alteração da função endotelial, coagulação da hemodinâmica da placenta, inferindo déficit no transporte de nutrientes e oxigênio para o feto[17]. Além destes fatores, a associação com efeitos múltiplos na transcrição gênica através de efeitos epigenéticos seriam os principais envolvidos no desenvolvimento de cardiopatias congênitas[17]. Portanto, o fumo passivo foi associado a defeitos cardíacos com um OR de 1,30 a 9,43. Já o fumar passivo foi associado a um OR de 7,95 [17].

CONCLUSÃO

A partir da análise dos estudos abordados neste artigo, foi possível observar uma provável relação do tabagismo e do etanol com as cardiopatias congênitas quando associadas aos efeitos genéticos que estes fatores exercem sobre o desenvolvimento do coração fetal. No entanto, devido à grande heterogeneidade apresentada pelos artigos quanto a real associação estatística destes fatores com o desenvolvimento deste grupo de patologias, não é possível, até o momento, definir com precisão até onde esta associação genética realmente seria capaz de afetar o desenvolvimento cardíaco a ponto de ser relevante estatisticamente na etiopatologia destas doenças. Portanto, para melhor compreensão deste tema e um resultado mais bem definido, serão necessárias mais pesquisas no que tange a real atuação do consumo alcoólico e do tabagismo na fisiopatologia, etiopatogênese e epidemiologia destas complicações.

REFERÊNCIAS

1. Yang J, et al. Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis. PloS one 2015 (10.6): e0130681.
2. Sun R, et al. Congenital heart disease: causes, diagnosis, symptoms, and treatments. Cell biochemistry and biophysics 2015 (72.3): 857-860.
3. Duque PA, Rico CLV, Araujo JJ. Socio-demographic and preconception risk factors in parents of children suffering from congenital cardiopathy. Enferm Clin 2018(28.5): 300-308.

4. Baldacci S, et al. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. Epidemiol Prev 2018 (42.3-4 Suppl 1): 1.
5. Tang X, et al. PDGFRA gene, maternal binge drinking and obstructive heart defects. Scientific reports 2018 (8.1): 1-7.
6. Peng J, et al. The non-genetic paternal factors for congenital heart defects: A systematic review and meta-analysis. Clinical Cardiology 2019 (42.7): 684-691.
7. Zhu Y, et al. Maternal periconceptional alcohol consumption and congenital heart defects. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2015 (103.7): 617-629.
8. Gao W, et al. Alcohol exposure increases the expression of cardiac transcription factors through ERK1/2-mediated histone3 hyperacetylation in H9c2 cells. Biochem Biophys Res Commun 2015 (466.4): 670-675.
9. Bouchikhi IEL, et al. GATA4 molecular screening and assessment of environmental risk factors in a Moroccan cohort with tetralogy of Fallot. African health sciences 2018 (18.4): 922-930.
10. Wen Z, et al. Association between alcohol consumption during pregnancy and risks of congenital heart defects in offspring: meta-analysis of epidemiological observational studies. Ital J Pediatr 2016 (42.1): 12.
11. Sun J, et al. Maternal alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of congenital heart defects in offspring: a systematic review and meta-analysis. Congenit Heart Dis 2015 (10.5): E216-E224.
12. Onesimo R, et al. Two case reports of fetal alcohol syndrome: broadening into the spectrum of cardiac disease to personalize and to improve clinical assessment. Ital J Pediatr 2019 (45.1): 167.
13. Kovalenko AA, et al. Risk factors for ventricular septal defects in Murmansk County, Russia: a registry-based study. Int J Environ Res Public Health 2018 (15.7): 1320.
14. Liu X, et al. Does maternal environmental tobacco smoke interact with social-demographics and environmental factors on congenital heart defects?. Environmental pollution 2018 (234): 214-222.
15. Sarmah S,Muralidharan P, Marrs JA. Common congenital anomalies: Environmental causes and prevention with folic acid containing multivitamins. Birth Defects Res C Embryo Today2016 (108.3): 274-286.
16. Hoyt AT, et al. Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects." Am J Obstet Gynecol 2016 (215.5): 613-e1.
17. Ou Y, et al. Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China. Pediatric research 2016 (79.4): 549-558

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

PERIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ÓBITOS NO CENTRO DE TRATAMENTO DE COVID DE MAGÉ

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF DEATHS IN THE COVID TREATMENT CENTER MUNICIPALITY OF MAGÉ

Márdio L. C. D. Alves[1]; Carlos P. Nunes[2]

Descritores: COVID 19, óbitos, mortalidade.
Keywords: COVID 19, deaths, mortality.

RESUMO

Introdução: O SARS-CoV-2 pertence a uma família de vírus que causa doenças sistêmicas. O espectro clínico da infecção por SARS-CoV-2 é amplo, abrangendo infecção assintomática, doença do trato respiratório superior e pneumonia viral grave acarretando morte. Como ainda não foram desenvolvidos tratamentos e vacinas para a COVID-19, estratégias de contenção da propagação do vírus têm sido implementadas, como o incentivo ao isolamento social e, em regiões mais afetadas, o confinamento obrigatório da população **Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico dos óbitos por COVID 19 no Município de Magé – RJ. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de 15 artigos encontrados na plataforma SCIELO por meio dos descritores “COVID” e “mortalidade”. Foram analisados os prontuários eletrônicos dos pacientes hospitalizados no Centro de Tratamento de COVID do município de Magé no período de 23 de abril a 30 de setembro de 2020. **Resultados:** A apresentação clínica se assemelha a sintomas leves de pneumonia viral, podendo evoluir de forma grave. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam doença leve, 14% doença grave e 5% apresentam doença crítica. Existem casos que se complicam, levando os indivíduos à unidade de terapia intensiva e ao óbito. Os idosos e as pessoas que têm comorbidades têm maior risco de ficarem gravemente doentes. **Conclusão:** A população com comorbidades prévias e com idade avançada está suscetível a quadros mais intensos e de pior evolução. Nessa pesquisa de campo, foi possível inferir que, em Magé, além de mais idosos e pessoas com comorbidades, morrem mais pacientes do sexo masculino.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 belongs to a family of viruses that cause diseases in the respiratory system. The clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection is broad,

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. e-mail: mluige@ymail.com;
[2] Professor de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

encompassing asymptomatic infection, mild disease of the upper respiratory tract and severe viral pneumonia with respiratory failure and even death. Considering that a significant number of cases evolve in an unfavorable way, understanding the weight of COVID-19 in the country's mortality profile should be among the priorities in facing the various epidemics. **Objective:** To trace the epidemiological profile of deaths by COVID 19 in the municipality of Magé - RJ. **Methods:** To support the study, a review of 15 articles was initially carried out. One by one, the electronic medical records of hospitalized patients at the COVID Treatment Center in the municipality of Magé were analyzed from April 23 to September 30, 2020. **Development:** The clinical presentation resembles mild symptoms of viral pneumonia and the severity of the disease varies from mild to severe. Approximately 80% of patients have mild illness, 14% have severe illness and 5% have critical illness. . There are cases that get seriously complicated, taking individuals to the intensive care unit (ICU) and even death. Elderly people and people who have comorbidities such as high blood pressure, heart and lung problems, diabetes or cancer, are at increased risk of becoming seriously ill. **Conclusion:** A população com comorbidades prévias e com idade avançada está suscetível a quadros mais intensos e de pior evolução. Nessa pesquisa de campo, foi possível inferir que, em Magé, além de mais idosos e pessoas com comorbidades, morrem mais pacientes do sexo masculino.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 (do inglês, Coronavirus Disease 2019), secundária a infecção pelo SARS-CoV2/2019-nCoV, começou em dezembro 2019 em Wuhan na província de Hubei, República Popular da China[1,2,3,4]. A doença causada pelo novo coronavírus foi inicialmente detectada por meio da investigação de sete casos de pneumonia com etiologia desconhecida ocorridos no final de dezembro de 2019 em pacientes hospitalizados e que evoluíram para uma síndrome respiratória aguda grave (SRAG)[1].

O primeiro caso confirmado fora da China foi na Tailândia em 13 de janeiro de 2020[4]. Depois, casos da doença foram confirmados no Japão (16 de janeiro); Coréia do Sul (20 de janeiro); Taiwan e Estados Unidos (21 de janeiro); Hong Kong e Macau, China (22 de janeiro); Cingapura (25 de janeiro); França, Nepal e Vietnã (24 de janeiro); Malásia e Austrália (25 de janeiro); Canadá (26 de janeiro); Camboja (27 de janeiro); Alemanha (28 de janeiro); Finlândia, Emirados Árabes Unidos e Sri Lanka (29 de janeiro); Itália, Índia e Filipinas (30 de janeiro); e Reino Unido (31 de janeiro), enquanto a pandemia continua se expandindo geograficamente[4]. Em 27 de fevereiro de 2020, a doença

COVID-19 foi inicialmente notificada no Brasil (em São Paulo), e o primeiro óbito ocorreu em 17 de março[1]. No dia 3 de fevereiro, foi decretada emergência pública no país e no dia 20 de março do corrente ano foi anunciada transmissão comunitária da doença no país[4]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em 30 de janeiro de 2020 e pandemia em 11 de março de 2020[5].

O SARS-CoV-2 (do inglês Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) pertence a uma família de vírus que causam doenças no sistema respiratório[4]. Surtos anteriores do coronavírus (CoVs) incluíram a síndrome aguda respiratória grave (SARS)-CoV e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS)-CoV, como grandes ameaças à saúde pública[4]. As formas de manifestações da infecção por SARS-CoV-2 são amplas, abrangendo infecção assintomática, doença leve do trato respiratório superior e pneumonia viral grave com insuficiência respiratória e até morte[6]. Como ainda não foram desenvolvidos tratamentos e vacinas para a COVID-19, estratégias de contenção da propagação do vírus têm sido implementadas, como o incentivo ao isolamento social e, em regiões mais afetadas, o confinamento obrigatório da população[3]. O principal objetivo de adotar tais medidas é limitar o número de doentes a um limiar no qual o sistema e os serviços de saúde consigam absorver a demanda, distribuindo o número total de casos ao longo do tempo, fenômeno que tem sido popularmente chamado de achatamento da curva[3,7].

Diferentemente de outras doenças infecciosas, a COVID-19 afeta países desenvolvidos e em desenvolvimento, sem distinção social[4]. Os resultados desta investigação mostram que a região Sudeste apresenta o maior número de casos de COVID-19[4]. Rio de Janeiro é o maior destino turístico internacional no Brasil, características que levaram ao surgimento do primeiro caso da doença no país[4]. A distribuição dos óbitos por COVID-19 reflete a heterogeneidade geográfica e social do país, com apenas cinco estados respondendo por 81% das ocorrências: São Paulo, Rio de Janeiro, Ceará, Pernambuco e Amazonas, sendo que este último apresenta a maior proporção de infectados, 10,6%[8]. Magé possui uma taxa de infectados de 1.8%, com 5% de mortalidade.

Os dados brasileiros são alarmantes[3]. Estima-se que o risco de morrer por COVID-19 possa ser até 10 vezes maior entre indivíduos residentes de bairros mais vulneráveis da mesma cidade, e que negros têm chance 62% maior de ser vítimas do vírus[4]. Esses efeitos contextuais, impactando todas e todos pela degradação da estrutura

pública, mas de forma mais severa os menos favorecidos[4].

Considerando que alguns casos evoluem de forma desfavorável, entender o peso da COVID-19 no perfil da mortalidade do país deve estar entre as prioridades no enfrentamento das diversas epidemias que vêm ocorrendo desde que o primeiro caso suspeito da doença foi registrado. Por esse motivo, houve o interesse pela confecção dessa pesquisa de campo.

OBJETIVOS

Primário: Traçar o perfil epidemiológico dos óbitos por COVID 19 no Município de Magé – RJ.

Secundário: Avaliar as variáveis mais comumente implicadas da hospitalização por COVID19. Descrever aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de 15 artigos. Na plataforma EBSCO, 4 artigos foram selecionados por meio dos descritores COVID 19 e ÓBITOS. Na plataforma SCIELO, com os descritores COVID e MORTALIDADE, foram encontrados 81 artigos; esse número caiu pra 38 com os filtros PORTUGUÊS e CIÊNCIAS DA SAÚDE, dos quais 11 artigos foram selecionados.

Para confecção do presente trabalho, foi necessário também conseguir a aprovação do Comitê de Ética. Feito isso, foi possível analisar, um a um, os prontuários eletrônicos dos pacientes hospitalizados no Centro de Tratamento de COVID do município de Magé no período de 23 de abril a 30 de setembro de 2020.

Nesse período, 218 pacientes com diagnóstico de COVID confirmado foram hospitalizados. As variáveis analisadas ficaram limitadas aos dados contidos nos boletins médicos, sendo estes: sexo, idade, presença hipertensão arterial, diabetes melitus e outras comorbidades, hábito de fumar e destino do paciente. Sendo assim, dos pacientes hospitalizados, 133 (61%) eram do sexo masculino e 85 (49%), do sexo feminino; 139 (63%) eram idosos; 60 pacientes (27%) eram tabagistas. Hipertensão arterial foi a comorbidade mais prevalente, estando presente em 136 pacientes (62%), seguido de diabetes tipo 2 (74 pacientes – 33%). Outras comorbidades relatadas foram obesidade, asma, câncer de próstata, insuficiência cardíaca, DPOC, Alzheimer, hipotireoidismo, esquizofrenia, glaucoma, HIV, epilepsia, doença renal crônica. Dos 218 pacientes hospitalizados, 107 (49%) receberam alta hospitalar, 62 (28%) evoluíram a óbito e 49 (22%) foram transferidos para uma unidade hospitalar de maior complexidade.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

Dos 62 enfermos que faleceram em decorrência da doença, 40 (64%) eram homens e 22 (38%) eram mulheres; 46 (74%) eram idosos e; 40 (64%) tinham hipertensão arterial; 29 (46%) eram portadores de diabetes mellitus; 20 (32%) tinham o tabagismo como hábito; 20 (32%) eram obesos. De todos os óbitos, apenas 5 pacientes não possuíam nenhuma comorbidade e, destes, todos possuíam mais de 60 anos.

	Nº total de pacientes	Homens	Mulheres	Idosos	Tabagistas	Hipertensão Arterial	Diabetes tipo 2
Hospitalizados	218	133	85	139	60	136	74
Alta	107	62	45	46	27	51	26
Transferidos	49	31	18	47	13	45	19
Óbito	62	40	22	46	20	40	29

RESULTADOS

No período de abril a setembro, 218 pacientes com diagnóstico de COVID confirmado foram hospitalizados no Centro de Tratamento de COVID 19 do município de Magé - RJ. As variáveis analisadas ficaram limitadas aos dados contidos nos boletins médicos, sendo estes: sexo, idade, presença hipertensão arterial, diabetes melitus e outras comorbidades, hábito de fumar e destino do paciente. Assim, dos pacientes hospitalizados, 133 (61%) eram do sexo masculino e 85 (49%), do sexo feminino; 139 (63%) eram idosos; 60 pacientes (27%) eram tabagistas (não sendo possível avaliar a carga tabágica devido a falta de dados nos prontuários). Hipertensão arterial foi a comorbidade mais prevalente, estando presente em 136 pacientes (62%), seguido de diabetes tipo 2 (74 pacientes – 33%). Outras comorbidades relatadas foram obesidade, asma, câncer de próstata, insuficiência cardíaca, DPOC, Alzheimer, hipotireoidismo, esquizofrenia, glaucoma, HIV, epilepsia, doença renal crônica. Dos 218 pacientes hospitalizados, 107 (49%) receberam alta hospitalar, 62 (28%) evoluíram a óbito e 49 (22%) foram transferidos para uma unidade hospitalar de maior complexidade.

Dos 62 enfermos que faleceram em decorrência da doença, 40 (64%) eram homens e 22 (38%) eram mulheres; 46 (74%) eram idosos; 40 (64%) tinham hipertensão arterial; 29 (46%) eram portadores de diabetes mellitus; 20 (32%) tinham o tabagismo como hábito; 20 (32%) eram obesos. De todos os óbitos, apenas 5 pacientes não possuíam nenhuma comorbidade e, destes, todos possuíam mais de 60 anos.

DISCUSSÃO

No Brasil, a notificação de casos hospitalizados devido à SRAG passou a ser realizada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) desde a pandemia de Influenza A (H1N1), em 2009[9]. O modo de transmissão do SARS-CoV-2 ainda não foi totalmente elucidado[10]. Acredita-se que seja transmitido por meio de

contato e gotículas que se formam quando uma pessoa infectada fala, tosse ou espirra ou aerossóis, nos casos de realização de procedimentos[10]. A transmissão pode ocorrer pessoa a pessoa, curtas distâncias ou por meio de fômites[10]. Evidências recentes sugerem que mecanismo de transmissão por via fecal-oral não pode ser descartado[10].

O SARS-CoV-2 contém aproximadamente 30.000 bases de RNA[11]. Um pico de proteína (S) densamente glicosilada entra nas células hospedeiras e liga-se com alta afinidade ao receptor de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), a referida enzima é expressa em células alveolares tipo II[11]. O RNA do vírus entra nas células do trato respiratório superior e inferior e é traduzido em proteínas virais[10,11]. O tempo médio estimado de incubação é de 3 a 6 dias; a duração desde o início dos sintomas até o início da dispneia é de 5 a 6 dias; em média a doença progride e então requer hospitalização em 7-8 dias a partir do início dos sintomas, os pacientes podem inicialmente parecer relativamente estáveis, mas muitas vezes pioram com a presença de hipóxia grave, a principal característica observada nesses casos é a SDRA, o intervalo do início dos sintomas até o aparecimento da SDRA é de aproximadamente 8 a 12 dias[11,12].

Em casos graves, o SARSCov2 induz uma tempestade de citocinas que ativa a cascata de coagulação, causando fenômenos trombóticos[2]. Existe outra ligação forte entre os parâmetros anormais de coagulação (dímero D e produtos de degradação da fibrina) e a mortalidade[2]. O quadro histológico pulmonar geral em casos fatais de COVID - 19 é dano alveolar difuso exsudativo e proliferativo, com efeitos citopáticos virais epiteliais intensos envolvendo epitélio alveolar e de pequenas vias aéreas, e pouca infiltração linfocítica[2].

A doença resulta, então, de dois processos fisiopatológicos inter-relacionados: efeito citopático direto decorrente da infecção viral, que predomina nos estágios iniciais da doença e resposta inflamatória desregulada do hospedeiro, que predomina nas fases posteriores[11].

Esses processos fisiopatológicos ocorrem em uma evolução de 3 estágios da doença: fase inicial: decorre da replicação viral que causa efeito citopático direto e ativação da resposta imune inata e é marcado por estabilidade clínica com sintomas leves (tosse, febre, astenia, cefaleia, mialgia) associada a linfopenia e elevação de dímeros-d e LDH; fase pulmonar (estágio II): decorre da ativação da resposta imune adaptativa que resulta na redução da viremia, mas inicia uma cascata inflamatória capaz de causar danos aos tecidos, e caracteriza-se pela piora do quadro respiratório (com

dispneia) que pode causar insuficiência respiratória aguda associada ao agravamento da linfopenia e elevação moderada da PCR e das transaminases; fase hiperinflamatória (estágio III): marcado por falência multiorgânica fulminante com piora progressiva do envolvimento pulmonar, decorrente de resposta imune desregulada que provoca uma síndrome de tempestade de citocinas[11].

Citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias estão elevadas em pacientes com COVID-19 [11]. Se o efeito direto do vírus nos tecidos, a tempestade de citocinas ou ambos contribuem para a disfunção de múltiplos órgãos, o uso de corticosteróides tem sido proposto para aliviar a resposta inflamatória[11].

O estado de hipercoagulabilidade pode levar à micro trombose com oclusão de pequenos vasos do leito vascular pulmonar (que contribuem para o agravamento da hipóxia devido à alteração da relação ventilação/perfusão) e, então, estar associada a manifestações de coagulação intravascular disseminada com repercussão sistêmica significativa[11].

Os sinais e sintomas mais comumente relatados são: febre (temperatura ≥37,8ºC), tosse, dispneia, mialgia e fadiga[7,13]. Um estudo na China identificou que a febre esteve presente em 98% deles, seguida por tosse (76%), dispneia (55%) e mialgia/fadiga (44%)[14,15]. Alguns pacientes podem apresentar dores, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés[7]. Entidades de especialistas propõem que a anosmia, a hiposmia e a ageusia sejam incluídas no rastreamento da infecção por SARS-Cov-2, principalmente na ausência de outras doenças respiratórias, como rinite alérgica e rinossinusite aguda ou crônica[14]. Há evidências de um número significativo de pessoas que desenvolveram esses sintomas e que, posteriormente, tiveram resultados positivos para a COVID-19[14]. Um estudo com indivíduos hospitalizados e positivos para a COVID-19 na Itália verificou que 33,9% deles apresentaram pelo menos uma alteração de olfato ou paladar, e 18,6%, ambas[14]. A perda de paladar ocorreu para 91% das pessoas, antes da hospitalização[14]. A produção de anticorpos ocorre tardiamente após a exposição (até 20 dias) e após o início dos sintomas (até 15 dias para 100% dos pacientes infectados)[11,12].

Grande parte dos pacientes (aproximadamente 80%) se recupera da doença sem precisar de tratamento hospitalar[13]. Existem casos que complicam seriamente, levando os indivíduos à unidade de terapia intensiva (UTI) e ao óbito[11]. Uma em cada seis pessoas infectadas por COVID-19 fica gravemente doente e desenvolve dificuldade

de respirar[13]. Os idosos e as pessoas que têm comorbidades como pressão alta, problemas cardíacos e do pulmão, diabetes ou câncer, têm maior risco de ficarem gravemente doentes[5,9,13]. Estudos recentes relacionam o diabetes *mellitus*, a hipertensão arterial sistêmica, a doença cerebrovascular e a idade como fatores de risco mais contundentes em relação à internação em UTI e ao óbito[14]. No entanto, qualquer pessoa pode ter COVID-19 e ficar gravemente doente[13]. Além disso, a incidência de manifestações cardiovasculares, como lesão miocárdica, é elevada, provavelmente devido à resposta inflamatória sistêmica e alterações do sistema imunológico durante a evolução da doença[5,11].

Um estudo verificou, com maior frequência nos casos que evoluíram ao óbito, a existência de, no mínimo, uma doença crônica, sendo as mais comuns: hipertensão arterial sistêmica (48%), doenças cardiovasculares (14%) e cerebrovasculares (4%)[14]. Foram mais frequentes entre os óbitos: dispneia (62%), aperto no peito (49%), saturação ≤93% (64%), taquicardia (50%) e taquipneia (27%)[7,14]. Outro estudo investigou as características e os fatores de prognóstico da infecção da COVID-19, em uma amostra composta por 339 idosos com testes positivos para SARS-CoV-2, evidenciando que o número de casos críticos e graves foi maior no grupo analisado em comparação com os casos de idade menor que 60 anos[14].

O tratamento sintomático compreende opções para o controle da febre, dor, tosse seca e náusea[10]. Dessa forma, sugere-se a utilização de antipiréticos, analgésicos, antitussígenos/expectorantes e antieméticos, sempre que haja indicação clínica, respeitando o quadro do paciente e as contraindicações adjacentes[10]. Os casos leves devem ser tratados em regime ambulatorial, com isolamento domiciliar e orientação de todos os moradores da casa sobre as práticas sanitárias[15]. Os casos graves devem ser hospitalizados isoladamente, a 2 metros de distância dos demais casos suspeitos, e com os cuidados necessários[15].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Parece consenso, que a população com comorbidades prévias e com idade avançada está suscetível a um quadro mais intenso e de pior evolução, devendo ser foco de ações preventivas. Nessa pesquisa de campo, foi possível inferir que, em Magé, além de mais idosos e pessoas com comorbidades, morrem mais pacientes do sexo masculino, o que vai ao encontro dos dados descritos no cenário mundial.

Levando em consideração o elevado percentual de pessoas assintomáticas e com sintomas leves, cabe aos serviços de saúde estarem atentos à heterogeneidade de

sintomas e apresentação clínica da doença. Sendo assim, as medidas não farmacológicas de prevenção devem ser adotadas por toda a população, o que inclui uso de máscaras, higienização das mãos e ambientes e distanciamento social. Continua, então, sendo imprescindível a ampliação do acesso aos testes diagnósticos, de forma a se conhecer a situação epidemiológica de cada local e melhor orientar as medidas de controle da disseminação do vírus.

REFERÊNCIAS

1. França E, Ishitani L, Teixeira R, Abreu D M, Corrêa P R, Marinho F et al. Óbitos por COVID-19 no Brasil: quantos e quais estamos identificando? Rev. bras. epidemiol. [Internet]. 2020 [cited 2020 July 06] ; 23: e200053. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script= sci_arttext&pid=S1415-790X2020000100203&lng=en. Epub June 22, 2020. https://doi.org/10.1590/1980-549720200053.

2. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1517-1519. doi:10.1111/jth.14844

3. Demenech L M et al. Desigualdade econômica e risco de infecção e morte por COVID-19 no Brasil. Revista Brasileira de Epidemiologia [online]. v. 23 [Acessado 13 Outubro 2020] , e200095. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200095>. ISSN 1980-5497. https://doi.org/10.1590/1980-549720200095

4. Sousa G, Garces T, Cestari V, Moreira T, Florêncio R, Pereira M. Estimação e predição dos casos de COVID-19 nas metrópoles brasileiras. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2020 [cited 2020 July 06] ; 28: e3345. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692020000100365&lng=en. Epub June 26, 2020.https://doi.org/10.1590/1518-8345.4501.3345.

5. Sant'Ana G, Imoto A, Amorim F, Taminato M, Peccin M, Santana Levy Aniceto et al . Infecção e óbitos de profissionais da saúde por COVID-19: revisão sistemática. Acta paul. enferm. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17] ; 33: eAPE20200107. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002020000100601&lng=en. Epub Aug 28, 2020. https://doi.org/10.37689/acta-ape/2020ao0107.

6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.

7. Melo M, Géssyca Cavalcante de et al. Prediction of cumulative rate of COVID-19 deaths in Brazil: a modeling study. Revista Brasileira de Epidemiologia [online]. v. 23

[Accessed 16 October 2020] , e200081. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200081>. ISSN 1980-5497. https://doi.org/10.1590/1980-549720200081.

8. Orellana, Jesem Douglas Yamall et al. Explosão da mortalidade no epicentro amazônico da epidemia de COVID-19. Cadernos de Saúde Pública [online]. v. 36, n. 7 [Acessado 17 Outubro 2020] , e00120020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00120020>. ISSN 1678-4464. https://doi.org/10.1590/0102-311X00120020.

9. Alves T, Tafarel A, Silva S, Alves N et al. Analysis of home and hospital deaths from respiratory and cardiovascular causes during the COVID-19 pandemic in Minas Gerais. [Accessed 07 Jul 2020] DO - 10.1590/SciELOPreprints.1021

10. Melo B, Pachito D, Pizzol F, Medeiros F, Brito G, Matuoka J et al. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID19 .6 de abril de 2020 Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

11. Alves A, Quispe A, Ávila H, Valdivia C, Chino J, Vera O. Breve historia y fisiopatología del covid-19. Cuad. - Hosp. Clín. [Internet]. 2020 Jul [citado 2020 Oct 16] ; 61(1): 130-143. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011&lng=es.

12. Martins P, Barreto J, Santos V. Biomarcadores de Lesão Miocárdica e Complicações Cardíacas Associadas à Mortalidade em Pacientes com COVID-19. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Oct 16] ; 115(2): 273-277. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000900273 &lng=en Epub Aug 28, 2020. https://doi.org/10.36660/abc.20200372

13. Sousa J, Garces T, Cestari V, Moreira T, Florêncio R, Pereira M. Estimation and prediction of COVID-19 cases in Brazilian metropolises. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 12] ; 28: e3345. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php? script=sci_arttext&pid=S0104-11692020000100365&lng=en. Epub June 26, 2020.https://doi.org/10.1590/1518-8345.4501.3345.

14. Iser B, Sliva I, Raymundo V, Poleto M, Schuelter-Trevisol F, Bobinski F. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15] ; 29(3): e2020233. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000300401&lng=en. Epub June 22, 2020. https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000300018.

15. Cespedes M, Souza J. Coronavirus: a clinical update of Covid-19. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 16] ; 66(2): 116-123. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020000200116&lng=en. Epub May 15, 2020. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.2.116.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

DIETAS ALIMENTARES RESTRITIVAS NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL

THE CONSEQUENCES OF RESTRICTIVE FOOD DIETS ON CHILD GROWTH AND DEVELOPMENT

Mariana M. C. Oliveira[1]; Carlos P. Nunes[2]

Descritores: dieta, vegana, vegetariana, crianças.
Keywords: diet, vegan, vegetarian, children.

RESUMO

Introdução: Vegetarianismo contempla a restrição alimentar de carne, com consumo de produtos de origem animal. O Veganismo, por outro lado, não consome nenhum tipo de produto advindo da exploração animal, com base em discursos filosóficos e éticos que propagam as lutas pelos direitos dos animais. Já onívoros, compreendem os que ingerem todos os alimentos, sem restrição. A prevalência de pessoas consumindo algumas dessas dietas está em ascensão e, se bem planejadas e apropriadas ao estágio de desenvolvimento de cada indivíduo, podem oferecer nutrientes necessários. **Objetivos:** Avaliar as consequências das dietas restritivas no crescimento e desenvolvimento infantil; demonstrar como deficiências de vitamina B12 e D, proteína, ferro, zinco e cálcio podem influenciar no metabolismo ósseo; evidenciar como a escolha das dietas altera a personalidade dos adeptos e avaliar o risco de doenças cardiovasculares na idade adulta. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica nas plataformas PubMed, BVS e Google acadêmico, com os descritores dieta, vegana, vegetariana e crianças. Os filtros foram artigos com menos de cinco anos, em humanos, publicações em inglês e português. Encontrados 33 artigos e selecionados 21 com relação com o tema. **Conclusão:** Com base no exposto, os resultados sugeriram que as dietas restritivas na primeira infância podem fornecer quantidades comparáveis de nutrientes e garantir o crescimento normal infantil, desde que as vitaminas B12 e D, e os minerais como ferro e zinco e cálcio sejam suplementados adequadamente. Além disso, as dietas restritivas reduziram a ocorrência de alterações cardiovasculares futuras nas crianças.

[1] Estudante do Curso de Medicina do Centro Educacional Serra dos Órgãos – UNIFESO. E-mail: marianamartha@hotmail.com
[2] Médico e professor do Curso de Medicina do Centro Educacional Serra dos Órgãos – UNIFESO.

ABSTRACT

Introduction: Vegetarianism contemplates the meat restriction, with consumption of products of animal origin. Veganism, on the other hand, does not consume any type of product from animal exploitation, based on philosophical and ethical discourses that propagate the struggles for animal rights. Omnivores, on the other hand, include those who ingest all foods without restriction. The prevalence of people consuming some of these diets is on the rise and, if well planned and appropriate to the development stage of each individual, can provide necessary nutrients. **Aims:** To evaluate the consequences of restrictive diets on child growth and development; demonstrate how deficiencies of vitamin B12 and D, protein, iron, zinc and calcium can influence bone metabolism; to show how the choice of diets alters the personality of the supporters and to assess the risk of cardiovascular diseases in adulthood. **Methods:** A bibliographic review was carried out on the PubMed, VHL and Google academic platforms, with the descriptors diet, vegan, vegetarian and children. The filters were articles less than five years old, in humans, publications in English and Portuguese. 33 articles were found and 21 were selected in relation to the topic. **Conclusion:** Based on the above, the results suggested that restrictive diets in early childhood can provide comparable amounts of nutrients and ensure normal infant growth, as long as vitamins B12 and D, and minerals such as iron and zinc and calcium are adequately supplemented. In addition, restrictive diets reduced the occurrence of future cardiovascular changes in children.

INTRODUÇÃO

De acordo com a União Vegetariana Internacional (UVI), vegetarianismo contempla a restrição alimentar de carne de bovinos, suínos, aves, peixes e frutos do mar. Porém, alguns vegetarianos, como os ovo-lacto-vegetarianos, consomem produtos de origem animal, como ovos, leite e derivados[1]. Existem evidências científicas de que o vegetarianismo tenha surgido com os primeiros hominídeos com uma alimentação exclusivamente vegetariana[1]. Historiadores estimam que o *Homo Erectus* e, posteriormente, o *Homo Sapiens*, alimentavam-se diariamente de vegetais, compreendendo cerca de 50% de sua dieta[1]. Com o passar do tempo e o surgimento do homem moderno, as atividades se agruparam na realização da caça e o consumo de carne foi aumentando em sua dieta[1].

O veganismo, por outro lado, baseia-se na libertação animal, já que os veganos não consomem nenhum tipo de produto ou serviço, como alimento, vestuário, cosmético ou entretenimento que insinue a exploração animal[1]. Essa dieta está inserida em

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

filosofias e questões ético-ambientais que propagam as lutas pelos direitos dos seres vivos, ao buscar o equilíbrio entre animais e humanos, com base nas considerações morais inseridas nos processos de mortes deles[1].

Nesse sentido, a prevalência de pessoas consumindo algum tipo de dieta restritiva está em ascensão, principalmente na Europa[2]. Uma pesquisa nacional alemã realizada de 2003 a 2006 observou que cerca de 2,1% dos meninos e 6,1% das meninas com idades entre 14 e 17 anos relataram estar em uma dieta vegetariana[2]. No Brasil, o aparecimento das dietas restritivas é marcado por influências culturais, religiosas, sociais e mercadológicas, impulsionadas, mais recentemente, pelos avanços das tecnologias de informação e comunicação como a internet[1].

Para a escolha de uma dieta alimentar restritiva para o consumo infantil, a adequação é avaliada comparando a ingestão usual de uma população ou subgrupo populacional com valores de referência para a ingestão de nutrientes essenciais, quais sejam: vitamina B12, vitamina D, ferro, zinco, cálcio, iodo e proteínas[3]. Recentemente, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) revisou dados sobre os requisitos nutricionais e a ingestão alimentar de bebês e crianças pequenas nos países europeus[3]. Como resultado, ferro, iodo e vitamina D foram considerados nutrientes "críticos" em bebês e crianças na Europa, com ingestão média abaixo dos valores de referência da EFSA e abaixo do status dos biomarcadores[3].

Como a alimentação regular dos nutrientes essenciais é essencial para o crescimento e desenvolvimento infantil, a insuficiência dos produtos de origem animal diminui a ingestão de minerais e vitaminas, podendo afetar o metabolismo ósseo[4]. Nesse contexto, as deficiências potenciais de proteínas, cálcio, zinco e vitaminas D e B12 foram observadas tanto nas dietas vegetarianas, como nas veganas[4]. Esses nutrientes são importantes nos períodos da infância e adolescência, quando o crescimento e o desenvolvimento são intensivos[4].

A deficiência de ferro em crianças em uso de dietas restritivas tem sido associada a efeitos negativos no desenvolvimento cognitivo e motor, gerando problemas comportamentais[5]. Da mesma forma, a deficiência de vitamina B12 em bebês é mais rara, pois o bebê nasce com uma reserva materna. Entretanto, às vezes, a deficiência pode ser vista em bebês amamentados por mães vegetarianas estritas, uma vez que esta vitamina é encontrada apenas em carnes e produtos de origem animal[6]. Normalmente, a maioria desses bebês tem suprimento suficiente, desde que a mãe não tenha sido deficiente[6].

Observa-se que, no dia a dia, as pessoas comem mais alimentos do que nutrientes. Por isso, dietas restritivas tendem a limitar o consumo de nutrientes essenciais e influenciar no desenvolvimento metabólico e físico das crianças submetidas a essas restrições, desde o nascimento até a idade adulta[7]. O presente estudo se baseia na compreensão do vegetarianismo e do veganismo, não apenas como dieta alimentar, mas como elas podem ser inseridas no contexto infantil, quando bem planejadas, equilibradas e apropriadas e se atendem a todas as necessidades nutricionais de crescimento e desenvolvimento de cada faixa etária[7].

OBJETIVOS

Primário: Avaliar as consequências das dietas veganas, vegetarianas e onívoras no crescimento e desenvolvimento das crianças.

Secundários: Demonstrar como deficiências de vitamina B12, vitamina D, proteína, ferro, zinco e cálcio podem influenciar no desenvolvimento metabólico e ósseo na população pediátrica; evidenciar de que maneira a escolha destas dietas restritivas pode alterar a personalidade dos seus adeptos e avaliar como elas alteram o risco para doenças cardiovasculares na idade adulta.

MÉTODOS

Foi realizada revisão bibliográfica do tema nas plataformas PubMed, BVS e Google acadêmico, com os descritores dieta, vegana, vegetariana e crianças. Os filtros utilizados foram artigos com menos de cinco anos e categoria humanos, com publicações em inglês e português. Com as palavras-chaves, foram encontrados 33 artigos, sendo selecionados 21 que havia relação com o objeto proposto. Foram excluídos os periódicos que relatavam apenas sobre amamentação de mães veganas ou vegetarianas e que mencionavam as dietas restritivas em adultos.

ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vitamina B12:

Os impactos das hipovitaminoses e inadequação de nutrientes são maiores nas dietas veganas do que nas vegetarianas, já que a seleção de alimentos é mais limitada[2]. Em particular a vitamina B12 é um potencial nutriente crítico, pois é encontrado apenas na carne e nos produtos de origem animal[2]. Os casos analisados incluíram os estudos publicados entre 1981 e 2013, a maioria deles na Europa Central e sete nos EUA, que demonstraram os sintomas clínicos graves de deficiência de vitamina B12 em lactentes de mães veganas[2].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

Em um relato de caso nos EUA, foi observado o caso de uma menina de 9 meses de idade encaminhada ao ambulatório por apresentar hipotonia progressiva e apatia[6]. A gestação materna e a história do nascimento eram normais[6]. A menina nasceu a termo, com 39 semanas, peso e comprimento adequados para a idade[6]. Após o desenvolvimento normal nos primeiros quatro meses, ela havia perdido os marcos de desenvolvimento, com redução progressiva da alimentação[6]. A criança estava pálida e taquicárdica, com habilidades motoras e cognitivas reduzidas[6]. Essas alterações decorrem da deficiência de vitamina B12, pois ela foi amamentada unicamente desde o nascimento por uma mãe em dieta vegetariana rigorosa e pertencendo a um baixo status socioeconômico[6].

Os dados laboratoriais da pequena revelaram anemia macrocítica e ácido metilmalônico na urina, consistente com anemia deficiente em vitamina B12[6]. A tomografia de crânio revelou atrofia cerebral e atraso na mielinização, mais ativa nos primeiros 6 meses de vida[6]. Segundo o artigo, sintomas e sinais de deficiência de vitamina B12 podem aparecer entre as idades de 2 a 12 meses e incluem vômitos, letargia, hipotonia e regressão das habilidades de desenvolvimento[6].

O estudo observou que, em decorrência do transporte ativo da vitamina B12 da placenta no útero, níveis séricos fetais de vitamina B12 são duas vezes maiores que os do soro materno[6]. Assim, proteínas transportadoras da placenta modulam a transferência de nutrientes para o feto durante a gestação[6]. A transcobalamina (CT) e haptocorrina são os principais transportadores de vitamina B12[6]. Mesmo filhos de mães deficientes em vitamina B12 comumente têm vitamina B12 suficiente para o desenvolvimento pré-natal adequado[6].

No entanto, o estudo concluiu que eles nascem com reservas mais baixas de vitamina B12 e, após seu esgotamento, a manifestação clínica se desenvolve gradativamente[6]. Os principais fatores que influenciam a velocidade e a gravidade da manifestação da deficiência de vitamina B12 em bebês foram a extrema deficiência materna dessa vitamina, associada à duração da deficiência e sua suplementação[6].

Para esses achados, o tratamento precoce da deficiência de vitamina B12 em crianças envolve a administração de vitamina B12 ao bebê e à mãe que o amamenta[6]. Ambos receberão injeção de vitamina B12 contendo 1.000 mcg ou mais e a mãe continuará recebendo injeções todos os meses para aumentar suas próprias reservas[6].

Em um estudo transversal conduzido no hospital pediátrico terciário do norte da Índia por dois anos, avaliando lactentes nascidos a termo com idades entre 1 ano e 6

meses, foi observado que 69% dos bebês eram anêmicos, normocíticos (46%) e, menos frequentemente, microcíticos - 36%; macrocíticos - 15% e dimórficos - 3%[7]. A deficiência de vitamina B12 foi de 57% (62% em recém-nascidos com menos de 3 meses)[7]. Concluiu-se que os bebês nascidos de mãe deficiente em vitamina B12, não apenas possuem níveis séricos baixos dessa substância, mas, também, estoques hepáticos inadequados[8]. É provável que a mãe deficiente em cobalamina produza leite materno com baixos níveis da vitamina[7]. Embora esta mãe não apresente sintomas hematológicos ou neurológicos por vários anos, seu bebê amamentado exclusivamente pode desenvolver os sintomas após as 3 semanas de idade[7].

Em estudo transversal, analisou-se 74 amostras de leite materno de 29 mães veganas, de 19 mães vegetarianas e de 26 mães sem restrição alimentar (onívoras)[9]. Observou-se que 13 dos 74 participantes (17,6%) apresentaram concentrações de vitamina B12 no leite <310pmol/L[9]. A prevalência de vitamina B12 baixa foi de 19,2% para as veganas, 18,2% para as vegetarianas e 15,4% para as onívoras[9].

Um estudo realizado entre fevereiro de 2010 e dezembro de 2014, com base em revisão retrospectiva de prontuários de bebês e crianças diagnosticadas clinicamente, avaliou a deficiência de vitamina B12 e a síndrome do tremor infantil (ITS)[10]. Neste trabalho, foram recrutadas 27 crianças entre 6 a 27 meses de idade[10]. Elas foram amamentadas exclusivamente por mães vegetarianas, com relatos de regressão e atraso no desenvolvimento psicomotor, palidez, hiperpigmentação da pele e cabelos castanhos esparsos em todos participantes[10].

Dentre os achados clínicos, a maioria das crianças apresentava movimentos hipotônicos e involuntários[10]. Alterações como anemia e macrocitose foram encontradas em 83% e 71% dos bebês, respectivamente[10]. A vitamina B12 sérica baixa estava presente em 12 das 21 crianças[10]. Sete dos nove lactentes com vitamina B12 sérica normal haviam recebido complementação dessa vitamina antes do encaminhamento[10]. Doze mães tinham baixos níveis de vitamina B12[10].

Todos os recém-nascidos com síndrome do tremor infantil e as respectivas mães foram investigados pelos autores para deficiência de vitamina B12 (inferior a 200pg/mL)[10]. Todos os bebês foram tratados inicialmente apenas com vitamina B12 intramuscular[10]. A amamentação permaneceu e os alimentos de desmame foram incentivados quando a criança os tolerava[10].

A deficiência de vitamina B12 em bebês pode ser responsável pela anemia e atraso no desenvolvimento psicomotor, anorexia, sintomas neurológicos (movimentos

involuntários) e hiperpigmentação palmar / plantar[11]. Em crianças com mais de seis meses, o alto consumo de folato em dietas vegetarianas e veganas pode esconder características hematológicas dessa deficiência e sintomas neurológicos geralmente são os primeiros sinais[11]. Por isso, o aleitamento materno exclusivo de mães que consomem uma dieta vegetariana, sem ingestão de alimentos de origem animal, incluindo leite, é o fator de risco mais comum e um sinal de alerta que deve ser procurado ativamente durante as visitas infantis de rotina[10].

Cálcio:

Em relação ao cálcio, esse elemento é fornecido principalmente por produtos lácteos. Contudo, algumas plantas, bebidas de soja e tofu são fontes possíveis, mas a biodisponibilidade do cálcio está inversamente relacionada ao fitato e ao oxalato[11]. Os vegetais verdes pobres em oxalato (brócolis, couve e repolho) são boas fontes de cálcio, enquanto nozes, feijão e espinafre contêm cálcio com baixa biodisponibilidade[11].

Vitamina D:

A vitamina D deriva quase que exclusivamente de peixes gordurosos e produtos fortificados e, crianças veganas, se não adequadamente suplementadas, estão sob risco dessa hipovitaminose[11]. Uma fonte nutricional de vitamina D, como bebidas de soja fortificadas, produtos lácteos ou cereais, é necessária para pessoas não expostas rotineiramente ao sol, usuários de protetor solar e indivíduos de pele escura[11]. Para prevenir a deficiência de vitamina D, recomenda-se que todos os bebês amamentados por mães veganas recebam 400 UI/dia de vitamina D nas primeiras semanas de vida[11]. As únicas gotas de vitamina D para bebês estão na forma de vitamina D3, provenientes da lanolina de lã de ovelha, não aceita por veganos[11]. Em caso de recusa por pais veganos, uma alternativa é a suplementação da nutriz com vitamina D2 (derivado de fungos) a 2.000 UI / dia ou 60.000 UI / mês por três meses, junto com luz solar adequada exposição[11].

Ferro:

Quanto à biodisponibilidade do ferro, foi recomendado que a ingestão desse elemento seja 1,8 vezes maior tanto nos vegetarianos, quanto nos veganos, pois as fontes vegetais de ferro (não-heme) são menos biodisponíveis, do que as fontes de origem animal[12]. Sabe-se que fitato, proteína de soja e polifenóis / taninos inibem a absorção de ferro, enquanto outros nutrientes, como vitamina C, retinol e carotenos, melhoram absorção de ferro não-heme[12].

O tipo de ferro facilmente absorvido é ferro heme, proveniente de carne, aves e

peixes[10]. Portanto, como esses alimentos não são consumidos pelos vegetarianos, eles consomem o ferro não-heme menos absorvível[10]. Os alimentos vegetais contêm inibidores da absorção de ferro, como compostos fenólicos, oxalatos e fitatos, e incluem grãos integrais, feijões e nozes, vegetais, como espinafre e salsa, além de especiarias e condimentos como orégano, canela, chá, café, vinho tinto e cacau[10].

Sabe-se que o ferro desempenha papel no crescimento e desenvolvimento humano, pois participa do transporte de oxigênio como componente do heme nos eritrócitos[10]. Ele é necessário para o ciclo do ácido cítrico no metabolismo energético e cofator para enzimas e essencial na síntese de DNA[10].

Os marcadores bioquímicos usados para determinar o status do ferronos manuscritos eram: hemoglobina (Hb), ferritina sérica, ferro sérico, capacidade sérica total de ligação ao ferro (TIBC), nível de transferrina e saturação de transferrina[10]. Em todos eles, o nível médio de Hb de crianças vegetarianas estava acima do valor definido para deficiência[10]. Em relação à ferritina, a prevalência de deficiência variou de 4,3% em amostra composta por crianças e adolescentes, de 4 a 14 anos, da China a 73% em crianças menores de 3 anos da Grã-Bretanha[10].

Para avaliação do status do ferro nas dietas restritivas em crianças e adolescentes vegetarianos, um estudo realizado em nove países, como Canadá, China, Inglaterra, Gana, Grã-Bretanha, Polônia, Eslováquia, Suécia, Taiwan e Estados Unidos da América, integrou treze manuscritos até outubro de 2016. Foram incluídos de 39 a 1520 participantes[10]. O número de vegetarianos variou de 20 a 95 e estavam na faixa etária de 4 meses a 20 anos de idade[10]. As descobertas sobre os indivíduos que aderiram a um tipo específico de dieta vegetariana foram sub-representadas e, portanto, conclusões sobre o nível de ferro entre esses indivíduos não foram encontradas[10].

Zinco:

Ainda sobre as deficiências minerais, a redução da ingestão de zinco pode causar falha no crescimento e diminuição da acuidade gustativa nas crianças[12]. Nesse sentido, as principais fontes de zinco em dietas vegetarianas são os cereais e grãos, que também são ricos em fitato e reduzem a biodisponibilidade do ferro[12].

Foi verificado que o zinco tem papel nos processos metabólicos celulares, imunidade, função neurológica e desenvolvimento sexual, além de ser fundamental para o crescimento e desenvolvimento[13]. Nesses casos, a suplementação de zinco pode ser benéfica para as crianças que consomem dietas de baixa biodisponibilidade e que contenham altos níveis de ácido fítico, como os vegetarianos[13].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

Foi determinada, entretanto, que a ingestão de zinco acima do limite superior aumenta o risco de consequências graves à saúde[13]. Foi observado, portanto, que crianças que consumiram uma dieta modificada, como dieta com baixo teor de gordura, sem glúten ou com baixo alérgeno (16,9%) ou aquelas que consumiram uma dieta vegetariana (13,3%) usaram suplementos de zinco em maior extensão do que aquelas que consumiram uma dieta regular (8,6%)[13].

Atividades esportivas e nutrição infantil:

Em relação às atividades esportivas, os vegetarianos tiveram pior desempenho que onívoros no salto em distância em pé e no teste de abdominais, e a taxa de recuperação cardíaca foi inferior[2]. Entretanto, níveis altos de atividade física associados a dietas vegetarianas / veganas podem contribuir para redução do peso corporal associado com subsídios específicos da dieta[2].

A maioria dos estudos mostrou efeitos das dietas vegetarianas em crianças e apontou benefícios à saúde em comparação com dietas onívoras, como perfil lipídico favorável, status antioxidante ou ingestão de fibra alimentar e tendências a um menor risco de sobrepeso[2].

Em relação às dietas veganas, embora a Academia Americana de Nutrição afirme que a alimentação bem planejada seja adequada para crianças de todas as idades, isso não significa que as crianças veganas estejam recebendo a nutrição apropriada[14]. Isso pode ser visto pela escolha inadequada de alimentos causada por uma nutrição incorreta ou por falta de aconselhamento[14]. As campanhas de nutrição pública, normalmente, têm sido dirigidas a famílias que não seguem restrição alimentar[14]. Da mesma forma, a educação nutricional nas escolas e o treinamento nutricional para profissionais de saúde tem se concentrado em alimentos sem restrição[14].

Portanto, em obra analisada sobre dietas vegetarianas e veganas, foram documentadas alternativas e suplementos necessários para manutenção de uma alimentação saudável em bebês e crianças submetidas à restrição alimentar[12]. O estudo observou que,para recém-nascidos vegetarianos não amamentados, a fórmula infantil à base de soja é acessível para as famílias e a fórmula da soja parece segura para uso, quando clinicamente indicado, em bebês nascidos a termo, com função renal normal[12].

O estudo verificou que os pediatras devem ter ciência de que a maioria das fórmulas comerciais de soja contém vitamina D3 de fontes animais, o que pode ser inaceitável para veganos, mas pode ser a opção se a amamentação for contraindicada[12].

Todavia, preparações caseiras de leite (soja, arroz e nozes) são inadequadas no primeiro ano de vida, pela baixa biodisponibilidade do ferro, insuficiência de vitaminas e baixas concentrações de minerais[12].

Com efeito, o estudo ressaltou que boas fontes de alimentos ricos em nutrientes para dietas vegetarianas incluem: laticínios integrais, feijão / tofu amassado ou purê, iogurtes de soja, abacate e purê de legumes com adição de óleos[12]. Alimentos que podem ser introduzidos após um ano de idade são: manteigas de nozes lisas e o leite de vaca, se aceitável[12].

Em um estudo de coorte realizado no Departamento de Nutrição do Instituto da Mãe e Criança em Varsóvia (Polônia), quando oitenta e nove crianças pré-púberes (de 4,5 a 9 anos) foram recrutadas entre janeiro de 2015 a julho de 2016, foi analisada a relação da hepcidina com as dietas veganas e vegetarianas, observando que a hepcidina pode regular de forma negativa a disponibilidade do ferro por ligação e degradação da ferroportina[5]. Nesse contexto, baixos níveis de hepcidina permitem absorver mais ferro dos alimentos e garantir a sua mobilização a partir dos hepatócitos e macrófagos, enquanto os níveis elevados de hepcidina inibem essa via[5]. Neste estudo, foram observados os parâmetros do metabolismo do ferro, com atenção às concentrações séricas de hepcidina e dos receptores de transferrina solúveis em crianças pré-púberes, seguindo uma dieta vegetariana comparadas às crianças que seguem uma dieta tradicional[5].

Em bebês onde as necessidades de energia, proteína e aminoácidos são altas, os requisitos de proteína são atendidos principalmente pela ingestão de leite humano e/ou fórmula infantil[15]. A alimentação complementar em bebês de 6 a 12 meses deve ser rica o suficiente em proteína para que alcance 10% de energia e em bebês vegetarianos, e isso seria assegurado pela continuação a ingestão de leite materno ou fórmula, ao contrário do que ocorre em veganos, pois não consomem laticínios.

Adipocinas e citocinas pró-inflamatórias:

As adipocinas são proteínas secretadas pelo tecido adiposo, podendo ser uma citocina (proteína de baixo peso molecular com funções metabólicas e endócrinas que participa da inflamação e resposta do sistema imune)[3]. Estão envolvidas de maneira autócrina e parácrina na regulação do gasto energético, sensibilidade à insulina, metabolismo de glicose e lipídios,função endotelial e inflamação[3]. Suas funções são pluripotentes e, algumas delas, estão relacionados a doenças pró/ou anti-inflamatórias[3].

Entre as adipocinas, a leptina, a resistina e a visfatina foram descritas como

marcadores positivamente relacionados ao peso corporal, massa gorda, resistência à insulina e propriedades pró-inflamatórias[3]. A leptinaatua por meio de seus receptores; um deles é o receptor de leptina solúvel (sOB-R), que é relatada como a principal proteína de ligação à leptina[3]. A proporção de leptina para sOB-R determina a resistência à leptina e é o melhor indicador de complicações do metabolismodo que os níveis de leptina avaliados isoladamente[3].

Outra adipocina importante, a resistina, é sintetizada tanto no tecido adiposo, quanto nos macrófagos[3]. Portanto, a resistina tem ação pró-inflamatória e seus níveis elevados indicam o desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares[3]. Já a visfatina, produzida principalmente pelo tecido adiposo visceral, é uma proteína multifuncional, que age como hormônio e enzima[3]. Sua forma, NAMPT (nicotinamida fosforibosiltransferase) visfatina tem propriedades miméticas e adipogênicas da insulina[3].

Ao contrário das citocinas pró-inflamatórias, o tecido adiposo pode secretar adipocinas anti-inflamatórias, incluindo adiponectina e omentina, que desempenham papéis protetores em estados de inflamação[3]. A adiponectina atua se ligando aos seus receptores e possui propriedades anti-inflamatórias, anti-aterogênicas e de sensibilização à insulina[3].

Em um estudo observacional em 62 crianças pré-púberes (entre 5 e 10 anos), seguindo uma dieta lacto-ovo-vegetariana, que incluía laticínios e ovos, o objetivo foi avaliar o perfil sérico de adipocina em crianças vegetarianas e onívoras[3]. Concluiu-se que os vegetarianos apresentaram menores concentrações de leptina e resistina, em comparação com onívoros[3]. Níveis médios de outras adipocinas não diferiram entre os dois grupos[3]. Entretanto, foram encontradas proporções mais altas de adipocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias em vegetarianos em comparação com onívoros[3].

Sabe-se que a leptina influencia muitos processos metabólicos, imunológicos e o estado inflamatório[3]. Observou-se, então, proporção menor de receptores de leptina para leptina solúvel, e a concentração de resistina estava na fronteira da estatística em vegetarianos em comparação com onívoros[3]. As concentrações séricas de outras adipocinas, como adiponectina, visfatina e omentina não diferiram entre os dois grupos de crianças; no entanto, houve aumento no valor mediano da circulação de visfatina e omentina[3]. Pensou-se que níveis mais baixos de leptina e resistina, coexistindo com menor massa gorda em vegetarianos, são favoráveis à saúde[3].

Nesse contexto, o aumento da proporção de adiponectina / leptina e omentina /

leptina observado em vegetarianos pode estar relacionado a um melhor perfil metabólico em crianças que consomem dieta vegetariana bem planejada[3].

Outros marcadores de inflamação:

Um marcador de inflamação estudado foi a proteína C-reativa (PCR), que foi menor em crianças vegetarianas do que em onívoros, mas os valores estavam dentro da faixa normal em todos os indivíduos[5]. Não havia sinais de anemia nas crianças estudadas, que apresentavam hemácias e hemoglobina normal[5]. Os níveis séricos de transferrina foram semelhantes nos dois grupos; no entanto, concentrações de ferritina foram menores nos vegetarianos[5]. Como a leptina estimula o mRNA a sintetizar a hepcidina, houve diminuição na proporção de gordura e nível mais baixo de leptina sérica em crianças vegetarianas[5].

Outra avaliação importante retratada se refere aos mecanismos de controle glicêmico aprimorado, quando há um aumento da sensibilidade à insulina em resposta às dietas baseadas em plantas que substituem as carnes por produtos de soja[3]. O mecanismo potencial é a resposta hormonal gastrointensinal melhorada, especialmente das incretinas[3]. Pois, sabe-se que muita proteína (especialmente de origem animal) na dieta é fator predisponente para sobrepeso / obesidade em crianças[3]. Além disso, o alto consumo de fibras tem sido associado à redução de lipídios no sangue, formação de placas e risco cardiovascular[3].

Tendo em vista que a taxa de crescimento é muito alta no primeiro ano de vida, excesso de fibra pode interferir com crescimento adequado, reduzindo a densidade calórica das refeições, e interferindo na absorção de gorduras e minerais e levando à saciedade precoce[16]. Por isso, as refeições de bebês veganos até 12 meses de idade devem ser menos fibra (grãos refinados, descascados e amassados, ou grãos bem cozidos passados através de peneira)[16]. Os alimentos sem fibras, como tofu e iogurte de soja, e frutas e vegetais coados deve ter preferência[16].

Efeitos cardiovasculares:

Sabe-se que a doença cardiovascular (DCV) é o maior contribuinte para a mortalidade global[17]. Nesse intuito, foi postulado que a estratégia capaz de reduzir a carga de DCV atual é focar na redução dos principais fatores de risco, visando principalmente os níveis de colesterol e a pressão arterial[17]. Para tanto, dietas à base de plantas parecem benéficas para a prevenção de doenças cardiometabólicas, com vegetarianos e veganos apresentando menor risco de DCV do que onívoros[17]. A dieta

representa um fator de risco direto modificável para DCV e também afeta outros componentes de risco, incluindo obesidade, perfil lipídico prejudicial, hipertensão, aumento da glicemia e até nível de atividade física[17]. Alimentos de origem vegetal têm o efeito protetor mais estabelecido nas DCV[17].

Para exemplificar, a aterosclerose compreende lesões arteriais que são um componente fundamental da DCV adulta[17]. Essas lesões se desenvolvem ao longo do tempo, começando com o acúmulo relativamente inofensivo de macrófagos cheios de lipídios, as estrias gordurosas, e progredindo para estágios mais avançados, onde as estrias são elevadas e vulneráveis à ruptura, manifestando-se como placas fibrosas e calcificadas[17].

Embora alguns estudos epidemiológicos não tenham confirmado diretamente a ligação entre a presença precoce de estrias gordurosas aórticas e as placas ateroscleróticas clinicamente consequentes, existe uma relação entre a localização de estrias gordurosas nas artérias coronárias em crianças e lesões ateroscleróticas no mesmo local mais tarde[17]. No geral, evidências indicam que o processo aterosclerótico começa nos primeiros anos da vida[17].

A dieta em crianças parece ser um dos determinantes mais fortes dos fatores de risco para DCV[17]. Os estudos sugerem que padrões alimentares saudáveis na infância estão associados a um menor risco de DCV na idade adulta[17]. A ingestão de alimentos vegetais (vegetais, frutas e fibras) e ácidos graxos poli-insaturados tem efeitos protetores[17]. Com isso, observa-se que as crianças veganas e vegetarianas apresentam menores taxas de sobrepeso e obesidade[17]. Sugere-se que eles têm níveis baixos de colesterol e maior status antioxidante no sangue, pois consomem mais frutas e vegetais do que os onívoros da mesma idade[17].

Além disso, um estudo recente mostrou que uma intervenção com dieta vegana com pouca gordura era mais eficaz do que a dieta recomendada pela *American Heart Association* na redução dos fatores de risco para DCV em crianças obesas e hipercolesterolêmicas com idades entre 9 e 18 anos[17].

Densidade mineral óssea infantil:

Em outro estudo que incluiu 70 crianças pré-púberes (entre 5 e 10 anos) em uma dieta lacto-ovo-vegetariana e 60 crianças onívoras, descobriu-se que o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX-I) estava positivamente correlacionado com o conteúdo mineral ósseo (BMC), a densidade mineral óssea (DMO) total e a DMO da coluna lombar em vegetarianos, mas não em onívoros[4].

Nesse contexto, o processo de formação óssea e reabsorção é controlado por fatores que influenciam a atividade dos osteoblastos e osteoclastos e são regulados por vias de sinalização, como as citocinas RANK/RANK/OPG, consistindo em ativador de receptor do fator nuclear κB (RANK), ativador de receptor do fator nuclear κB ligante (RANKL) e osteoprotegerina (OPG)[4].

Aumento na relação RANKL/OPG desequilibra a atividade osteoclástica/osteoblástica, levando à elevação da reabsorção óssea e diminuição da massa óssea[4]. No metabolismo ósseo, a ativação da sinalização Wnt-β-catenina estimula o processo de formação óssea aumentando a proliferação e diferenciação dos osteoblastos[4].

Sua regulação depende de proteínas, incluindo a esclerostina e a proteína 1 relacionada ao Dickkopf (Dkk-1)[4]. A esclerostina e o Dkk-1 são antagonistas da sinalização canônica de Wnt, ambos ligados à proteína 5/6 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade 5/6 (LRP 5/6) nos osteoblastos, que bloqueiam a cascata de sinalização e consequentemente inibem a formação óssea[4]. A esclerostina é sintetizada pelos osteócitos e diminui a formação óssea, inibindo a diferenciação terminal dos osteoblastos e promovendo apoptose[4].

Crianças que seguem dieta lacto-ovo-vegetariana apresentaram maior renovação óssea e alterações sutis nos marcadores reguladores ósseos[4]. Foram encontrados níveis mais altos (em cerca de 10%) de CTX-I em crianças vegetarianas do que em onívoros, o que sugere aumento da taxa de renovação óssea nesses indivíduos[4]. O paratormônio (PTH) mais alto e os níveis ligeiramente aumentados de RANKL em conjunto com CTX-I mais alto em crianças com dieta vegetariana podem indicar maior reabsorção óssea nesses indivíduos[4].

Neste sentido, em vegetarianos, a ingestão de cálcio e outros marcadores da formação óssea como osteocalcina, telopeptídeo C-terminal do tipo ɪ, colágeno e fosfatase alcalina óssea foram 10 a 20% menores em vegetarianos, em comparação aos onívoros[12].

Em um estudo prospectivo que avaliou o metabolismo ósseo dos infantes submetidas às dietas restritivas, foram recrutados participantes do Estudo de Acúmulo Mineral Ósseo Pediátrico de Saskatchewan (1991–2011)[18]. Foram incluídos 125 participantes (53 mulheres) para análise de adolescentes (12,7 ± 2 anos) e 115 participantes (51 mulheres) para análise de adultos (28,2 ± 3 anos)[18]. O conteúdo mineral ósseo (BMC) e a densidade mineral óssea (aBMD) do corpo total (TB), do colo femoral

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

(FN) e da coluna lombar (LS) foram medidos usando a absorciometria de dupla energia por raios-X[18].

Foi observado que o pico de massa óssea (PBM) atingido até o final da adolescência é um determinante precoce do risco de osteoporose e que o crescimento linear ósseo e a deposição mineral aumentam substancialmente[18]. A maior taxa de crescimento durante esse período é a velocidade de pico de altura (PHV)[18]. O PHV é considerado um dos principais indicadores de maturação somática, estágio em que homens e mulheres estão em um marco comparável de desenvolvimento sexual[18].

No estudo, foi observado que 39% do PBM total do corpo é adquirido durante período de 5 anos em torno do PHV, e cerca de 99% é atingido 6 anos após obtenção do PBM[18]. Isso sugere que fatores que contribuem para a obtenção de PBM durante a adolescência podem afetar o risco de osteoporose mais tarde na vida[18].

A nutrição adequada, neste caso, é importante fator modificável, que pode influenciar o acúmulo, a manutenção e a perda óssea[18]. Para analisar os dados, foram observados fatores e padrões de estilo vegetariano, rico em vegetais verde-escuros, ovos, grãos não refinados, suco de frutas 100%, legumes, nozes e sementes, gorduras adicionadas, frutas e leite com baixo teor de gordura[18]. Descobriu-se, então, que o estilo vegetariano durante a adolescência foi associado positivamente ao menor risco de osteoporose na vida adulta[18]. A ausência de osteoporose em vegetarianos pode ser explicada pelo efeito alcalinizante de frutas e vegetais e maior ingestão de magnésio e vitaminas K e C, que podem ter um efeito protetor no status ósseo[4].

Em uma revisão sistemática de 28 publicações de 16 estudos realizados nas décadas de 1980 e 1990, com amostras de menos de 50 participantes, observou-se que, embora a *American Dietetic Association e a American Academy of Pediatrics* afirmem que dietas vegetarianas bem planejadas são apropriadas para os indivíduos durante todas as etapas da vida, incluindo infância e adolescência, a Sociedade Alemã de Nutrição e o Instituto de Pesquisa de Nutrição Infantil questionam se os requisitos alimentares específicos na infância podem ser atendidos com segurança, principalmente nas dietas veganas[19].

Foi observado queo crescimento e o peso corporal das crianças em estudo estavam mais baixos que os intervalos de referência, além de indicadores clínicos ou bioquímicos baixos do de algumas vitaminas (B12 e D), além do ferro, com sinais de comprometimento da saúde óssea[19]. Enquanto crianças em dietas macrobióticas, que geralmente não consomem alimentos de origem animal, mas ingerem pequenas

quantidades de peixe e leite, sofriam de múltiplas deficiências nutricionais e apresentavam sinais de retardo de crescimento, não foram relatadas indicações para um estado nutricional ruim nos grupos lacto-ovo-vegetarianos[19].

O *VeChi Diet Study* é um estudo transversal que coleta dados sobre dieta, estilo de vida, peso corporal e vitamina de crianças vegetarianas (VG), alimentação sem carne, salsicha, peixe, mas com laticínios e/ou ovos); veganas (VN), alimentação sem carne, salsicha, peixe, laticínios ou ovos); e onívoras (OM), com carne e/ou linguiça e/ou peixe)[19].

Os indivíduos foram recrutados em toda a Alemanha entre agosto de 2016 e março de 2018, principalmente por meio do site do estudo[19]. Além disso, as famílias participantes foram convidadas a recrutar amigos de seus filhos[19]. Os critérios de inclusão foram crianças VG, VN ou OM (idade de 1-3 anos) vivas[19]. Os critérios de exclusão foram: doenças diagnosticadas que afetem as variáveis estudadas (p. ex.: enteropatia, doenças pancreáticas e distúrbios metabólicos, como fenilcetonúria ou má-absorção de frutose e dietas especiais diferentes das dietas veganas ou vegetarianas, por exemplo, dieta de alimentos crus[19].

Uma vez que o procedimento de recrutamento não revelou um número suficiente de participantes de onívoros, os dados de participantes do DONALD *(DOrtmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed)*, que atendeu aos mesmos critérios de inclusão do *VeChi Diet Study*, também foram incluídos[20].

O estudo DONALD é um estudo de coorte, iniciado em 1985, com objetivo de coletar informações sobre dieta, crescimento, desenvolvimento e de crianças e adolescentes saudáveis em Dortmund, Alemanha[20]. Como resultado, a média dos escores z de peso e altura para idade não diferiu significativamente entre os grupos[20]. No entanto, uma porcentagem maior de crianças veganas (3,6%), em comparação com crianças com vegetarianas (2,4%), foi classificada como atrofiada de acordo com os padrões de crescimento infantil da OMS[15].

Alterações comportamentais dos adeptos das dietas alimentares restritivas:

Em um estudo com uma amostra de estudantes universitários americanos classificados como retentores de meios econômicos para comprar carne, avaliou-se como a escolha da dieta interferia na personalidade dos indivíduos, com o Modelo de Personalidade dos Cinco Fatores (FFM): agradabilidade, extroversão, consciência, neuroticismo e abertura à experiência[21].

Pelo interesse nas relações entre bem-estar psicológico e vegetarianismo,

coletou-se uma medida de sintomas depressivos[21]. Observou-se que as relações entre o vegetarianismo e a personalidade são mais prováveis de surgir entre os indivíduos em que autores chamam de "vegetarianos da escolha"[21].

A pesquisa sugere que a agradabilidade e a abertura são fatores que estão positivamente relacionados à tendência de consumir frutas e vegetais e que estão negativamente relacionados ao consumo de carne[21]. Foi sugerido que o altruísmo e a simpatia, característicos de pessoas agradáveis, podem levá-los a evitar o consumo de produtos de origem animal[21].

Estudos conduzidos na Europa e na Austrália relataram que os vegetarianos eram mais propensos a ficar deprimidos e ansiosos do que os semi-vegetarianos que eram mais propensos a ficar deprimidos e ansiosos do que não-vegetarianos (onívoros)[21]. Os testes de acompanhamento indicaram que os onívoros eram menos deprimidos do que os vegetarianos do sexo masculino e semi-vegetarianos[21].

Foi observado que abertura, extroversão, neuroticismo e depressão diferiam em função do estilo de alimentação vegetariana[21]. Algumas diferenças variavam entre homens e mulheres[21]. Os vegetarianos eram mais abertos a novas experiências do que semi-vegetarianos, que por sua vez eram mais abertos que onívoros[21]. Embora o senso comum entre personólogos sirva de alicerce sobre os quais se baseiam as construções mais específicas, como a escolha da dieta, é possível que a adoção de uma determinada dieta mude a personalidade de uma pessoa[21].

CONCLUSÃO

A variedade de dietas vegetarianas individuais é fundamental para alcançar o equilíbrio de nutrientes para apoiar cada estágio do desenvolvimento na infância. Se um determinado alimento ou grupo de alimentos não for consumido rotineiramente, fontes alternativas de nutrientes devem ser incentivadas, dentro dos limites impostos pela dieta, e suplementos recomendados quando clinicamente indicado.

Em relação às hipovitaminoses, um status ruim de vitaminas D e B12 foi relatado em grupos veganos e vegetarianos, quando não houve suplementação.

Sobre a ingestão de ferro, observou-se que a maior parte do ferro consumido pelos veganos e vegetarianos está na forma menos biodisponível (ferro não-heme). Em relação aos nutrientes como cálcio, zinco e iodo, os grupos de crianças submetidas às dietas restritivas necessitaram de suplementação adequada, para cada faixa-etária.

Os resultados, por outro lado, sugeriram que dietas vegetarianas e veganas na primeira infância podem fornecer quantidades comparáveis de energia e nutrientes de

acordo com as recomendações de saúde e podem garantir o crescimento normal, desde que bem planejadas e adequadas, pois não houve diferenças significativas antropométricas relatadas em comparação com onívoros da mesma idade. Além disso, dietas alimentares restritivas reduziram a ocorrência de alterações cardiovasculares futuras nas crianças

Concluiu-se, também, que a submissão das crianças às dietas restritivas e as escolhas, delas próprias, para esse tipo de alimentação podem alterar a personalidade dos seus adeptos.

Por ser tema incipiente e controverso, carece de informações precisas, o que estimula a realização de pesquisas nessa área da saúde, para averiguar as consequências dessas prioridades para a população pediátrica durante a infância e na idade adulta.

REFERÊNCIAS

1. Cavalheiro CA, Verdu FC, Amarante JM. Difusão Do Vegetarianismo E Veganismo No Brasil A Partir De Uma Perspectiva De Transnacionalização. 2018. Revista Eletrônica Ciências da Administração e Turismo. v.6, n.1, p. 51 – 67, Jan/Jul.
2. Schürmann S, M Kersting and U Alexy.VegetarianDiets In Children: A Systematic Review. European journal of nutrition 56.5 (2017): 1797-1817.
3. Ambroszkiewicz J, Chełchowska M, Rowicka G, Klemarczyk W, Struci´nska M, Gajewska J. Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Adipokine Profiles in Children on Vegetarian and Omnivorous Diets. Nutrients 10.9 (2018): 1241.
4. Ambroszkiewicz J, Chełchowska M, Szamotulska K, Rowicka g, Klemarczyk W, Struci´nska M, et al. The Assessment Of Bone Regulatory Pathways, Bone Turnover, And Bone Mineral Density In Vegetarian And Omnivorous Children. Nutrients 10.2 (2018): 183.
5. Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Mazur J, Gajewska J, Rowicka G, Strucińska M, et al. Serum Hepcidin And Soluble Transferrin Receptor In The Assessment Of Iron Metabolism In Children On A Vegetarian Diet. Biological trace element research 180.2 (2017): 182-190.
6. Bousselamti A, El Hasbaoui1 B, Echahdi1 H, Krouile Y. Psychomotor Regression Due To Vitamin B12 Deficiency. The Pan African Medical Journal 30, (2018).
7. Mittal M, Bansal V, Jain R, Dabla PK. Perturbing Status Of Vitamin B12 In Indian Infants And Their Mothers. Food And Nutrition Bulletin, 38.2 (2017): 209-215.
8. Pawlak R, Vos P, Shahab-Ferdows S, Hampel D, Allen LH, Perrin MT. Vitamin B-12 Content In Breast Milk Of Vegan, Vegetarian, And Nonvegetarian Lactating Women In The United States. The American Journal Of Clinical Nutrition 108.3 (2018): 525-531.
9. Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology Of Nutritional Vitamin B12 Deficiency In Infants: Case Series From India And Literature Review. Journal Of Child Neurology, 30.13 (2015): 1831-1837.10.
10. Roman P, Bell K. Iron Status Of Vegetarian Children: A Review Of Literature. Annals Of Nutrition And Metabolism 70.2 (2017): 88-99.

11. Baldassarre ME, Panza R, Farella I, Posa D, Capozza M, Di Mauro A, et AL. Vegetarian and Vegan Weaning of the Infant: How Common and How Evidence-Based? A Population-Based Survey and Narrative Review. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 4835.
12. McEvoy CT, Woodside JV. Vegetarian Diets. Pediatric Nutrition in Practice, vol. 113. Karger Publishers, 2015. 134-138.
13. Rangan An, Jones A, Samman S. Zinc Supplement Use And Contribution To Zinc Intake In Australian Children. Public Health Nutrition, 18.4 (2015): 589-595.
14. Menal-Puey S, Martinez-Biarge M, Lopes IM. Developing a Food Exchange System for Meal Planning in Vegan Children and Adolescents. Nutrients 2019, 11, 43.
15. Mariotti F, Gardner CD. Dietary Protein and Amino Acids in Vegetarian Diets – Review. Nutrients 2019, 11, 2661.
16. Baroni L, Goggi S, Battaglino R, Berveglieri M, Fasan I, Filippin D, et al. Vegan Nutrition for Mothers and Children: Practical Tools for Healthcare Providers. Nutrients,2019, 11, 5.
17. Desmond MA, Sobiecki J, Fewtrell M, Wells JCK. Plant-Based Diets For Children As A Means Of Improving Adult Cardiometabolic Health. Nutrition Reviews 76.4 (2018): 260-273.
18. Movassagh EZ, Baxter-Jones ADG, Kontulainen S, Whiting S, Szafron M, Vatanparast H. Vegetarian-Style Dietary Pattern During Adolescence Has Long-Term Positive Impact On Bone From Adolescence To Young Adulthood: A Longitudinal Study. Nutrition Journal 17.1 (2018): 36.
19. Kerstinga M, Alexy U, Schürmanna S. Critical Dietary Habits In Early Childhood: Principles And Practice. Hidden Hunger. Vol. 115. Karger Publishers, 2016. 24-35.
20. Weder S, Hoffmann M, Becker K, Alexy U, Keller M. Energy, Macronutrient Intake, and Anthropometrics of Vegetarian, Vegan, and Omnivorous Children (1–3 Years) in Germany (VeChi Diet Study). Nutrients 11.4 (2019): 832.
21. Forestell CA, Nezlek JB. Vegetarianism, Depression, And The Five Factor Model Of Personality. Ecology Of Food And Nutrition 57.3 (2018): 246-259.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

MANEJO DA ESPOROTRICOSE NA ATENÇÃO BÁSICA

SPOROTRICOSE MANAGEMENT IN BASIC CARE

Thaís Lara M. Moreira[1]; Carlos P. Nunes[2]

Descritores: Esporotricose, manejo
Keywords: Sporotrichosis, management.

RESUMO

Introdução: A esporotricose, micose subcutânea mais frequente em países de clima quente e úmido. Pode acometer o ser humano de ambos os sexos, de qualquer faixa etária ou raça, independentemente de fatores individuais predisponentes. A doença vem se tornando um problema de saúde pública no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, devido o aumento significativo de casos em seres humanos nos últimos anos. **Objetivo:** Descrever o manejo da esporotricose na atenção primária**. Métodos:** O presente trabalho se trata de uma revisão bibliográfica de 15 artigos encontrados nas bases de dados Scielo, EBSCO e LILACS por meio do descritor *esporotricose.* **Desenvolvimento:** A transmissão ocorre, principalmente, por inoculação direta do fungo na pele. Após inoculação, o fungo alcança as camadas mais profundas, onde o esporo sofre conversão para a forma parasitária. As formas mais comuns são a linfocutâneas e a cutânea fixa[7]. As regiões anatômicas mais acometidas são as que ficam mais expostas a traumas, como face, membros superiores e inferiores. O diagnóstico da esporotricose é feito a partir da suspeita clínica, associada aos dados epidemiológicos e exames laboratoriais**.** O tratamento da esporotricose varia com o tipo de doença; como a maioria das manifestações são subagudas a crônicas e localizadas, os agentes antifúngicos orais são geralmente preferidos, sendo o itraconazol a droga de escolha. **Considerações finais:** A esporotricose é uma doença epidêmica na região metropolitana do Rio de Janeiro, talvez em razão da presença do fungo no ambiente e das condições favoráveis à manutenção do seu ciclo de transmissão.

ABSTRACT

Introduction: Sporotrichosis, the most common subcutaneous mycosis in countries with hot and humid climates. It can affect humans of both sexes, of any age group or race,

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. Thaislara83@hotmail.com

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

regardless of individual predisposing factors. The disease has become a public health problem in the State of Rio de Janeiro, Brazil, due to the significant increase in cases in humans in recent years. **Objective:** Describe the management of sporotrichosis in primary care. **Methods:** The present work is a bibliographic review of 15 articles found in the Scielo, EBSCO and LILACS databases through the descriptor sporotrichosis. **Development:** Transmission occurs mainly through direct inoculation of the fungus on the skin. After inoculation, the fungus reaches the deepest layers, where the spore undergoes conversion to the parasitic form. The most common forms are lymphocutaneous and fixed cutaneous7. The anatomical regions most affected are those that are most exposed to trauma, such as the face, upper and lower limbs. The diagnosis of sporotrichosis is made based on clinical suspicion, associated with epidemiological data and laboratory tests. The treatment of sporotrichosis varies with the type of disease; as most manifestations are subacute to chronic and localized, oral antifungal agents are generally preferred, with itraconazole being the drug of choice. **Conclusion:** Sporotrichosis is an epidemic disease in the metropolitan region of Rio de Janeiro, perhaps due to the presence of the fungus in the environment and the favorable conditions for maintaining its transmission cycle.

INTRODUÇÃO

A esporotricose, micose subcutânea mais frequente em países de clima quente e úmido, é uma doença crônica infecciosa geralmente adquirida por meio da inoculação traumática de materiais contaminados pelo fungo Sporothrix spp., ou través de mordidas e arranhões de animais doentes[1,2,3,4]. Pode acometer o ser humano de ambos os sexos, de qualquer faixa etária ou raça, independentemente de fatores individuais predisponentes[3,5]. Constituem grupos de risco pessoas que trabalham em jardinagem, horticultura, agricultores e outros[5]. O fungo é composto por cerca de seis espécies distintas filogeneticamente que se agrupam em diferentes regiões geográficas, com predileção por zonas temperadas e tropicais; ele é amplamente distribuído na natureza e pode ser encontrado associado a matérias orgânicas plantadas ou em decomposição e à água[2,6,7,8]. Os conídios do fungo podem ser inoculados diretamente na pele, através de traumatismos com fragmentos de vegetais, por arranhaduras de animais, ou pelo próprio paciente, ao contaminar pequenos ferimentos da pele com os conídios presentes nas unhas das mãos[9,10]. No Brasil, a espécie mais frequente é S. brasiliensis[7,11,12].

A esporotricose era considerada uma doença ocupacional e de perfil predominantemente rural; entretanto, desde 1997 a cidade do Rio de Janeiro vive uma

epidemia de transmissão zoonótica por felinos, considerada rara em outras partes do mundo e antes com uma frequência de aproximadamente um caso/ano[6,13]. A doença vem se tornando um problema de saúde pública no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, devido o aumento significativo de casos em seres humanos nos últimos anos[3,12]. Em 1898, o fungo Sporothrix schenckii foi descrito por Benjamin Schenck, nos Estados Unidos[13]. No Brasil, Lutz e Splendore descreveram, em 1907, os primeiros casos de esporotricose em seres humanos e ratos[13]. A ocorrência da doença é comumente associada à ocupação profissional, de cultivo da terra, pecuária e mineração, particularmente em áreas rurais[3]. Porém, um perfil epidemiológico e diferente do classicamente apresentado tem ganhado relevância devido à transmissão zoonótica em ambiente domiciliar que ocorre através da mordida, arranhadura ou contato com secreção de animais infectados, principalmente os gatos[3,14].

Surtos têm sido descritos em todo o mundo, observando-se amplo espectro clínico, sendo o maior deles registrado na África do Sul, com acometimento de mais de 3 mil trabalhadores de minas de ouro, com formas graves[1]. No principal surto dos Estados Unidos, envolvendo 84 pacientes, 20% foram hospitalizados[1]. A letalidade hospitalar foi de 3% e a incidência de hospitalizações de 0,35 por milhão de habitantes/ano, no período 2000-2013[1]. Ocorre, desde 1998, uma hiperendemia de esporotricose no Estado do Rio de Janeiro, de transmissão zoonótica pelo gato, associada a Sporothrix brasiliensis, espécie mais virulenta[1]. No Brasil, a esporotricose é de notificação compulsória no Rio de Janeiro, Pernambuco, Paraíba e municípios de Guarulhos (São Paulo), Camaçari (Bahia) e Conselheiro Lafaiete (Minas Gerais)[1].

As lesões costumam se limitar à pele, tecido celular subcutâneo e vasos linfáticos adjacentes[6,7]. A esporotricose é classificada como subcutânea ou extracutânea[3]. No homem, a forma cutânea ocorre em até 95% dos casos[4,15]. As formas extracutâneas são menos frequentes, ocorrendo especialmente em indivíduos imunocomprometidos com neoplasia, uso de imunossupressores, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ou com doença debilitante como alcoolismo, diabetes, doença obstrutiva crônica entre outras[1,4]. Em raras ocasiões, pode disseminar-se para outros órgãos, ou ainda ser primariamente sistêmica, resultante da inalação de esporos[4,7,11,9]. O acometimento mucoso é incomum, e acomete principalmente a mucosa ocular[3].

Entre 1992 e 2015, a esporotricose foi reportada em 65 óbitos, em 10 das Unidades Federativas brasileiras, por local de residência: 36 no Rio de Janeiro, 12 em

Minas Gerais, 6 em São Paulo, 4 no Rio Grande do Sul, 2 no Paraná, e Bahia, Goiás, Pará, Santa Catarina e Sergipe com 1 óbito cada um[1]. Dentre os diagnósticos relacionados diretamente ao óbito, destacaram-se: doença pelo HIV, em 21 (32,3%), desnutrição, em 2 (3%), etilismo, imunodeficiência não especificada, lúpus eritematoso, linfoma de Hodgkin, leucemia mieloide aguda, em 1, cada uma (total de 7,7%) [1].

OBJETIVOS

Primário: Descrever o manejo da esporotricose na atenção primária;

Secundário: Descrever aspectos epidemiológicos, fisiológicos e patogênicos da esporotricose.

MÉTODOS

O presente trabalho se trata de uma revisão bibliográfica de 15 artigos encontrados nas bases de dados Scielo, EBSCO e LILACS por meio do descritor *esporotricose* e com os filtros *português, texto completo, últimos 10 anos*. Os artigos foram selecionados através de leitura dos resumos.

DESENVOLVIMENTO

Em 1898, o fungo Sporothrix schenckii foi isolado pela primeira vez de um paciente de 36 anos apresentando abscesso em dedo e linfangite nodular em antebraço, pelo estudante de medicina Benjamin Schenck, do Hospital Johns Hopkins em Baltimore, Estados Unidos[10]. Este fungo foi estudado pelo micologista Erwin F. Smith, que concluiu que o mesmo fungo pertencia ao gênero Sporotrichum. O segundo caso de esporotricose publicado, também foi nos Estados Unidos, Chicago, por Hektoen e Perkins em 1900, que descreveram o desenvolvimento de uma lesão no dedo de um menino após ser ferido com martelo. A lesão regrediu espontaneamente[10]. Os autores isolaram o fungo e deram sua denominação atual, S. Schenckii[10].

Os fungos do complexo Sporothrix são fungos dimórficos, encontrados no solo,em restos vegetais, em regiões de climas temperado e tropical úmidos[7,8]. Estes fungos podem apresentar duas formas no seu ciclo de vida: micelial (temperatura de 25 a 28 C) e levedura (temperatura de 36 a 37 C)[7,8]. Sob a forma de micelo, o fungo se encontra em solo rico em material orgânico, em espinhos de arbustos, árvores e material vegetativo em decomposição[7,8]. A forma de levedura é a que pode parasitar o homem e animais[7]. Este complexo é composto por: S. brasiliensis, S. schenckii (stricto), S. globosa, S. luriei, S. mexicana,[7]. Há evidências de virulência maior do S. Brasiliensis[7].

Como descrito anteriormente, a transmissão geralmente acontece por meio de

inoculação direta do fungo na pele, traumas com espinhos de plantas, lascas de madeira, mordedura ou arranhadura de felinos, tatus, pescados, aves infectadas com o fungo[7,8,10]. Após inoculação, o fungo alcança as camadas mais profundas, onde o esporo sofre conversão para a forma parasitária[10]. Há alguns relatos de transmissão por via respiratória (casos pulmonares primários) ou contato direto com secreções com grande carga fúngica[7]. Após a inoculação na pele, há um período de incubação, que pode variar de poucos dias a três meses (média de três semanas), podendo chegar a seis meses[7,10]. Entretanto, as lesões surgem de três dias a 12 semanas após a inoculação do agente no organismo, porém não raramente, a doença pode ter evolução subclínica e cura espontânea[8].

Na resposta imune celular participam macrófagos e linfócitos T CD4+[4]. Quanto à resposta imune humoral já foram caracterizados alguns determinantes antigênicos, como ramnose e peptidoraminomanana e alguns isotipos de imunoglobulinas como, por exemplo, IgG, IgM e IgA, que estão envolvidos na resposta a exoantígenos do fungo[4].

A esporotricose é uma micose de implantação, geralmente crônica e de grande polimorfismo, podendo se apresentar de diversas formas clínicas[7]. As formas mais comuns são a linfocutâneas e a cutânea fixa[7]. As regiões anatômicas mais acometidas são as que ficam mais expostas a traumas, como face, membros superiores e inferiores[7]. Algumas pessoas podem apresentar cura espontânea ou uma resposta imune exacerbada[7]. A apresentação clínica da doença depende de fatores como: tamanho do inóculo, profundidade da inoculação traumática, a tolerância térmica da cepa e a condução imunológica do hospedeiro[7]. A princípio, surge uma lesão papulonodular no local de inoculação do fungo[7]. Pode aumentar de tamanho lentamente, exulcerar e fistulizar[7]. A infecção pode se disseminar por meio dos vasos linfáticos, formando nódulos e úlceras ao longo do trajeto, caracterizando o aspecto de rosário[7]. Há casos mais raros, em que ela pode acometer outros órgãos (forma extracutânea), por disseminação hematogênica[7]. Formas disseminadas da doença são menos comuns e podem estar associadas à imunodeficiência[7].

Na forma cutânea fixa a lesão é restrita a pele, composta de uma única lesão, geralmente aparece no local de inoculação, podendo ter discreto comprometimento linfático[7]. É caracterizada por um nódulo avermelhado, recoberto por crostas, úlceras acneiformes ou placas infiltradas[7]. Pode também ocorrer nas mucosas (boca e olhos)[7]. Em alguns pacientes, podem ocorrer úlceras maiores, com bordas bem definidas ou escamosas, papulopustulares, vegetativas, infiltrativas ou lesões crostosas[7]. A forma

cutâneolinfática é a forma mais frequente, de fácil diagnóstico da manifestação da esporotricose[7]. A lesão inicial se caracteriza por um nódulo ou lesão pápulonodular, úlcero-gomosa, eritematosa, ou placa vegetante, que evolui em tamanho podendo ulcerar com pouco exsudato[7]. A partir dela, forma-se um cordão endurecido que segue pelo vaso linfático em direção aos linfonodos e, ao longo dele, formam-se outros nódulos, que também podem ulcerar, dando um "aspecto de rosário"[7]. Na forma cutâneo disseminada da doença, lesões nodulares, ulceradas ou verrucosas se espalham pela pele[7]. Esta forma é mais comum em pacientes imunodeprimidos, muitas vezes associada ao HIV, neoplasias, transplantados, em uso de corticóide, alcoolismo crônico, diabetes[7].

Alguns pacientes exibem múltiplas lesões cutâneas disseminadas, sem invasão sistêmica e com aparência polimórfica, todas surgindo ao mesmo tempo[7]. A ocorrência das formas extracutânea é muito rara e de difícil diagnóstico[7]. Normalmente essas formas ocorrem após a disseminação por via hematogênica do fungo ou inalação dos conídios, podendo atingir pulmões, testículos, ossos, articulações, fígado e sistema nervoso central[7]. É mais frequente em pacientes com imunossupressão[7]. Além disso, alcoolismo tem sido reconhecido como fator de risco para esporotricose disseminada[7].

O diagnóstico da esporotricose é feito a partir da suspeita clínica, associada aos dados epidemiológicos e exames laboratoriais[4,7]. O contato com gatos diagnosticados com esporotricose é uma informação epidemiológica importante[7]. O padrão ouro para o diagnóstico de esporotricose é a cultura e identificação do Sporothrix a partir do material da lesão de pele, obtida, habitualmente, por biópsia, eventualmente de aspirado de abscessos ou de escarro, líquido sinovial, sangue ou líquido cerebroespinhal, de acordo com o quadro clínico e órgão afetado[2,7]. O Sporothrix spp se desenvolve em meios de cultura à temperatura ambiente (25ºC-30ºC) e é isolado em 4-6 dias, para amostras coletadas de lesões de pele, e em 10 a 19 dias, para lesões extracutâneas; o tempo também pode variar dependendo nas espécies de Sporothrix[7,10]. É válido ressaltar que o resultado negativo em amostras de lesões com suspeita clínica e que atende aos critérios epidemiológicos, não exclui o diagnóstico de esporotricose[7]. O teste cutâneo (intradermoreação) com esporotriquina detecta reação de hipersensibilidade do tipo tardia (resposta imune celular)[10]. Não é utilizada como rotina diagnóstica, uma vez que pode ser positiva em pacientes sem doença ativa e negativa nas formas extracutâneas e disseminadas[10]. A sua principal utilização é em inquéritos epidemiológicos para estudos de prevalência em determinadas áreas geográficas, já que é usualmente positiva em mais de 90% dos casos comprovados de esporotricose[10]. Testes sorológicos

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

têm sido utilizados para diagnóstico, sendo descritas várias técnicas, reações de imunodifusão dupla, imunoeletroforese e os testes de aglutinação em tubo e em partículas de látex[10].

O tratamento da esporotricose é variável a depender do tipo de doença; como grande parte das manifestações são subagudas a crônicas e localizadas, os agentes antifúngicos orais são geralmente preferidos, sendo o itraconazol a droga de escolha[2]. O tratamento deve ser continuado durante duas a quatro semanas depois de todas as lesões terem sido resolvidas, geralmente com duração de três a seis meses[2]. A cura espontânea é rara e habitualmente requer terapia sistêmica[7]. O critério de cura é de acordo com a evolução clínica, considerando a re-epitelização completa da lesão e regressão dos nódulos subcutâneos[7]. Deve-se manter por 3-4 semanas após cicatrização da lesão[7].

O itraconazol é um derivado triazólico cujo mecanismo de ação é a inibição de enzimas do citocromo P450 levando a uma falha na síntese do ergosterol na membrana celular do fungo[11]. Esta droga é metabolizada no fígado principalmente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450[11]. Por isso interage com medicamentos que são metabolizados por esta via[11]. Estão descritas 132 interações medicamentosas de intensidades decrescentes: 19 delas implicam em contraindicação absoluta ao seu uso, 38 em interação grave e 75 moderadas[11].

A terbinafina (250 mg/dia VO) em casos de intolerância ou uso de medicamentos com contraindicação, interação moderada ou grave com itraconazol[7]. A terbinafina é um derivado alilamina que atua interferindo na síntese do ergosterol através da inibição do epoxidase esqualeno da membrana celular do fungo[11]. Vem sendo utilizado desde a década passada e suas apresentações são: oral e tópica[11]. A biodisponibilidade da terbinafina é de 40% sendo bem absorvida por via oral. Sua ligação a proteínas plasmáticas é de 99%[11]. A sua distribuição em tecidos é maciça e por ser uma droga altamente lipofílica atinge altas concentrações em tecido adiposo, estrato córneo, derme, epiderme e unhas[11]. O seu metabolismo é hepático, principalmente, gerando dois metabólitos[11]. Apresenta, também, ligação com as enzimas microssomais do citocromo P450[11]. Esta ligação é pequena (em torno de 5% da capacidade total), por isso acredita-se que não altere a disponibilidade de outras drogas metabolizadas por este sistema enzimático[11]. Sua excreção é renal (80%) e em paciente com insuficiência renal e hepática o clearance da terbinafina diminui em 50%[11].

Para pacientes com doença pulmonar ou infecção disseminada, pacientes que

não podem tolerar itraconazol, pacientes nos quais o tratamento com itraconazol falhou e gestantes, a anfotericina B é uma boa opção[7]. O tratamento com anfotericina B deve ser feito em ambiente hospitalar (internado ou hospital dia)[7].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esporotricose é uma doença epidêmica na região metropolitana do Rio de Janeiro, talvez em razão da presença do fungo no ambiente e das condições favoráveis à manutenção do seu ciclo de transmissão. A apresentação clínica mais frequente da esporotricose no grupo estudado foi a forma linfocutânea, seguida da forma cutânea localizada, ambas acometendo principalmente os membros superiores (20), que estão mais expostos a arranhaduras ou mordeduras durante o cuidado dos felinos doentes. Usualmente, a lesão surge como uma pápula ou nódulo que aumenta de tamanho e evolui para goma, seguida ou não por linfangite nodular ascendente. As lesões, em sua maioria, ulceram, dando saída a secreção seropurulenta. O tratamento da esporotricose vem sendo realizado ao longo dos anos com solução saturada de iodeto de potássio. Esse tratamento permanece como opção em populações com menor acesso a derivados imidazólicos e triazólicos. O itraconazol é a droga de primeira escolha para o tratamento, devido à boa eficácia e poucos efeitos adversos, tanto em adultos quanto em crianças.

REFERÊNCIAS

1. Falcão EMM, Lima Fo J B, Campos DP, Valle ACF, Bastos FI, Gutierrez-Galhardo MC, Freitas DFS. Hospitalizações e óbitos relacionados à esporotricose no Brasil (1992-2015). Cad. Saúde Pública; 2019;35(4). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script =sci_arttext &pid=S0102-311X2019000406002&lng=en. https://doi.org/10.1590/0102-311x00109218.

2. Furtado LO, Biancardi AL, Cravo LMS, Anjo RPP, Moraes Jr HV. Esporotricose ocular: manifestações atípicas. Rev. bras.oftalmol. [Internet]. 2019;78(1):59-61. Disponível em: http://www.scielo.br/ scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802019000100059&lng=en. https://doi.org/10.5935/0034-7280.20190014.

3. Silva MBT, Costa MMM, Torres CCS, Galhardo MCG, Valle ACF, Magalhães MAFM, et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2012;28(10):1867-80. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php? script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012001000006&lng=en. https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012001000006.

4. Pimenta MA. Avaliação clínico-laboratorial através de ensaio imunoenzimático (Elisa) na esporotricose / Clinical and laboratory evaluation by enzyme immunoassay (ELISA) [Tese]. Rio de Janeiro. Fundação Osvaldo Cruz. 2009. https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8159

5. Lázaro APP, Santos ABS, Murad AF, et al. Esporotricose pulmonar: relato de caso / Pulmonay sporotrichosis: a case report. Pulmäo RJ. 2008;17(2/4):101-104.

6. Costa RO, Bernardes-Engemann AR, Azulay-Abulafia L, Benvenuto F, Neves MLP, Lopes-Bezerra LM. Esporotricose na gestação: relato de cinco casos numa epidemia zoonótica no Rio de Janeiro, Brasil. An. Bras. Dermatol. [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Nov 06] ;86(5):995-8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000500020&lng=en. https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000500020.

7. São Paulo (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Divisão de Vigilância Epidemiológica; Divisão de Vigilância de Zoonoses; Coordenadoria de Atenção à Saúde; Departamento de Atenção Especializada e Temática. Nota técnica 09 DVE/DVZ/COVISA/2020: Vigilância e manejo clínico da esporotricose humana no município de São Paulo. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1102196

8. Galhardo MCG, Valle ACF. Dez anos de epidemia de esporotricose no estado do Rio de Janeiro estudo clínico-epidemiológico e terapêutico dos casos atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas entre 2005-2008 Rio de Janeiro. 2009; https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/27881

9. Larsson C et al. Esporotricose / Sporotrichosis. Braz. j. vet. res. anim. Sci. 2011;48(3):250-9

10. Valle GF et al. Efetividade da Terbinafina na dosagem de 250 mg por dia no tratamento da esporotricose cutânea / Effectiveness of terbinafine at a dosage of 250 mg per day in the treatment of cutaneous sporotrichosis. [Tese] Fundação Osvaldo Cruz. Rio de Janeiro; 2009. 69 p.

11. Freitas DFS. Avaliação de fatores epidemiológicos, micológicos, clínicos e terapêuticos associados à esporotricose / Evaluation of epidemiological, mycological, clinical and therapeutic factors associated with sporotrichosis. Rio de Janeiro. Fundasção Osvaldo Cruz. 2014;148 p. ID: lil-762497 https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/12175

12. Oliveira M et al., Identificação e análise filogenética de espécies do gênero Sporothrix isoladas em área endêmica de esporotricose no Estado do Rio de Janeiro [Tese] Rio de Janeiro. 2009; https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/12175

13.Barros MBL, Schubach TP, Coll JO, Gremião ID, Wanke B, Schubach A. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic. Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health [Internet]. 2010[cited 2020 Nov 7];27(6):455–60. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=20721446&lang=pt-br&site=ehost-live

14. Oliveira P et al. Esporotricose De Difícil Manejo Em Paciente Com Síndrome Disabsortiva. Brazilian Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 7];22:88–9. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=EPTOC134305832& lang=pt-br&site=ehost-live

15. Lopes O, Alves H, Brum M, Westphalen J, Altermann J, Prates F et al. Epidemiologia da esporotricose na regiäo central do Rio Grande do Sul / Epidemiology of sporotrichosisin the central region of Rio Grande do Sul. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 1999;32(5):541-5

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

DIAGNÓSTICO PRECOCE DAS AMETROPIAS NA PREVENÇÃO DA AMBLIOPIA NA INFÂNCIA

EARLY DIAGNOSIS OF REFRACTIVE ERRORS IN THE PREVENTION OF CHILD'S AMBLYOPIA

Iago C. da Rocha[1]; João Maria Ferreira[2]

Descritores: Ametropias; anisometropia; ambliopia; diagnóstico; tratamento
Keywords: Refractive errors; anisometropia; amblyopia; diagnosis; treatment

RESUMO

Introdução: A ametropia leva a visão desfocada na retina, esse quadro é um fator ambliogênico. Estima-se uma prevalência de até seis por cento na população de ambliopia, sendo que na população pediátrica esse valor é maior. A ambliopia ocorre quando a diferença da acuidade visual (AV) entre os olhos, leva a supressão da imagem a nível cortical, pelo cortéx vir a preferir o estímulo visual de um olho. Quando não diagnosticada precocemente na infância e corrigida no período crítico, o paciente costuma ter sequelas de graus variáveis, podendo a chegar a amaurose, e há diminuição na resposta terapêutica. **Objetivos:** O objetivo primário é discutir o diagnóstico precoce das ametropias na infância (entre o nascimento aos 15 anos de idade), o secundário é discutir sobre as modalidades de tratamento na ambliopia. **Métodos:** Revisão da literatura dos últimos dois anos nos bancos de dados do "PubMed" e "Google Scholar" utilizando os seguintes descritores: ambliobia, erros refrativos, diagnóstico e ambliopia anisometrópica. **Resultados:** Duas revisões nacionais que estudaram um grupo pediátrico específico mostraram prevalência de erros refrativos considerável, além de ambas pesquisas evidenciarem descaso com a saúde ocular, enquanto que na literatura internacional é discutido sobre a melhor faixa etária para triagem, modalidade diagnóstica e tratamento. **Conclusões:** É notória a relação entre diagnóstico precoce de ametropias e seu tratamento como forma de prevenção da ambliopia, principalmente, até o oitavo ano, encontrando dificuldade antes dos três anos pela ausência de verbalização ou cooperação.

ABSTRACT

Introduction: The ametropia is associated with blurred vision, this condition is an

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. rocha.iagoc@gmail.com

[2] Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. clinoft@hotmail.com

amblyogenic factor. It's estimated a prevalence of up to six percent in the population of amblyopia, and in the pediatric population this value is higher. Amblyopia occurs when the difference visual acuity between the eyes leads to suppression of the image at the cortical level, so the brain came to prefer the visual stimulus of one eye. When not diagnosed early in childhood and corrected in the critical period, the patient usually has sequels of varying degrees, which can reach amaurosis and decrease the therapeutic response. **Aims:** The primary objective is to discuss the early diagnosis of ametropia in childhood (between birth and 15 years of age), the secondary is to discuss the treatment modalities in amblyopia **Methods:** It was done a literature review of the last two years in the "PubMed" and "Google Scholar" databases using the following descriptors: amblyopia, refractive errors, diagnosis and anisometropic amblyopia. **Results:** Two brazilian reviews with a specific pediatric group, they show the prevalence of considerable refractive errors associated, in both researches was found low care with eyes health, while in the international literature it is discussed about the best age group for screening, modality diagnosis and treatment. **Conclusions:** The relationship between early diagnosis of ametropias and treatment is notorious, as a means of preventing amblyopia, especially up to the eighth year, encountering difficulties before three years due to the lack of verbalization and cooperation.

INTRODUÇÃO

A ametropia, ou erro refrativo, é uma alteração da visão que leva a focalização inadequada da imagem na retina e seus tipos associados a ambliopia são: miopia, hipermetropia e astigmatismo, e quando um erro refrativo é diferente entre os olhos caracteriza-se a anisometropia. Uma manifestação clínica comum entre as ametropias é a visão turva. Caso não seja diagnosticado o erro refrativo e tratada o quanto antes na infância, pode ocorrer uma sequela grave que é a ambliopia, e quanto maior a diferença existente na acuidade visual (AV) entre os olhos, maior o fator de risco, acredita-se que a proporção de cegueira evitável desencadeada por ametropias em diferentes continentes varia entre 14-41%.[1-6]

A ambliopia é a causa mais comum de deficiência visual monocular e prevenível, e a segunda causa de redução da AV em crianças. Estima-se prevalência de até cinco por cento na população geral, enquanto que em pré-escolares e escolares esse número poderia chegar até seis por cento.[1-4] Uma entidade que cursa com redução da AV em um ou ambos os olhos, devido a alterações durante a neuroplasticidade cortical, decorrente de estímulos visuais anormais em um olho em comparação ao olho

contralateral.[2-5] Essas alterações corticais contribuem para que o córtex visual venha a preferir a visão de um olho e suprimir o outro, levando a déficits funcionais visuais e motores, essas alterações geralmente são unilaterais, mas podem ser bilaterais.[1-4] Seus principais tipos se relacionam com suas etiologias, são eles: ambliopia por privação (principais causas: catarata congênita, ptose palpebral e nistagmos); ambliopia estrábica (estrabismo e microestrabismo); ambliopia anisometrópica (astigmatismo, hipermetropia e miopia) que será o foco dessa revisão e ambliopia mista quando há a interação de dois fatores ambliogênicos, como estrabismo e anisometropia.[1-6]

As etiologias quando expostas durante o período crítico situado entre o nascimento até o oitavo ano de vida, se tornam o fator de risco determinante. A idade, frequência e modalidade para rastreio difere entre as literaturas e será discutida, apesar de consenso que a descoberta precoce é o ideal, em pacientes menores que três anos se torna um desafio devido à falta de cooperação ou verbalização. Define-se a ambliopia quando há uma diferença interocular de duas linhas no teste de AV ou uma visão igual ou menor que 20/30 com a melhor correção óptica e sem patologia ocular presente. Acredita-se que a anisometropia é a etiologia mais comum dos pacientes amblíopes entre três a quinze anos. A ambliopia anisometrópica caracteriza-se na diferença igual ou maior que um dioptro (D) equivalente esférico (EE) entre os olhos ou uma diferença igual ou maior que 1,5D equivalente cilíndrico (EC) entre os dois olhos. O tratamento, seja do fator ambliogênico presente, seja da ambliopia instalada, quantos antes realizado melhora o prognóstico. Entre os tratamentos atuais existem: a correção de erros refrativos, tampão ocular, terapia farmacológica, terapia cirúrgica e terapias alternativas.[1-6]

Tendo em vista que os erros de refração são comuns na infância e possuem tratamentos eficazes que podem prevenir a ambliopia, uma patologia que leva desde diminuição da AV até amaurose. Sendo a principal causa de deficiência visual monocular e evitável no mundo, podendo afetar negativamente a cognição, desempenho escolar e rendimento profissional. Portanto, a elaboração desse trabalho tem como foco revisar estudos recentes entre 2019-2020 e ressaltar a importância para qualquer profissional da área de saúde que tenha contato com crianças precocemente, como médicos da família e comunidade, generalistas, clínicos, optometristas, pediatras etc, a suspeitarem ou diagnosticarem ambliopia e seus fatores ambliogênicos em tempo hábil para intervenções.

OBJETIVOS

Primário: discutir o diagnóstico precoce das ametropias na infância (entre o nascimento até os 15 anos de idade).

Secundário: discutir sobre as modalidades de tratamento na ambliopia.

MÉTODOS

Para a construção desta revisão literária foram selecionados três descritores no "Descritores em Ciências da Saúde (DeCs)", são eles: "ambliopia", "erros de refração" e "diagnóstico", em seguida, foram buscados seus equivalentes no "Medical Subject Headings (MeSH) ", sendo eles: "amblyopia", "refractive errors" e "diagnosis".

Esses descritores foram utilizados na base de dados "PubMed", com o operador booleano "AND" no dia 12/10/2020, da seguinte forma: "(amblyopia) AND (refractive errors) AND (diagnosis)", com filtro para artigos completos e gratuitos, filtro entre 2019-2020. Sendo encontrados 33 artigos e selecionados dez deles a partir da leitura dos resumos.

Alguns artigos ainda foram selecionados de uma pesquisa simples do "Google Scholar" utilizando o descritor "ambliopia anisometrópica" em 13/10/2020 com o filtro para artigos desde 2019. Sendo encontrados 24 artigos e sendo selecionado oito artigos a partir da leitura dos resumos.

DISCUSSÃO

Dados de 2010 mostram que 65% de pacientes com cegueira e 76% com algum grau de alteração da visão no mundo possuíam uma condição prevenível ou tratável, grande parte associado aos erros refrativos, inclusive em países desenvolvidos. A ambliopia, popularmente conhecida como "olho preguiçoso", afeta em média 2-5% da população geral, podendo chegar até 21%, sendo que em crianças de seis meses a doze anos, essa prevalência pode chegar até seis por cento, e a principal causa em paciente entre três a quinze anos é o erro refrativo. Para compreensão adequada da ambliopia é necessária uma breve revisão sobre anatomia e neurofisiologia central da visão, com ênfase para via retina-genículo-cortical. A célula de gânglio localizado na retina é o primeiro estágio onde o estímulo da luz se transforma em estímulo nervoso, para fins de revisão, discutiremos as células ganglionares e as estruturas localizadas após o seu segmento.[1-4,7-8]

As células de gânglios da retina são de dois tipos, parvocelular (células P) ou *midget* e magnocelular (células M) ou parasol. As células P tem velocidade de condução

menor e estão relacionadas a AV fina, estereópsia fina e a visão colorida, e se localizam nas áreas foveal e parafoveal, enquanto que as células M tem velocidade de condução maior e são responsáveis por estereópsia grosseira, reconhecimento de movimento e informações espaciais acromáticas, se localizam na periferia da retina e perifoveal. As células P têm maior predominância nas regiões corticais sensoriais, em relação as células M. Os axônios das células gânglios do lado nasal cruzam para o lado oposto, enquanto que do lado temporal seguem até o núcleo geniculado lateral (NGL), localizado ipsilateralmente em uma parte do tálamo e distintamente estratificada em camadas. As fibras parvocelulares e magnocelulares terminam em diferentes camadas no NGL. Sendo que 90% das fibras aferentes do núcleo geniculado estão relacionadas a visão.[2,4,9]

Em relação ao neurodesenvolvimento visual fisiológico, estudos demonstraram que as células do NGL que terminam na camada IV do córtex visual primário, área 17 de Brodmann, se separam ao longo das três primeiras semanas de vida para formar as colunas de dominância ocular (CDO). Logo, se um olho for fechado ao nascer, suas CDOs se tornarão estreitas comparado ao olho sem privação que se expandirá normalmente. Estudos indicavam a presença de CDOs antes do nascimento em macacos e logo após o nascimento em gatos, fatos que indicam que a experiência visual não seja trivial para seu desenvolvimento, uma vez que esses mamíferos esboçavam essas estruturas antes do nascimento. Acredita-se que esse alargamento dos corpos celulares do NGL ocorra porque eles devem sustentar as ramificações das vias axonais do NGL no córtex visual primário.[2,4]

Quando a alteração ao estímulo visual ocorre até o sexto ou sétimo mês de vida, a diferença de tamanho entre as células no NGL é mínima, diferente a um transtorno em um segundo momento entre o sexto mês até o oitavo ano. Isso ocorre devido ao número alto de sinapse no córtex visual até o sexto mês. A plasticidade até os seis meses é tão intensa que permite atenuar ou corrigir alterações da visão binocular, caso haja suspeita de ambliobia ou fator ambliogênico refrativo antes dos seis meses, não necessariamente persistirão, isso não quer dizer que não necessite de vigilância, após os seis meses a probabilidade da ambliopia e esses fatores persistirem aumentam consideravelmente se não houver intervenção.[1-5]

No desenvolvimento da ambliopia, a alteração das redes neuronais das células P tem maior importância se comparada com as células M. O encolhimento dos corpos parvocelulares no NGL ocorre porque o fechamento monocular impede a cooperação binóculo, diminuindo as ramificações axonais corticais de células parvocelulares

relacionadas a ambos os olhos, logo eles fazem menos conexões e são mais estreitos do que o normal. Após o nascimento, o circuito cortical não está maduro, a plasticidade é uma necessidade de desenvolvimento e a maturidade da CDO que é suscetível a mudanças, ocorre até o terceiro ano de vida. O chamado período crítico é entre o nascimento até o oitavo ano em média, período em que a experiência visual ainda influencia no desenvolvimento cortical e contribui para formação de funções visuais como sensibilidade ao contraste, visão de cores, estereopsia e entre outras, após isso a plasticidade tende a diminuir drasticamente. Vale lembrar que não existe uma única curva de plasticidade associada a função visual, para cada função, como sensibilidade ao contraste, discriminação cromática e estereopsia existem períodos de desenvolvimento peculiares que podem se encerrar antes ou após esse período crítico, e variando de indivíduo para indivíduo.[1-4,10]

Até a etapa de maturação, as experiências visuais dos dois olhos devem ser igualadas para que não ocorram prejuízos. A maturação é completada pelos interneurônios inibidores que utilizam o ácido gama-aminobutírico (GABA) como neurotransmissor inibitório, teoricamente a inibição dos interneurônios GABAérgicos poderia prolongar o período de plasticidade.[2] A maturação da rede cortical é responsável por impedir mudanças da experiência visual significativas após o período crítico, o que explica a dificuldade do tratamento após essa idade. No entanto, há indícios que a plasticidade cortical não é totalmente perdida em adultos, e se houver maneira de restaurar a neuroplasticidade, a ambliopia pode ser tornar curável nessa fase.[1-3]

Entre os pacientes com até seis anos de idade 20% apresentam alguma alteração ocular, sendo a alteração refrativa a mais comum, seguida do estrabismo, por isso as etiologias mais incidentes são: erros refrativos, estrabismo ou a combinação destes, sendo geralmente unilateral, todavia pode ser bilateral em caso de alto erro refratário bilateralmente ou patologia binocular, como a catarata congênita. Nesse estudo focaremos apenas nas causas refrativas. Define-se uma ambliopia anisometrópica esférica quando há uma diferença maior que 1D EE entre os dois olhos. No caso de ambliopia anisometrópica cilíndrica é necessária uma diferença mínima maior que 1,5D EC entre os dois olhos. Enquanto que a ambliopia bilateral é caracterizada quando a AV é menor que 20/30 em ambos os olhos na presença de alto erro refrativo maior que 3D EE.[2-5,8,11]

A ambliopia tem como principal fator de risco, a exposição constante as suas etiologias ambliogênicas, outros fatores são: o abuso de substâncias durante a gravidez,

parto prematuro, pequeno para idade gestacional, atraso no desenvolvimento e história familiar de ambliopia. O quadro clínico mais comum é AV reduzida, diminuição da sensibilidade ao contraste usando grades senoidais, diminuição da visão estereoscópica, além de outras alterações como: prejuízo em movimentos sacádicos, prejuízo em estabilidade de fixação, alteração na coordenação mão-olho, localização espacial e amaurose.[2,4,12]

Quanto ao rastreio não existe um consenso, a *American Acaddemy of Ophthalmology* (AAO) recomenda ser feita entre seis meses a um ano, enquanto que *American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (AAPOS) recomenda ser feito pelo menos uma vez entre um e três anos, porém a *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) ressalta a dificuldade de cooperação e completar o exame nesse período, levando a falsos resultados, dificultando interpretar os reais benefícios da triagem nesse período, por fim a USPSTF orienta pelo menos uma vez entre três a cinco anos, idealmente um rastreio anual nesse intervalo. Estudos indicam que crianças com ambliopia costumam ter a primeira consulta oftalmológica, em média, com 5,76 anos, se ainda compararmos entre os subtipos de ambliopia, os amblíopes anisometrópicos fazem a sua primeira consulta oftalmológica mais tarde que essa idade estimada, se comparado com amblíopes estrábicos.[3,6,13]

A melhor modalidade diagnóstica seria a retinoscopia em mãos habilidosas, porém necessita de alto custo de manutenção dos profissionais, em seguida recomenda-se o teste AV computadorizado que necessita de um investimento inicial para compra dos aparelhos, porém baixo custo de manutenção pois não necessita de especialistas para manuseio.[1] Atualmente, o mais usado como triagem no mundo é o teste de AV a distância, apresenta boa aplicação se houver protocolos bem definidos, porém crianças com astigmatismo ou hipermetropia moderada, podem ter resultados satisfatórios induzido falsos negativos, principalmente aquelas abaixo de 4 anos. A ambliopia ocorre quando há uma diferença interocular de duas linhas no teste de AV ou uma visão menor que 20/30 sem patologia ocular presente, porém em crianças menores de três anos, não cooperativas ou com atrasos no desenvolvimento, a ambliopia pode ser detectada pelo teste de preferência de fixação.[1,3]

O tratamento tem melhor resposta se feito em sua janela de oportunidade, o passo inicial é a correção do erro refrativo. O tampão é iniciado naqueles que não melhoram com uso dos óculos isoladamente, é indicado para menores de um ano de duas a cinco horas diárias (meia hora de vigília), enquanto que para maiores de um ano

e menores de sete anos é recomendado seis a oito horas diárias de oclusão, em recém-nascidos considera-se melhora terapêutica quando ocorre fixação adequada dos olhos.[2,3] Crianças com ambliopia moderada (20/40 a 20/80), a terapia indicada é de 2h diárias. O tampão pode ser considerado para crianças maiores, inclusive adultos, que não foram tratados previamente. Lembrando que melhores resultados são obtidos o quanto antes iniciado o tratamento, respostas mais significativas são observadas quão maior a diferença da AV entre os olhos, e o prognóstico é pior em casos associados a desvio ocular.[2,4,9,14]

Entre as terapias farmacológicas, existe a ciclopegia induzida pela atropina a 1% uma vez por semana em casos moderados, duas vezes por semana em casos graves, tem como meta desfocar o olho não amblíope e estimular a experiência visual do olho amblíope, funciona melhor quando o olho não amblíope é hiperóptico, é utilizada nos casos refratários ao uso de óculos ou tampão, existe benefício até os 15 anos de idade. O uso de levodopa-carbidopa em estudos apontam que pode ocorrer uma melhora com uso dentro de um ano, pois a ambliopia cursa com diminuição dos níveis de dopamina na retina.[2,15]

A suspensão líquida de levodopa apresentou efeitos colaterais leves, como náuseas, vômitos e cefaleia, que são atenuados com a associação de carbidopa, além dela inibibir a conversão periférica de levodopa em dopamina, como a carbidopa não ultrapassa a barreira hematoencefálica, ela só impede a conversão perifericamente, logo, desejavelmente aumenta as concentrações de levodopa a nível central. A citicolina, droga colinérgica e neuroprotetora, teve resultados promissores com uso isolado ou associado ao tampão, porém não houve estudos com mais de três meses administrando essa droga. Os efeitos adversos da citicolina foram insignificantes.[2,15]

Outras drogas em ensaios clínicos em andamento que parecem ser promissoras são voltadas para a neuromodulação, como os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS), no caso citalopram associado a duas semanas de terapia de oclusão, mostraram benefícios em alguns pacientes do estudo, mas o resultado não foi refletido na população geral, existem relatos na literatura do uso de donepezil, um inibidor de colinesterase usado para a doença de Alzheimer, para aumentar a sinalização colinérgica e recuperar a visão, contudo necessita de mais pesquisas. Parece consenso que nenhuma dessas modalidades farmacológicas deve ser utilizada isoladamente, mas com associação ao treinamento comportamental individualizado para que estimule a neuroplasticidade de acordo com a necessidade e idade do paciente. Vale ressaltar que

por muito tempo a ambliopia foi vista como uma alteração monocular, mas estudos recentes indicam mudanças visuais em ambos os olhos, inclusive no olho sadio, criticando a terapias monoculares tradicionais, propondo terapias binoculares para estimular o córtex visual.[2,14]

Além da terapia medicamentosa, a cirurgia refrativa apesar de não possuir ensaios randomizados que orientem seu uso rotineiro, estudos demonstraram bons resultados para população de crianças com ambliopia anisometrópica que não respondem aos tratamentos convencionais. Além disso, a atividade física em alguns estudos demonstraram benefício em pacientes que pedalaram em uma bicicleta ergométrica assistindo a um filme em comparação a outro grupo que assistiram ao filme parado, isso indica que a recuperação é acelerada por tarefas que exigem coordenação dos movimentos das mãos e olhos, como ter pacientes manipulando objetos durante exercício visual, essa técnica de associar córtex visual e motor pode atenuar prejuízos em relação aos movimentos sacádicos, déficit em estabilidade de fixação e coordenação mão-olho.[2]

Entre as terapias alternativas, a terapia visual, conhecida também como ortóptica ou exercícios regulares, é definida como um conjunto de atividades visuais não cirúrgicos e prescrito pelo médico para melhorar a AV e estereopsia. Nesse método existem diversas modalidades como o uso de programas de computador, prismas, filtros, metrônomos, atividades de acomodação, exercícios de coordenação olho-mão etc. São feitos em escritório complementando com tarefas domésticas, normalmente associado a uma outra terapia, como o tampão, porém não há evidências suficientes para sua recomendação. Outra técnica seria a aprendizagem perceptiva criada em 1963 por Eleanor Gibson, definida como o desempenho em tarefas visuais simples, a ideia por trás é reduzir a inibição da neuroplasticidade, a crítica é que a melhoria da AV só é observada nos exercícios realizados em laboratório, não em novas tarefas visuais fora do treinamento, entretanto faltam estudos que avaliem a técnica a longo prazo e que avaliem essas tarefas de aprendizagem sendo realizadas também em domicílio e não apenas em ambiente laboratorial.[2]

A terapia binóculo/dicóptica consiste na apresentação de imagens dicopticas, uma imagem de alto contraste é apresentada ao olho amblíope e imagens de baixo contraste são apresentadas ao outro, esse tratamento foi adaptado a um *tablet* com um *game* associado ao uso de óculos para permitir o efeito dicóptico, resultados recentes não demonstraram o benefício de uma hora de jogo por dia maior que duas horas de

oclusão por dia, assim como em outro estudos não demonstraram benefício para crianças entre sete a doze anos com tratamento prévio para amblíopes, embora haja pesquisas em andamento. Existe uma outra terapia com óculos de *Liquid Crystal Display* (LCD), mesma tela usada em televisores, os óculos alternam entre uma lente clara e outra opaca, os estudos se mostraram promissores. Existe no mercado um *chip* com microsensor que capta a temperatura local, e devido a temperaturas específicas durante o uso de remendo, essa informação poderia ser usada para estabelecer diretrizes em relação ao melhor tempo e benefício de aplicação de tampões.[2,16]

No estudo observacional transversal de Lucena BMD et al.[17], que traz dados epidemiológicos de colegiais entre seis a dezenove anos de Niterói/RJ, a pesquisa cita que em países desenvolvidos exigem a realização de um exame oftalmológico aos quatro e aos sete para matrícula escolar. No Brasil, apenas um décimo da população escolar entrou em contato com algum exame oftalmológico, sendo que na fase escolar em média um quarto dos pacientes apresentam ametropias, em um levantamento feito no estado de Alagoas realizado com 40.873 crianças em idade escolar, a prevalência de ametropias foi de 5,2%, e 10,38% de anisometropia. No estudo em questão, realizado em duas etapas, a primeira contando com 325 estudantes entre seis a dezenove anos e de ambos os sexos, foi realizado uma triagem para detectar aqueles que apresentavam baixa AV com a tabela de AV de Snellen, e foram selecionados para a segunda etapa aqueles em que a AV não ultrapassou 0,8 em pelo menos um olho ou que apresentaram diferenças entre os olhos de duas linhas ou mais. Levando em consideração aqueles que concordaram em continuar para a segunda etapa, foram totalizados 14 alunos, os achados de prevalências são: ametropias (57,1%), ambliopia (21,4%), exotropia (14,2%) e sem alterações (7,1%). Vale ressaltar a porcentagem de absenteísmo a partir do grupo amostral inicial de 325, 39 alunos foram selecionadas devido ao corte de baixa AV exigido no teste, todavia 25 não compareceram a segunda etapa do estudo, totalizando 64,1% de abstenção em relação aos 39 da segunda etapa. Essas faltas na triagem refletem em parte a falta de engajamento ou conhecimento em relação a saúde dos olhos pela comunidade. Uma limitação do trabalho é que não necessariamente os resultados desses colegiais espelham dados da cidade, estado ou país, necessitando de mais artigos realizados nessas três esferas.

Um outro estudo transversal descritivo brasileiro de Pereira CFA et al.[18] traz dados que 285 milhões de pessoas apresentam algum grau de alteração na AV, sendo 39 milhões com amaurose. No Brasil, a amaurose chega a prevalência de 0,6 a cada mil

crianças, o que seria em torno de 30.000 afetados. A pesquisa em si foi feita com 290 indivíduos entre cinco a dezoito anos que participaram da triagem no atendimento primário de Ribeirão Preto/SP. A partir do uso de um questionário de triagem e a tabela de Snellen a cinco metros. Entre os avaliados sete pacientes (2,4%) relataram ter feito algum exame antes dos seis anos e 11 (3,8%) disseram ter boa visão mas apresentaram baixa AV no teste, o que está de acordo com a falta de interesse na saúde ocular relatada por Lucena BMD et al.[17], entre aqueles que tiveram AV reduzida no estudo de Pereira CFA et al.[18], a distribuição entre o sexo masculino foi de maior prevalência de astigmatismo (46,6%), seguido de hipermetropia (26,6%), astigmatismo associado (20%) e miopia (6,7%), enquanto que no sexo feminino a maior prevalência foi de hipermetropia (31,2%) empatado com astigmatismo associado (31,2%), astigmatismo (25%) e por último miopia (12,5%). Na pesquisa de Lucena BMD et al.[17] é discutido que em países desenvolvidos é exigido teste de triagem para matrícula escolar, porém uma outra alternativa sugerida por Pereira CFA et al.[18] é a realização de programas de triagem para AV na Atenção Básica, uma vez que o profissional está em contato com essa população em consultas de puericultura e programas de imunização. Assim como no trabalho de Lucena BMD et al.[17], a pesquisa de Pereira CFA et al.[18] reflete apenas a realidade da Atenção Primária da cidade de Ribeirão Preto/SP, esses valores podem variar tanto de região para região, assim como de serviço público para serviço privado.

No panorama internacional, Zimmerman DR et al.[1], em sua revisão de literatura sobre a triagem para pré-escolares com finalidade de discutir políticas de triagem na saúde pública de Israel, observaram que em um estudo na Suécia o rastreio em pré-escolares reduziu a prevalência de ambliopia de 2% para 0,2%. Apesar dos achados na revisão não confirmarem diretamente que a triagem precoce previna a ambliopia, achados indireto podem estar associados a essa hipótese, de qualquer forma a eficácia do tratamento precoce é bem estabelecido na literatura. Como ponto positivo do estudo, Zimmerman DR et al.[1] cita que o rastreio precoce em pré-escolares, além de abordar a ambliopia, ajuda na detecção de erros refrativos, hipermetropia e miopia, que são corrigíveis com o uso de óculos e que não necessariamente abririam o quadro de ambliopia. Logo, diminuiria o prejuízo precoce na alfabetização entre os pré-escolares. No estudo é relatado a dificuldade em Israel em implementar uma triagem universal para a população pediátrica levando em consideração a baixa quantidade de oftalmologistas que recebem os recursos em comparação com a alta demanda de pacientes entre três a seis anos. Ressaltam-se que no mundo a triagem é comumente feita por médicos,

oftalmologistas e enfermeiros, todavia em Israel, particularmente, a adoção de estudantes de optometristas sob surpervisão de um optometrista experiente poderia ser uma alternativa viável para triagem em massa.

Gopal SKS et al.[2] relataram que a triagem antes dos três anos pode ajudar na detecção e tratamento precoce, reduzindo a prevalência de ambliopia. Embora a idade de inicío do tratamento não seja preditiva de prognóstico, é demonstrado que a detecção precoce e tratamento no momento do diagnóstico resultam em melhores prognósticos estando em consonância com os achados de Zimmerman DR et al.[1]. Utilizando gráficos de letras com baixo contraste Pelli-Robson em pacientes com ambliopia aos dez anos, notaram que a sensibilidade ao contraste dos pacientes submetidos a anos de tratamento, foi semelhante ao de crianças de dez anos sem ambliopia, demonstrando a eficácia do tratamento prematuro. Outro dado relevante é que os jovens que participaram do estudo com idade entre três a cinco anos tiveram maior probabilidade de terem uma sensibilidade ao contraste ligeiramente melhor no olho amblíope aos dez anos, em comparação a aqueles que entraram no estudo com idade entre cinco e sete anos, essa diferença provavelmente está associada ao início da terapia antes, maior a duração do tratamento até chegar aos dez anos e menor o tempo de acometimento visual devido ao diagnóstico precoce nos pacientes mais jovens em comparação com aqueles que entraram com idades maiores, o que confirma a ideia de que quanto antes o tratamento e o diagnóstico, maiores os benefícios.

Ainda no estudo de Gopal SKS et al.[2] demonstrou-se que o eletroretinograma é eficaz na diferenciação da alta ambliopia de patologias da retina, pois na alta ambliopia, a falta característica de atividade életrica na presença de certos estímulos, diferem tipicamente das alterações em patologias da retina. Outro dado é que a baixa estereoacuidade é diretamente proporcional a baixa AV na ambliopia anisometrópica, todavia essa relação não se mantém na ambliopia estrábica ou anisometropia estrábica. Em crianças menores de sete anos, 75% delas tiveram melhora da AV do olho amblíope em 20/30 ou mais, em seis meses após o início do tratamento, as taxas de sucesso do tratamento diminuem com a idade, o prognóstico varia com a idade, a etiologia, a gravidade, duração da ambliopia, adesão, condição social e resposta ao tratamento anterior.

Gopal SKS et al.[2] citam que o passo inicial no tratamento é a prevenção com correção dos erros refrativos com óculos, em criança ao nascer aos 17 anos, porém a correção cirúrgica é uma alternativa, correção refrativa isolada obteve bom resultado na

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

ambliopia anisometropica, porém sem sua indicação generalizada, em recém-nascidos a correção pode diminuir a incidência de ambliopia, mas sem interferência na emetropização. O tampão e/ou penalização com atropina pode apresenta melhoras no início do tratamento da ambliopia, que podem ser ainda maiores com a duração do tratamento. A penalização e a oclusão demonstraram maior adesão de crianças e familiares, sendo relatado menor preço no uso da atropina, sendo recomendada como primeira linha. Um ponto negativo no estudo é que não há comparação entre as modalidades convencionais *versus* modalidades novas. Os empecilhos encontrados na revisão de Gopal SKS et al.[2] foram dados relacionados à medição imprecisa da AV na visita inicial, correção refratária inadequada e escassez de resultados de acompanhamento a longo prazo.

Na revisão retrospectiva de Al-Haddad C et al.[3] realizada no serviço de oftalmologia pediátrica da *American University of Beirut Medical Center* (AUBMC) foram acompanhados durante sete anos, entre 2009 a 2016, 327 pacientes (97% libaneses). Foram selecionados qualquer paciente com diagnóstico prévio de ambliopia ou que tiveram o diagnóstico durante o acompanhamento. O critério definido foi de uma diferença interocular de duas linhas na tabela de AV melhor corrigida ou uma visão menor que 20/30 sem patologia ocular presente, em crianças menores de três anos ou não cooperativas ou com atrasos no desenvolvimento, a ambliopia foi avaliada pelo teste de preferência de fixação. Os pacientes foram divididos em quatro grupos quanto a idade ao diagnóstico: menores que três anos, entre três e sete anos, entre oito e quinze anos e maiores que quinze anos. A média de idade no diagnóstico do estudo foi de 6,2 anos ± desvio padrão (DP) de 6,1 e o período de acompanhamento de 12,4 meses ± de DP 20,6.

Ainda, Al-Haddad C et al.[3] demonstraram que o erro refrativo representou 36% (117/327) da origem de ambliopia comum, entre eles 54% tinha hipermetropia, 23% miopia e 23% astigmatismo. Estudos recentes mostraram que com o passar dos anos a anisometropia se torna o fator ambliogênico predominante, porém pesquisas antigas em crianças entre cinco a doze anos, a prevalência encontrada de erros refrativos era de cinco por cento, o que mostra que a prevalência de ambliopia por erro refrativo pode estar subestimada. Sendo que as etiologias comuns por idade foram: estrabismo em menores de três anos, erro refrativo entre três a quinze anos e causas mistas em maiores de quinze anos.

Al-Haddad C et al.[3] concluíram que mais de 75% dos pacientes foram

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

diagnosticados tardiamente, após os oito anos, estando de acordo com a revisão de Gopal SKS et al.[1] que reforça a ideia de triagem precoce e alerta quanta a diminuição da taxa de sucesso do tratamento conforme o passar dos anos. A pesquisa mostrou um sucesso terapêuticos justamente nos pacientes com maior diferença de AV entre os olhos e situado na faixa etária crítica até o oitavo ano, também citado por Zimmerman DR et al.[1] e Gopal SKS et. al.[2] Um ponto positivo no estudo foi a separação dos pacientes diagnosticados e tratados por faixa etária, uma vez que a resposta ao tratamento da ambliopia difere com a idade, diferenciação não vista nos estudos de Zimmerman DR et al.[1] e Gopal SKS et. al.[2]

CONCLUSÃO

O melhor período para o diagnóstico de ametropias é entre o terceiro ao quinto ano, pois nesse período a criança verbaliza e coopera com o exame se comparada aquelas com menos de três anos, todavia o diagnóstico antes de três anos ajuda, porém, a dificuldade está em estabelecer a melhor ferramenta de rastreio para evitar falsos resultados. Antes do quinto ano a criança encontra-se mais sensível a intervenção terapêutica, pois a maturação do córtex visual primário está em um estágio inicial de desenvolvimento, se comparado com idades acima dos cinco anos, apesar de até o oitavo ano a sensibilidade terapêutica ser considerável.

A modalidade diagnóstica ideal seria a retinoscopia em mãos treinadas, em seguida seria o aparelho para teste de AV computadorizado, e em terceiro, o teste de AV a distância. O primeiro passo do tratamento é direcionado a prevenção da ambliopia intervindo no fator ambliogênico. A primeira modalidade para erros de refração seria a correção com óculos, mas a cirurgia refrativa mostrou bons resultados para os recém-nascidos ou aqueles com dificuldade de utilizar óculos. Para a ambliopia, o clássico tampão mostrou resultados satisfatórios com uso entre duas a cinco horas para menores de um ano e seis a oito horas para maiores de um ano associado a correção da ametropia, a cicloplegia por atropina 1% pode ser uma alternativa.

Na literatura, ainda há necessidade de mais artigos que separem os pacientes por faixa etária de diagnóstico e tratamento, fator ambliogênico, sexo, etnias e regiões, pois essa divisão ajudaria na comparação e a traçar diretrizes direcionadas a essas variantes, uma vez que a abordagem diagnóstica e terapêutica difere se a causa é um erro refrativo, estrabismo, catarata congênita, ptose ou combinação desses fatores, se a ambliopia encontra-se instalada ou não, difere quanto a idade que é identificada e realizada a intervenção. Outro ponto que enfraqueceu a discussão é que apesar de

terapias convencionais e modernas terem sido citadas, faltaram artigos que comparassem diretamente esses métodos convencionas *versus* métodos novos de tratamento.

Vale ressaltar como pontos positivos, o entendimento da fisiopatologia da ambliopia atual, ainda que não completamente esclarecido, junto aos avanços de estudos sobre tecnologia e neurofisiologia que permitiram um melhor entendimento e a criação de novas modalidades terapêuticas, que por mais que não venham a ser empregadas isoladamente, podem ser associadas as condutas tradicionais para melhores resultados. Além disso, a compreensão cada vez maior sobre a neuroplasticidade permite tratamentos mais eficazes para pacientes maiores de oito anos.

Por fim, é consensual a relação do diagnóstico precoce das ametropias na infância como forma de prevenção da ambliopia baseando-se na literatura recente.

REFERÊNCIAS

1. Zimmerman DR, Ben-Eli H, Moore B, Toledano M, Stein-Zamir C, Gordon-Shaag A. Evidence-Based Preschool-Age Vision Screening: Health Policy Considerations. Isr J Health Policy Res. 2019 Set 12;8. 1):70. doi: 10.1186/s13584-019-0339-z. PMID: 31514739; PMCID: PMC6739935.

2. Gopal SKS, Kelkar J, Kelkar A, Pandit A. Simplified Updates on the Pathophysiology and Recent Developments in the Treatment of Amblyopia: A review. Indian J Ophthalmol. 2019 Sep;67(9):1392-9. doi: 10.4103/ijo.IJO_11_19. PMID: 31436180; PMCID: PMC6727694.

3. Al-Haddad C, Ismail K, Jurdi KW, Keaik M. Clinical Profile and Treatment Outcomes of Amblyopia Across Age Groups. Middle East Afr J Ophthalmol. 2019 Aug 26;26(2):71-6. doi: 10.4103/meajo.MEAJO_182_17. PMID: 31543663; PMCID: PMC6737791.

4. Zagui RMB. Impacto da Ambliopia Estrabísmica e Anisometrópica na Visão de Cores e de Contraste Espacial com Diferentes Níveis de Complexidade. Tese [Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento]. São Paulo: Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2019.

5. Júnior HPP. Tratamento da Aniseiconia Induzida na Correção Óptica de Anisometropia em Crianças. Tese [Doutorado – Programa de Medicina da Universidade de São Paulo] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2019.

6. Nishimura M, Wong A, Cohen A, Thorpe K, Maurer D. Choosing Appropriate Tools and Referral Criteria for Vision Screening of Children Aged 4-5 Years in Canada: A Quantitative Analysis. BMJ Open. 2019 Sep 26;9(9):e032138. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032138. PMID: 31558460; PMCID: PMC6773298.

7. Yoo Y, Yang HK, Kim N, Choung HK, Hwang JM, Khwarg SI. Amblyopia Risk Factors in Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction: A Longitudinal Case-Control Study. PLoS One. 2019 Jun 13;14(6):e0217802. doi: 10.1371/journal.pone.0217802. PMID: 31194774; PMCID: PMC6563971.

8. Chun H, Lee YC. Comparison Between Distance and Near Visual Acuity in Amblyopes. Medicine (Baltimore). 2020 Nov 13;99(46):e23111. doi: 10.1097/MD.0000000000023111. PMID: 33181679; PMCID: PMC7668440.

9. Landim GADCP, Bittencourt APC, Sobrinho VSV, Alves FAM. Reversão da Ambliopia Após Correção do Erro Refrativo e Terapia de Oclusão Ocular na Síndrome de Straatsma: Relato de Caso. Revista de Medicina e Saúde de Brasília. 2020;9(1).

10. Prata AFG. Utilização de Técnicas de *Data Mining* para a Identificação de Padrões Relacionados às Doenças Oculares em Pacientes Pediátricos Atendidos no Hospital Universitário Antônio Pedro. Projeto de Pesquisa [Mestrado – Profissional em Saúde Materno-Infantil] Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, 2019.

11. Bremond-Gignac D. Myopie de L'enfant [Myopia in Children]. Med Sci (Paris). 2020 Aug-Sep;36(8-9):763-768. French. doi: 10.1051/medsci/2020131. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32821053.

12. Sant'Ana VR, Hirata LM, Giuliani LR. Manifestações Oculares do Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal: Revisão Bibliográfica. Arq. Méd. Hosp. Fac. Ciênc. Méd. Santa Casa São Paulo. 2020;65(1):1-5.

13. Vieira MJ, Guimarães SV, Costa P, Silva E. Late Ophthalmologic Referral of Anisometropic Amblyopia: A Retrospective Study of Different Amblyopia Subtypes. Acta Med Port. 2019 Mar 29;32(3):179-182. doi: 10.20344/amp.10623. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30946787.

14. Birch EE, Jost RM, Wang YZ, Kelly KR, Giaschi DE. Impaired Fellow Eye Motion Perception and Abnormal Binocular Function. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019 Aug 1;60(10):3374-3380. doi: 10.1167/iovs.19-26885. PMID: 31387113; PMCID: PMC6685447.

15. Ribeiro MZML, Lucena ARVP, Dutra BDAL, Crispim J, Travassos S. Tratamento da Ambliopia Refratária com o Uso de Levodopa Associada à Oclusão Total do Olho Dominante. Rev. Bras. Oftalmol. 2019 Dez;78(6):389-393.

16. Holmes JM, Manny RE, Lazar EL, Birch EE, Kelly KR, Summers AI, et al. A Randomized Trial of Binocular Dig Rush Game Treatment for Amblyopia in a Children Aged 7 to 12 Years. Ophthalmology. 2019 Mar;126(3):456-466. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.032. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30352226; PMCID: PMC6402824.

17. Lucena BMD, Machado LDA, Barreto PMDS, Tavares PM, Rodrigues AMH, Solari HP, et al. Prevalência de Fatores Predisponentes de Baixa Visual em uma População de Jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói-RJ. Rev. Bras. Oftalmol. 2019;78(6), 380-3.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS APÓS O USO DE BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR

RESPIRATORY COMPLICATIONS AFTER THE USE OF NEUROMUSCULAR BLOCK

Olívia M. S. Sousa[1]; Vera L. A. Pettensen[2]

Descritores: Complicações Pós-Operatórias, Bloqueio Neuromuscular, Curare, Monitoração Neuromuscular.
Descriptors: Postoperative Complications, Neuromuscular Blockade, Curare, Neuromuscular Monitoring.

RESUMO

Introdução: O bloqueio neuromuscular residual é uma complicação importante do uso de bloqueadores neuromusculares no ato anestésico e pode gerar repercussões desfavoráveis principalmente no aparelho respiratório, bem como aumentar a morbimortalidade pós-operatória. **Objetivos:** O presente estudo propõe um olhar atento a esses inconvenientes, reunindo os aspectos mais importantes para diminuir a ocorrência do BNMR. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica com artigos publicados entre 2015 e 2020. **Resultados:** Entre as complicações respiratórias do BNMR estão: atelectasia, pneumonia e insuficiência respiratória, embora preocupantes, há um conjunto de ações capaz de diminuir suas incidências, como a otimização pulmonar pré-operatória, escolha atenta das drogas, uso de monitorização intraoperatória e a utilização de drogas de reversão do bloqueio. **Conclusões:** Está elucidada a importância da exploração desta temática entre os anestesiologistas, a fim de propiciar um cuidado otimizado aos pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Residual neuromuscular block is an important complication of the use of neuromuscular blockers in the anesthetic act, it can generate unfavourable repercussions mainly on the respiratory system, as well as increase postoperative morbidity and mortality. **Aims:** The present study proposes a careful look at these inconveniences, gathering the most important aspects to reduce the occurrence of BNMR. **Methods:** A bibliographic review was carried out with articles published between 2015 and 2020. **Results:** Among the respiratory complications of BNMR are, atelectasis, pneumonia and respiratory failure, although worrying, there is a set of actions capable of reducing its

[1] Interna do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Professora Doutora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

incidences, such as preoperative pulmonary optimization, careful choice of drugs, use of intraoperative monitoring and the use of blockade reversal drugs. **Conclusions:** The importance of exploring this theme among anesthesiologists is elucidated, in order to provide optimized care to patients.

INTRODUÇÃO

O bloqueio neuromuscular é uma etapa importante da indução anestésica para facilitar a intubação e para impedir movimentos indesejados durante a cirurgia. Seu uso necessita de atenção, visto que é passível de desenvolver uma complicação bastante recorrente, o bloqueio neuromuscular residual (BNMR). Este aumenta a taxa de complicações respiratórias, a morbidade e mortalidade, podendo até levar à óbito [1,2].

Entre as complicações pós-operatórias, as que afetam o trato respiratório correspondem entre 9 – 40%. O ato anestésico pode gerar alterações na capacidade residual funcional e hipoxemia e quando associados à disfunção pré-existente aumentam a incidência de insuficiência respiratória, pneumonia e óbitos no pós-operatório [3].

O BNMR relaciona-se à fraqueza dos músculos das vias aéreas superiores, obstrução das vias aéreas, incapacidade de deglutição, função faríngea prejudicada levando ao aumento do risco de aspiração, recuperação inadequada da função pulmonar e resposta prejudicada à hipóxia ventilatória [1,4]. A incidência de bloqueio residual na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) varia de 9 a 47% [1].

A recuperação neuromuscular depende de vários fatores, como, o tipo de neurobloqueador, a duração da cirurgia, a técnica anestésica e as doenças concomitantes do paciente. A monitorização neuromuscular e as drogas reversoras são fundamentais para diminuir as repercussões indesejadas pós-operatórias. Discutem-se os monitores que mensuram a intensidade do bloqueio, bem como as medicações antagonistas capazes de aniquilar o BNMR [4].

OBJETIVO

Objetivo primário

Explorar o bloqueio neuromuscular residual no ato anestésico.

Objetivos secundários

Discutir os fatores de risco para o BNMR.

Analisar o uso de drogas de reversão.

Pesquisar técnicas anestésicas relacionadas.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa nas plataformas SciELO, PubMed, BVS, EBSCOHost, LILACS, Medline e Portal de Periódicos CAPES com os termos Complicações Pós-Operatórias, Bloqueio Neuromuscular, Curare, Monitoração Neuromuscular.

Os filtros utilizados foram artigos com menos de cinco anos desde a data da publicação, nas línguas Português, Inglês e Espanhol. Com a aplicação dos descritores foram encontrados 318 artigos, dos quais 21 foram selecionados de acordo com a pertinência do conteúdo em relação com o tema proposto.

O presente estudo será feito através de uma revisão bibliográfica da temática apresentada.

DISCUSSÃO

Avaliação Pré-Operatória e Otimização da Função Pulmonar

A avaliação pré-anestésica é um passo fundamental no planejamento da anestesia, é o momento de conhecer o paciente clinicamente, bem como suas limitações e particularidades. Através de uma anamnese direcionada ocorrerá a investigação de comorbidades e fatores de risco a fim de oferecer a melhor estratégia e evitar as possíveis complicações [5].

No que diz respeito às complicações pós-operatórias é importante inicialmente detectarmos os fatores de risco que as pré-dispuseram. Podemos observar desfechos negativos em vários sistemas, neste estudo daremos enfoque às repercussões respiratórias, como por exemplo, atelectasia, pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo [6].

Os fatores de risco para complicações respiratórias são idade maior que 60 anos, DPOC, tabagismo, insuficiência cardíaca congestiva, dependência funcional, ASA elevado e cirurgia de longa duração[6]. Inicialmente nos bastava a identificação da condição para considerarmos o paciente susceptível. Novos estudos demonstram que apenas o diagnostico não é suficiente, eles sinalizam que o pertinente são os efeitos do diagnóstico[7].

Além dos fatores de risco já mencionados, existem ainda outros bastante relevantes, como a má nutrição, os baixos níveis de albumina e a obesidade[5].

Levando em conta o novo ponto de vista, discutem-se estratégias capazes de minimizar as comorbidades antes do ato cirúrgico a fim de diminuir a ocorrência de complicações.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

Dentre as possíveis disfunções do sistema respiratório detectadas no preparo pré operatório algumas podem ser otimizadas em um curto espaço de tempo, ao passo que em outras a recuperação só se faria em um período prolongado. Dessa maneira é valido instituir tratamento em cirurgias eletivas para pacientes que poderão alcançar uma melhora do quadro. No entanto, nos casos em que a mudança não é facilmente reversível não há benefícios[7].

Um exemplo clássico de fator passível de mudança é o tabagismo. Ele respeita a premissa já citada de que o que realmente é fator impactante são as consequências do fator de risco e não ele em si. Contudo, o número de maços/ano é diretamente proporcional à probabilidade de doença respiratória. Uma revisão demonstrou que existem benefícios na cessação do tabagismo pré-operatório desde que seja por tempo maior ou igual a 4 semanas[5,7]. Ocorre redução da reatividade das vias aéreas, melhora a função mucociliar produzindo diminuição significativa do escarro, e ainda diminui a carboxi-hemoglobina. Uma abstinência maior que 6 semanas restaura as enzimas hepáticas e o sistema imunológico à níveis normais, tornando assim o metabolismo das drogas mais previsível [5].

O período perioperatório é um momento importante de educação e instrução, tornando-se muitas vezes a base e o incentivo necessário para que o paciente cesse definitivamente o tabagismo [5,7].

Além da investigação e das orientações comportamentais é indispensável à avaliação da resistência ao exercício. Por vezes, pacientes não referem um nível de tolerância fidedigno com a realidade, seja por falta de diagnóstico ou por medo de ter sua cirurgia suspensa. A fim de obter uma informação verídica o teste ergométrico cardiopulmonar foi eleito como o padrão ouro para constatar a aptidão física[7].

Com o intuito de otimizar a função respiratória a espirometria de incentivo tornou-se amplamente utilizada, entretanto estudos não comprovam sua eficácia isolada indicando que só se torna útil em associação com outros exercícios musculares respiratórios[5,7].

Um estudo observacional de 425 pacientes submetidos à cirurgia geral com bloqueadores neuromusculares de ação intermediária relatou os seguintes fatores de risco para a curarização residual pós-operatória, bem como para eventos respiratórios críticos, como a idade avançada, o sexo feminino, o ASA 3, os procedimentos anestésicos curtos e a extubação precoce após a reversão[1,8].

Situações como cirurgias de urgência, casos não diagnosticados ou ainda

diagnosticados não tratados, dificultam o planejamento e irão requerer monitoramento mais intensivo[7].

BNMR e Monitorização

O BNMR ocorre a partir de um fármaco, o bloqueador neuromuscular que não foi metabolizado completamente ao fim do ato cirúrgico. Esses são utilizados com o objetivo de facilitar a intubação endotraqueal, além da possibilidade da ventilação mecânica, adequado campo operatório e uma anestesia segura[9]. Não só os BNM podem ser responsáveis pela depressão respiratória, mas também os benzodiazepínicos, os opioides e os agentes inalatórios utilizados durante a anestesia geral. Sendo assim é importante ter conhecimento para diferenciar entre as substâncias que produzem a depressão respiratória [1].

A fim de diminuir a alta incidência de BNMR, várias análises têm comparado as técnicas anestésicas, a duração da anestesia, as drogas isoladas e/ou associadas, as doses, o tempo entre os bloqueadores neuromusculares e os fármacos de reversão, o uso de monitoramento intra e pós-operatório, entre outros.

Estudos constataram que o BNMR é mais frequente após anestesia inalatória volátil quando comparada a anestesia intravenosa, assim como anestesias mais curtas são mais propensas do que as mais longas[4].

Várias publicações correlacionam o uso de bloqueadores não despolarizantes com a ocorrência de BNMR [10]. Especulou-se que a ocorrência de BNMR era mais frequente com o uso de drogas não despolarizantes de ação prolongada, como o pancurônio, quando comparadas as de ação intermediária, o rocurônio, quando utilizado TOF de 0,7, entretanto quando considerado TOF de 0,9 a incidência aumentou, o que não perpetuou tal hipótese[4].

Inicialmente a profundidade do bloqueio neuromuscular era avaliada exclusivamente através de critérios clínicos, método subjetivo e pouco fidedigno. A fim de aperfeiçoar essa medição e gerar mais segurança na cirurgia os monitores neuromusculares foram desenvolvidos.

Os critérios clínicos para avaliação do bloqueio neuromuscular durante a extubação incluem o tônus muscular, o volume corrente, a pressão inspiratória máxima, a capacidade de levantar e sustentar a cabeça durante 5 segundos, a abertura ocular, a elevação das pernas, a capacidade de dar um aperto de mão e o teste do abaixador da língua [4]. Além da presença desses sinais não excluírem o BNMR, ainda podem ser alterados por outras drogas, o que diminui a especificidade desse critério [11].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

O uso de monitores possui variáveis que podem interferir no resultado, entretanto se manejados da maneira correta e entendendo suas particularidades, seus benefícios são inegáveis. Entre esses fatores que podem influenciar o resultado estão o estado contrátil do músculo, o estado funcional da junção neuromuscular, o local da estimulação e as características do estimulador e do estímulo elétrico [11].

Existem dois tipos de estimuladores, os qualitativos ou simples e os quantitativos. Os monitores simples não possuem um equipamento de leitura, são apenas responsáveis por estimular o nervo alvo. A resposta é interpretada de maneira tátil ou visual pelo examinador, portanto, apesar de útil é subjetiva, não sendo confiável para avaliação de BNMR. O método quantitativo é objetivo e de maior confiabilidade, pois mensura a resposta muscular. Entre os quantitativos, o mais usado é a aceleromiografia, podendo ser utilizada também a mecanografia e eletromiografia [4,11].

Um estímulo elétrico de no máximo 60 a 80 mA é liberado sob um nervo com duração de até 0,3 ms. Dois eletrodos estão conectados, ânodo proximal e catodo distal, com distância de 2 a 5 cm entre eles. Qualquer nervo motor pode ser utilizado, porém a preferência é daqueles superficiais à pele, cuja resposta seja fácil de ser mensurada. Foi padronizada a utilização do músculo adutor do polegar inervado pelo nervo ulnar, pois este se recupera simultaneamente aos músculos das vias aéreas superiores. O músculo orbicular dos olhos e o nervo tibial posterior também se equiparam ao ulnar [11].

O estímulo também possui variáveis que diferem entre si pela frequência de pulsos gerada por segundo e a unidade é medida em Hertz (HZ). Existem 5 tipos como o estímulo simples, a sequência de quatro estímulos (TOF - train of four), a estimulação tetânica, a contagem pós tetânica (CPT) e Double-burst (DBS) [11].

No estímulo simples a frequência varia de 0,1 a 1,0 Hz, mas sua resposta necessita de comparação com um estímulo prévio ao uso do BNM. O TOF consiste em 4 estímulos de 2 Hz, onde o bloqueio pode ser avaliado pela relação das respostas aos estímulos T4 e T1(T4/T1). (Figura 1). A estimulação tetânica utiliza 50-100 Hz em 5 segundos, tem sensibilidade para curarização residual de 70% e especificidade de 50%. A CPT faz estímulo de 50 Hz por 5 segundos e após 3 segundos faz estímulo de 1 Hz, é usado quando ainda não há resposta ao TOF. Finalmente, na DBS são 2-3 estímulos de 50 Hz espaçados por 750 milissegundos, na ausência de diminuição gradual da contração muscular há 90% de chance de TOF>0,6 [11].

A monitorização pelo TOF orienta uma extubação segura quando os quatro estímulos retornam do pulso [11]. Em 1970 estabeleceram um valor de TOF ideal >0,7,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

baseados em dois parâmetros pulmonares, volume e capacidade vital. Entretanto estudos subsequentes demonstraram que nesse valor ainda ocorrem complicações como disfunção da deglutição, atelectasia e hipoxemia, passando a ser recomendado valor >0,9 para extubação, qualquer valor inferior a esse é considerado BNMR [4,10].

Baillard et al. relataram uma redução na incidência de BNMR de 62% para 3% com o uso de monitoramento neuromuscular quantitativo [12]. Todd et al. também apresentou resultados semelhantes de 17 % para 5%, com eliminação total de níveis mais profundos de paralisia residual, além de nenhuma complicação importante das vias aéreas relacionada ao BNMR [13].

Um TOF de 0,4 corresponde a um nível de bloqueio que não pode ser detectado pela avaliação tátil ou visual. O teste da elevação da cabeça e sustentação de 5 segundos corresponde a um TOF de 0,5-0,7, enquanto o abaixador da língua necessita de um TOF >0,8, por isso é considerado o teste clínico mais sensível [4].

Os monitores da transmissão neuromuscular, como o TOFWatch®SX (Figura 1), avaliam a profundidade do bloqueio indicando a necessidade de reversão. O monitor pode indicar três resultados possíveis, pacientes em reversão espontânea que não necessitam de droga de reversão, pacientes que necessitam e estão aptos para reversão, estes se beneficiarão dos anticolinesterásicos, e por último, aqueles em que o bloqueio está profundo e a reversão não será eficaz [1,10].

Figura 1 – TOFWatch®SX

Fonte: pointofcare.com.au [14]

Atualmente há um novo monitor para avaliação da transmissão neuromuscular, o TOFscan® cujo mecanismo é a aceleromiografia (Figura 2).

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

Figura 2 – TOFscan®

Fonte: aesol.com [15]

A Associação de Anestesistas da Grã-Bretanha e Irlanda em dezembro de 2015 qualificou o uso do estimulador de nervo periférico como dispositivo obrigatório se forem utilizados medicamentos bloqueadores neuromusculares, devendo ser utilizados desde a indução até a recuperação do bloqueio. Em contrapartida, a Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) e a Sociedade Europeia de Anestesiologistas não publicaram nenhuma recomendação a respeito [10].

A utilização de anticolinesterásicos para reverter o BNM tornou-se recorrente a partir de 1950. Em 1980 diversas críticas foram feitas ao uso de neostigmina relacionando-a ao BNMR, entretanto as doses utilizadas eram muitos altas. Atualmente estudos demonstraram que este fármaco possui um efeito teto comum na inibição enzimática que ocorre quando a inibição da acetilcolinesterase chega próxima a 100%, a partir disso uma dose a mais não é capaz de potencializar o efeito [8]. É recomendado que não mais que 40-50mg / kg sejam administrados e não deve ser feita antes do retorno da quarta resposta do TOF, o ideal é que seja realizada a partir de um TOF >0,4 [4,16].

Por várias décadas o antagonismo dos bloqueadores neuromusculares limitava-se as drogas que inibem a ação da acetilcolinesterase, como a neostigmina. Seu uso, no entanto, está associado a efeitos colaterais muscarínicos, podendo gerar bradicardia, cólicas abdominais, diarreia, e ainda náuseas e vômitos no pós-operatório [17]. Elas possuem início lento, ação imprevisível e são ineficazes num nível mais profundo de bloqueio neuromuscular. O sugamadex surge então como uma melhor alternativa e ele age mais rápido e é previsível [4].

O mecanismo de ação do sugamadex, que é um derivado γ-cyclodextrina, inclui o encapsulamento direto do NMBA esteroidal de circulação livre, resultando na diminuição da concentração de NMBA na junção neuromuscular. Ele tira o NMBA para

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

longe da junção neuromuscular no plasma. Devido a esse mecanismo qualquer grau de bloqueio neuromuscular pode ser antagonizado [4].

O alto custo do sugamadex dificulta sua ampla utilização, sendo assim, estudos testaram administrar doses reduzidas quando comparadas as recomendadas, entretanto os resultados não foram satisfatórios, visto que a ação do sugamadex e a velocidade da sua reversão são doses dependentes. A dose eficaz é de 4mg/kg e esta gera reversão total do bloqueio neuromuscular, doses menores aumentam o risco de BNMR [17].

Reversão do BNM e seu Impacto na Função Pulmonar

O aumento das evidências sugere que o BNMR é um fator de risco para as complicações pulmonares pós-operatórias, podendo ter um impacto desfavorável na anestesia. A função inadequada da musculatura da via aérea superior pode levar a aspiração pulmonar silenciosa e a obstrução da via aérea superior na expiração ou na inspiração, explicando como a incompleta reversão do bloqueio neuromuscular pode causar complicações pulmonares.

Brueckmann et al. apontaram através de um estudo prospectivo que a incidência de bloqueio neuromuscular residual é maior quando utilizada neostigmina quando comparada ao sugamadex [18.] Um estudo em ratos demonstrou que o sugamadex tem menor efeito dilatador de vias aéreas superiores, o que justificaria sua menor incidência da complicação [8].

O sugamadex, diferentemente da neostigmina, consegue reverter bloqueios profundos, porém só funciona com bloqueadores aminoesteroidais [8].

Um ensaio clínico randomizado com 122 pacientes submetidos à anestesia geral verificou a taxa de complicações em dois grupos de estudo. O grupo protocolo estabeleceu doses iniciais e adicionais de rocurônio com infusão até 45 minutos antes do término da cirurgia, a reversão com neostigmina e tempo maior ou igual a 15 minutos entre reversão e extubação, enquanto o grupo controle não seguiu um planejamento. O resultado do estudo foi a favor do protocolo, visto que a incidência de bloqueio residual no controle foi de 45% contra 25% do protocolo. No grupo controle foi constatado o uso de doses mais elevadas de rocurônio e menor tempo entre a administração de rocurônio e a neostigmina nos pacientes que desenvolveram bloqueio residual. Para a mensuração do bloqueio neuromuscular foi utilizado o monitor da função neuromuscular na extubação [10].

É evidente que a monitorização é vantajosa, entretanto nem todos os hospitais possuem esse equipamento. Para tais casos o estudo torna-se significativo, pois embora

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

a generalização não seja exemplar, constatou-se que o uso regular do antídoto é benéfico nesses casos [10].

Apesar de o protocolo ter demonstrado menor incidência, 25% ainda é um número alto. O que sugere que outros aspectos devem ser investigados para minimizar ainda mais essa complicação de etiologia multifatorial [1,10].

Um estudo caso-controle demonstrou relação da reversão do bloqueio com a mortalidade nas primeiras 24horas de pós-operatório. Segundo a pesquisa houve um aumento de 10 vezes na mortalidade em pacientes não descurarizados [10].

Sauer et al. realizaram um estudo randomizado utilizando rocurônio no bloqueio neuromuscular e para a reversão um grupo recebeu neostigmina e o outro placebo [19]. A incidência de hipoxemia foi maior no grupo placebo.

Uma pesquisa comparando estratégias utilizadas nos EUA e na Europa demonstrou que o uso de monitoramento neuromuscular intraoperatório é de 22,7% nos EUA e de 70,2% na Europa. Enquanto a taxa de uso de drogas reversoras é de 34% e 18%, respectivamente. Os anestesiologistas relataram preocupações a respeito dos efeitos adversos dos anticolinesterásicos. Um questionário feito com 21 anestesiologistas apontou que 17 (81%) tinham dúvidas sobre os efeitos colaterais dos reversores [1].

Uma publicação que descreveu o uso de bloqueadores neuromusculares no Brasil relatou que quase metade dos anestesiologistas sempre faz a reversão do bloqueio, o que não demonstra cautela, visto que pode gerar fraqueza muscular quando a reversão é feita de forma inadequada [2].

Complicações Pós BNMR

Diversos estudos correlacionam o BNMR com a elevação dos desfechos negativos no pós-operatório, como aumento da morbimortalidade, prolongamento da permanência na SRPA e maior ocorrência de complicações, principalmente respiratórias [10,20]. As complicações pulmonares foram 4 vezes mais frequentes quando TOF<0,7.[4] Os pacientes com insuficiência respiratória apresentam mortalidade de 25,62% vs 0,98% nos primeiros 30 dias após a cirurgia [21].

Predominantemente as complicações são leves, entretanto nos pacientes de alto risco há maior probabilidade de serem graves. As graves ocorrem em 2,8% de todos os pacientes e 14,5% dos de alto risco [21]. Um estudo realizado por Norton et al. evidenciou uma incidência de 26% de complicações respiratórias menores [22]. As patologias mais comumente associadas foram a atelectasia (6,4%) e a pneumonia (1,2%) [20].

Até pequenos graus de BNMR, como um TOF>0,6, podem gerar consequências clínicas ao paciente, visto que com esse valor as vias aéreas superiores e a capacidade de deglutição ainda não retornaram as suas funções normais [11].

Em 1970 pesquisadores correlacionaram as respostas do TOF com os respectivos níveis de bloqueio neuromuscular. Eles concluíram que um TOF de aproximadamente 0,3 tem volume corrente para uma respiração espontânea, porém TOF de 0,5 ainda apresenta comprometimento do fluxo inspiratório. A capacidade vital forçada (CVF) retorna com um TOF de 0,8, entretanto ainda há disfunção da deglutição e do músculo genioglosso. Num quadro de hipóxia o aumento da ventilação mediada por quimiorreceptores do corpo carotídeo só consegue ocorrer com um TOF>0,9 [11].

Entre as repercussões que o BNMR pode gerar estão o comprometimento do fluxo inspiratório que pode resultar em hipoxemia leve SpO_2 90-93% ou grave <90% em uso ≥3L O_2, a função faríngea prejudicada dificultando a respiração e a deglutição, o que aumenta o risco da aspiração do conteúdo gástrico podendo levar a um quadro de pneumonia. Os problemas nas vias aéreas superiores, a atelectasia, a hipercapnia, a necessidade de reintubação, a fala arrastada, a visão turva e a pior recuperação pós-cirúrgica também são relatados [10,23].

O Escore de Aldrete e Kroulik modificado é utilizado para a alta do paciente da SRPA para a enfermaria e avalia o nível da consciência, a atividade motora, a respiração, a circulação e a saturação de O_2. De acordo com o valor final o paciente é liberado ou não, sendo que quanto menor os valores obtidos nas variáveis do escore pior o prognóstico. Em um estudo comparando os pacientes com BNMR com os pacientes sem BNMR, observou-se que os primeiros não estavam completamente acordados, apresentavam maiores pressão sistólica e diastólica, bem como necessitaram de mais oxigênio suplementar [23].

O tempo de permanência na SRPA aumentou de 243 min. para 323 min. nos casos de BNMR, assim como a necessidade de recursos como antibióticos e equipe profissional também se demonstrou elevada [23].

Um relatório de 1978 da África do Sul demonstrou que a insuficiência respiratória após bloqueio neuromuscular foi a segunda causa mais comum de morte anestésica no perioperatório, atrás apenas da hipovolemia [8].

CONCLUSÃO

Neste estudo bibliográfico fica evidenciada a importância do manejo correto dos bloqueadores neuromusculares. O cuidado para evitar um BNMR se inicia com uma

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-14-0

avaliação pré-anestésica cuidadosa, na qual as particularidades de cada paciente devem ser consideradas e um plano individualizado deve ser traçado.

A escolha do BNM é segundo aspecto importante, seu tempo de ação influencia os resultados perioperatórios. Estudos demonstraram que os bloqueadores neuromusculares de ação longa estão mais relacionados aos piores desfechos, portanto a análise farmacocinética da droga de escolha é pertinente.

O uso da monitorização que mensura o nível e a profundidade do bloqueio intraoperatório proporciona mais segurança e clareza durante a anestesia. O domínio do método, a correta utilização do equipamento e o conhecimento das possíveis variantes que podem interferir no resultado são de fundamental importância.

Foi padronizada a utilização do músculo adutor do polegar inervado pelo nervo ulnar, essa escolha é baseada na facilidade de acesso ao nervo e na sua superficialidade. Atualmente o dispositivo mais utilizado é o TOFscan®, que utiliza o método de quatro estímulos, sendo que um valor menor que 0,9 contraindica a extubação por significar que ainda há bloqueio dos músculos das vias aéreas superiores, uma extubação precoce pode acarretar consequências desfavoráveis ao paciente, principalmente disfunções respiratórias. Sendo assim, o uso de monitor da função neuromuscular deve ser utilizado sempre que se utilizar BNM.

A utilização de drogas reversoras de bloqueio neuromuscular mudou a dinâmica da utilização dos BNM, proporcionando aos anestesiologistas mais segurança para sua utilização. A escolha da droga de reversão deve ser baseada no bloqueador utilizado, respeitando sua composição e mecanismo de ação.

A incidência de complicações respiratórias é maior com a utilização de anticolinesterásicos, como a neostigmina, que é uma substância de fácil acesso devido ao baixo custo, porém de ação imprevisível, podendo gerar efeitos colaterais, além de não reverter bloqueios profundos.

Atualmente a droga mais efetiva é o sugamadex, que quando administrado na dose recomendada é capaz de desfazer bloqueios profundos induzidos por rocurônio/ vecurônio. Entretanto, sua limitação é financeira, já que é mais caro que os anticolinesterásicos, outro ponto importante do sugamadex é que só tem ação sobre bloqueadores aminoesteroidais.

Entre as consequências desfavoráveis do BNMR estão aumento da morbimortalidade, permanência prolongada na SRPA, além de complicações pulmonares como atelectasia e pneumonia. Portanto, a reversão adequada do bloqueio

neuromuscular torna o pós-operatório mais seguro, efetivo e proveitoso.

REFERÊNCIAS

1. Aytac I, Postaci A, Aytac B, Sacan O, Alay GH, Celik B, et al. Survey of postoperative residual curarization, acute respiratory events and approach of anesthesiologists. Rev. Bras. Anestesiol. 2016; 66(1): 55-62.

2. Locks GF, Cavalcanti IL, Duarte NMC, Cunha RM, Almeida MCS. Use of neuromuscular blockers in Brazil. Rev. Bras. Anestesiol. 2015; 65(5):319-325.

3. Abbott TEF, Fowler AJ, Pelosi P, Gama de Abreu M, Moller AM, Canet J, et al. A systematic review and consensus definitions for standardised end-points in perioperative medicine: pulmonary complications. British Journal of Anaesthesia. 2018;120(5):1066e1079.

4. Fuchs-Buder T, Nemes R, Schmartz D. Residual neuromuscular blockade: management and impact on postoperative pulmonary outcome. Curr Opin Anaesthesiol. 2016;29(6):662-667.

5. Azhar N. Pre-operative optimisation of lung function. Indian J Anaesth. 2015;59(9):550-556.

6. European Society of Anaesthesiology. Guideline traduzido pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia Avaliação pré-operatória de adultos submetidos a cirurgia não-cardíaca eletiva. Eur J Anaesthesiol. 2018;35:407-465

7. Lumb AB. Pre-operative respiratory optimisation: an expert review. Anaesthesia. 2019;74(1):43-48.

8. Hunter JM. Reversal of residual neuromuscular block: complications associated with perioperative management of muscle relaxation. Br J Anaesth. 2017;119:i53-i62.

9. Dutu M, Ivascu R, Tudorache O, Morlova D, Stanca A, Negoita S, et al. Neuromuscular monitoring: an update. Rom J Anaesth Intensive Care. 2018;25(1):55–60.

10. Santos FNC, Braga AFA, Ribeiro CJBL, Braga FSS, Carvalho VH, Junqueira FEF. Use of protocol and evaluation of postoperative residual curarization incidence in the absence of intraoperative acceleromyography - Randomized clinical trial. Rev. Bras. Anestesiol. 2017; 67(6): 592-599.

11. Cardoso MVP, Andrade MAV, Melo JAV, Rocha WC, Resende FA, Amorim AVC. Bases da monitorização neuromuscular. Rev Med Minas Gerais. 2016;26:S34-S38.

12. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. Br J Anaesth 2005; 95:622–626.

13. Todd MM, Hindman BJ, King BJ. The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. Anesth Analg 2014; 119:323–331.

14. Thilen SR, Ng IC, Cain KC, Treggiari MM, Bhananker SM. Management of rocuronium neuromuscular block using a protocol for qualitative monitoring and reversal with neostigmina. 2018; 367-377.

15. Boer HD, Carlos RV, Brull SJ. Is lower-dose sugammadex a cost-saving strategy for reversal of deep neuromuscular block? Facts and fiction. BMC Anesthesiol. 2018;18(1):159.

16. Brueckmann B, Sasaki N,Grobara P et al. Effects of sugammadex on incidence of

postoperative residual neuromuscular blockade: a randomized, controlled study. Br J Anaesth. 2015; 115: 743-751

17. Sauer M, Stahn A, Soltesz S, et al. The influence of residual neuromuscular block on the indicence of critical respiratory events. A randomised, prospective, placebo-controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2011;28:842-8.

18. Martinez-Ubieto J, Ortega-Lucea S, Pascual-Bellosta A, et al. Prospective study of residual neuromuscular block and postoperative respiratory complications in patients reversed with neostigmine versus sugammadex. Minerva Anestesiol. 2016;82(7):735-742.

19. Mills GH. Respiratory complications of anaesthesia. Anaesthesia. 2018;73(1):25-33.

20. Norton M, Xara D, Parente D, Barbosa M, Abelha FJ. Residual neuromuscular block as a a risk factor for critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Rev Esp Anestesiol Reanim 2013;60:190-6.

21. Saager L, Maiese EM, Bash LD, Meyer TA, Minkowitz H, Groudine S, et al. Incidence, risk factors, and consequences of residual neuromuscular block in the United States: The prospective, observational, multicenter RECITE-US study. 2019;33-41.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

CUIDADOS PALIATIVOS: UMA DISCUSSÃO SOBRE SUA IMPORTÂNCIA E APLICABILIDADE.

PALLIATIVE CARE: A DISCUSSION ON ITS IMPORTANCE AND APPLICABILITY.

Nayara Maria T. G. Faria[1]; Wellington A. B. Morales[2]

Descritores: Cuidados paliativos; qualidade de vida; cuidados paliativos na terminalidade de vida.
Keywords: palliative care;quality of life; hospice care

RESUMO

Introdução: Os cuidados paliativos (CP) são a assistência promovida por uma equipe multidisciplinar com o objetivo de garantir qualidade de vida (QV) em pacientes com doenças incuráveis. Esses cuidados visam abranger as condições físicas, psicológicas, espirituais e familiares. Com o envelhecimento populacional e a maior prevalência de doenças crônicas os CP vêm aparecendo como uma área da medicina que será muito demandada por esses pacientes. **Objetivo**: Levando em conta a crescente demanda por CP, o presente trabalho tem por objetivo central compreender a importância da implementação dos CP como rotina no sistema de saúde. **Métodos**: Para a construção desta revisão literária foram selecionados descritores: Cuidados paliativos, qualidade de vida e cuidados paliativos na terminalidade de vida na base de dados PubMed. **Resultados**: As análises sobre os CP foram feitas sobre diversos pontos de vista como os locais de oferta, a espiritualidade e religiosidade do paciente, o alívio dos sintomas, a melhora da QV, finalidade de vida gradual, conforto familiar e os custos. Em todos esses aspectos os CP mostraram resultados benéficos para os pacientes. Um ponto fundamental é o desenvolvimento de questionários em diversos idiomas que possam ser amplamente utilizados para avaliar a QV garantindo que as pesquisas tenham fidedignidade entre seus resultados. **Conclusões:** Após realização do presente trabalho, podemos concluir que o CP teve impacto positivo na QV dos seus usuários. Esse foi notado em todas as esferas de cuidados. Os CP também foram efetivos em reduzir custos quando comparado aos cuidados tradicionais.

[1] Aluna do curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. nayaratgfaria@hotmail.com
[2] Preceptor do curso de Medicina do UNIFESO no HCTCO- Hospital das Clínicas Constantino Otaviano

ABSTRACT

Introduction: PCs are the assistance provided by a multidisciplinary team with the objective of guaranteeing QOL in patients with incurable diseases. Such care aims to cover physical, psychological, spiritual and family conditions. With the aging of the population and the higher prevalence of chronic diseases, PCs have emerged as an area of medicine that will be highly demanded by these patients. **Aims**: Taking into account the growing demand for PC, the present work has the central objective of understanding the importance of implementing PC as a routine in the health system. **Methods**: For the construction of this literary review, the following descriptors were selected: Palliative care, quality of life and palliative care at the end of life in the PubMed database. **Results**: Analyzes on PC were made from different points of view such as the places of offer, the patient's spirituality and religiosity, the relief of symptoms, the improvement of QOL, the purpose of gradual living, family comfort and costs. In all of these aspects, PC showed beneficial results for patients. A fundamental point is the development of questionnaires in several languages that can be widely used to assess QoL, ensuring that surveys are reliable among their results. **Conclusions**: After carrying out the present study, we can conclude that the PC had a positive impact on the QOL of its users. This was noticed in all spheres of care. PCs were also effective in reducing costs when compared to traditional care.

INTRODUÇÃO

Segundo a organização mundial de saúde (OMS) cuidados paliativos (CP) consistem na assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameace a vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento, por meio de identificação precoce, avaliação impecável e tratamento de dor e demais sintomas físicos, sociais, psicológicos e espirituais.[1]

O cuidado curativo encara a doença como algo a ser vencido num duelo entre vida e morte.[2] O CP reafirma a vida e encara a morte como uma realidade que será vivida com o devido conforto e apoio ao indivíduo e seus familiares.[2] Seu objetivo principal é melhorar a qualidade de vida (QV) dos pacientes na perspectiva de um avanço da doença.[2] Isso é feito através da prevenção e alívio do sofrimento, tratamento da dor e valorização da cultura, espiritualidade, costumes e valores, além dos desejos e crenças que permeiam a morte por parte dos pacientes e dos familiares.[2]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

É um contexto mundial o crescente envelhecimento populacional e sua maioria acaba sendo afetada por patologias crônicas e limitantes.[3,4] Este fato tem levado os profissionais de saúde a repensar na maneira como cuidam dos pacientes além das possibilidades de cura.[2] Diante dessa nova realidade é necessário uma adequada avaliação para definir quando se fazer a transição entre os cuidados curativos para os paliativos.[5] Essa mudança deve ocorrer em doenças avançadas sem perspectiva de cura.[5] O foco passa então a ser a QV do indivíduo.[5]

Os CP são geralmente fornecidos por equipes multidisciplinares.[6] Na área médica é comum em especialidades como medicina de família e comunidade, cardiologia, oncologia e neurologia.[6] Esta forma de atendimento é conhecida como "cuidados paliativos gerais" e constitui a base de excelentes cuidados para a maioria dos pacientes.[6]

Com o aumento da demanda têm surgido profissionais especializados em CP e isso tem se associado a resultados melhores principalmente para pacientes com doença avançada.[6,7] Sua participação no cuidado tem gerado melhorar da QV, maior satisfação com o atendimento, melhor comunicação sobre seus objetivos de cuidado, melhor sobrevida e isso resulta em menos testes diagnósticos desnecessários e em menor uso de tecnologia e cuidados intensivos inadequados.[7,8]

No Brasil, o CP vem ganhando destaque nos últimos anos devido ao aumento da expectativa de vida da população, a mudança no perfil epidemiológico de doenças crônico-degenerativas e a necessidade de fornecer uma morte digna para os pacientes cuja doença já não responde ao tratamento curativo.[2] A OMS e outras instituições recomendam fortemente o fornecimento de cuidados paliativos.[6]

Diante da crescente relevância do tema, faz-se necessários mais estudos para compreender os objetivos dos cuidados paliativos e sua aplicabilidade clínica. É fundamental para o médico entender a complexidade desses pacientes e o seu papel na equipe multidisciplinar de cuidados paliativos.

OBJETIVO

Primário: Compreender a importância da implementação dos cuidados paliativos como rotina no sistema de saúde.

Secundário: Discutir os benefícios do cuidado paliativo na qualidade de vida dos pacientes com doenças crônicas ou incuráveis.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MÉTODOS

Para a construção desta revisão literária foram selecionados dois descritores no DeCs, são eles: cuidados paliativos, qualidade de vida e cuidados paliativos na terminalidade de vida. Esses descritores foram utilizados na base de dados PubMed, com o operador booleano "AND" no dia 06/11/2020. Foram utilizados filtros: espécie humana e artigos a partir de 2015, sendo encontrados 826 artigos e 15 deles selecionados, pois ajudavam na resposta da seguinte questão: Qual o impacto dos cuidados paliativos na qualidade de vida de doentes graves e incuráveis? Além deste, foram usados como critérios de exclusão: artigos publicados nos últimos cinco anos e trabalhos que apresentavam como foco a aplicabilidade em UTIs.

DESENVOLVIMENTO

Vem ocorrendo uma mudança no tradicional modelo curativo para o modelo de CP no final da vida.[8] O presente estudo analisou através de entrevistas qualitativas sobre as intervenções em CP a fim de entender quais elementos são considerados mais importantes do ponto de vista do paciente e do cuidador.[8]

O estudo foi realizado no Princess Margaret Cancer Centre, um centro de câncer em Toronto, Canadá.[8] Foi solicitado aos pacientes que identificassem seu cuidador principal que também foi convidado a participar do estudo.[8]

Os participantes recrutados para o grupo de intervenção foram avaliados por uma equipe multidisciplinar sobre seus aspectos físicos, psicossociais e espirituais. Visitas de acompanhamento foram realizadas mensalmente por 4 meses.[8] Os participantes do grupo de controle receberam cuidados de sua equipe de oncologia e eram vistos apenas pela equipe de CP se um encaminhamento fosse realizado por seu oncologista.[8] Esses 2 grupos foram propostos para avaliar os impactos físicos e emocionais do CP.[8]

Muitas discussões sobre o impacto da CP na QV enfatizam apenas o controle dos sintomas físicos enquanto pouca atenção é dada ao psicológico, social e espiritual.[2] A interferência da religiosidade nos CP vem sendo estudada e está tem mostrado resultados positivos como menores índices de depressão e menor duração desta quando presente.[2] Foi realizado um estudo transversal em um ambulatório de CP de um hospital público no interior do estado de São Paulo entre 01 de março 2015 e 29 de Fevereiro 2016.[2] Foram criados 2 grupos tendo o primeiro recebido CP e o segundo não recebendo.[2] Foram utilizadas ferramentas para coleta de dados validadas

internacionalmente.[2]

Os CP e a QV não são dados objetivos e idênticos entre os indivíduos.[9] Eles sofrem alterações de variáveis culturais, socioeconômicas e religiosa.[9] Os diversos estudos na área se esforçam para definirem questionários com boa aplicabilidade e representatividade na QV para determinar a qualidade dos CP prestados.[9] Nesse ponto se encontra uma barreira com o idioma já que a maioria é produzida em língua inglesa.[9] Por isso, este estudo buscou avaliar como deve ser feito o processo de tradução de um questionário já validado para que o mesmo não perca sua reprodutibilidade.[9]

Diversas literaturas apontam que o fornecimento de CP por equipes especializadas resulta em melhor QV.[5] Esse cuidado é ainda mais importante nos últimos 2 anos de vida.[5] Deve ser feito com o objetivo de garantir o cuidado em ambiente menos restritivo, explicar as decisões a serem tomadas facilitando esse processo, definir as possibilidades de tratamento e garantir consultas de suporte até a morte.[5]

Para garantir a QV um foco deve ser dado aos familiares que convivem com esse paciente.[5] Boa parte dos sintomas de ansiedade e angústia surgem por questões familiares.[5] O prognóstico do paciente é outro tema de abordagem fundamental para a redução desses sintomas.[5]

Processos para atender às necessidades médicas, sociais, emocionais e espirituais de pessoas que estão chegando ao fim da vida podem incluir uma variedade de serviços médicos e sociais, incluindo intervenções específicas da doença, bem como CP e hospício para aqueles com condições graves avançadas que estão perto do fim da vida.[10]

É frequente que o paciente opte por receber o CP no ambiente domiciliar.[11] Esse pode ser oferecido por médicos e enfermeiros.[11] Mediante a esse desejo foi feita uma revisão bibliográfica em artigos que avaliaram os de uso de recursos, custo ou local de morte.[11]

As internações em enfermarias são comuns em pacientes com doença incurável na última fase da vida principalmente os que não recebem CP.[7,12] Uma proporção substancial desses pacientes acabam morrendo no hospital.[7] O atendimento hospitalar é geralmente focado na cura e no prolongamento da vida e nem em todos os casos atendem adequadamente às necessidades dos pacientes terminais.[7,12]

O envolvimento de especialistas em CP no ambiente hospitalar demonstrou estar associado a melhores resultados para esses pacientes.[7] Sua atuação foi

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

responsabilizada por melhor QV, satisfação com o atendimento e melhor comunicação.[7] Entre junho de 2009 e julho de 2012, foi aplicado um questionário entre parentes de pacientes que morreram no Erasmus Medical Center buscando avaliar a opinião dos familiares sobre o impacto do CP especializado no fim de vida do seu familiar.[7]

Estudos comparando a satisfação dos pacientes e familiares com o atendimento hospitalar vem demonstrando que os usuários de CP tem melhores opiniões.12 Outro dado a favor dos CP é que seus usuários têm menor tempo de internação.[12] O presente artigo realizou uma coorte para compreender os impactos dos CP durante a internação sobre sua duração e gravidade e sobre a possibilidade de alta hospitalar.[12]

Outro local onde os CP devem ser aplicados é na Unidade de terapia intensiva (UTI).[13] As UTI são um local com elevada taxa de mortalidade apesar de toda tecnologia e cuidado aprimorados.[13] Todo cuidado nesse tipo de local deve ponderar se está sendo benéfico ou prejudicial.[13] A permanência na UTI é uma experiência desagradável gerando sintomas de angústia e estresse.[13] Durante a internação são necessários encontros com os familiares para expor a real situação.[13]

Para pacientes com indicação de cuidados cirúrgicos deve ser considera a associação com o CP se: for um desejo da família, escala de coma de Glasgow pontuação 3 (ou seja, estado vegetativo persistente) ou menor que 8 por mais de 7 dias, risco de morte se internação em UTI, câncer com sobrevida menor que 6 meses e insuficiência de múltiplos órgãos.[10]

Para cirurgias eletivas foi elaborado um questionário para orientar a tomada de decisões baseado nas chances de sucesso ou fracasso e suas consequências.[10] Em situações de emergência os procedimentos de emergência estão associados a altas taxas de complicações e perda de função.[10] Se trata de uma situação complicada para médicos e familiares ponderando os riscos de morte em operar, em não operar, permanências prolongadas em UTI e outras dúvidas.[10]

Em 2030, projeta-se que 40% de todas as mortes nos EUA ocorrerá em lares de idosos.[14] Esse então torna-se mais um local onde o CP deve atuar.[14] Entre janeiro e maio de 2015, todos os 228 residentes em 3 lares do norte da Califórnia foram selecionados para elegibilidade de CP.[14] A maioria tinha Alzheimer ou outra demência.[14] A maioria tinha altas queixas de sintomas que poderiam ser atendidos por CP.[14]

Os CP são aplicáveis e valiosos ao longo da trajetória da doença, uma das discussões mais desafiadoras são relativas a questões de fim de vida.[1,7] Isso pode

incluem falar sobre prognóstico, preferências e prioridades, bem como esperanças e medos em relação à morte.[7] É um consenso médico a importância de ser claro e manter boa comunicação com o paciente, mas esse assunto em geral assusta os médicos que acabam evitando esse diálogo.7 Isso só aumenta a importância do CP com especialistas para esse público.[7]

Discutir o prognóstico ajuda os pacientes a começar a pensar seriamente sobre o fim da vida e lhe permite ter uma visão sobre sua morte.[1] Estabelecer um prognóstico é necessário para permitir planejamento e tomada de decisões.[1] A posterior tomada de decisão médica deve ser orientada pelos objetivos de cuidados e à medida que a doença progride, os objetivos mudam com base no mudança da condição clínica e, portanto, mudanças no prognóstico.[1] Essa decisão planejada com antecedência permite que o paciente defina seu desfecho caso a situação se agrave e ele não possa se comunicar.[1]

Uma proporção significativa das despesas com saúde é gastos em pacientes no último ano de vida.[15] Uma preocupação crescente é quanto desses cuidados relativamente caros de fim de vida são ineficazes ou até mesmo prejudiciais.[15] Por isso é tão importante avaliar os impactos do CP nessa variável.[4] Para avaliar essa variável foi realizado um estudo de coorte em todas as mortes na Bélgica em 2012.[4] Um grupo foi formado pelos indivíduos que usaram pelo menos um tipo de suporte paliativo de cuidados domiciliares e outro grupo que não utilizou.[4] Isso foi feito visando comparar qual grupo teve maiores custos com seus atendimentos.[4]

RESULTADOS

A avaliação do impacto do CP na QV analisado pelo estudo no centro de câncer do Canadá mostrou que no geral os participantes descreveram que se sentiram apoiados e orientados pela equipe de CP.[8] Esse atendimento melhorou sua experiência de doença e sua utilização do sistema de saúde.[8]

Os pacientes relataram que a equipe de CP ofereceu atenção a todas as queixas, principalmente a dor.[8] Quando os sintomas eram importantes prejudicando a QV esses eram prontamente solucionado.[8] Os pacientes e acompanhantes relataram também atenção aos componentes psicológicos e preocupações sociais.[8] Foi comum que a equipe de CP fosse utilizada para retirada de dúvidas o que melhorava a ansiedade dos doentes que passavam a entender suas opções terapêuticas e seu prognóstico atualizado.[8]

Outro estudo foi realizado no Brasil também buscando avaliar o impacto dos CP

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

na QV com foco na influência da espiritualidade e religião nesse processo.[2] O grupo exposto aos CP que tinha religião ativa tiveram melhores resultados quanto ao bem estar geral e aos sintomas psicológicos e psiquiátricos.[2] Os pacientes com melhor condição clínica eram os que mais buscavam apoio religioso.[2]

Esses estudos que avaliam a QV os fazem por meio de questionários com validação internacional.[9] O processo de tradução desse questionário foi feito no presente estudo por 4 tradutores e por conferências com meios virtuais de tradução.[9] Após a tradução esse foi aplicado a um pequeno grupo e se avaliou se as intenções das perguntas do idioma original permaneciam iguais na tradução.[9] O resultado foi positivo para a preservação da qualidade desses questionários o que abre caminho para que equipes em outros países possam fazer esse processo expandindo as pesquisas sobre CP independente do idioma.[9]

O presente estudo buscou reconhecer como o CP impacta o fim de vida dos doentes terminais.[5] Ficaram demonstradas as seguintes vantagens: melhor avaliação e gestão da dor e de outros sintomas, taxas mais baixas de uso impróprio de medicamentos, menos restrições físicas, alimentação por sonda ou venosa, terapias injustificadas, hospitalizações, manutenção no ambiente domiciliar, melhor suporte emocional e espiritual, apoio ao luto para familiar e maior satisfação das famílias com os cuidados prestados.[5]

Outro ponto a se analisar é o impacto do local onde o CP é prestado, esse estudo avaliou o impacto do tratamento domiciliar no processo de fim de vida.[11] Foi feita uma revisão bibliográfica de 986 artigos que demonstraram resultado benéfico dos CP em casa.[11] Houve um variedade na qualidade dos artigos o que reafirma a necessidade de um padrão na avaliação para garantir resultados mais homogêneos.[11]

Um estudo realizado entre 2015 e 2016 avaliou as publicações relativas a QV em pacientes que receberam CP especializado.[6] Foram analisados 3.967 registros.[6] Os resultados indicaram uma pequena melhora da QV no CP especializado quando comparado com o CP generalista.[6] Outros aspectos mais específicos tiveram resultados inconclusivos.[6] Com isso ficou demonstrada a maior necessidade de pesquisas nessa área e de maior homogeneidade entre essas.[6]

Quanto aos pacientes com necessidade de internação em enfermarias foi feito um estudo avaliando o impacto do CP na qualidade do fim de vida desses indivíduos.[7] Entre junho de 2009 e julho de 2012, foi realizado um estudo através de questionários

entre parentes de pacientes que morreram no Erasmus Medical Center, na Holanda.[7]

Esse questionário contava com 93 itens e foi desenvolvido por um grupo de especialistas para investigar QV próximo a morte conforme percepção dos familiares.[7] Esse questionário foi aplicado após o óbito do paciente.[7] Foram coletadas 175 respostas, sendo que destes 77 tiveram acesso aos CP.[7]

A percepção dos familiares apontou que o principal sintoma que demandou de CP foi a dor.[7] A carga de dor nos últimos momentos de vida foi mais intensa nos pacientes que não receberam CP.[7] Outros pontos de vantagem para o grupo do CP foi a possibilidade de definir seus desejos quanto aos tratamentos que seriam realizados e a possibilidade de se despedir dos seus familiares.[7] Ficou concluído que os CP se associaram a melhor QV e um fim de vida mais tranquilo para o paciente e para as famílias.[7]

Um estudo de coorte retrospectivo foi realizado com membros de um sistema de saúde integrado com 11 centros médicos no sul da Califórnia.[12] Foram incluídos pacientes com pelo menos uma hospitalização nos 12 meses antes de morrer.[12] Ficou dividido em 2 grupos sendo o primeiro exposto aos cuidados paliativos.[12]

Os pacientes que receberam CP tiveram melhor qualidade de cuidados de final de vida, maior chance de alta para CP domiciliares, menor exposição a estratégias de tratamento invasivos como permanência prolongada em UTI.[12] Também ficou comprovada menor probabilidade de morrer em um hospital ou UTI.[12] A exposição ao CP também foi associada a um menor risco de hospitalizações subsequentes e visitas a emergência.[12] No momento da alta eles também tiveram vantagens de maior tranquilidade acerca de sua patologia, prognóstico e possíveis terapias.[12]

A internação em UTI é comum nesses pacientes já que suas patologias tem certa gravidade.[13] Já ficou comprovada que a permanência em UTI é angustiante para o paciente e para os familiares.[13] Essa situação pode ser amenizada com o oferecimento de CP com gerenciamento básico de sintomas e discussão dos objetivos de cuidado em relação ao prognóstico e preferências do paciente.[13] Outra possibilidade com ótimos resultados são as UTI específicas para cuidados paliativos.[13] Essas apresentam resultados em QV levemente superiores o que pode ser atribuído a equipes de cuidados especializados.[13]

Outra terapia que frequentemente se torna necessária nesse tipo de paciente é a cirúrgica.[10] Muitas dúvidas surgem entre médicos, pacientes e familiares quanto à

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

realização ou não desses procedimentos.[10] Nesses momentos de incerteza deve ser indicado a consulta do CP.[10] Essas consultas devem ser indicadas se o paciente tiver chance de óbitos nos próximos 12 meses, internações frequentes principalmente em UTI e sintomas desafiadores.[10]

Ainda sobre o ponto de vista cirúrgico o CP tem papéis diferentes nos casos de cirurgias de emergência ou cirurgias eletivas.[10] Um CP prévio é muito útil em situações de emergência já que os familiares conhecem o desejo do paciente e tomam decisões com maior segurança.[10] Nas eletivas essa dúvida quanto realizar ou não o procedimento serve muitas vezes como o ponto inicial do CP na vida daquele indivíduo auxiliando nessa escolha.[10] Os paciente em CP acabam optando por cirurgias eletivas apenas quando os sintomas são muito incômodos e não controlado por outros meios.[10] Esses não têm a falsa impressão de que a cirurgia paliativa irá prolongar a vida e sim a clara ideia de que essa se destina apenas para alívio sintomático e maior QV.[10]

Um estudo realizado em um lar de idosos buscou avaliar a falta do CP nesses pacientes que teriam indicação desse tipo de terapia.[14] Os idosos classificaram sua QV como razoável ou muito ruim, 70% queixavam-se de sintomas físicos importantes e a maioria teve sintomas desagradáveis na última semana.[14] Os familiares também tiveram uma visão negativa da QV desses idosos, porém mais otimista que a relatada por eles.[14] Diante desses dados se reforça que a oferta de CP para o público que necessita consegue melhorar a QV do paciente e tranquilizar os familiares.[14]

O aspecto da finalidade da vida é rotineiramente tratado pelo CP.[3] Esse ajuda a formular estratégias de tratamento para o momento atual e futuro além de definir o prognóstico esperado.[1,3]

Os benefícios dessa conversa são garantir que médicos, paciente e familiares tenham bem clara as medidas que poderão ser tomadas.[3] Essa medida é responsável por garantir uma maior satisfação com o atendimento prestado.[3] Um paciente com um plano de cuidados claro acaba passando por menos internações, procedimentos invasivos e uso de medicações desnecessárias.[3]

Nessa questão de definição de planos ficou comprovado o benefício de que seja iniciada sua construção o mais breve possível.[1,3] Isso se dá pela maior capacidade de entendimento do paciente e pelo maior tempo para decisões familiares.[3] Essa conversa muitas vezes desperta no paciente a sensação de finitude o que lhe garante maior desejo de aproveitar os momentos finais de sua vida.[3] Esse impacto também ocorre com os

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

familiares que podem aproveitar os momentos com a pessoa querida.[3]

Com o envelhecimento populacional e maior demanda por cuidados de saúde surge a necessidade de avaliar os custos e efetividade desses cuidados prestados.[1] Uma proporção significativa das despesas com saúde é gastos em pacientes no último ano de vida.[15] A melhor maneira de garantir um cuidado efetivo é o atendimento de CP o mais precoce possível e a definição das medidas terapêuticas cabíveis.[1] Desse modo os gastos são direcionados exclusivamente para medidas benéficas ao paciente.[1] Evitando internações e procedimentos que prolonguem sofrimento e aumentem custos.[1,15]

Estudos focados exclusivamente em custo dos CP vêm demonstrando que sua aplicação domiciliar gera economia de 35% em relação aos que não recebem CP.[4] O CP tem papel importante em reduzir internações desnecessárias e assim o custo dos cuidados de saúde.[4] Um estudo realizado na Bélgica comparou os gastos dos usuários de CP e os não usuários.[4] No grupo que recebeu CP o gasto ambulatorial foi maior que o grupo controle.[4] Quando se compara o gasto total os usuários de CP tem economia de 1.617 dólares.[4] Reduzir os custos com CP não implica em pior cuidado ou antecipação da morte.[4]

CONCLUSÃO

Após realização do presente trabalho, pudemos observar que existem diversos estudos avaliando o impacto do CP na QV e fim de vida dos pacientes com doenças graves e incuráveis. Estudos que avaliaram a QV concluíram que essa é superior nos pacientes tratados por equipe multiprofissional de CP. Foram notados redução dos sintomas físicos e psicológicos, além de maior apoio às famílias.

Os CP podem ser prestados no domicílio, em enfermarias, no centro cirúrgico e nas UTIs. Independente do local, uma boa estratégia em CP apresentou resultados superiores. Os pacientes internados com um plano terapêutico formulado pelos CP têm menor risco de intervenções desnecessárias. A família tem maior suporte podendo participar das escolhas e uma clara consciência do prognóstico permitindo despedidas e um processo de luto menos traumático.

Outro ponto importante sobre o CP é o seu custo. Boa parte da população no futuro será idosa e terá doença crônica o que os torna candidatos a receber CP. Por isso é tão importante notar que os CP foram eficientes em reduzir os custos desses pacientes quando comparados aos cuidados tradicionais.

Concluímos após a realização deste trabalho que os CP têm inúmeras vantagens

em todas as fases do processo de adoecimento e fim de vida. Esse deve ser oferecido aos pacientes incuráveis o mais precoce possível. Concluímos também que são necessários mais estudos visando uma uniformidade na avaliação da QV garantindo melhores resultados. É fundamental que os CP sejam cada vez mais discutidos e implementados no universo da medicina em todas as suas áreas.

REFERÊNCIAS

1. Roth AR, Canedo AR. Introduction to Hospice and Palliative Care. Prim Care. 2019 Sep;46(3):287-302. doi: 10.1016/j.pop.2019.04.001. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31375182.
2. Matos TDS, Meneguin S, Ferreira MLDS, Miot HA. Quality of life and religious-spiritual coping in palliative cancer care patients. Rev Lat Am Enfermagem. 2017 Jul 10;25:e2910. doi: 10.1590/1518-8345.1857.2910. PMID: 28699996; PMCID: PMC5511003.
3. Brighton LJ, Bristowe K. Communication in palliative care: talking about the end of life, before the end of life. Postgrad Med J. 2016 Aug;92(1090):466-70. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133368. Epub 2016 May 6. PMID: 27153866.
4. Maetens A, Beernaert K, De Schreye R, Faes K, Annemans L, Pardon K, Deliens L, Cohen J. Impact of palliative home care support on the quality and costs of care at the end of life: a population-level matched cohort study. BMJ Open. 2019 Jan 21;9(1):e025180. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025180. PMID: 30670524; PMCID: PMC6347879.
5. Swagerty D. Integrating Quality Palliative and End-of-Life Care into the Geriatric Assessment: Opportunities and Challenges. Clin Geriatr Med. 2017 Aug;33(3):415-429. doi: 10.1016/j.cger.2017.03.005. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28689572.
6. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl JJ, Antes G, Meffert C, Xander C, Stock S, Mueller D, Schwarzer G, Becker G. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2017 Jul 4;357:j2925. doi: 10.1136/bmj.j2925. PMID: 28676557; PMCID: PMC5496011.
7. Brinkman-Stoppelenburg A, Witkamp FE, van Zuylen L, van der Rijt CCD, van der Heide A. Palliative care team consultation and quality of death and dying in a university hospital: A secondary analysis of a prospective study. PLoS One. 2018 Aug 23;13(8):e0201191. doi: 10.1371/journal.pone.0201191. Erratum in: PLoS One. 2018 Nov 29;13(11):e0208564. PMID: 30138316; PMCID: PMC6107115.
8. Hannon B, Swami N, Rodin G, Pope A, Zimmermann C. Experiences of patients and caregivers with early palliative care: A qualitative study. Palliat Med. 2017 Jan;31(1):72-81. doi: 10.1177/0269216316649126. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27495814.
9. Sewtz C, Muscheites W, Kriesen U, Grosse-Thie C, Kragl B, Panse J, Aoun S, Cella D, Junghanss C. Questionnaires measuring quality of life and satisfaction of patients and their relatives in a palliative care setting-German translation of FAMCARE-2 and the palliative care subscale of FACIT-Pal. Ann Palliat Med. 2018 Oct;7(4):420-426. doi: 10.21037/apm.2018.03.17. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29860851.

10. Ballou JH, Brasel KJ. Palliative Care and Geriatric Surgery. Clin Geriatr Med. 2019 Feb;35(1):35-44. doi: 10.1016/j.cger.2018.08.004. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30390982.
11. Hofmeister M, Memedovich A, Dowsett LE, Sevick L, McCarron T, Spackman E, Stafinski T, Menon D, Noseworthy T, Clement F. Palliative care in the home: a scoping review of study quality, primary outcomes, and thematic component analysis. BMC Palliat Care. 2018 Mar 7;17(1):41. doi: 10.1186/s12904-018-0299-z. PMID: 29514620; PMCID: PMC5842572.
12. Khang PS, Wang SE, Liu IA, Watson HL, Koyama SY, Huynh DN, Lee JS, Nguyen HQ. Impact of Inpatient Palliative Care on Quality of End-of-Life Care and Downstream Acute and Postacute Care Utilization. J Palliat Med. 2018 Jul;21(7):913-923. doi: 10.1089/jpm.2017.0275. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29649400.
13. Mercadante S, Gregoretti C, Cortegiani A. Palliative care in intensive care units: why, where, what, who, when, how. BMC Anesthesiol. 2018 Aug 16;18(1):106. doi: 10.1186/s12871-018-0574-9. PMID: 30111299; PMCID: PMC6094470.
14. Stephens CE, Hunt LJ, Bui N, Halifax E, Ritchie CS, Lee SJ. Palliative Care Eligibility, Symptom Burden, and Quality-of-Life Ratings in Nursing Home Residents. JAMA Intern Med. 2018 Jan 1;178(1):141-142. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6299. PMID: 29159368; PMCID: PMC5833507.
15. Scott IA. How much end-of-life care is of low value. Intern Med J. 2018 Oct;48(10):1173-1174. doi: 10.1111/imj.14054. PMID: 30288902.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

EFEITOS DO USO CRÔNICO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

EFFECTS OF CHRONIC USE OF PROTON PUMP INHIBITORS

Lucas S. A. Farias[1]; Daniel P. Hernandez[2]

Descritores: Bomba de prótons, Danos em longo prazo, Uso indiscriminado, Pirose.
Descriptors: Proton pump, Long-term damage, Indiscriminate use, Pyrosis.

RESUMO

Introdução: os inibidores da bomba de prótons (IBP) suprimem a secreção de ácido gástrico, por meio de inibição específica da enzima H+/K+ ATPase da célula parietal gástrica. Embora apresentem diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo em 95% a produção diária de ácido gástrico. Devido a essa potência, em inibir a secreção de ácido clorídrico (HCl), são usados para alívio rápido de dores e problemas gástricos, com a possibilidade de tratamento intermitente. **Objetivos:** o objetivo é realizar uma revisão na literatura médica pertinente ao uso crônico dos IBP na Atenção Primária, alertar para a incidência de diversas complicações que podem ocorrer naqueles indivíduos que, cronicamente, fazem uso dos mesmos, e discutir outras possibilidades terapêuticas que podem ser empregadas alternativamente. **Métodos:** a revisão da literatura foi realizada por meio de busca ativa nas principais bases de dados, tais como MedLine, Scielo e PubMed, utilizando os seguintes critérios de inclusão: considerados apenas os artigos, sobre o tema, publicados nos últimos 15 anos, em português, inglês e espanhol, e que tenham mostrado estudos feitos em humanos e animais. **Resultados:** o uso crônico dos inibidores da bomba de prótons traz preocupação, já que têm a capacidade de inibir irreversivelmente a enzima H+/K+ ATPase, podendo acarretar inúmeras reações adversas. **Conclusão:** Seu uso indiscriminado pode acarretar inúmeras complicações graves, sendo de extrema importância uma profunda avaliação e uma abordagem multidisciplinar dos pacientes, para conduzir, de forma segura, a terapêutica deles.

ABSTRACT

Introduction: Proton pump inhibitors (PPIs) suppress gastric acid secretion through

[1] Aluno do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. lucasfarias1@hotmail.com.
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO.

specific inhibition of the H + / K + ATPase enzyme in the gastric parietal cell. Although they have pharmacokinetic differences, all representatives of this class are similar to each other, reducing the daily production of gastric acid by 95%. Due to their potency, in inhibiting the secretion of hydrochloric acid (HCl), they are used for quick relief of pain and gastric problems, with the possibility of intermittent treatment. **Objectives:** the objective is to conduct a review of the medical literature relevant to the chronic use of PPIs in Primary Care, to alert to the incidence of various complications that may occur in those individuals who chronically use them, and to discuss other therapeutic possibilities that employed alternatively. **Methods:** the literature review was carried out through an active search in the main databases, such as MedLine, Scielo and PubMed, using the following inclusion criteria: considering only the articles on the topic, published in the last 15 years, in Portuguese, English and Spanish, and that have shown studies done in humans and animals. **Results:** the chronic use of proton pump inhibitors is a matter of concern, since they have the ability to irreversibly inhibit the enzyme H + / K + ATPase, which can lead to numerous adverse reactions. **Conclusion:** Its indiscriminate use can lead to numerous serious complications, being extremely important a thorough assessment and a multidisciplinary approach to patients, in order to safely conduct their therapy.

INTRODUÇÃO

Os inibidores de bomba de prótons são considerados um dos grandes avanços no tratamento de doenças gástricas, e seu uso crônico e prolongado tem sido uma prática clínica muito observada nos consultórios médicos, o que nos motivou a fazer uma revisão bibliográfica sobre as consequências do uso indiscriminado dessa classe de medicamento[1]. A crescente utilização destes inibidores é um fator que desencadeia inúmeras preocupações aos especialistas, e à população que faz o seu uso. A utilização abusiva e recorrente tem se tornado um problema de saúde pública, levando em consideração que a maioria desses medicamentos são adquiridos sem prescrição médica, muitas vezes por um vício cultural da população, agravando ainda mais o problema[2,3].

Os inibidores de bomba de prótons (IBP) constituem uma das classes de medicamentos mais prescritos no mundo, sendo os principais, Omeprazol e seus afins, Lansoprazol, Panoprazol, Esoprazol, Rabeprazol, Dexlansoprazol e um novo IBP, o Tenatoprazol, ainda em fase de teste.Outros fármacos, como os antagonistas dos

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

receptores H_2, também inibem a secreção ácida[4]. No entanto, os IBP são os mais eficazes devido à inibição da enzima H+/K+ ATPase, suprimindo, dessa forma, a secreção de ácido gástrico. Embora existam diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo em 95% a produção diária de ácido gástrico. Devido a sua potência em inibir a secreção de HCl, são usados para alívio rápido de dores e problemas gástricos, com a possibilidade de tratamento intermitente[2,3].

O Omeprazol foi a primeira droga a ser liberada para uso. Desde seu lançamento, no final da década de 80 do século passado, o uso do medicamento aumentou significativamente. E, hoje, está incluso na terceira classe de drogas mais utilizadas pela população[1].

O uso de IBP em curtos períodos de tempo pode apresentar alguns efeitos colaterais, tais como cefaleia, tonteira, diarreia, exantema, ginecomastia e dores musculares, mas seu uso prolongado pode estar relacionado a efeitos adversos mais graves, dentre eles, demência, Alzheimer, adenocarcinoma, osteoporose e diabetes[1,5]. Também foi concluído que o uso dessas drogas, a longo prazo, está relacionado ao desenvolvimento de hiperplasia de células parietais e de pólipos das glândulas gástricas, além de poder encobrir sintomas do câncer gástrico e aumentar o risco de pneumonia adquirida na comunidade[2,4]. É importante ressaltar que, com a utilização dos IBP, a vitamina B12, o ferro e o magnésio, que são nutrientes essenciais para que haja um bom funcionamento do corpo, serão absorvidos com dificuldade, uma vez que dependem do suco gástrico para que isso ocorra, principalmente em pessoas mais idosas[1,6].

As mudanças dos hábitos dietéticos, como diminuir a ingestão de enlatados, refrigerantes, condimentos e sucos artificiais, e de padrão alimentar, como a exclusão de consumo de líquido durante as refeições, bem como a orientação sobre uma mastigação adequada, podem aliviar os sintomas dispépticos muitas vezes sem o uso de IBP[1].O uso de fitoterápicos, como Alcachofra, Aroeira, Babosa, Cáscara Sagrada, Espinheira Santa, Hortelã e Plantago (Psyllium), favorecem o aumento do apetite e ajudam a combater a má digestão, podendo fazer parte da prescrição e ser associados às medidas anteriores. Apesar de muitos estudos comprovarem o tratamento e cura através de fitoterápicos, muitos profissionais, e os próprios pacientes, não valorizam essa abordagem, além da dificuldade de acesso aos mesmos[7].

É necessário ressaltar que a ação do ácido gástrico no corpo humano é

determinante na defesa de micro-organismos, de origem fisiológica ou por absorção. Ao utilizar corretamente o IBP, no trato de doenças gástricas, a eficácia é positiva, mas a supressão ácida altera a flora bacteriana do trato gastrointestinal, o que causa má absorção e infecções, como as entéricas[4,5].

Entretanto, diversos médicos e profissionais da saúde continuam a prescrever os IBPs de forma indiscriminada, sem se preocupar com os danos à longo prazo que podem vir a prejudicar a saúde do paciente[1].

OBJETIVOS

Objetivo primário: Apresentar uma revisão na literatura médica pertinente ao uso crônico dos inibidores de bomba de prótons na Atenção Primária.

Objetivos secundários: Alertar para a incidência de diversas alterações e complicações que podem ocorrer naqueles indivíduos que, cronicamente, fazem uso desses medicamentos. Discutir outras possibilidades terapêuticas que podem ser empregadas alternativamente.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura, realizada por meio de busca ativa nas principais bases de dados, tais como MedLine, Scielo e PubMed, utilizando os seguintes descritores: inibidor de bomba de prótons, danos em longo prazo, uso indiscriminado, pirose. Com a aplicação dos descritores, foram selecionados 264 artigos, dos quais 19 estão de acordo com o tema proposto. Como critérios de inclusão, foram considerados apenas os artigos, sobre o tema, publicados nos últimos 15 anos, em português, inglês e espanhol e que tenham mostrado estudos feitos em humanos e animais. Consequentemente, foram excluídos os trabalhos que não contemplaram os critérios mencionados.

RESULTADOS

A partir do reconhecimento de que a enzima H+/K+ ATPase constitui a etapa final da secreção ácida, houve o desenvolvimento de inúmeros fármacos, como o dos inibidores de bomba de prótons (IBP), usados no tratamento de distúrbios gastrointestinais. Dentre esses medicamentos, o mais utilizado na prática clínica é o Omeprazol[1,3].

Diversos estudos apontam para um consenso de que estes medicamentos devem ser prescritos de maneira cautelosa, principalmente no âmbito de longo prazo,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

pois nenhuma droga é completamente segura[2].

Em um estudo foram analisados 73.679 participantes, com idade igual ou superior a 75 anos, e sem o diagnóstico de demência no início do mesmo. Os pacientes que receberam a medicação com IBP de forma regular (n=2.950), apresentaram maior incidência de desenvolvimento de demência, de forma estatisticamente significativa em comparação com os pacientes que não receberam a medicação (n=70.729). Nessa análise também foi detectado, entre os subgrupos de IBPs mais utilizados (omeprazol, pantoprazol e esomeprazol), um risco semelhante entre o uso de omeprazol e pantoprazol, e um risco ligeiramente mais elevado quando se faz o uso do esomeprazol.O modelo da pesquisa foi ajustado para possíveis fatores de confusão, como doenças preexistentes (depressão, AVC e outras), idade, sexo e polimedicação (cinco ou mais fármacos usados com IBP)[8].

Um outro estudo fez a associação entre o uso de IBP e o risco de demência em pessoas idosas. Os dados foram derivados de um estudo de corte multicêntrico longitudinal, em pacientes de cuidados primários. O estudo incluía 3.327 pessoas com idade maior ou igual a 75 anos. Foram identificados 431 pacientes com demência, sendo, destes, 260 com doença de Alzheimer. Como resultado, foi relatado o aumento significativo do risco, em 38%, para qualquer tipo de demência e doença de Alzheimer entre os usuários de IBP, em comparação com não usuários. Nesta análise foram incluídos possíveis fatores de confusão, como idade, sexo, educação, comorbidades (depressão, diabetes, doença cardíaca isquêmica e AVC), polimedicação e estado do alelo da apolipoproteína E4 (EpoE4)[9].

Em relação à deficiência de vitamina B12, foi realizado um estudo de pacientes com pelo menos 18 anos de idade, predominantemente mulheres (57,4%), com 60 anos ou mais (67,26) e de raça branca não hispânica (68,4%). Um grupo com 3.120 pessoas recebeu um fornecimento de IBP por dois ou mais anos, e o outro grupo, com 21.749 pessoas, não recebeu o IBP. Os resultados do estudo mostraram que o diagnóstico de carência de vitamina B12 foi mais comum entre as pessoas com uma oferta maior de IBP, por dois anos ou mais, em relação aqueles que não receberam receita para IBP. Entre as pessoas que tomaram IBP por dois anos ou mais, a maior dose diária média foi mais fortemente associada à deficiência de vitamina B12 do que as doses mais baixas[10].

Um estudo de caso clínico, realizado com pacientes idosos e com deficiência de vitamina B12, disfunções hematológicas e neurológicas, evidenciou que, após tratamento com reposição de vitamina B12, houve regressão de sintomas, o que implica na demência causada pela carência

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

dessa vitamina.Além disso, foi mostrado que o Omeprazol tem, claramente, um efeito inibidor sobre a absorção passiva de magnésio, inibindo a função dos canais paracelulares desse íon, mas com muito menos efeito sobre a absorção passiva do cálcio[11,12].

Estudos também evidenciaram o efeito da hipomagnesemia como causa secundária de hipocalcemia, apesar dos níveis normais de vitamina D, havendo também uma relação dos baixos níveis de cálcio com a diminuição concomitante dos valores de paratormônio (PTH), isso devido a uma resistência do PTH ao cálcio, além de mostrarem que os IBP, por reduzirem a secreção ácida gástrica, afetam a absorção de íons cálcio, interferindo na homeostasia do mesmo, podendo estar associado com risco de fratura óssea[11,13].

Estudos epidemiológicos indicam que há uma relação entre o uso prolongado de IBP e o metabolismo ósseo, porém, essa relação não se encontra completamente esclarecida. Análises experimentais, com indivíduos do sexo masculino, mostraram que há risco aumentado de fratura de quadril quando fazem uso de IBP em longo prazo. Já no sexo feminino, avaliou-se o emprego de IBP e o aumento do risco de osteoporose e fratura, demonstrando que existe relação entre a dose e o tipo de inibidor de bomba de prótons administrado[14,15].

Outro estudo também descreveu que a administração de omeprazol (20mg/dia), um dos principais IBP, é capaz de diminuir significativamente a densidade mineral óssea (DMO). Acredita-se que o mecanismo responsável seja a elevacão do pH gástrico, interferindo na absorção do cálcio. Isso acontece porque alguns sais, como o cálcio, são insolúveis em pH básico e, portanto, seriam menos absorvidos[16].

Em um relato de caso, uma idosa de 81 anos, branca, foi admitida em serviço de urgência após duas horas de episódio de convulsão tônico-clônica generalizada, em junho de 2013. Dois meses, após a admissão, apresentou tremores de intenção, principalmente em membros superiores, os quais pioraram progressivamente durante a evolução. Negava antecedentes de epilepsia. Ao final do segundo mês após a admissão inicial, apresentou novo episódio convulsivo, sendo internada para compensação clínica. Apresentava, como histórico de medicações, o uso contínuo de Omeprazol (20mg/dia) há seis anos, Hidroclorotiazida (25mg/dia), Losartana (100mg/dia), Clopidogrel (75mg/dia), Ácido Acetilsalicílico (81mg/dia), Rosuvastatina (20mg/dia) e Fenitoína (300 mg/dia)[11].

Ao exame clínico, apresentava bom estado e exame físico sem alterações significativas. O exame neurológico foi compatível com a normalidade. Na admissão, os exames bioquímicos

apresentaram as seguintes concentrações séricas: magnésio 0,94 mg/dL, sódio 144,0 mmol/L; potássio 4,40 mmol/L, creatinina 0,84 mg/dL e cálcio: 9,80 mg/dL. Inicialmente, atribuiu-se a alteração do Mg sérico como sendo decorrente do uso diário de Hidroclorotiazida, tendo em vista a clássica associação entre ambos. Um dia após a realização dos primeiros exames, foi suspensa a administração dessa droga. Concomitante a essa suspensão, procedeu-se à reposição de Sulfato de Mg a 10%, intravenoso. Com melhora sintomática e nível de magnésio sérico normal (2,0 mg/dL), recebeu alta hospitalar[11,12].

Aproximadamente um mês após a alta, já sem uso de Hidroclorotiazida, a paciente procurou novamente atendimento médico, referindo os mesmos sintomas iniciais. Nessa ocasião, apresentava concentrações séricas de magnésio (0,98 mg/dL) e cálcio total (8,0 mg/dL), quando foi iniciada reposição oral com Pidolato de Magnésio 1,5 g (130 mg do íon magnésio), duas vezes ao dia. Após cerca de 10 dias, o magnésio sérico era 1,30 mg/dL, mesmo com reposição diária. Nessa ocasião, foi levantada a suspeição do Omeprazol como agente causal da hipomagnesemia e substituído por Cloridrato de Ranitidina[11,13].

Após duas semanas, a concentração de magnésio sérico era de 1,62 mg/dL e de cálcio total 8,80 mg/dL. Reduziu-se, então, a dosagem do Pidolato de Magnésio, ajustando a posologia para apenas uma tomada diária. Duas semanas após, novos exames revelaram Mg de 2,04 mg/dL. Devido à manutenção da normalidade, suspendeu-se a reposição de magnésio, a fim de que nova dosagem fosse realizada. Após duas semanas, o valor do Mg sérico foi de 2,50 mg/dL, mesmo sem reposição[11].

Em estudos experimentais realizados com ratos,os efeitos do uso prolongado de pantoprazol demonstraram redução significativa da área de mucosa gástrica oxíntica (com células parietais e principais) e aumento significativo da área da mucosa gástrica não oxíntica no estômago desses animais. Revelaram, também, que a gastrite crônica diminuiu na região do antro e aumentou no corpo, região esta que também apresentou alterações atróficas. As modificações mais acentuadas foram encontradas nos infectados pela bactéria *Helicobacter pylori*. No grupo de ratos que receberam Omeprazol, verificaram atrofia gástrica significante. Neste mesmo grupo a presença de adenocarcinoma foi mais expressiva quando comparada com o grupo apenas infectado pelo *H. pylori*. Já os pacientes *H. pylori* negativos mantiveram, durante todo o estudo, baixo grau de atrofia[17,18].

Em outro estudo, realizado com plantas medicinais, como a Alcachofra, Aroeira, Babosa, Cáscara Sagrada, Espinheira Santa, Hortelã e Plantago (Psyllium), demonstrou-se a importância da fitoterapia no tratamento das doenças gástricas, evidenciando efeitos menos agressivos ao

organismo, quando comparados ao uso dos inibidores de bomba de prótons. Ressalte-se que essas ervas são benéficas não só para o combate e tratamento de úlcera péptica, mas também para outras patologias como amebíase, afecções renais, distúrbios nervosos, afecções hepáticas e biliares, parasitas intestinais, febre, bronquites crônicas, furúnculo, inchaço do baço e dores de origem reumática[7,19].

DISCUSSÃO

O estudo referente aos pacientes analisados, com idade igual ou superior a 75 anos, e sem o diagnóstico de demência no início do estudo, aponta um risco significativamente aumentado de demência com uso de IBP, visto que evitar seu uso pode prevenir o desenvolvimento desta patologia. Essa conclusão é corroborada por análises fármaco epidemiológicas recentes, contudo, são necessários ensaios clínico prospectivos e randomizados para examinar essa associação com mais detalhes[8,9].

Já o outro estudo de corte multicêntrico longitudinal, realizado para avaliar o uso de IBP e o risco de demência em pessoas idosas, relata o aumento de risco, mas não o fato de que os IBP ocasionem a demência[9].Embora alguns estudos citados tenham ocorrido com ajuste para fatores de confusão, outras características adicionais, e relevantes, podem não ter sido adicionadas, o que pode explicar as taxas de demência e não a sua relação com o uso de IBP. Portanto, os estudos podem ser refutados diante da comprovação de que fatores secundários e relevantes não foram analisados. Devido ao maior indício de demência, e, também, pela falta de medicação curativa, as informações contidas nessas pesquisas são de grande valia para o estudo da demência, indicando caminhos para prevenção da mesma[8,9].

No estudo relacionado à carência de vitamina B12, o uso de medicamentos inibidores de ácido, por dois ou mais anos, foi associado a um posterior novo diagnóstico de deficiência da vitamina B12. A magnitude da associação foi mais forte em mulheres e grupos etários mais jovens e diminuiu após a interrupção do uso[10].

O relato de caso em que observamos a associação da hipomagnesemia e o uso de IBP, particularmente o Omeparazol, evidencia que a terapia com IBP, a longo prazo, deve ser acompanhada com dosagem de magnésio de maneira regular, de preferência anualmente ou na presença de algum sintoma que possa orientar a deficiência desse íon, pois é uma condição que pode levar a consequências graves, que, se não receberem a intervenção adequada, podem levar, inclusive, ao óbito. Diversos estudos tem relacionado o uso de IBP com hipomagnesemia e hipocalcemia, provavelmente pela

diminuição da absorção gastrointestinal decorrente de atrofia parcial da mucosa. Enquanto a hipocalcemia pode ser remediada pela suplementação de cálcio, a hipomagnesemia pode ser tratada apenas pela interrupção do IBP[11,12,13].

Concluiu-se que a associação de hipocalcemia e hipomagnesemia induzida por IBP está presente em 64% dos casos. A implementação do tratamento com a reposição de IBP, não foi capaz de reverter os quadros de hipomagnesemia e hipocalcemia, que só foram solucionados após a suspensão do Omeprazol[11,13].

Através dos estudos também se observou que o uso dessa classe de fármacos eleva, significativamente, o risco de osteoporose, sendo tempo e dose-dependentes, e mais evidências sugerem que o uso de IBP está associado a redução da densidade óssea em idosos, porém sem alterações na mecânica óssea, como a rigidez e a força[14,15,16].

Apesar de não ser possível afirmar que o tratamento prolongado com IBP´s induza ao aparecimento, ou acelere o desenvolvimento do câncer gástrico em humanos, vários autores, utilizando modelos de carcinogênese gástrica experimental, com animais infectados ou não com *Helicobacter pylori*, demonstraram ou sugeriram que a administração prolongada poderia promover o desenvolvimento do câncer gástrico, associada à hipergastrinemia, à progressão da gastrite atrófica e/ou à hiperplasia de células[17,18].

No estudo realizado com plantas medicinais, nota-se a necessidade de maior investigação e comprovação científica sobre os efeitos da fitoterapia no tratamento das doenças gástricas. Mas é de extrema importância uma maior difusão dos benefícios que esse tratamento pode acarretar na vida das pessoas. Por ser de fácil cultivo e com fortes características farmacognósticas, as plantas medicinais devem ser estimuladas e usadas como Práticas Integrativas e Completares (PIC), além de ser um produto de baixo custo[7,19].

CONCLUSÕES

Nesta revisão bibliográfica fica evidenciado que há uma banalização na prescrição de IBPs, e que esta, na maioria das vezes, não é criteriosa. A prescrição desses medicamentos, fora das indicações estabelecidas, constitui um erro, e o seu uso deve estar limitado às durações de tratamento definidas para cada condição clínica.

O seu uso indiscriminado pode acarretar inúmeras complicações graves, porém algumas ainda com poucos estudos comprobatórios e outras com necessidade de uma

maior pesquisa e investigação. Mas é de extrema importância educar a população e os prescritores para uma indicação mais apropriada e regrada, pois a instituição de terapêutica de supressão ácida com IBP tem indicações definidas, e estas devem ser seguidas para evitar a exposição desnecessária a possíveis fatores adversos.

Embora haja estudos comprovando que os IBPs são, sem dúvida, os mais potentes inibidores da secreção ácida gástrica disponíveis no mercado, e indispensáveis para a prevenção e tratamento de doenças ácido-relacionadas, eles podem causar inúmeros efeitos adversos e diversas doenças graves para o paciente. Logo, há a necessidade de continuar os estudos sobre fitoterapia e difundir os mesmos. Além da necessidade de profissionais qualificados para prescrever, indicar e orientar medicamentos fitoterápicos. O tratamento com plantas medicinais promove a cura de diversas doenças, com menor agressão ao organismo humano, por se tratar de uma prática integrativa.

Por fim, é de extrema importância uma avaliação criteriosa e uma abordagem multidisciplinar dos pacientes para conduzir de forma segura a terapêutica dos mesmos. E também reforçar a necessidade de maior investigação nesta área, uma vez que os IBP são um dos fármacos mais utilizados a nível mundial e, caso se confirmem os efeitos adversos propostos, estes podem estar a contribuir de uma forma silenciosa para uma grande mortalidade a nível mundial.

REFERÊNCIAS

1. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol. 2016;73(4):410–416
2. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol. 2010 May 21;16(19):2323-30
3. Braga DC, Bortolini SM, Stroher CK, Cassol M, Bordignon S, Byczkovski T. Uso crônico dos inibidores de bomba de prótons na atenção primária. GED gastroenterol. endosc. dig; 33(4):125-128
4. Menegassi VS, Czeczko LEA, Czeczko LGarcia, Ioshii SO, PisaniJC, Ramos Junior O. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. ABCD, arq. bras. cir. dig. 2010; 23(3):145-149
5. Lima APV, Filho MAN. Efeitos em longo prazo dos inibidores de bomba de prótons. BrazilianJournalofSurgeryandClinicalResearch BJSCR. 2013; 5(.3): 45-49
6. Dal-Paz K, Rodrigues TN, Moraes Filho JP. Inibidores da bomba protônica. Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). 2008.
7. Brasileiro BG, Pizziolo VR, Matos DS, Germano AM, Jamal CM. Plantas medicinais

utilizadas pela população atendida no “Programa de Saúde da Família”, Governador Valadares, MG, Brasil. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas 2008; 44(4):629-636

8. Viegas A, Nabais S. Associação entre os inibidores da bomba de protões e o risco de demência. Rev Port Med Geral Fam. 2017 Fev; 33(1): 79-80

9. Hospital Universitário professor Polydoro Ernani de São Thiago – farmácia. Omeprazol e demência: um estado atual, uma relação preocupante. 2014.

10. Nanez LC, García PC, Alvarez MV, Córdova FA, García CC. Demência reversível causada por deficiência de vitamina B12 em um adulto mais velho. Horizonte Medico. v. 17, n. 2, Apr./Jun. 2017.

11. Nunes FRR, Souza MA, Pereira WO, Torquato LRP, Guedes FL. Hipomagnesemia secundária ao uso crônico de Inibidores de Bomba de Prótons: Relato de Caso. 2015; 48: 190-194.

12. Negri AL, Valle EE. Hypomagnesaemia/hypokalemia associated with the use of esomeprazole. Curr Drug Saf. 2011;6:204- 6.

13. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2006; 355:1834-6.

14. Yanagihara GB, Paiva AG, Neto MP, Torres LH, Shimano AC, Louzada MJQ, et al. Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso. Revista Brasileira de Ortopedia. 2014. 50(2). 232-238.

15. Hyun JJ, Chun HJ, Keum B, Seo YS, Kim YS, Jeen YT, et al. Effect of omeprazole on the expression of transcription factors in osteoclasts and osteoblasts. Int J Mol Med. 2010;26(6):877–83.

16. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA. 2006;296(24):2947–53.

17. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BPBW, Fearon KCH, Feldman LS, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery. Consensus statement for anaesthesia practice. Acta Anaesthesiologica Scandinavca. 2016. 60(3): 289–334.

18. Bardhan KD, Bishop AE, Polak JM, Romanska HM, Rowland A, Thompson M, et al. Pantoprazole in severe acid-peptic disease: the effectiveness and safety of 5 years’ continuous treatment. DigLiverDis 2005; 37: 10–22.

19. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, n.84, seção 1, 2006.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

RASTREIO E MANEJO DA TOXOPLASMOSE NA GESTAÇÃO

TRACKING AND MANAGEMENT OF TOXOPLASMOSIS IN PREGNANCY

Wesley Andrade[1]; Carlos P. Nunes[2]

Descritores: Toxoplasmose; prevenção; infecção congênita.
Keywords: Toxoplasmosis; prevention; congenital infection

RESUMO

Introdução: A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo Toxoplasma gondii (T. gondii), um protozoário. Estudos feitos no Brasil mostram que sua prevalência na população encontra-se em torno de 40 e 80%. Quando transmitida para o feto, essa patologia pode causar danos irreversíveis. A importância da prevenção da transmissão vertical motivou a escolha desse tema. **Objetivo:** Descrever o manejo diagnóstico e terapêutico da toxoplasmose em gestantes. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada, sendo consultados artigos científicos selecionados através da busca nas plataformas de dados Scielo e EBSCO. **Desenvolvimento:** O Toxoplasma gondii é um protozoário parasita intracelular obrigatório. Pode ser transmitido por inalação de aerossóis contaminados, inoculação acidental, transfusão sanguínea e transplante de órgãos, porém essas formas são menos comuns. Na grande parte dos casos, as gestantes (> 90%) têm infecção assintomática, resolução espontânea do quadro. O quadro clássico de toxoplasmose congênita é caracterizado pela tétrade descrita por Sabin em 1942: coriorretinite, hidrocefalia ou microcefalia, calcificações cerebrais e alteração neurológica. **Conclusão:** As consequências da toxoplasmose congênita podem ser evitadas pela prevenção primária, pelo rastreio pré-natal e pela triagem neonatal. Dessa maneira, nota-se que é importante que a sorologia para T. gondii seja requisitada no primeiro trimestre gestacional, pois a toxoplasmose congênita não tratada frequentemente gera sequelas tardias e danos irreversíveis.

ABSTRACT

Introduction: Toxoplasmosis is a zoonosis caused by Toxoplasma gondii (T. gondii), a

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos;
[2] Professor de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

protozoan. Studies carried out in Brazil show that its prevalence in the population is around 40 and 80%. When transmitted to the fetus, this pathology can cause irreversible damage. The importance of preventing vertical transmission motivated the choice of this theme. **Objective:** Describe the diagnostic and therapeutic management of toxoplasmosis in pregnant women. **Methods:** It is a bibliographic review based on specialized literature, with scientific articles selected through the search on the Scielo and EBSCO data platforms. **Development:** Toxoplasma gondii is a mandatory intracellular parasitic protozoan. It can be transmitted by inhalation of contaminated aerosols, accidental inoculation, blood transfusion and organ transplantation, but these forms are less common. In most cases, pregnant women (> 90%) have asymptomatic infection, spontaneous resolution of the condition. The classic picture of congenital toxoplasmosis is characterized by the tetrad described by Sabin in 1942: chorioretinitis, hydrocephalus or microcephaly, brain calcifications and neurological alteration. **Conclusion:** The consequences of congenital toxoplasmosis can be avoided by primary prevention, prenatal screening and neonatal screening. Thus, it is noted that it is important that serology for T. gondii is requested in the first gestational trimester, as untreated congenital toxoplasmosis often causes late sequelae and irreversible damage.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo Toxoplasma gondii (T. gondii), um protozoário[1,3]. Estudos feitos no Brasil mostram que a prevalência de toxoplasmose na população encontra-se em torno de 40 e 80%[4]. Mesmo com esses valores elevados, as gestantes são os maiores alvos de preocupação, em decorrência da possibilidade de infecção congênita, que pode ser grave e letal[4]. Está inclusa no grupo de infecções congênitas TORCHS (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples e Sífilis)[11].

Apesar da distribuição mundial, é maior a prevalência da toxoplasmose em países de clima tropical; além disso, a taxa de infecção é inversamente proporcional ao nível socioeconômico, qualidade da água e condições higiênico-sanitárias[1,2]. Acredita-se que aproximadamente 25% a 30% da população mundial já teve contato com o protozoário e, no Brasil, estudos em gestantes mostram prevalência de infecção crônica de 42% a 90%[1,2,7].

A partir do momento em que se confirma a gestação, é imprescindível a realização de rastreio sorológico para buscar a presença de anticorpos para

enfermidades que podem acometer o feto, inclusive a toxoplasmose[2]. A transmissão vertical do T. gondii pode ocasionar consequências irreversíveis[2]. Logo, em casos de contaminação, é importante determinar quando ocorreu a infecção por meio de testes sorológicos[2]. A infecção fetal ocorre principalmente em casos de infecção primária durante a gestação ou em pacientes imunodeprimidas com reativação infecciosa[1]. O risco de infecção aguda com repercussões para o feto é maior em mulheres sem exposição prévia à gestação, justificando o rastreio sorológico rotineiro dessas pacientes[1]. No primeiro trimestre, o risco de transmissão é de 6%; já no terceiro trimestre é de 60% a 81%[1,5,7]. A taxa de infecção fetal quando não tratada durante a gestação é de 20% a 50%[1].

No Brasil, as infecções que ocorrem durante a gestação são frequentes, principalmente em populações com condições de vida sanitárias insatisfatórias; logo, medidas precisam ser implantadas na saúde pública, tais como a promoção do acesso à triagem pré-natal e ao diagnóstico precoce[2]. Um pré-natal adequado visa um desenvolvimento saudável sem afetar a saúde materna e fetal[2]. O diagnóstico apropriado permite o tratamento adequado da gestante, reduzindo a ocorrência das sequelas da toxoplasmose no feto[2-4].

A adoção de medidas preventivas se torna muito importante, uma vez que não existe vacina[12]. A prevenção primária visa evitar a soroconversão, através de programas de educação em saúde[12]. A prevenção secundária se trata do rastreio por meio de sorologias para detecção da soro conversão, para que o tratamento seja precoce, diminuindo o risco de infecção fetal[11]. A prevenção terciária gira em torno do recém-nascido já infectado, através do tratamento e prevenção de infecções[12].

Exames laboratoriais em todas as gestantes logo após a primeira consulta de pré-natal são preconizados pelo Ministério da Saúde, sendo fundamentais para direcionar os profissionais de saúde no planejamento de uma assistência de qualidade[2,4]. Hemograma, grupo sanguíneo e fator Rh, glicemia em jejum, exame sumário de urinas e sorologias anti-HIV, para sífilis, hepatite B e toxoplasmose são os exames recomendados[2].

A infecção pelo Toxoplasma gondii na grávida pode causar danos fetais, tais como abortamento, crescimento intrauterino retardado, prematuridade, acometimento neurológico e oftálmico[3,7]. A prevalência da toxoplasmose congênita entre 0,6-1,3/1000 nascidos vivos em diferentes regiões do Brasil[2,7]. Estima-se que a taxa de transmissão

da toxoplasmose de mãe para feto varia entre 18,5 e 23%[5].

Aproximadamente 70-90% dos casos são assintomáticos[5]. Porém, se as crianças não forem diagnosticadas e tratadas precocemente, 85% poderão desenvolver infecções oculares durante a infância e adolescência e 40% apresentarão sequelas neurológicas posteriores[5]. Alterações neurológicas, alterações oftalmológicas e outros sintomas que incluem prematuridade, retardo do crescimento intra-uterino, anemia, trombocitopenia, aumento do volume abdominal, aumento dos gânglios, icterícia, surdez neurossensorial estão entre os principais achados da toxoplasmose congênita[5].

Programa de Triagem Pré-Natal busca diminuir a transmissão vertical, a partir da triagem de patologias como sífilis, HIV, Hepatites B e C, com sorologias realizadas no primeiro e terceiro trimestres[10]. O Ministério da Saúde do preconiza a triagem sorológica, com o intuito de identificar gestantes vulneráveis para acompanhamento durante a gravidez[9,10]. Os casos confirmados devem ser encaminhados ao pré-natal de alto risco, permitindo o parto de um recém-nascido saudável, sem danos para a saúde da mãe[9].

OBJETIVOS

Primário: Descrever o manejo diagnóstico e terapêutico da toxoplasmose em gestantes.

Secundário: Buscar nas bases de dados a definição, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento, consequências da toxoplasmose, dando ênfase em gestantes e conceptos.

MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica acerca do rastreio e manejo da toxoplasmose na gestante e no concepto. Os artigos foram encontrados através de busca avançada em duas plataformas de dados.

Na EBSCO, os descritores utilizados oram gestação e toxoplasmose; foram encontrados 11 artigos, dos quais 4 foram selecionados por meio de leitura dos resumos. Na plataforma Scielo, foram buscados os descritores gestação e toxoplasmose, encontrando 37 artigos. Através do filtro português, esse número reduziu para 24, onde 8 artigos foram selecionados. Todos os artigos publicados há mais de 10 anos foram excluídos. Foi utilizado também o Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita, do Ministério da Saúde.

DESENVOLVIMENTO

O Toxoplasma gondii é um protozoário parasita intracelular obrigatório, com ciclo de vida dependente de gatos domésticos e silvestres, únicos hospedeiros que eliminam os oocistos nas fezes[1,2,9,13]. Os oocistos são ingeridos por mamíferos e liberado na luz intestinal[1,2,13]. As principais formas de contaminação são: “oral” e “congênita”[9]. Pode ser transmitido por inalação de aerossóis contaminados, inoculação acidental, transfusão sanguínea e transplante de órgãos, porém essas formas são menos comuns[5]. A transmissão oral ocorre por meio da ingestão de cistos em alimentos infectados crus ou mal-cozidos ou contaminados por fezes de gatos, transmissão vertical, transfusão sanguínea ou transplante de órgãos de pessoas infectadas[1,2]. Durante a gestação, o protozoário pode atravessar a barreira transplacentária e alcançar o feto, causando infecções congênitas com danos[2]. É provável que esses taquizoítos atravessem a barreira placentária durante a infecção primária, causando sequelas graves no feto[2].

Ainda são desconhecidos mecanismos que determinam o tropismo do protozoário T. gondii[8]. Estudos descrevem uma predileção do parasita pela mácula, pelo nervo óptico ou artérias ciliares posteriores[8]. A fisiopatologia da doença depende da ação direta do parasita no local da infecção devido a uma reação inflamatória e de questionável reação de hipersensibilidade do hospedeiro, o que tem relação direta com a carga parasitária e o tipo de cepa[8].

O rastreio da toxoplasmose deve ser feito dosando anticorpos imunoglobulina G (IgG) e (Imunoglobulina G) e imunoglobulina M (IgM) para toxoplasmose em todas as gestantes[1]. O ideal é a realização durante o primeiro trimestre de gestação e, em mulheres soronegativas, mensal ou trimestralmente[1,2,7]. O diagnóstico de toxoplasmose aguda na gestante é confirmado com a presença de: IgM para toxoplasmose positivo associado a IgG negativo (ou aumento de quatro vezes ou mais na IgG), quando deve-se iniciar tratamento com espiramicina e solicitar uma nova sorologia em três meses (na permanência de IgG negativo, suspende-se a medicação e realiza-se sorologias seriadas de 3/3 meses)[1,7]. A infecção subaguda ocorre quando IgG e IgM são positivas com teste de avidez para IgG baixo no primeiro trimestre[1]. A infecção crônica é confirmada com IgG positivo e IgM negativo[1,7]. O anticorpo IgM surge em torno da primeira ou segunda semana após a infecção, com o pico ocorrendo em aproximadamente seis a oito semanas, quando começa a cair, a partir daí[1]. Entretanto, pode continuar positiva quatro a seis meses após o início da infecção ou persistir em

títulos baixos por mais 12 meses (IgM residual)[1]. Por causa da alta incidência de testes com resultados falso-positivos, o exame deve ser repetido em nova amostra com intervalo de duas semanas. Apenas quando a soroconversão é detectada, é possível confirmar a infecção aguda apenas com a presença de IgM[1]. O anticorpo IgG surge cerca de duas a quatro semanas depois da infecção, com pico com 12 semanas a seis meses após a infecção aguda e permanece positiva permanentemente[1]. Quando IgG e IgM são detectados, deve-se realizar o teste de avidez da IgG para averiguar se existe necessidade de realização do tratamento. Avidez é baixa (< 30%) indica infecção recente (tendo ocorrido em menos de quatro meses) e deve ser tratada[1]. Avidez é alta (> 60%) confirma infecção antiga, sem risco de acometimento fetal, dispensando, portanto, tratamento[1]. Avidez entre 30% e 60% também é indicação de tratamento[1].

Em caso de infecção aguda da gestante ou em casos de exames sorológicos com alta suspeição de infecção adquirida durante a gestação, é necessária realização de amniocentese e reação em cadeia de polimerase (PCR) do líquido amniótico[7]. Esse exame tem boa acurácia e é o procedimento padrão-ouro para a investigação de infecção fetal[7]. A análise da PCR em possui uma sensibilidade de 92%[9]. Ultrassonografias morfológicas também devem ser realizadas ao longo da gestação, uma vez que podem revelar a presença de anormalidades fetais, como hidrocefalia, calcificação hepática e cerebral, esplenomegalia e ascite[1,7]. A análise da placenta auxilia no diagnóstico de toxoplasmose congênita quando há o isolamento do T. gondii ou na presença de alterações histopatológicas sugestivas de infecção[7].

Gestantes que têm resultado negativo para sorologias IgG e IgM são vulneráveis à infecção, devendo, assim, ser informadas sobre as formas de prevenir a primária da infecção, como higiene apropriada, manipulação e ingestão dos alimentos; evitando consumo de carnes cruas, malcozidas, ou mal-passadas, além do contato com solo e terra de jardins sem botas e luvas[1,4].

Na gestante, a infecção se dá por ingesta do parasita com invasão de células do trato digestivo ou o parasita é fagocitado por leucócitos, seguido de multiplicação intracelular, lise celular e disseminação hematogênica ou linfática[5]. Na infecção congênita pode haver acometimento da placenta e de órgãos como rins, músculos, pâncreas, pulmões, coração, ouvidos, testículos, ovários, olhos e sistema nervoso central[5].

Na grande parte dos casos, as gestantes (> 90%) têm infecção assintomática,

resolução espontânea do quadro[1,3]. Quando sintomática, a manifestação clínica mais comum assemelha-se a um quadro gripal, com febre, linfadenopatia e mal-estar[1]. O período de incubação é de aproximadamente cinco a dezoito dias após a exposição ao protozoário[1]. O quadro clássico de toxoplasmose congênita é caracterizado pela tétrade descrita por Sabin em 1942: coriorretinite, hidrocefalia ou microcefalia, calcificações cerebrais e alteração neurológica[1]. Abortamento, restrição de crescimento fetal, hidropsia, parto pré-termo, morte neonatal, alterações hematológicas e déficit de desenvolvimento neurocognitivo são outras possíveis complicações da toxoplasmose congênita[1]. Nesse sentido, a melhor forma de prevenção da toxoplasmose congênita é a adoção de medidas preventivas contra a doença[2]. Para tanto, é necessário orientar as gestantes para não consumirem água não filtrada e leite não pasteurizado, evitar o contato com gatos e usar luvas apropriadas ao lidar com substâncias potencialmente poluentes, como excrementos de gatos e solo[2]. Essas medidas são importantes e precisam ser constantemente enfatizadas durante a gravidez, levando em consideração hábitos e culturas[2]. As taxas de transmissão vertical dependem da idade gestacional no momento da transmissão materna[2,5]. Se a infecção ocorrer até a 13ª semana de gravidez, a taxa é de 6%, porém este índice se eleva para 40% e 72% nas 25 e 36 semanas de gestação, respectivamente[2,5].

O tratamento adequado para toxoplasmose reduz o risco da forma sintomática congênita e o surgimento de lesões graves na criança[1]. Os medicamentos de escolha para esse tratamento são os inibidores do ácido fólico (inibidores da dihidrofolato redutase e sulfonamidas) e macrolídeos[1,2]. A pirimetamina é o inibidor da enzima dihidrofolato redutase (DHFR) mais ativo; contudo a administração de altas doses no início da gestação podem ser teratogênica, o que contraindica seu uso no primeiro trimestre de gestação[1]. A suladiazina é a sulfanamida mais utilizada[1]. As duas atravessam a barreira placentária e quando administradas combinadas podem apresentar melhores resultados, pois são capazes de inibir a síntese de ácido fólico do parasito, e por sua vez, a do hospedeiro, sendo, assim, indicada a administração de ácido folínico sintético[1].

O esquema terapêutico depende da presença ou não de infecção fetal:

- PCR do líquido amniótico negativo: deve-se usar espiramicina 1 g (3.000.000 UI ou 3,0 MUI) VO de oito em oito horas até o fim da gravidez. Acredita-se que a espiramicina não trata o concepto, uma vez que não atravessa a barreira

placentária, mas previne a transmissão placentária em até 60% das vezes[2]. Os efeitos adversos mais comuns desse medicamento são sintomas gastrintestinais, diarreia, tonteira e anorexia;

- PCR do líquido amniótico positivo: deve-se usar espiramicina conforme descrito acima, até o diagnóstico de infecção fetal[2]. Após o diagnóstico, substituir a espiramicina pela combinação de sulfadiazina 1 g VO de seis em seis horas e pirimetamina 25 mg VO uma vez ao dia[2]. Esse esquema deve ser acompanhado do ácido folínico 15 mg VO em dias alternados, para prevenir as alterações hematológicas que podem ser causados pela pirimetamina[2]. Na 36ª semana, deve-se suspender e a paciente voltará a usar espiramicina.

Os efeitos adversos mais comumente associados ao uso de sulfadiazina são alergia, rash, anemia, intolerância gastrintestinal e hepatotoxicidade[2]. O uso de pirimetamina está relacionado à anemia, leucopenia, plaquetopenia, teratogênese e intolerância gastrintestinal[2]. Sendo assim, as gestantes devem ser submetidas hemograma e contagem de plaquetas a cada dez dias durante o uso desses fármacos[1,2].

O diagnóstico de toxoplasmose congênita no período neonatal pode ser difícil[7]. Sendo assim, é imprescindível a realização um seguimento sorológico e clínico para afastar ou confirmar a infecção[7]. O anticorpo IgG detectável no recém-nato pode refletir infecção materna devido à transferência passiva de anticorpos[7]. Por este motivo, os testes para detectar IgA e IgM são utilizados rotineiramente para o diagnóstico de infecção na criança[7]. O tratamento da criança com infecção congênita conirmada com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico, durante um ano, tem eficácia comprovada quanto à redução de sequelas neurológicas e oftálmica na infância[7]. Estudos mostraram até 85% dos recém-nascidos infectados, com doença subclínica, desenvolvem retinocoroidite durante a infância e adolescência[8]. O Toxoplasma gondii tem sido associado à lesão das vias auditivas, com de depósitos de cálcio no ligamento espiral e cóclea[1]. Em aproximadamente 20% dos casos de toxoplasmose congênita, déficit auditivo tem sido relatado, principalmente nas crianças não-tratadas ou tratadas por um tempo curto[1]. A intervenção apropriada contra a infecção aguda pelo protozoário está no enfoque profilático e que este evita aproximadamente 60% da priminfecção materna e o risco de doença aguda em seus conceptos[8].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção pela toxoplasmose durante a gestação relaciona-se à prevalência

atual na sociedade, falta de informações sobre as medidas profiláticas e agravos da doença, respostas imunológicas ao T. gondii e também do não acompanhamento no pré-natal. As consequências da toxoplasmose congênita podem ser evitadas pela prevenção primária, pelo rastreio pré-natal e pela triagem neonatal. Dessa maneira, nota-se que é importante que a sorologia para T. gondii seja requisitada no primeiro trimestre gestacional, pois a toxoplasmose congênita não tratada frequentemente gera sequelas tardias e danos irreversíveis.

A toxoplasmose é uma enfermidade relevante para a saúde pública, principalmente quando diagnosticada no período gestacional, uma vez que possui alto de transmissão para o feto. Os danos aos recém-natos podem ser evitados por meio de informações às gestantes, diagnóstico precoce da doença e tratamento apropriado para grávidas infectadas pelo protozoário.

REFERÊNCIAS

1.Bártholo B, Monteiro D, Trajano A, Jesús N ET al. Toxoplasmose na gestação. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) [Internet]. 2015 Apr [cited 2020 Sep 9];14(2):65–70. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN =112187412&lang=pt-br&site=ehost-live

2.Belmiro G, Cechinel A, Pimenta W et al. Importância Do Diagnóstico Da Toxoplasmose No Pré-Natal: Uma Análise Sobre a Incidência Em Rondônia. Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2020 Sep 9];30(3):80–8. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=143500790&lang=pt-br&site=ehost-live

3.Capobiango D, Breganó M, Mori F, Navarro T, Campos J, Tatakihara T et al . Toxoplasmose adquirida na gestação e toxoplasmose congênita: uma abordagem prática na notificação da doença. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2016 Mar [citado 2020 Set 09];25(1):187-194. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000100187&lng=pt. https://doi.org/10.5123/s1679-49742016000100020.

4. Margonato B, Silva A, Soares D, Amaral D, Petris José et al. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. Rev. Bras. Saude Mater. Infant. [Internet]. 2007 Dec [cited 2020 Sep 09] ; 7(4): 381-386. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292007000400005&lng=en. https://doi.org/10.1590/S1519-38292007000400005.

5.Leite C, Lagreca L, Jesus N, Corvaro C, Ferrarini M, Monteiro A et al . Alterações auditivas em crianças expostas à toxoplasmose durante a gestação. Rev. CEFAC [Internet]. 2017 June [cited 2020 Sep 09];19(3):330-339. Available from: http://www.scielo.br/ scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462017000300330&lng=en. https://doi.org/10.1590/1982-0216201719313516.

6. Lopes M, Mitsuka R, Capobiango J, Inoue I, Reiche E, Morimoto H et al . Programas

de controle da toxoplasmose congênita. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Sep 09] ; 57(5): 594-599. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000500021&lng=en. https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000500021.

7. Pessanha T, Carvalho M, Pone M, Gomes J et al. Abordagem diagnóstica e terapêutica da toxoplasmose em gestantes e as repercussões no recém-nascido. Rev. paul. pediatr. [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Sep 09] ; 29(3): 341-347. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822011000300006&lng=en. https://doi.org/10.1590/S0103-05822011000300006.

8. Soares J, Násser L, Carvalho S, Caldeira A et al. Achados oculares em crianças com toxoplasmose congênita. Arq. Bras. Oftalmol. [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Sep 09] ; 74(4): 255-257. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492011000400005&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492011000400005.

9. Brasília. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018

10. Pedro S, Silva C, Rebouças M, Costa M et al. Triagem pré-natal de infecções nas macrorregiões sul e sudoeste do estado da Bahia, Brasil: detectadas em papel de filtro. Rev. Bras. Saude Mater. Infant. [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Sep 12]; 19(3): 681-690. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292019000300681 &lng=en. Epub Sep 16, 2019. https://doi.org/10.1590/1806-93042019000300011.

11. Fontes A, Carvalho S, Andrade G, Carellos E, Romanelli R, Resende L et al. Study of brainstem auditory evoked potentials in early diagnosis of congenital toxoplasmosis,. Braz. j. otorhinolaryngol. [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Sep 12] ; 85(4): 447-455. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942019000400447 &lng=en. Epub Aug 29, 2019. http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.03.012.

12. Moura F, Goulart, Moura A, Souza T, Fonseca A, Amendoeira M et al. Fatores associados ao conhecimento sobre a toxoplasmose entre gestantes atendidas na rede pública de saúde do município de Niterói, Rio de Janeiro, 2013-2015. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Sep 12] ; 25(3): 655-661. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000300655&lng=en. https://doi.org/10.5123/s1679-49742016000300022.

13. Capobiango J et al. Toxoplasmose adquirida na gestação e toxoplasmose congênita: uma abordagem prática na notificação da doença. Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. 2016, v. 25, n. 1 [Acessado 12 Setembro 2020], pp. 187-194. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000100020>.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

TROMBOEMBOLISMO VENOSO E PREVENÇÃO NA TERAPIA INTENSIVA

VENOUS THROMBOEMBOLISM AND PREVENTION IN INTENSIVE THERAPY

Walter M. da Silva[1]; Guilherme A. de B. C. de Alencar[2]

Descritores: "Unidade de terapia intensiva", "tromboembolia venosa" e "prevenção"
Keywords: "Intensive care unit", "venous thromboembolism", "prevention"

RESUMO

Introdução: O tromboembolismo venoso (TEV) é uma complicação frequente, levando a impactos negativos nos desfechos de pacientes no ambiente de unidade de terapia intensiva (UTI), sendo sua prevenção essencial, pelo caráter de reversibilidade desses desfechos. **Objetivo:** Expor as evidências científicas acerca do tema em questão, no que tange sua prevenção. **Métodos:** Revisão de literatura, por busca de artigos no Medline, selecionando artigos realizados em humanos. Foram adicionados os filtros "Ensaios clínicos controlados e randomizados", "Ensaios Clinicos", "Metanálises" e "Revisões Sistemáticas", encontrando 21 artigos. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão e análise dos títulos e resumos, 18 foram elegidos para esta revisão. **Resultados:** Dois ensaios clínicos estudaram o perfil das heparinas de baixo peso molecular (HBPM), um artigo realizou comparação entre a HBPM e heparina não fracionada (HNF) e três abordaram profilaxia utilizando HNF, todos obtiveram bons resultados com ambas terapêuticas. Entretanto, um deles revelou a utilização de doses subterapêuticas de HNF. Além da profilaxia farmacológica, a profilaxia mecânica mostra-se fundamental e eficaz, sobretudo naqueles que possuem contraindicação à própria profilaxia farmacológica. Essa profilaxia inclui deambulação precoce, compressão graduada por meias e dispositivos de compressão pneumática intermitente. **Conclusões:** Os pacientes devem ser submetidos a escores de risco para emprego de profilaxia correspondente ao seu nível de risco, sendo elas mecânicas, farmacológicas ou mistas. A profilaxia para TEV deve ser um padrão de atendimento e sua omissão está associada a resultados negativos. HNF e HBPM diminuem significativamente as taxas de TEV e estudos revelaram fatores de superioridade da HPBM.

[1] Acadêmica do Curso de graduação em medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. tccmed@unifeso.edu.br

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication, leading to negative impacts on the outcomes of patients in the intensive care unit (ICU) environment and its prevention is essential, due to the reversibility of these outcomes. **Objective:** To expose the scientific evidence on the subject in question, about its prevention. **Methods:** Literature review, searching for articles on Medline, selecting articles made in humans. The filters "Controlled and randomized clinical trials", "Clinical trials", "Meta-analyzes" and "Systematic reviews" were added, finding 21 articles. After applying the inclusion and exclusion criteria and analyzing the titles and abstracts, 18 were elected for this review. **Results:** Two clinical trials studied the profile of low molecular weight heparins (LMWH), one article carried out a comparison between LMWH and unfractionated heparin (UFH) and three addressed prophylaxis using UFH, all obtained good results with both therapies. However, one of them revealed the use of subtherapeutic doses of UFH. In addition to pharmacological prophylaxis, mechanical prophylaxis proves to be fundamental and effective, especially in those who have their own pharmacological prophylaxis contraindicated. This prophylaxis includes early ambulation, graduated compression by socks and intermittent pneumatic compression devices. **Conclusions:** Patients should be submitted to risk scores for the use of prophylaxis corresponding to their risk level, whether mechanical, pharmacological or mixed. VTE prophylaxis should be a standard of care and its omission is associated with negative results. UFH and LMWH significantly decrease the rates of VTE and studies have revealed factors of superiority of HPBM

INTRODUÇÃO

Pacientes em estado crítico apresentam alto risco de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), durante sua permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) devido à combinação de fatores gerais a fatores de risco específicos para TEV em UTI, incluindo condições médicas, cirúrgicas pré-mórbidas, exames e tratamentos invasivos, imobilidade prolongada (sedação ou paralisia), lesão vascular por cateter venoso central e quadros como insuficiência renal aguda e crônica.[1, 2, 3] Além disso, enfermidades graves ativam a cascata de coagulação, que podem mediar o aumento da probabilidade de TEV.[1]

Assim, mesmo quando a profilaxia antitrombótica adequada é usada, a trombose

venosa profunda (TVP) pode ocorrer em até 10% dos pacientes. O TEV em pacientes criticamente enfermos pode estar associado a morbidade significativa, incluindo necessidade prolongada de internação em UTI e hospital e, potencialmente, aumento da mortalidade.[1] Sem a realização de profilaxia, a incidência de TVP varia de 13 a 30% e quanto a ocorrência de TEV, existe uma variação geográfica da frequência do evento. Relatórios de estudos da Ásia afirmam uma prevalência em pacientes clinico-cirúrgicos variando entre 6,6% a 10,5%, números que são um pouco menores do que o relatado na Europa Ocidental e América do Norte. [4] Entre pacientes que morrem durante a internação na UTI, a EP é descrita em 0 a 13% como causa da morte, sendo a suspeita clínica presente em apenas 30% desses pacientes, demonstrando alto índice de subdiagnóstico.[5]

O tromboembolismo venoso é uma complicação frequente na doença crítica, mas muitas vezes se apresenta de forma silenciosa, levando a um impacto negativo nos desfechos clínicos dos pacientes.[5] O diagnóstico se torna problemático, uma vez que os sinais e sintomas que indicam o evento podem estar ausentes ou mascarados, como nos casos de pacientes intubados e sedados que não conseguem se comunicar.[6] Dessa forma a prevenção do TEV é um componente essencial do cuidado ao paciente em ambiente de unidade de terapia intensiva (UTI), sendo primordial conseguir identificar os fatores de risco no perfil de cada paciente internado e adotar um protocolo coerente com cada paciente, a fim de evitar desfechos que são muitas vezes mutáveis e aumentar os índices de sucesso terapêutico nesse ambiente.[5]

OBJETIVO PRIMÁRIO

Expor as evidências científicas acerca do tema em questão, no que tange sua prevenção.

Objetivo Secundário

Comparar o uso entre heparina de baixo peso molecular e heparina não fracionada na profilaxia de TEV em Unidade de Terapia Intensiva.

MÉTODOS

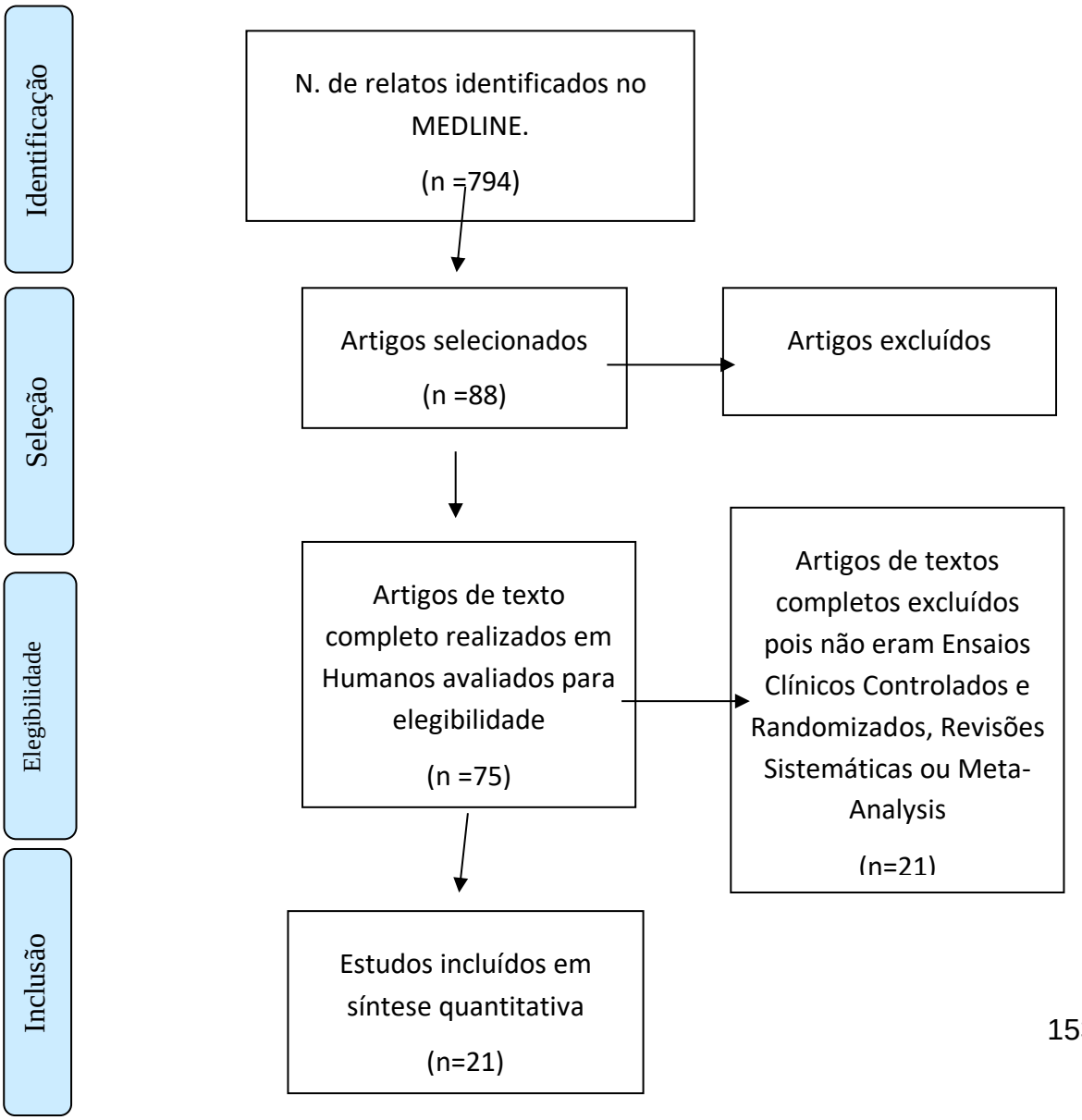
Foi feita uma consulta ao DeCS para buscar os descritores em saúde e a fim de encontrar suas possíveis variáveis. O MeSH também foi consultado para que a seguinte frase de pesquisa pudesse ser elaborada: (“Intensive Care Unit” OR ICU OR "critically ill patients") AND ("Thromboprophylaxis venous" OR “Venous Thromboembolism” OR

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

"deep vein thrombosis" OR VTE) AND (prevention OR control OR prophylaxis OR "preventive therapy" OR "preventive measures") empregada na base de dados indexadora PubMed. Na pesquisa inicial foram encontrados 794 artigos no PubMed, publicados desde o ano de 1981 até 2020.

A fim de conseguir uma melhor associação do tema à frase de pesquisa, o boleano [ti] foi empregado, reduzindo os resultados encontrados para 88 artigos. Em seguida os filtros "humans", "Randomized Controlled Trial", "Meta-analysis" e "Systematic Review" foram selecionados, restando apenas 21 artigos que se enquadravam no desenho de estudo adequado para seleção crítica qualitativa da revisão. Após a leitura dos seus resumos e exclusão dos resumos que não estavam em consonância com o objetivo dessa revisão, restaram 18 artigos, publicados a partir do ano de 2003, que foram incluídos no atual estudo. Para ilustração dos métodos o fluxograma foi utilizado, sendo possível consultá-lo na Figura 01.

Figura 01: Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



RESULTADOS

Foram analisados seis ensaios clínicos que estudaram a profilaxia de TEV em pacientes em estado crítico internados em UTI, sendo analisados 3.532 pacientes sob protocolos específicos de cada unidade intensivista. Dos seis ensaios analisados dois traziam estudos específicos sobre heparinas de baixo peso molecular (HBPM)[7,8], um dos artigos realizou um ensaio utilizando a comparação entre a HBPM e HNF[9] e três levantaram estudos sobre a profilaxia utilizando heparinas não fracionadas (HNF)[10, 12].

Um ensaio prospectivo que incluiu 34 pacientes internados em UTI exclusiva de trauma, que possuía intuito de pesquisar a dose profilática de enoxaparina (heparina de baixo peso molecular) foi analisado. Todos os pacientes receberam 30 mg de enoxaparina subcutânea duas vezes ao dia para profilaxia de tromboembolismo venoso. Os níveis mínimos de antiXa foram obtidos e qualquer nível inferior a 0,1 UI / mL foi considerado subterapêutico e a dosagem final foi registrada. Índice de massa corporal (IMC), espessura da parede abdominal e balanço hídrico foram coletados. Dos 34 pacientes incluídos no estudo, 14 (50%) tinham um IMC> 30. 65% dos pacientes obesos eram inicialmente não terapêuticos, em comparação com 53% dos não obesos. No entanto, o IMC elevado e a espessura da parede abdominal se correlacionou com um aumento da dose final necessária para atingir um anti-Xa ≥ 0,1 quando não inicialmente terapêutico, enquanto o balanço hídrico não demonstrou correlação. A dosagem subcutânea de enoxaparina de 30 mg duas vezes ao dia foi considerada não suficiente para a maioria dos pacientes adultos com trauma na unidade de terapia intensiva, independentemente do IMC. Dessa forma, os pacientes podem necessitar de uma dose maior para obter a anticoagulação necessária.[7]

Outro ensaio clínico estudado que tinha o objetivo de avaliar se a profilaxia de TVP com dalteparina (HBPM) conferia efeito anticoagulante excessivo em pacientes criticamente enfermos com insuficiência renal grave (IRG) foi conduzido, sendo 138 pacientes incluídos. Desses pacientes 36 foram admitidos na UTI por terem realizado cirurgia com necessidade de pós operatório em unidade, todos pacientes permaneceram mais de 72 horas internados. Não foram incluídos no estudo pacientes internados por mais de duas semanas ou que realizaram cirurgias ortopédicas, cardíacas e neurológicas em menos de 3 meses da data de internação. Foi realizada profilaxia de TVP com dalteparina de sódio, 5.000 UI uma vez ao dia nos pacientes enfermos com depuração de creatinina inferior a 30 mL / min. A bioacumulação foi definida por um nível

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

mínimo de anti-Xa superior a 0,40 UI / mL, medindo duas vezes por semana. As propriedades farmacodinâmicas da dalteparina foram avaliadas por níveis seriados de anti-Xa medidos nos dias 3, 10 e 17. Nenhum paciente teve bioacumulação. Com base em medições em série, os níveis máximos de anti-Xa foram de 0,29 a 0,34 IU / mL e os níveis mínimos foram inferiores a 0,06 IU / mL. Trombose venosa profunda ocorreu em 7 de 138; sangramento ocorreu em 10 pacientes. [8]

Em um ensaio clínico analisado foi comparado a eficácia e segurança entre a heparina não fracionada (HNF) em baixas doses e heparina de baixo peso molecular como terapias profiláticas para TEV em pacientes cirúrgicos criticamente enfermos submetidos a cirurgias de grande porte. Nesse estudo 178 pacientes foram alocados em dois grupos: grupo A recebeu 5000 UI de HNF (heparin) duas vezes por dia via subcutânea e no grupo B foi administrado HBPM (enoxapanina) uma vez por dia 40 mg e uma injeção placebo uma vez por dia. Os pacientes incluídos nesse estudo deveriam respeitar o critério de inclusão de apresentar falência de um ou mais órgãos necessitando de cuidado de suporte intensivo por pelo menos por 24 horas, sendo incluídos pacientes diagnosticados com malignidade, doença cardíaca e doença respiratória crônica. Nos resultados do estudo foi encontrado eficácia semelhante entre a HNF em comparação com a HBPM na profilaxia da TVP, não havendo diferença estatisticamente significativa na incidência de complicações maiores no grupo com heparin em comparação com o grupo tratado com HBPM. No entanto, complicações hemorrágicas menores, como hematoma da ferida e sangramento no local da cirurgia, foram significativamente mais frequentes no grupo A em comparação com o grupo B. Tanto HNF 5000 unidades por via subcutânea duas vezes ao dia quanto HBPM 40 mg uma vez ao dia fornecem profilaxia altamente eficaz e bem tolerada para pacientes cirúrgicos em estado crítico. [9]

Em dissonância com os resultados encontrados no estudo anterior em relação a eficácia da heparina não fracionada profilática para profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) foi encontrado um estudo randomizado simples-cego sendo incluídos 50 pacientes admitidos na UTI cirúrgica diretamente após uma cirurgia abdominal de grande porte que foram randomizados para dois regimes de profilaxia para TEV: heparina não fracionada padrão de tratamento, 5.000 unidades por via subcutânea três vezes ao dia (SCH) versus heparina não fracionada por infusão intravenosa, titulada para um tempo de tromboplastina parcial ativada de 40-45s (IVH). Amostras de sangue foram coletadas antes da incisão cirúrgica no dia 0 e diariamente durante 5 dias após a cirurgia. As

amostras foram analisadas quanto à inibição do fator Xa e parâmetros de coagulação viscoelástica do sangue total. Os pacientes no grupo SCH não apresentaram pico detectável de atividade anti-fator Xa por 5 dias após a cirurgia, enquanto os pacientes no grupo IVH apresentaram níveis estatisticamente elevados em comparação com o grupo SQH nos dias 3-5. Tais resultados mostraram níveis subterapêuticos de inibição do fator Xa no tratamento subcutâneo padrão.[10]

Ainda estudando a ação da HNF um estudo comparou a atividade anti-Xa em pacientes criticamente enfermos associando o peso à eficácia ou não dos fármacos. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o peso individual <100 kg vs ≥100 kg e possuíam como razão de admissão na UTI cirurgia oncológica ou insuficiência respiratória ou sepse ou cirurgias gerais ou doença cardíaca prévia. No grupo de pacientes que pesavam mais ou 100 kg, 31 pacientes foram inscritos e no grupo de pacientes que tinham até 100kg 44 pacientes estavam inscritos. Todos os pacientes receberam prescrição de 7500UI ou de 5000 UI a cada oito horas. No Grupo de pacientes com ≥100 kg havia apenas prescrições de 7500 UI. O estudo possuía como meta de atividade anti-Xa pico de 0,1-0,3 unidades/mL. No grupo < 100 kg, o Tempo de tromboplastina parcial ativa foi significativamente maior, entretanto não houve diferença significativa na porcentagem de pacientes com pico de atividade anti-Xa dentro do intervalo da meta entre pacientes <100 kg e ≥ 100 kg.[11]

Outro estudo que visou analisar a eficácia da HNF na profilaxia de TEV em pacientes obesos em UTI mostrou uma associação linear indicando que à medida que o IMC aumentou, também aumentou a taxa de incidência de TEV. Dos pacientes identificados, 243 foram divididos para o grupo de IMC ≥ 40 kg / m^2 e 2.813 pacientes para o grupo de IMC <40 kg / m^2. Os pacientes internados na UTI selecionados para o estudo receberam HNF 5000 unidades por via subcutânea duas vezes ao dia ou 5000 unidades três vezes ao dia para profilaxia de TEV, sendo considerada a dose média diária 111 e 184 unidades/ kg/ dias no IMC ≥ 40 kg / m^2 e IMC <40 kg / m^2 respectivamente. O estudo não mostrou diferença significativa na incidência de ocorrência de TEV.[12]

DISCUSSÃO

As taxas de TEV em pacientes criticamente doentes sem rotina de tromboprofilaxia são significantes. Estudos que buscam compreender o risco de TEV nesses pacientes indicam uma média de 13% de ocorrência de embolia pulmonar, sendo

a EP causa ou contribuinte da morte em média de 3% desses casos, sendo a suspeita clínica não levantada na maioria desses casos. [5, 13] Além da EP, a TVP também tem frequência significativa em pacientes criticamente enfermos. Um estudo realizado em 100 pacientes com exame de ultrassonografia doppler de perna sendo feito, detectou TVP em 32% dos pacientes que não receberam profilaxia e ainda detectou TVP em 40% dos pacientes que receberam pequenas doses de HBPM e em 33% dos pacientes que receberam profilaxia mecânica. A triagem de pacientes assintomáticos detecta alta prevalência de TVP na UTI em pacientes que não receberam, e até mesmo dentro dos pacientes que recebem profilaxia, e as consequências clínicas da TVP assintomática eleva o risco de EP subsequente, podendo contribuir para resultados catastróficos.[13] Dada a alta prevalência de TEV e o potencial de morbidade e mortalidade dos episódios de EP, constata-se que a profilaxia em UTI é uma estratégia de prevenção com comprovados benefícios e amplamente disponível.[14]

Um aspecto importante que deve ser ressaltado, podendo levar a maior prevenção de episódios por implementação de protocolos diagnósticos ou rastreio específicos, é conhecer os principais fatores de risco para TEV em pacientes criticamente enfermos que incluem o aumento da idade (superior a 40 anos), condições médicas sérias como sepse, insuficiência renal, respiratória ou cardíaca, a presença de cateteres venosos centrais, ventilação mecânica, imobilização prolongada, coma induzido, cirurgias ou traumas recentes, doenças com malignidade e distúrbios de coagulação.[16] Em um dos ensaios clínicos, 6 de 7 casos de TVP ocorreram em associação com um cateter venoso central, o que sugere a necessidade de monitoramento clínico cuidadoso e, possivelmente, triagem para TVP em tais pacientes.[8] Quase 75% dos casos de TVP em extremidade superior são relacionadas a lesões vasculares diretas devido cateteres, cateteres de hemodiálise, marca-passos ou câncer e os outros 25% restantes são relacionados a predisposições anatômicas, posições ou estados hiper coaguláveis.[15]

Uma ferramenta, originalmente desenvolvida para aplicação em pacientes cirúrgicos, que tem sido utilizada em muitos países para realizar avaliação de risco de TEV em pacientes hospitalizados é o escore de Caprini. O escore de Caprini analisa 20 variáveis e propõe categorizar o risco de cada paciente avaliado. Os fatores de risco dos pacientes são classificados em quatro categorias: “risco muito baixo” (0 pontos), “risco baixo” (1–2 pontos), “risco moderado” (3–4 pontos) e “risco alto” (≥5 pontos) e a partir

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

dessa nota pode ser possível identificar o tipo de profilaxia que é necessária ser aplicada em cada indivíduo, podendo ser atribuídas profilaxias mecânicas, farmacológicas ou ambas de acordo com o perfil de risco de cada paciente.[16]

Tabela 1 Pontuação de Caprini.

1 ponto	2 pontos	3 pontos	5 pontos
Idade 41-60 anos	Idade 61-74 anos	Idade ≥ 75 anos	AVC (<1 mês)
Pequena cirurgia	Cirurgia artroscópica	História anterior de TVP	Substituição eletiva da articulação
IMC> 25 kg / m 2	Cirurgia principal (> 45 min)	História familiar de TVP	Fratura pélvica, de quadril ou perna
Edema de membro inferior	Cirurgia laparoscópica (> 45 min)	Fator V Leyden	Lesão da medula espinhal (<1 mês)
Varizes	Câncer	Mutação do fator II	
Gravidez ou pós-parto	Repouso prolongado na cama (> 72 h)	Circulante tipo lúpus anticoagulante	
Espontâneo inexplicável aborto espontâneo	Molde de gesso	Anticorpo anticardiolipina	
Contraceptivo oral	Linha venosa central	Hiperhomocisteinemia	
Sepse (<1 mês)		Induzido por heparina trombocitopenia	
Doença respiratória aguda (<1 mês)		Congênito ou adquirido trombofilia	
Insuficiência respiratória crônica			
Infarto do miocárdio			
Insuficiência cardíaca (<1 mês)			
Doença inflamatória intestinal			
Condição médica aguda			

Pontuação total: 0—1, baixo risco; 2, moderado; 3—4, alto; 5, muito alto.

O diagnóstico de TEV e EP pode ser difícil de ser confirmado no paciente em UTI por vários motivos. O paciente criticamente doente não consegue reclamar dos habituais sintomas de EP (dispneia, dor no peito ou tosse) e os achados no exame físico são limitados, exceto para os pacientes com TVP em extremidades, em que dor, edema, calor e eritema do membro afetado podem estar evidentes.[13, 15] Os achados eletrocardiográficos que sugerem EP podem incluir bloqueio de ramo, inversão de onda T na derivações V_1 a V_4 e ainda existem aqueles pacientes que podem ter condições alternativas para explicar quadros de hipoxemia pulmonar, infiltrados, insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica, além de o estado do paciente poder impedi-lo de ser levado para realização de exames de imagem diagnósticos.[16]

A profilaxia mecânica tem papel importante e eficaz em pacientes que possuem contraindicação a profilaxia farmacológica. Essa profilaxia inclui deambulação precoce, compressão graduada por meias e dispositivos de compressão pneumática intermitente. O uso das meias de compressão ainda possui seu índice de eficácia um pouco impreciso

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

em pacientes de alto risco, mas em contrapartida os dispositivos de compressão pneumática possuem mais evidências a seu favor mostrando que as taxas de TEV no cenário de UTI quando comparado a pacientes que não usaram nenhum método de profilaxia mecânica são menores.[4]

A compressão pneumática intermitente simula ação do bombeamento ambulatorial normal da coxa e panturrilha através de um ciclo de inflação e deflação do balão para aumentar a taxa de fluxo de sangue venoso, auxiliando a eliminar a estase venosa e reproduzir os efeitos da bomba muscular natural. Esse dispositivo tem eficácia comprovada na redução de TEV e ainda ultrapassa a eficácia da compressão de meias elásticas, sendo uma ótima opção em pacientes de alto risco de sangramento pós-operatorio, em pacientes com AVC e obesos, devendo ter sua aplicação em pacientes com ou sem associação medicamentosa e de acordo com a classificação de risco de TEV.[17]

Além disso, o processo de fornecer profilaxia de trombose adequada é uma questão complexa, porque muitas vezes a administração de heparina pode acarretar o risco de efeitos adversos. Embora eventos hemorrágicos sejam mais relacionados ao uso desses fármacos a trombocitopenia induzida por heparina (TIH), também, é uma potencial complicação. TIH é um distúrbio paradoxal do uso das heparinas que leva a um estado pró-trombótico, sendo definida como uma redução relativa do número de plaquetas, podendo ocorrer de cinco a 14 dias após o início do uso das drogas, sendo caracterizada por um evento imunomediado. Dessa forma também é relatado que pessoas reexpostas, depois de um tratamento recente com a heparina, podem desenvolver a TIH dentro de 24 horas após a administração. O TIH ocorre pela liberação do fator plaquetário 4 (PF4), liberado pelas plaquetas ativas, que sofre uma alteração conformacional que se liga a heparina moldando um complexo imunogênico PF4/heparina e posteriormente anticorpos IgG. Esse imunocomplexo promove agregação plaquetária e consequente consumo de plaquetas intravascular. Os anticorpos também ativam monócitos e fatores endoteliais que elevam a geração de trombina levando ao estado pró-coagulante, podendo gerar efeitos contrários ao intuito farmacológico.[18]

Devido aos grandes efeitos adversos que qualquer fármaco pode acarretar, é primordial ressaltar a importância da mobilização precoce. A imobilização é descrita como um fator de risco importantes para TEV, repousos prolongados em leitos podem

gerar consequências como desmineralização, rigidez articular, distúrbios metabólicos, descompensação cardíaca, escaras, compressão nervosa periférica, portanto é essencial encorajar a deambulação precoce dos pacientes o mais rápido possível. A mobilização é componente essencial do cuidado ao paciente acamado, podendo ser considerado até mesmo fator prognóstico. É um cuidado que deve ser abordado por equipe multidisciplinar, envolvendo anestesiologista, cirurgião, fisioterapeuta e enfermagem, possuindo impacto não só na prevenção de eventos tromboembólicos como trazendo benefícios na retomada do trânsito intestinal em pacientes em pós operatório. A escolha da profilaxia de TEV deve ser avaliada com base no risco individual de cada paciente, mas em todos os casos a mobilização precoce deve ser enfatizada. [17]

As heparinas de baixo peso molecular têm várias vantagens sobre as heparinas não fracionadas, incluindo melhor biodisponibilidade, resposta à dose mais previsível e menor incidência de trombocitopenia induzida por heparina.[4, 15] No entanto, na UTI pacientes que são obesos mórbidos ou desenvolvem insuficiência renal, a HBPM pode ser imprevisível e pode levar a consequências adversas graves, como sangramento prolongado. Existe uma alta proporção de pacientes que têm função renal prejudicada podendo levar a limitação do uso da HBPM nesse grupo de pacientes.[4] Além disso, os pacientes da UTI geralmente apresentam edema significativo, que pode prejudicar a absorção quando administrados por via subcutânea. Assim, medidas como o monitoramento dos níveis de anti-Xa 4 horas após a injeção de HBPM deve ser considerada.[15]

Ademais, um dos ensaios clínicos analisados nessa revisão menciona dois fatores que afetariam diretamente a absorção de qualquer medicação administrada por via subcutânea, que são a disfunção do balanço hídrico nesses pacientes e a espessura da parede abdominal onde a medicação está sendo administrada. Tal estudo afirma que ambos fatores afetam diretamente a vascularização do tecido adiposo, que por sua vez pode diminuir a absorção de qualquer medicação administrada. Entretanto ao caracterizar a população estudada e associa-la aos resultados encontrados, surpreendentemente o estudo encontrou que apenas a associação da espessura da parede abdominal e o IMC são fatores que estariam levando a doses subterapeuticas da HBPM administradas pela via subcutânea.[7] Uma variedade de condições de UTI, incluindo sepse, múltiplas disfunções orgânicas, peso corporal elevado, edema periférico e necessidade de vasopressor, foram identificados também como fatores de risco para

anticoagulação subterapêutica com medicamento administrados pela via SC. Vasoconstrição periférica secundária a hipovolemia, hipotensão, hipotermia ou sepse podem contribuir para a diminuição da absorção de drogas subcutâneas, como no caso da heparina não fracionada.[10]

Além disso, três dos ensaios clínicos analisados também levaram em consideração o peso dos pacientes sob terapêutica a fim conhecer a relação de eficácia da profilaxia a esse fator. [7, 11,12] A chance de TEV aumentou em 1,026 para cada aumento de uma unidade no IMC. Além de um IMC ≥ 40 kg / m ^{2} ser associado a uma maior probabilidade de incidência de TEV em homens, mas não em mulheres, o que índica mais um fator a ser levado em consideração ao tentar prevenir eventos tromboembólicos nesse perfil de pacientes. [12]

Embora a HBPM e a HNF em baixas doses tenham eficácia semelhante em alguns grupos de pacientes como nos submetidos a maiorias das cirurgias gerais, a HPBM se mostra superior em outros grupos como nos casos de grandes traumas, cirurgias ortopédicas e acidente vascular cerebral isquêmico. Não há diferença significativa na ocorrência de sangramento entre essas opções, enquanto a HBPM está associada a 30 vezes menos risco de trombocitopenia induzida por heparina em comparação com a HNF. Como consequência não existe a necessidade de monitoramento de contagem de plaquetas de rotina nos pacientes que recebem de HBPM.[13] Ainda é preciso mencionar que a quantidade de vezes que a administração do fármaco pode ser feita é menor quando se trata das de baixo peso molecular, o que levaria a menor sobrecarrega das equipes de enfermagem das unidades hospitalares e maior aceitação dos pacientes.[9,13]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão ambos os regimes de profilaxia, tanto a adoção de utilização de HBPM quanto a utilização de HNF foram bem aceitas nos ensaios clínicos analisados. Apesar de haver doses consideradas subterapêuticas em dois estudos, as doses podem ser facilmente adequadas ao padrão desejado se for realizado a medição do fator de inibição do fator Xa, o que possibilitaria tanto a melhor qualidade da profilaxia realizada quanto a segurança contra efeitos adversos nos pacientes. Entretanto, além das possibilidades medicamentosas apresentadas nesse trabalho é imprescindível salientar a importância dos métodos mecânicos, sobretudo da mobilização precoce dos pacientes, uma vez que além de prevenir os eventos embólicos ela ainda traz benefícios em outros

aspectos para os pacientes.

A profilaxia para TEV deve ser um padrão de atendimento em pacientes criticamente enfermos, sendo a omissão da profilaxia associada a resultados negativos e mutáveis. HNF e HBPM diminuem significativamente as taxas de TEV. Alguns estudos ainda revelam fatores de superioridade da HPBM quanto a HNF, devendo ser analisado em cada UTI qual profilaxia se adequa mais a realidade existente no devido hospital. Avaliação do risco de sangramento para um paciente individual é crucial. Se o risco de sangramento for excessivo, a profilaxia mecânica deve ser a considerada no momento.

O estudo possui pontos fortes ao abranger um N grande de 3.532 pacientes e possibilitou a comparação de dois métodos farmacológicos quem envolveram HBPM e HNF na profilaxia de eventos troboembólicos em pacientes internados em UTIs, entretanto apesar de conseguir ampliar o perfil farmacológico profilático utilizado no ambiente intensivista, os estudos não utilizaram um valor padrão ao tentar identificar a faixa terapêutica de anti Xa a ser atingida, possuindo alguns trabalhos que adotavam um padrão terapêutica superior a outros. Entretanto os perfis de pacientes também não eram os mesmos, por exemplo ao tentar estudar a profilaxia em pacientes com insuficiência renal, entende-se que o intervalo a ser atingido não pode ser muito elevado, a fim de tentar evitar bioacumulação, o que poderia gerar consequências indesejadas nesses pacientes.

CONFLITO DE INTERESSE

Não houve conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Malato A, Dentali F, Siragusa S, et al.. The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. Blood Transfus. 2015;13(4):559-68.
2. Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. Crit Care. 2015; 18;19(1):287.
3. Li G, Cook DJ, Levine MA, et al. Competing Risk Analysis for Evaluation of Dalteparin Versus Unfractionated Heparin for Venous Thromboembolism in Medical-Surgical Critically Ill Patients. Medicine (Baltimore). 2015;94(36):e1479.
4. Boonyawat K, Crowther MA. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. Semin Thromb Hemost. 2015; 41(1):68-74.
5. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. Chest. 2003;124(6): 357-63S.
6. Muscedere JG, Heyland DK, Cook D. Venous thromboembolism in critical illness in a

community intensive care unit. J Crit Care. 2007; 22(4):285-9.
7. Rostas JW, Brevard SB, Ahmed N, et al. Dosing of Enoxaparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis Is Not Sufficient for Most Patients Within a Trauma Intensive Care Unit. Am Surg. 2015 ;81(9):889-92.
8. Douketis J, Cook D, Meade M, et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. Arch Intern Med. 2008. 8;168(16):1805-12.
9. De A, Roy P, Garg VK, et al. Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients undergoing major surgery. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010;21(1):57-61.
10. Cheng SS, Nordenholz K, Matero D, et al. Standard subcutaneous dosing of unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in surgical ICU patients leads to subtherapeutic factor Xa inhibition. Intensive Care Med. 2012 ;38(4):642-8.
11. Aggarwal MV, Jarrell AS, Gilmore VT, et al. Anti-Xa activity by weight in critically ill patients receiving unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis. J Crit Care. 2019; 52:180-185.
12. Lee YR, Blanco DD. Efficacy of standard dose unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in morbidly obese and non-morbidly obese critically Ill patients. J Thromb Thrombolysis. 2017; 44(3):386-391.
13. McLeod AG, Geerts W. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. Crit Care Clin. 2011; 27(4):765-80
14. Crowther MA, Cook DJ. Preventing venous thromboembolism in critically ill patients. Semin Thromb Hemost. 2008;34(5):469-74.
15. Pastores SM. Management of venous thromboembolism in the intensive care unit. J Crit Care. 2009; 24 (2):185-91.
16. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon. 2005; 51(2-3):70-8.
17. Talec P, Gaujoux S, Samama CM. Early ambulation and prevention of post-operative thrombo-embolic risk. J Visc Surg. 2016; 153(6):S11-S14.
18. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4(4):CD007557.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

IMPACTO DO PALHAÇO TERAPÊUTICO NO PACIENTE HOSPITALIZADO

IMPACT OF THE THERAPEUTIC CLOWN ON THE HOSPITALIZED PATIENT

João Alberto Anzolin Neto[1]; Claudia de Lima Ribeiro[2]

Descritores: Palhaço, sorriso, hospitalização.
Keywords: Clown, smile, hospitalization.

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, tem crescido o número de estudos sobre humor, que, por sua vez, tem sido considerado um moderador válido de situações estressantes ou dolorosas. Estudos mostram que os prejuízos da hospitalização em crianças podem ser significativos e persistentes, podendo provocar efeitos negativos no tratamento e, assim, ampliar o período de internação. Os palhaços que realizam esses trabalhos em hospitais concedem o presente do riso, amenizando as dores e auxiliando no processo de recuperação do paciente. Acredita-se que palhaços têm trabalhado em hospitais desde a época de Hipócrates, pois os médicos da época acreditavam que o humor trazia benefícios para a saúde. **Objetivo:** Avaliar as possíveis contribuições da intervenção do palhaço em parâmetros fisiológicos e na recuperação da criança. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa explicativa bibliográfica, onde pretende-se explicar os benefícios da intervenção do palhaço na diminuição da dor do paciente. **Desenvolvimento:** Nos últimos anos, a presença de palhaços em hospitais tem aumentado**.** AMA J Ethics dividiu o efeito do palhaço em quatro categorias: nível fisiológico (liberação de endorfinas que estimulam o sistema imunológico), nível emocional (iniciando sentimentos positivos), nível cognitivo (distração da própria situação) e nível social (estímulo social interação entre o palhaço do hospital e a criança). Estudos mostram que a maioria dos médicos teve experiências positivas com interações de palhaços de hospitais com pacientes**.** **Conclusão:** A revisão da literatura mostra como a intervenção do palhaço pode ser útil na redução do estresse e da ansiedade em pais de crianças hospitalizadas. Além disso, este trabalho pretende confirmar que os palhaços médicos podem trazer benefícios em crianças, pais e profissionais de saúde em ambiente hospitalar; além de terem valor em

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos;
[2] Professora de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

outros ambientes de atendimento, tais como centros de reabilitação, creches e escolas para crianças com deficiência mental.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, the number of studies on humor has grown, considering him as a valid moderator of stressful or painful situations. The impairment of hospitalization in children can be assessed and persistent, and can cause negative health effects. Clowns grant the gift of laughter, assisting in the healing process. Clowns are believed to have worked in hospitals since the time of Hippocrates, as doctors at the time believed that humor brought health benefits. **Objective:** Evaluate the possible changes induced by the clown's intervention in some of the child's physiological and pain parameters. **Methods:** Development: In the past 15 years, use of clowns in hospitals has increased. The clown's effect is divided into four categories: the physiological level (release of endorphins that stimulate the immune system), the emotional level (initiating positive feelings), the cognitive level (distraction from the situation itself) and the social level (social stimulus interaction between the hospital clown and the child). Studies show that most doctors have had positive experiences with hospital clown interactions with patients. **Conclusion:** The literature review presented here showed how the clown's intervention is useful in reducing stress and anxiety in parents of hospitalized children. In addition, this work confirmed that medical clowns can bring benefits to children, parents and health professionals in a hospital environment; in addition to having value in other care settings, such as rehabilitation centers, day care centers and schools for children with mental disabilities.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem crescido o número de estudos sobre humor, considerando-o como um moderador válido de situações estressantes ou dolorosas[1,2]. Alguns achados apoiam os benefícios do humor e do riso em áreas de reabilitação cardíaca, percepção da dor, limiares de desconforto, enfrentamento do estresse, modulação do hormônio do estresse e aumento do sistema imunológico em crianças e adultos[2]. Como conseqüência, atenção especial foi dada a métodos não farmacológicos usados para reduzir a ansiedade e o sofrimento da criança[1]. Essas técnicas são bastante diferentes, mas podem ser divididas em duas categorias principais: a primeira relacionada às trilhas de intervenção na criança e a segunda relacionada às trilhas de

intervenção nos pais[1]. Quanto ao primeiro, a literatura inclui estudos sobre a eficácia dos videogames, hipnose, baixa estimulação sensorial, musicoterapia e médicos-palhaços[1]. A partir disso, vêm surgindo iniciativas mais práticas voltadas para o uso do humor em suas diversas formas para estimular a vitalidade e a recuperação dos pacientes[2]. Há interesse cada vez maior pela presença de palhaços nas enfermarias dos hospitais e, em particular, nos departamentos de pediatria[2]. Além disso, estudos têm sido realizados para aumentar a compreensão do impacto das visitas de palhaços nas enfermarias[1].

Os prejuízos da hospitalização em crianças podem ser significativos e persistentes, podendo provocar efeitos negativos à saúde [1,3,4]. O envolvimento da família, o empoderamento das crianças e o reconhecimento dos desafios inerentes à internação hospitalar podem amenizar alguns desses impactos negativos[1]. Os palhaços médicos podem apoiar essas crianças, promover a recuperação e minimizar o estresse, sendo eficaz na redução do medo e da ansiedade no ambiente hospitalar[4]. Além disso, estudos mostram que a intervenção do palhaço é capaz de diminuir também a ansiedade dos pais[4].

A história do palhaço é longa e rica[5]. Os palhaços concedem o presente do riso, auxiliando no processo da cura[5]. Um sorriso pode representar uma recompensa social para o observador, estimulando o sistema de recompensa do cérebro através dos gânglios da base, córtex pré-frontal e, em menor grau, a amígdala[4]. As potentes propriedades de recompensa do sorriso promovem uma memória eficaz por meio da conectividade funcional entre o córtex orbitofrontal e o hipocampo, permitindo que os indivíduos lembrem os nomes dos rostos sorridentes mais rapidamente do que os rostos neutros[4].

Acredita-se que palhaços tenham trabalhado em hospitais desde a época de Hipócrates, pois os médicos da época acreditavam que o humor trazia benefícios para a saúde[5]. Em tempos mais recentes, os Irmãos Fratellini, um trio de palhaços, começaram a trabalhar em hospitais da França no início do século XIX; eles visitam crianças hospitalizadas esporadicamente para melhorar seu humor[5]. Nos dias de hoje, os palhaços estão mais presentes no ambiente médico e desempenham um importante papel no sistema de saúde[5]. Nos últimos anos, está sendo crescente o interesse na área de pesquisa sobre intervenção de palhaços em serviços de saúde[5]. Há, também, um número crescente de palhaços de hospitais que trabalham em ambientes pediátricos em todo o mundo[3].

Os médicos palhaços são artistas performáticos profissionais, com treinamento específico, que se vestem como médicos[4,6]. A implementação de técnicas como os médicos palhaços pode ter vários efeitos benéficos sobre o paciente[4]. Embora a pesquisa que documenta os benefícios do humor e do riso em populações clínicas ainda esteja em estágio preliminar e seja difícil determinar como eles podem se relacionar com qualquer processo específico da doença, o humor e o riso produziram efeitos benéficos, trabalhando em vários níveis diferentes: eles podem relaxar os músculos, melhorar a circulação, melhorar a produção de analgésicos naturais (betaendorfinas) e diminuir a produção de cortisol, fortalecendo o sistema imunológico[4].

A pesquisa no campo da palhaçada na área da saúde é muito recente: o primeiro artigo publicado avaliando a eficácia de uma intervenção de palhaço na diminuição da ansiedade pré-operatória das crianças data de 2005[5,7]. Desde então, tem havido um número crescente de estudos, e esses estudos sobre a eficácia dos médicos palhaços indicaram uma eficácia geral em vários campos[5,7]. Os palhaços dos hospitais modernos usam o humor para criar uma atmosfera pessoal e de confiança entre os funcionários do hospital e os pacientes na clínica[3].

Em 1986, teve início a presença de palhaços profissionais como membros das equipes de saúde do hospital, quando Michael Christensen, um palhaço profissional do Big Apple Circus em Nova York, fundou o Big Apple Circus Clown Care[5]. Esse programa visava preparar palhaços profissionais para visitar hospitais e ajudar no processo de cura por meio de habilidades de humor e palhaçada[5]. Esses personagens, chamados doutores palhaços, parodiam o trabalho dos médicos, para que parecessem menos assustadores para os pacientes jovens[5]. Muitas unidades de tratamento de palhaços (CCUs) foram criadas em breve nos Estados Unidos, e unidades análogas começaram a surgir simultaneamente na França, Alemanha, Grã-Bretanha, Itália, Espanha, Suíça, Áustria, Canadá, Austrália, Brasil e Israel[5].

Atualmente, tem crescido no mundo o número de palhaços de hospitais que trabalham em ambientes pediátricos em todo o mundo, visando diminuir o estresse, o medo, o desamparo e a tristeza do paciente hospitalizado[3,8]. O palhaço hospitalar é uma arte interdisciplinar que envolve enorme variedade de habilidades, como humor, drama, música e dança, e traz benefícios terapêuticos aos pacientes[9,10]. Estabelecido pela primeira vez nos Estados Unidos, em 1986, pelo palhaço Michael Christensen, o palhaço terapêutico se tornou uma prática popular em hospitais no mundo todo, principalmente

com crianças[11]. O principal objetivo é distrair os pacientes durante o período de hospitalização, causando emoções positivas e diminuindo as emoções negativas para contribuir com o processo de cura[11]. Para isso, usam brincadeiras suaves e humor para fornecer às crianças doentes um caminho diferente para a expressão emocional durante a hospitalização[11].

Famoso por sua observação de inúmeras espécies, Darwin descreveu o sorriso como um mecanismo facial comum para comunicar felicidade ou alegria[12,13]. Em 1980, John Ohala levantou a hipótese de que o sorriso nasceu de uma origem acústica, sugerindo que ele começou como um mecanismo para parecer mais infantil, convidando, assim, carinho, sentimentos dos pais e potenciais agressores agradáveis[12]. O riso desempenha um papel fundamental na vida social e afetiva[14]. Por um lado, emocional e risos involuntários têm sido associados a uma variedade de funções sociais que abrangem afeto, gozo e acordo; por outro lado, o riso voluntário e artificial medeia várias intenções comunicativas[14]. O sorriso é uma forma mais fraca de riso ou seu precursor, desprovido de vocalizações, mas compartilhando com o riso o envolvimento dos mesmos músculos faciais, redes corticais e, mais importante, funções sociais e afetivas[14].

Estudos mostram que a maioria dos médicos acredita que palhaços de hospital podem ter um impacto positivo sobre o paciente hospitalizado e sua saúde; por esse motivo, fez-se o interesse por esse trabalho, que tem por objetivo avaliar as possíveis alterações induzidas pela intervenção do palhaço em alguns parâmetros fisiológicos e de dor da criança.

OBJETIVOS

Avaliar as possíveis alterações induzidas pela intervenção do palhaço em alguns parâmetros fisiológicos dos pacientes hospitalizados.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada nas plataformas de dados EBSCO e Scielo, mediante por meio dos descritores “palhaço” e “hospital” e a utlização dos filtros " texto completo” e ano de publicação dos últimos 10 anos”. Foram selecionados Os 15 artigos que se mais se aproximaram do objetivo proposto. O levantamento bibliográfico teve um intervalo maior em função da dificuldade encontrada em artigos médicos relacionando a atuação dos “doutores palhaços” com o quadro clínico.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

DESENVOLVIMENTO

Os médicos palhaços têm o papel principal de trazer brincadeira, diversão e risos para crianças hospitalizadas; e em muitos hospitais infantis, visitas ao médico palhaço ou "rondas de palhaços" estão bem estabelecidas[1]. Nos últimos 15 anos, uso de palhaços em hospitais tem aumentado, parte disso se deve a vários estudos que avaliaram a eficácia dessa prática na melhoria da saúde psicológica e física de pacientes hospitalizados, principalmente os que tiveram que passar por procedimentos dolorosos[11,3,6]. Fatores como internação, distância da família, ambiente hostil e apreensão pelo procedimento clínico desconhecido geram estresse[9].

Alberto Dionigi et al., acredita que aproximadamente 60% das crianças que se submetem à cirurgia sentem ansiedade na área de espera e durante a indução da anestesia[11]. No período pré-operatório, podem surgir sintomas de ansiedade, tais como preocupação, medo, nervosismo e tensão[11]. A maior vulnerabilidade das crianças ao estresse da cirurgia se deve às características de desenvolvimento, como capacidade cognitiva limitada, falta de autocontrole, maior dependência de outras pessoas e medo da dor[11]. Além disso, a ansiedade pré-operatória das crianças pode ter consequências angustiantes e traumáticas para suas famílias[11]. Estudos mostram que o palhaço terapêutico pode diminuir a dor em crianças[11]. Uma pesquisa italiana (do jornal *State of the art and science,* de agosto de 2017) evidenciou que crianças hospitalizadas com doenças respiratórias que receberam a intervenção do palhaço tiveram menos dor e níveis mais baixos de estresse medidos pela pressão arterial diastólica, frequência respiratória e temperatura do que crianças que receberam apenas o tratamento padrão[11]. Nesse estudo italiano anteriormente citado, crianças portadoras de artrite idiopática juvenil foram submetidas a múltiplos tratamentos de injeção intra-articular de corticosteroide com um palhaço presente enquanto eram sedadas com óxido nitroso relataram níveis mais baixos de dor e estresse do que crianças em um estudo que receberam o mesmo tratamento sem um palhaço presente[11]. Logo, a presença do palhaço, parece ser útil no suporte emocional durante procedimentos médicos dolorosos, diminuindo os efeitos iatrogênicos de dor e angústia resultantes dos procedimentos[11]. Brincadeiras podem aumentar a capacidade da criança de lidar com a hospitalização e alcançar um senso de controle; também pode facilitar a comunicação entre a criança, pais e enfermeiras, diminuir a ansiedade e diminuir regressão do desenvolvimento que a hospitalização pode causar[1].

As potentes propriedades de recompensa do sorriso promovem uma memória eficaz por meio da conectividade funcional entre o córtex orbitofrontal e o hipocampo, permitindo que os indivíduos lembrem os nomes dos rostos sorridentes mais rapidamente do que os rostos neutros.[12]

O Sorriso ajuda os médicos a criar um relacionamento com os pacientes, ajuda a aliviar as ansiedades dos pacientes e instila sentimentos de confiança em relação ao clínico[12]. Além dos benefícios para quem recebe, os benefícios para quem sorri são numerosos, mesmo quando o sorriso é voluntário e não espontâneo[12]. Andrew J Beamish et al., afirma que o sorriso voluntário ou fingir um sorriso pode produzir atividade elétrica cerebral semelhante ao sorriso espontâneo ou genuíno[12]. Isso parece resultar da ativação de vias de feedback dos músculos da expressão facial para o cérebro, desencadeando fisiologicamente emoções felizes[12]. Logo, oferecer um sorriso voluntário pode despertar emoções suficientes para transformá-lo em um artigo genuíno[12].

O palhaço do hospital usa o humor para criar uma atmosfera pessoal e de confiança entre os funcionários do hospital e os pacientes; ele deseja dar aos doentes experiências de alegria e oportunidades de serem criativas no contexto da brincadeira, com intuito de estimular a parte saudável e amenizar os efeitos da internação hospitalar[3,7]. O efeito do palhaço é dividido em quatro categorias: nível fisiológico (liberação de endorfinas que estimulam o sistema imunológico), nível emocional (iniciando sentimentos positivos), nível cognitivo (distração da própria situação) e nível social (estímulo social interação entre o palhaço do hospital e a criança)[2,3]. A palhaçada também parece melhorar a qualidade de vida dos residentes de asilos, com uma forma especial de palhaçada para pessoas que estavam em estágio avançado de demência[14]. A interação do médico palhaço e paciente é baseada na habilidade do artista[1]. Esta habilidade não é apenas a piada, música, personagem e palhaçada, mas em ser capaz de combinar a peça com situações, dentro de suas limitações e potencialidades[1]. Esta é a arte do palhaço doutorado e envolve sensibilidade, empatia, assumir riscos e compromisso com o papel do tolo em serviço à criança e família[1].

Ao ter contato com pacientes, os médicos palhaços devem ter a capacidade de integrar habilidades artísticas (tais como música, comédia, mímica, magia ou marionetes), que são úteis para obter emoções positivas, com qualidades pessoais, como empatia, inteligência emocional e intuição, a fim de estabelecer relações terapêuticas com os pacientes e ajudar a reduzir a dor e outros efeitos negativos

associados às doenças, assim como contribuir para o bem-estar[5].

Estudos mostram que a maioria dos médicos teve experiências positivas com interações de palhaços de hospitais com pacientes[3,4,15]. Entretanto, os médicos também relatam que a reação do paciente pediátrico depende da idade e da personalidade da criança[3]. Apesar de suas opiniões pessoais, os médicos acreditam que a maioria dos pacientes e seus pais têm uma percepção positiva dos palhaços de hospital[4]. No entanto, os médicos estabeleceram quatro condições para a colaboração direta entre palhaços do hospital e médicos: a colaboração deve levar ao conforto e distração da criança; a colaboração não deve impedir a intervenção médica; a colaboração não deve levar a criança a associar palhaços de hospital a intervenções médicas tediosas; a comunicação clara entre médicos e palhaços do hospital sobre as expectativas de ambas as partes em relação às visitas dos palhaços do hospital é obrigatória[3].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão da literatura apresenta como a intervenção do palhaço é útil na redução do estresse e da ansiedade em pais de crianças hospitalizadas. Além disso, este trabalho confirmou que os palhaços médicos podem trazer benefícios em crianças, pais e profissionais de saúde em ambiente hospitalar; além de terem valor em outros ambientes de atendimento, tais como centros de reabilitação, creches e escolas para crianças com deficiência mental. Sendo assim, os resultados dos estudos podem ser vistos como recomendações para instituições médicas e serviços de palhaços de hospitais sobre como organizar visitas de palhaços em hospitais. Pais, palhaços médicos e profissionais de saúde relataram experiências positivas com visitas de palhaços médicos, mas também com outras atividades, como circos e atividades online. Os palhaços trazem alegria e distração para as crianças e para os pais, que são capazes de ativar as crianças e fazê-las esquecer por um momento sua doença ou deficiência proporcionando um momento de descontração. Os palhaços são bem percebidos e integrados aos ambientes de saúde, por diferentes pessoas. A prática de envolver palhaços em ambientes de saúde está aumentando constantemente, devido à apreciação positiva fornecida por pacientes, parentes, médicos e enfermeiros.

Os palhaços médicos são valiosos em hospitais e outros locais de atendimento, e para crianças com doenças graves ou com deficiências mentais. Visitas de palhaços

têm vários efeitos positivos, como a diminuição de dor e estresse em crianças hospitalizadas com patologias respiratórias. Além de trazer alegria, os palhaços médicos são capazes de ativar as crianças e proporcionar um momento de descontração. Diversas características do palhaço, da criança, dos pais, dos profissionais de saúde e da organização parecem determinar esses efeitos do palhaço.

Há uma escassez de estudos sobre os próprios médicos palhaços; outras pesquisas devem ser realizadas para esclarecer as habilidades psicológicas e artísticas dos médicos palhaços, que podem contribuir para identificar as características necessárias para contratar o melhor candidato com potencial para levar a intervenções positivas do paciente. Novas pesquisas devem se concentrar mais em pacientes adultos, dentro de diferentes departamentos hospitalares (como oncologia, ortopedia, etc.) em idosos e pessoas com deficiência, onde palhaços provaram ser eficazes na indução de emoções positivas, como bem como na percepção de familiares e profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Ford K, Courtney-Pratt H, Tesch L, Johnson C. More than just clowns--Clown doctor rounds and their impact for children, families and staff. J Child Health Care. 2014;18(3):286-296. doi:10.1177/1367493513490447
2. Bertini M, Isola E, Paolone G, Curcio G et al. Clowns benefit children hospitalized for respiratory pathologies. Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:879125. doi:10.1093/ecam/neq064
3. Clowning hospital: a visão de um pediatra. Lennard T. van Venrooij, Pieter C. Barnhoorn Eur J Pediatr. 2017; 176 (2): 191–197. Publicado online em 24 de dezembro de 2016. doi: 10.1007 / s00431-016-2821-8
4. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Therapeutic clowns in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [published correction appears in Eur J Pediatr. 2017 May;176(5):681-682]. Eur J Pediatr. 2016;175(10):1353-1360. doi:10.1007/s00431-016-2764-0
5. Dionigi, A, & Canestrari, C et al. Clowning in Health Care Settings: The Point of View of Adults. Europe's Journal of Psychology, 12(3), 473-488. https://doi.org/10.5964/ejop.v12i3.1107
6. Bruins Slot J, Hendriks M, Batenburg R. Feeling happy and carefree: a qualitative study on the experiences of parents, medical clowns and healthcare professionals with medical clowns. Int J Qual Stud Health Well-being. 2018;13(1):1503909. doi:10.1080/17482631.2018.1503909
7. Dafna T, Shoshi O, Rachel L, Nessia L, Avi O et al. Seriously clowning: Medical clowning interaction with children undergoing invasive examinations in hospitals. Social Work in Health Care 55:4, pages 296-313.
8. Mortamet G, Simonds A, Hattab S, Delpy P, Hubert L et al. Dupic Palhaços na unidade

de terapia intensiva pediátrica na França https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.04.011
9. Flávia G, Adiwardana E, Uehara U, Silvestre S ,Leite V et al. Faleiros Níveis de cortisol salivar: a importância dos médicos palhaços para reduzir o estresse; doi: 10.4081 / pr.2016.6188
10. Yount G, Rachlin K, Siegel J et al. Expressive arts therapy for hospitalized children: a pilot study measuring cortisol levels. Pediatr Rep. 2013;5(2):28-30. Published 2013 Jun 7. doi:10.4081/pr.2013.e7
11. Ama J et al. Ethics. 2017;19(8):775-782. doi: 10.1001/journalofethics.2017.19.8.stas1-1708.
12. Beamish A, Foster J, Edwards H et al. What's in a smile? A review of the benefits of the clinician's smile Postgraduate Medical Journal 2019;95:91-95.
13. Huang Y, Pan X, Mo Y, Ma Q et al. Brain potentials indicate the effect of other observers' emotions on perceptions of facial attractiveness. Neuroscience Letters. 2016 Mar;617:277-282. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.11.021.
14. Caruana F, Gozzo F, Pelliccia V, Cossu M, Avanzini P et al. Smile and laughter elicited by electrical stimulation of the frontal operculum. Neuropsychologia. 2016;89:364-370. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.001
15. Felluga M, Rabach I, Minute M, et al. A quasi randomized-controlled trial to evaluate the effectiveness of clowntherapy on children's anxiety and pain levels in emergency department. Eur J Pediatr. 2016;175(5):645-650. doi:10.1007/s00431-015-2688-0

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

PREVENÇÃO DO MELASMA NA GESTAÇÃO

MELASMA PREVENTION IN PREGNANCY

Maria Carolina B. Mendonça[1]; Marcus José do A. Vasconcellos[2]

Descritores: Melasma; Pele; Protetores Solares; Dermatologia.
Keywords: Melanosis; Skin; Sunscreneeing Agents; Dermatology.

RESUMO

Introdução: O melasma é distúrbio hiperpigmentário adquirido, comum, ocorrendo em áreas expostas à luz natural (face, pescoço, antebraços) e afetando mulheres em idade fértil. Objetivos: Realizar revisão para atualizar conhecimento sobre melasma. Aplicar questionário em gestantes atendidas no Hospital de Clínicas de Teresópolis, avaliando conhecimentos sobre melasma, seu comportamento na exposição solar, e propostas para prevenção. **Métodos:** Revisão bibliográfica nas fontes da área médica, últimos 10 anos, preferência por ensaios clínicos, com descritores: câncer de pele, melasma, alterações na gestação, pré-natal, dermatologia na gestação. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, aplicou-se questionário nas pacientes internadas na maternidade. **Resultados:** Este ensaio foi prejudicado em seu tamanho de amostra, pois a pandemia proibiu, por um período, a circulação na maternidade. Foram entrevistadas 50 gestantes e a pesquisa mostrou desconhecimento do que é o melasma, e sua relação com a exposição solar. Mostrou que as gestantes não se preocupam com horário e tempo de exposição ao sol. A importância de evitar exposição ao sol por longos períodos e a indicação de fotoprotetor não foi observada nos atendimentos de pré-natal. A pesquisa falha em não abordar a magnitude dos efeitos emocionais nas mulheres, pois a literatura valoriza bastante este enfoque. Conclusões: A proteção à luz solar deve ser ítem inserido nos procedimentos de aconselhamento do pré-natal. O ácido tranexâmico é uma boa opção de tratamento do melasma, além de protetores com fatos acima de 50.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is an acquired hyperpigmentary disorder, common, occurring in areas exposed to natural light (face, neck, forearms) and affecting women of childbearing age. **Objectives**: conduct a review to update knowledge about melasma. Apply a questionnaire to pregnant women attended at the Hospital de Clínicas de Teresópolis,

[1] Discente do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Educacional Serra dos Órgãos. barbosamariacarolina@yahoo.com.br;
[2] Docente do UNIFESO – Centro Educacional Serra dos Órgãos.

assessing knowledge about melasma, their behavior in sun exposure, and proposals for prevention. **Methods**: bibliographic review of medical sources, last 10 years, preference for clinical trials, with descriptors: skin cancer, melasma, changes in pregnancy, prenatal care, dermatology during pregnancy. After signing the informed consent form, a questionnaire was applied to patients admitted to the maternity hospital. **Results**: this trial was impaired in its sample size, as the pandemic prohibited circulation in the maternity hospital for a period. Fifty pregnant women were interviewed and the research showed ignorance of what melasma is, and its relationship with sun exposure. It showed that pregnant women do not care about the time and time of exposure to the sun. The importance of avoiding exposure to the sun for long periods and the indication of photoprotection was not observed in prenatal care. The research fails to address the magnitude of the emotional effects on women, as the literature highly values this approach. **Conclusions**: protection from sunlight, should be included in the prenatal counseling procedures. Tranexamic acid is a good option for treating melasma, in addition to protectors with suits over 50.

INTRODUÇÃO

A gravidez é um período em que as mulheres sofrem mudanças significativas em todos os sistemas do corpo, incluindo a pele.[1,2] Algumas delas fisiológicas, próprias da gravidez, e outras representando agravamento ou melhora de dermatoses preexistentes. Não é infrequente que o período gestacional condicione o aparecimento/agravamento de muitas doenças imunológicas, endócrinas, metabólicas e vasculares. As patologias auto-imunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerodermia, a dermatopolimiosite, os pênfigos e a porfiria cutânea tardia, costumam sofrer agravamento. A psoríase em placas pode melhorar, entretanto existe uma modalidade de psoríase pustulosa grave, o impetigo herpetiforme, que é característico da gestação. O eritema nodoso, o eritema nodoso hanseniano e o pioderma gangrenoso também podem surgir nesse período. [3]

Em um estudo populacional de 2010, 1500 adultos de vários estados brasileiros foram envolvidos. Os distúrbios de pigmentação foram relatados como a principal causa de demanda por cuidados dermatológicos por 23,6% dos homens e 29,9% das mulheres. Esta diferença, provavelmente está relacionada com a gestação, inerente ao sexo feminino. [4]

A alterações no corpo feminino são devidas a alterações hormonais e / ou

mecânicas. As alterações hormonais são caracterizadas por altos níveis de estrogênio, progesterona, beta-hCG, prolactina e uma série de outros hormônios e mediadores que afetam as funções do corpo. As intensas alterações imunológicas, endocrinológicas, metabólicas e vasculares tornam as gestantes suscetíveis a alterações da pele. [1,2]

As alterações cutâneas relacionadas à gravidez podem ser classificadas como alterações fisiológicas, dermatoses específicas e dermatoses relacionadas à gravidez. Com base na extensão do envolvimento cutâneo durante a gravidez e no estigma vivenciado pelas pacientes, não há dúvida de que essas alterações são subvalorizadas nas gestantes no pré-natal. O fato de muitas dessas alterações serem descritas como fisiológicas não minimiza o desconforto para os pacientes.

Podemos considerar alterações fisiológicas de pele durante a gestação:

- aranhas vasculares que aparecem entre o segundo e o quinto mês de gravidez e são mais comuns em mulheres brancas (até 67%);
- eritema palmar que ocorre no primeiro trimestre e é mais comum em mulheres brancas, sem relação com doença hepática;
- varizes afetam mais de 40% das mulheres;
- pequenos hemangiomas cavernosos podem afetar até 5% das gestantes;
- cutis marmorata nas pernas;
- granuloma gravídico ou granuloma piogênico da gravidez (um tumor gengival benigno);
- estrias comumente observados em mulheres brancas. [1,5]

A palavra melasma é originária da raiz grega *"melas"*, que significa preto, e refere-se à sua apresentação clínica acastanhada. As designações: "máscara da gravidez", cloasma uterino, cloasma gravídico e *cloasma virginum* não caracterizam totalmente a doença, nem são semanticamente apropriadas, embora o termo "cloasma" que é derivado dos *chlóos* (latino) e de claustro esverdeado (grego) ainda seja utilizado na literatura médica. [4]

As descrições do melasma podem ser encontradas já nos relatórios de Hipócrates (470-360 AC). O termo foi usado para designar uma série de processos de melanização cutânea, e seu agravamento foi relatado após a exposição ao sol, calor pelo fogo, frio e inflamações da pele. Muitos anos depois, Joseph Plenck, em seu livro *"Doutrina de Morbis cutaneis"*, identificou sete variantes de melasma, que ele chamou de *Ephelis* (do grego: pequeno ponto): solaris, ignealis, vesticario, gravidarum, hepatica,

dismenorrhoealis e haemorrhoidalis. [4]

Os relatórios sobre melasma na literatura médica ocidental datam de 1934 e 1961, respectivamente. No primeiro, o autor descreve o caso de uma mulher de 20 anos, de Londres, que apresentou lesão do lábio superior acastanhada, com margens bem definidas e piora após exposição ao sol. No segundo, os autores descreveram em detalhes os casos de 15 pacientes entre 25 e 43 anos, da região de Los Angeles (Estados Unidos), que apresentaram hiperpigmentação simétrica da face de etiologia desconhecida. Entre as 14 mulheres do estudo, dez engravidaram e quatro relataram ter "melanose da gravidez". [4]

É teorizado que indivíduos com tipo de pele I não produzem pigmentação adicional, e indivíduos com tipo de pele VI já a produzem com a máxima eficiência. Assim, os tipos de pele I e VI caracterizam fenótipos de pigmentação estável. Isso também é evidenciado pelo pequeno número de casos de melasma entre a população européia (com tipos de pele predominantemente baixos) e os povos negróides subsaarianos. Da mesma forma, tipos extremos de pele são menos comuns em populações multiétnicas. A influência da ancestralidade em populações altamente mistas, como a brasileira, ainda não foi adequadamente estudada em relação à incidência da doença. [4] [6]

O melasma é um distúrbio hiperpigmentário adquirido, comum, ocorrendo principalmente em áreas expostas ao sol (face, pescoço, antebraços) e afetando, principalmente, mulheres em idade fértil. Pode ocorrer em todos os tipos de pele, mas é mais comum em fototipos intermediários (populações hispânica, asiática, mediterrânea, africana, do Oriente Médio). [5] [6] [7]

Embora com predominância feminina patente de 9 ou 10 mulheres para 1 homem, a prevalência feminino / masculino difere de acordo com o grupo étnico, variando de 6:1 a 39:1. Embora muitos fatores estejam associados ao aparecimento da doença, a predisposição genética, a influência hormonal, principalmente o hormônio sexual feminino (uso de contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal e gravidez), e exposição à radiação solar parecem ser os gatilhos mais importantes. [6] [7]

Existem três subtipos de melasma: epidérmico, dérmico e misto. O melasma dérmico é caracterizado pela presença de melanófagos na derme superficial e profunda. No entanto, os melanófagos também são encontrados na pele perilesional e não lesional, sugerindo que o melasma dérmico puro não exista. Um tipo inaparente com deposição

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

de pigmento dérmico foi descrito em mulheres escuras. [5] [6]

O tipo epidérmico ocorre em 72% do melasma associado à gravidez, com um início mais precoce. Histologicamente, o melasma epidérmico é caracterizado pelo aumento da melanina em todas as camadas da epiderme e um aumento no número e na transferência do melanossoma. No entanto, nas mulheres caucasóides, os melanossomas são transferidos mais individualmente do que os polimielanossomas. Embora os melanócitos estejam aumentados e possuam dendritos proeminentes, a mudança em seu número ainda é debatida. [6]

Como desordem do fotoenvelhecimento, o melasma também é caracterizado por elastose solar. Outras características como dano à membrana basal, e um aumento de vasos sanguíneos e mastócitos dérmicos e infiltração linfo-histiocítica foram descritas.

Como resumido por Passeron e Picardo, [8] a radiação solar (UVA – onda longa - , UVB- onda média - e luz visível) pode induzir melanogênese no melasma, estimulando os melanócitos direta ou indiretamente via secreção de fatores melanogênicos pelos queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais e provavelmente sebócitos. A exposição crônica ao UVA e à luz visível parece estar implicada nos danos da membrana dérmica e basal. [8] Por outro lado, hormônios sexuais como estrógenos, especialmente 17β - estradiol (E2) e progesterona, são fatores envolvidos na regulação da pigmentação, teor de colágeno, envelhecimento da pele, umidade e espessura da pele. [6] [8]

Verificou-se que os níveis de estradiol, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) foram maiores nos soros de mulheres com melasma, quando comparados com mulheres do grupo controle sem melasma, enquanto os níveis de progesterona foram semelhantes nos dois grupos. [9]

O estrogênio e a progesterona atuam através de receptores expressos na epiderme e na derme. Na pele do couro cabeludo do adulto humano (masculino e feminino), apenas o receptor de estrogênio (ER) β foi observado na epiderme, vasos sanguíneos de fibroblastos e folículos capilares, enquanto no prepúcio neonatal humano foram detectados ER - α e ER - β.21 Os receptores de estrogênio e progesterona são expressos de maneira diferente na pele do melasma e na pele perilesional ou não lesional. [9]

Poucos autores analisaram os efeitos de progesterona em pigmentações e nenhum dado foi relatado comparando a concentração de progesterona encontradas em homens e mulheres não grávidas, diferenciando-se da concentração fisiológica

observada no terceiro trimestre da gravidez. [9]

Observou-se um aumento da proliferação de queratinócitos com concentrações basais de progesterona. As concentrações encontradas durante a gravidez e a fase lútea não tiveram efeito na proliferação de queratinócitos. Até o momento, não há evidências indicando que a progesterona estimule a secreção de fatores melanogênicos pelos queratinócitos. [10]

Os autores concluíram que uma doença totalmente benigna, assintomática, como o melasma, tem um efeito moderado na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a gravidade clínica não pode ser considerada como o único critério para decidir o impacto do melasma, pois outros fatores, como status socioeconômico e estado civil, também desempenham um papel significativo. A avaliação e o tratamento das consequências psicológicas devem ser considerados como parte indispensável do manejo dos pacientes com melasma. [10]

OBJETIVOS

Primário: Realizar uma revisão na literatura com a finalidade de atualizar os conhecimentos sobre o melasma na gestação.

Secundários: Aplicar questionário na população de mulheres atendidas na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis, avaliando seus conhecimentos sobre o melasma, seu comportamento diante da exposição solar, e propostas de sua prevenção.

MÉTODOS

A metodologia utilizada iniciou-se pela revisão bibliográfica nas principais fontes de pesquisa da área médica, em artigos dos últimos 10 anos com preferência por ensaios clínicos, utilizando os seguintes descritores: melasma, alterações na gestação, pré-natal, dermatologia na gestação.

O passo seguinte foi, após assinatura obrigatória do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), a aplicação de instrumento avaliativo nas pacientes internadas na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESO, com número CAAE 30570620.0.0000.5247 datado de 22 de maio de 2020.

Tendo em vista a pandemia causada pelo COVID-19, que obrigou a suspensão das atividades didáticas da Faculdade de Medicina da UNIFESO, com consequente

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

afastamento dos alunos do seu Hospital Universitário, os resultados deste trabalho foram apresentados em duas etapas.

A primeira foi realizada através de contatos pelaa internet com gestantes, que recebiam eletrônicamente o termo de consentimento informado (TCLE) e um questionário a ser respondido anonimamente. Consideramos, neste momento inesperado, esta etapa como um piloto do projeto.

O segundo grupo abordado foi de forma presencial na maternidade do Hospital de Clínicas Costantino Octaviano (HCTCO), com o mesmo instrumento da pesquisa, após comunicação ao Chefe do Serviço e assinatura do TCLE.

O questionário abordou o conhecimento das pacientes sobre o melasma, suas consequências e como evitá-lo, e é apresentado abaixo.

QUESTIONÁRIO

Número: Idade: Cor/Raça/Etnia:

1 - MELASMA:

Sabe o que é ?	
Já teve em gestação anterior?	
Distribuição?	
História familiar?	

2 - EXPOSIÇÃO SOLAR:

Duração (quantas horas por dia?)
Frequência (quantas vezes por semana?)

3 - HORÁRIO DE EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO SOLAR:

Antes das 8h	
8-10 h	
10-15 h	
Após 15 horas	
Antes das 10/depois das 15 horas	

4 - MEIOS FÍSICOS DE FOTOPROTEÇÃO EMPREGADOS:

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Chapéu/bone	
Óculos	
Camisetas	
Protetor solar	

5 - MODO DE USO DO FOTOPROTETOR:

Frequência?	
Reaplicação ao longo do dia?	
Fator de proteção utilizado?	
Possíveis dificuldades para a fotoproteção	
Recebeu orientações para protetor solar?	
Foi prescrito algum protetor?	
Durante a gestação foi informada sobre os riscos da exposição solar?	

Incomoda com alguma alteração dermatológica durante a gestação e agora no puerpério?

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, com algumas separações de cor de pele, idade e tipo de pele.

RESULTADOS

Os resultados deste estudo foram dificultados pela chegada da pandemia pelo COVID-19, pois a previsão do estudo foi a aplicação do questionário em cerca de 500 pacientes, tendo em vista o movimento da Maternidade do HCCO (6 meses de coleta de casos após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP).

Sendo assim, com o questionário aprovado pelo CEP, o primeiro grupo (Grupo 1) foi considerado como grupo piloto, e realizado entre 23 de maio e 06 de julho de 2020, utilizando a internet. Os questionários e o TCLE foram enviados para um grupo aleatório de gestantes que os devolviam assinados e preenchidos.

Os resultados, obtidos com 30 pacientes, observou 76% das pacientes declarando-se de raça branca, 10% de raça amarela e 14% pardas. As características sociais destas pacientes foram claramente diferentes do Grupo 2, formado por pacientes internadas na maternidade pública do HCTCO.

O segundo grupo (Grupo 2), já com a permissão para que o corpo discente frequentasse o Hospital das Clínicas, englobou 50 pacientes internadas na Maternidade do HCTCO entre 14 de setembro e 30 de outubro de 2020, e os mesmos questionários, agora aplicados presencialmente pela pesquisadora principal. Para fins epidemiológicos, 13 pacientes se declararam de cor preta (26%), 18 de cor parda (36%) e 19 de cor branca (38%).

A Tabela 1 apresentou e comparou, nos dois grupos, o percentual de respostas relacionadas com conhecimentos das pacientes sobre o melasma, e seus hábitos em relação à exposição solar. O grupo 2 mostrou um desconhecimento muito maior em relação à afecção, inclusive na família, e uma maior exposição solar, apesar de usar, em frequência semelhante ao outro grupo o protetor solar. Os demais itens foram praticamente idênticos.

A Tabela 2 investigou a conduta no pré-natal das pacientes entrevistadas, e concluiu que a maioria das pacientes do Grupo 2 não recebeu orientação sobre os problemas da exposição solar, e consequentemente a recomendação da utilização do protetor solar. Estes resultados foram bem diferentes no Grupo 1.

Tabela 1 - Distribuição das respostas entre as 80 pacientes entrevistadas sobre conhecimentos sobre o melasma, e sua exposição solar na gestação.

Questão levantada	Resposta	Grupo 1(%)	Grupo 2(%)
Sabe o que é melasma?	SIM	100	30
	NÃO	0	70
Familiar com melasma	SIM	43,3	30
	NÃO/não sabe	56,7	70
Melasma outra gestação	SIM	36,7	18
	NÃO	63,3	82
Se SIM, qual localização?	Face completa	100	18
	Só malar	0	16
Horas exposta ao sol	< 2 horas	66,7	50
	> de 2 horas	33,3	50
Tempo exposta ao sol	Nenhuma	53,3	18
	1 – 3 vezes	30	38
	□ 4	16,7	44
Horário de exposição	antes 8 horas	13,3	8

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

	8 – 15 horas	90	76
	Após 15 horas	16,7	16
Métodos de fotoproteção	NÃO	10	0
	Chapéu/óculos	63,4	28
	Protetor solar	86,7	70
Frequencia de uso proteção	Todos os dias	60	36
	Qdo. lembro	7	6
	Quando no sol	33	34

* FPS – Fator de Proteção Solar

Tabela 2 - Distribuição das respostas entre as 30 pacientes entrevistadas pela internet, e relacionadas com condutas do pré-natal sobre proteção à irradiação solar.

Questão levantada	Resposta	Grupo 1(%)	Grupo 2(%)
Orientação sobre exposição	SIM	60	16
	NÃO	40	84
Orientação sobre proteção	SIM	73,3	22
	NÃO	26,7	78

DISCUSSÃO

De acordo com uma pesquisa com 57.343 diagnósticos realizados em consultas dermatológicas no Brasil, realizada pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBSD) em 2006, as melanodermias (entre elas, melasma) representaram o terceiro maior grupo de doenças na prática dermatológica, respondendo por 8,4% de todas as reclamações. Essa prevalência variou de 5,9% a 9,1% nas diferentes regiões do país. [11]

Em um estudo populacional de 2013 envolvendo 515 funcionários adultos do Campus Universitário de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo, o melasma foi identificado em 34% das mulheres e 6% dos homens. A grande miscigenação da população brasileira e o clima tropical do país favorecem o desenvolvimento da doença. Levando em consideração as diferentes regiões e suas composições étnicas, os autores estimam que 15-35% das mulheres brasileiras adultas são afetadas pelo melasma. [4]

Com artigos que se relacionaram com as alterações dermatológicas da gestação, abordaremos neste capítulo a inserção do melasma em séries de casos e, se possível, fazendo uma

comparação com os dados obtidos em nosso trabalho.

Um exemplo é a publicação de Kannambal & Tharini, [12] que em estudo transversal de dois anos, examinaram cerca de 500 grávidas na Índia. Os resultados foram obtidos no primeiro (1,8%), no segundo (17,4%) e no terceiro trimestre (80,8%). Alterações fisiológicas da pele foram observadas em 474 casos (94,8%); alterações pigmentares 454 casos (90,8%), sendo que o melasma foi observado em 420 casos (84%), com maior incidência no último trimestre. O melasma foi mais comum em primigestas (p <0,001). Nosso estudo não abordou este dado epidemiológico por achá-lo sem importância clínica.

Estes três artigos anteriores reforçam a razão deste trabalho, pois a fotoproteção solar deveria ser uma preocupação básica de nossos pré-natalistas. Nosso trabalho não mostrou qualquer movimento neste sentido entre as gestantes envolvidas no estudo.

Melasma tem um impacto significativo na aparência, causando sofrimento psicossocial e emocional e reduzindo a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, existem gastos relacionados a tratamentos e procedimentos médicos cujos resultados nem sempre atendem às expectativas. [13]

Em 2003, baseado no Balkrishnan et al. [14] desenvolveram e validaram o *MelasQoL (Melasma Quality of Life Scale),* um questionário composto por 10 perguntas para avaliar o efeito do melasma no estado emocional, nas relações sociais e nas atividades diárias. A versão em inglês do *MelasQoL* apresentou alta consistência interna, validade e poder discriminatório. O *MelasQoL* foi validado para diferentes países do mundo, incluindo o Brasil.

Quadro 1 - MelasQoL-BP. Questionário específico para avaliação da qualidade de vida de pacientes com melasma, validado para o português. A pontuação total varia de 0 a 100 [14]

Perguntas *	SIM	NÃO
A aparência a incomoda?		
Fica frustrada com esta aparência?		
Tem vergonha ?		
Fica deprimida ?		
Atrapalha a convivência com as outras pessoas		

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Foge da convivência
Interfere na sua relação com parceiro?
Se sente pouco atraente?
Acha que atrapalha suas atividades?
Afeta sua liberdade?
TOTAL de Pontos

*Cada resposta positiva soma 10 pontos para resultado final

No Brasil, 300 pacientes de ambos os sexos, de todas as regiões geográficas responderam ao *MelasQoL*. Entre as respostas 65% das pacientes relataram desconforto devido às manchas, 55% sentiram frustração e 57% ficaram com vergonha com o aspecto da pele. [14]

Em outra pesquisa que avaliou a qualidade de vida de 109 pacientes grávidas com melasma em Curitiba (Brasil), a média do *MelasQoL* foi de 77,2, indicando impacto negativo sobre essas pacientes. Verificou-se que os domínios da qualidade de vida mais afetados pelo melasma foram os relacionados ao bem-estar emocional, aparência da pele, frustração e constrangimento. [15]

Ainda no sul de nosso país, Ikino et al. [19] avaliaram o impacto na qualidade de vida de mulheres residentes em Florianópolis, por meio de questionário, e investigaram os aspectos clínicos e fatores de risco para melasma, correlacionando-os com os escores do MelasQol.

Este estudo om 51 pacientes atendidas no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, as variáveis incluídas foram: idade, idade de início do melasma, fototipo Fitzpatrick (I-VI), duração e histórico familiar de melasma, início do melasma durante a gravidez, uso de contraceptivo hormonal, distúrbio da tireóide e distribuição do melasma.

O melasma teve uma idade média de início aos 29,18 ± 7,05 anos e uma duração média de 9,25 ± 6,18 anos. A maioria das pacientes não apresentava história familiar de melasma (50,98%). O início do melasma foi associado à gravidez (45,10%). A análise MelasQoL-BP revelou impacto emocional significativo nas pacientes, como sentir-se incomodada (94,11%), frustrada e envergonhada (64,71%) e deprimida (52,94%) com a

aparência da pele, além de pouco atraente (78,43%). [15]

Para finalizar este enfoque emocional que aborda o impacto do melasma na vida da mulher, introduzimos o artigo de Urasaki et al. [16] que ouviu a opinião de pacientes sobre o problema. Selecionamos algumas respostas: " *Fiquei preocupada e com medo de não sumir após a gestação "; " Tive medo do meu marido me deixar"; " Fiquei com muita vergonha das pessoas e tive medo de ser doença, não conhecia os motivos dessas manchas "; " Fiquei horrível e muito triste. Achei que não fosse sumir e que meu esposo me rejeitasse; " Achei que não fosse sumir nunca mais e fiquei com depressão, então uma amiga me indicou uma esteticista que ela conhecia e comecei a tratar; ainda não sumiu tudo, mas vou continuar; deixo de comprar o que for para pagar a sessão, mas não paro ".*

A concepção reducionista (adotada por muitos profissionais) de que o melasma representa um problema puramente 'estético' restringe os diagnósticos e a possibilidade de opções de tratamento mais satisfatórias que possam ser adaptadas às necessidades individuais de cada paciente.

Devido ao alto grau de subjetividade dos ítens e ao número de opções de resposta por item, os pesquisadores devem prestar atenção e crítica especiais ao aplicar o *MelasQoL* a pacientes mais humildes e com menor nível educacional, a fim de aumentar a confiabilidade do instrumento. [14]

Um outro artigo que abordou o aspecto psicossocial do melasma foi o de Dabas et al. [17] , que determinaram a prevalência pontual de transtornos de ansiedade, depressão e distúrbios somatoformes em pacientes com melasma, vitiligo e hiperpigmentação macular dérmica adquirida (ADMH).

Um estudo transversal prospectivo com 100 pacientes, com melasma, ADMH e vitiligo, em partes do corpo expostas, foi realizado na clínica pigmentar de um hospital de cuidados terciários de junho de 2015 a dezembro de 2017. Índice de qualidade de vida em dermatologia foram avaliados por questionários já validados, foram utilizados para avaliação da qualidade de vida, comorbidades psiquiátricas, depressão, transtorno de ansiedade geral e distúrbios somatoformes, respectivamente, e correlacionados com idade, sexo, ocupação, estado civil, gravidade e progressão da doença. [19]

A prevalência de transtorno de ansiedade em pacientes com melasma, vitiligo e ADMH foi de 11,6%, 21% e 18,7%, respectivamente. Depressão foi observada em 12,8%, 27% e 24,1% dos pacientes com melasma, vitiligo e ADMH, respectivamente. O

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

distúrbio somatoforme foi mais comum no vitiligo (17,9%) em comparação ao ADMH (14,3%) e melasma (8,1%). Houve correlações positivas entre a gravidade da doença e a prevalência pontual de ansiedade e depressão em todos os distúrbios.

Observou-se uma prevalência elevada de ansiedade, depressão e distúrbios somatoformes em doenças pigmentares, principalmente vitiligo e ADMH. A prevalência de ansiedade e depressão correlacionou-se com a gravidade e atividade da doença[4].

As medidas de fotoproteção são divulgadas como procedimentos essenciais na prevenção de doenças cutâneas e manutenção da saúde e da beleza. O comportamento de fotoproteção envolve a aplicação do protetor solar meia hora antes de se expor ao sol, seguido de reaplicações e reforço sempre que necessários, e, ainda, cuidados como: evitar, bloquear e cobrir a pele dos efeitos da radiação. Os protetores de barreira são representados pelas roupas e acessórios, como boné ou chapéu de abas largas, óculos de sol, guarda-sol e sombrinha. Os horários críticos de radiação solar, situados entre 10 e 16 horas, devem ser evitados pelo aumento dos riscos de queimaduras, manchas, fotoenvelhecimento e fotodano cumulativo. [20]

O trabalho de Purim & Avelar [21] aborda este enfoque com propriedade. Foram incluídas 109 puérperas com mais de 18 anos, em um mês de 2011. A sensibilidade da pele baseada na classificação de Fitzpatrick: fototipo cutâneo I a pele muito clara encontrada nas pacientes albinas e ruivas, altamente sensíveis ao sol e que nunca pigmentam; fototipo II a pele clara de pacientes loiras naturais, de olhos azuis ou verdes, muito sensíveis ao sol e que pigmentam pouco; fototipo III a pele branca, sensível ao sol que pigmenta moderadamente; fototipo IV a pele morena, pouco sensível ao sol e que sempre pigmenta; fototipo V a pele morena escura ou parda de pacientes mestiças e asiáticas, pouquíssimo sensível ao sol e que sempre pigmenta; fototipo VI a pele negra que sempre pigmenta.

A definição de melasma já foi descrita neste trabalho, e na vigência da afecção aplicado o questionário específico *Melasma Quality of Life Scale* (MELASQoL) já apresentado no Quadro 1. Houve predomínio de mulheres de pele clara distribuídas, segundo a classificação de Fitzpatrick, em: 60,6% fototipo III; 17,4% fototipo II; 13,8% fototipo IV; 7,3% fototipo V e 0,9% fototipo I. Para 88 mulheres (80,7%) a exposição ao sol durava de 1-2 horas/dia; em 12 (11%) de 3-4 horas; em 7 (6,4%) mais de 5 horas e em 2 (1,8%) de 4-5 horas. O horário predominante da exposição foi próximo ao meio dia entre 10 e 15 horas.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Das 109 mulheres investigadas, 80 (73,4%) não faziam uso diário de protetor solar. Das 29 pacientes (26,6 %) que usavam diariamente o protetor solar, 23 delas (79,3%) aplicavam filtro solar com fator 30 ou mais. A reaplicação do fotoprotetor mais de duas vezes ao dia era realizada por apenas uma puérpera (3,4%). [20]

Dentre 80 pacientes que afirmaram não fazer uso diário do protetor solar, os fatores indicados como dificultadores para a adoção do fotoprotetor diário foram para: 55 (68,8%) por falta de hábito; 19 (23,8%) por esquecimento ou falta de tempo devido à distração; 3 (3,8%) informaram não gostar de usar filtro solar; 2 (2,5%) não consideravam importante e 1 puérpera (1,3%) atribuiu a falta de dinheiro.

A informação sobre os riscos da exposição solar na gestação oferecida durante o pré-natal foi relatada por 38 pacientes (34,9%). Quanto à orientação sobre os horários de exposição solar prejudicial à saúde da pele e a importância da proteção física contra os raios solares (uso de chapéu, bonés, óculos, guarda-sol, camisetas), 33%, respectivamente, tiveram acesso a tais informações. Nenhuma das entrevistadas recebeu prescrição médica de fotoprotetor durante o pré-natal. Houve uma tendência a associação significativa (p=0,09) entre a orientação no pré-natal (horários) e uso diário de protetor solar. Sendo assim, gestantes que receberam orientação no pré-natal sobre os horários de exposição solar tendiam ao uso mais regular do fotoprotetor. [21]

A média do escore de MELASQoL-PB foi de 27,2, variando de 10-58 (desvio-padrão: 13,4) com o total de puérperas com melasma do presente estudo. Quando foram excluídas as gestantes que já tinham melasma antes da gestação atual, a média foi de 29, variando também entre 10 e 58 (desvio-padrão:13).

Quanto ao tratamento proposto para o melasma, iniciamos esta discussão apresentando a metanálise de Jiarong et al. [22] que partiram do objetivo de analisar um tratamento seguro e eficaz para o melasma, uma doença cutânea pigmentada refratária adquirida. Este tópico continua a ser um problema, embora numerosos ensaios clínicos tenham explorado a possibilidade de terapia combinada envolvendo luz pulsada intensa (IPL). Até o momento, pouco se sabe sobre a eficácia desse tratamento.

Os autores utilizaram estudos publicados em bancos de dados da literatura, com base em critérios de inclusão estabelecidos, para calcular diferenças médias padronizadas (SMDs) e razão de risco (RRs), e avaliaram a eficácia da terapia combinada com IPL intensa em pacientes com melasma.

Os resultados de um total de 8 estudos, envolvendo 215 pacientes, encontraram

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

um efeito significativo na eficácia após a terapia com IPL Especificamente, o escore da área do melasma e do índice de gravidade (MASI) foi significativamente baixo (SMD = 0,61, IC [0,42, 0,80] P <0,0001), enquanto uma autoavaliação da escala de pontuação de quatro pontos pelos pacientes foi significativamente alto (RR = 1,44, IC [1,17, 1,76] P = 0,0004).

A metanálise mostrou que a terapia baseada em IPL para melasma pode efetivamente reduzir o escore MASI e resultar em maior satisfação entre os pacientes, indicando um método eficaz para o tratamento da doença.

Também com a metodologia metanalítica, Rajaratnan et al. [23] publicaram ensaio com os tratamentos disponíveis para o melasma em suas três formas clínicas: epidérmico, dérmico e misto.

Os autores selecionaram os ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções tópicas e sistêmicas para melasma. E os principais resultados incluíram 20 estudos, com um total de 2125 participantes, abrangendo 23 tratamentos diferentes.

Cada estudo envolveu um conjunto diferente de intervenções. Eles podem ser agrupados em grupos que incluem um agente clareador, como hidroquinona, cremes de combinação tripla (hidroquinona, tretinoína e acetonido de fluocinolona) e terapias combinadas (creme de hidroquinona e cascas de ácido glicólico), além de terapias menos convencionais, incluindo rucinol.

O creme de combinação tripla foi significativamente mais eficaz no melasma do que a hidroquinona sozinha (RR 1,58, IC 95% 1,26 a 1,97) ou quando comparada às combinações duplas de tretinoína e hidroquinona (RR 2,75, IC 95% 1,59 a 4,74), acetonida de tretinoína e fluocinolona (RR 14,00, IC 95% 4,43 a 44,25) ou acetonida de hidroquinona e fluocinolona (RR 10,50, IC 95% 3,85 a 28,60).

O ácido azelaico (20%) foi significativamente mais eficaz que a hidroquinona a 2% (RR 1,25, IC 95% 1,06 a 1,48) no melasma relâmpago, mas não quando comparada à hidroquinona a 4% (RR 1,11, IC 95% 0,94 a 1,32). Em dois estudos em que a tretinoína foi comparada em relação ao placebo, os participantes classificaram seu melasma como significativamente melhor.

Em ambos os estudos com outras medidas objetivas, o tratamento com tretinoína reduziu significativamente a gravidade do melasma. O *Thiospot* foi mais eficaz que o placebo (SMD -2,61, IC 95% -3,76 a -1,47). Os eventos adversos mais comumente relatados foram leves e transitórios, como a irritação, coceira, ardor e picadas.

Os autores concluíram que a qualidade dos estudos que avaliaram o tratamento com melasma foi ruim e os tratamentos disponíveis inadequados. São necessários ensaios clínicos randomizados de alta qualidade em participantes bem definidos com resultados a longo prazo para determinar a duração da resposta.

Uma outra abordagem relacionada com tratamento é a publicação de Fioranelli [24] que avaliou a segurança e eficácia de dois cremes diferentes para o melasma. Sessenta voluntários com melasma foram avaliados neste estudo, divididos em três grupos: A, B e C.

Os pacientes dos grupos A e B foram tratados com os mesmos cremes, com exceção da adição de ácido tranexâmico no creme B. Os pacientes do grupo C foram tratado com creme placebo contendo apenas petrolato, respectivamente, duas vezes ao dia por 10 semanas. Áreas Melasma e índice de gravidade (MASI), índice de melanina (IM) e eventos adversos foram avaliados a cada 4 semanas.

Os escores MASI diminuíram significativamente nos grupos A e B em comparação ao grupo C ($p < 0,05$). O creme B, contendo ácido tranexâmico, resultou superior ao creme A em indivíduos com melasma hipervascular. Nenhuma reação adversa foi observada em todos os grupos. Ambos os cremes ativos são seguros e eficazes para o melasma e devem ser selecionados de acordo com o tipo normal ou hipervascular de melasma. O creme B (contendo ácido tranexâmico) deve ser prescrito em vez do creme A (sem ácido tranexâmico) a indivíduos com melasma hipervascular.

CONCLUSÕES

Mesmo que o melasma não tenha uma repercussão clínica significativa, seu impacto na saúde emocional é de extrema importância, principalmente na saúde mental das mulheres. Portanto, qualquer tentativa de minimizar o problema será bem-vinda.

A proteção contra a luz solar por meio de uso de fotoprotetores, principalmente em um país tropical como o Brasil, e a orientação quanto aos riscos de não utilizá-los, deve ser ítem inserido nos procedimentos de aconselhamento do pré-natal.

O ácido tranexâmico é uma boa opção de tratamento do melasma, e a prinicpal forma de prevenção é o uso de fotoproteção solar com protetores com fator acima de 50, óculos, chapéus e evitar os horários em que o sol está mais intenso, como de 10 horas da manhã até 16 horas da tarde.

Este trabalho deve ser complementado por um instrumento destinado ao rastreio de repercussões emocionais entre as pacientes, pois isso certamente reforçará a

abordagem do melasma durante e após a gestação.

REFERÊNCIAS

1. Alves GF, Nogueira LSC, Varella TCN. Dermatology and pregnancy. An. Bras. Dermatol.2005;80(2): Disponível em https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000200009
2. Mendes AMD, Pinon AS, Pacheco MP. Alterações Dermatológicas na Gravidez. 2011; Disponível em: http /files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2011/v25n4/a3059.pdf
3. Carneiro SCS, Azulay-Abulafia L. Pele na gestação Rev. Bras. Reumatol.2005;45(3): Disponível em https://doi.org/10.1590/S0482-50042005000300010
4. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. An. Bras. Dermatol.2014;89(5):https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143063
5. Fernandes LB, Mendonça CR, Amaral WN. Alterações dermatológicas na gravidez: revisão da literatura. FEMINA.2014;42(2):101-8.Cario M. How hormones may modulate human skin pigmentation in melasma: An in vitro perspective. Experimental Dermatology.2019;28(6):Disponível em https://doi.org/10.1111/exd.13915
6. Snarskaya ES, Olisova O, Makatsariya AD, Sechenov IM. Skin pathologies in pregnancy. J Perinat Med.2019;47(4): DOI: 10.1515/jpm-2018-0338.
7. Passeron T, Picardo M. Melasma, a Photoaging Disorder. Acta Dermatolol.2018;31 (4), 461-465.
8. Mahmood K, Nadeem M, Aman S, Hameed A, Kazmi AH. Asianet- Pakistan, 2012;Disponível: https://doi.org/trove.nla.gov.au/work/161673123
9. Morgaonkar M, Gupta S, Vijav A, Jain SK, Sharma M, Agarwal S. Melasma: Its impact on quality of life. Pigment Intern.2017;4(1):39-44.
10. Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD. Nosologic profile of dermatologic visits in Brazil. 2006;81:545-54.
11. Kannambal K, Tharini GK. A Screening Study on Dermatoses in Pregnancy. J Clin Diagn Research. 2017;11(5):WC01-WC054.
12. Pawaskar M, Markowski T, Mcmichael AJ, Feldman SR, Balkrishhan R. Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic women. J Dermatol Treat. 2007;18(1): Disponível em https://doi.org/10.1080/09546630601028778
13. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. Br J Dermatol. 2003;149:572-7.
14. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil An. Bras. Dermatol. 2006;81(6):1-20.
15. Urusaki MBM, Mandelbaum MHS, Gonçalves R. Impactos Psicossociais associados às manchas gravídica. Cogitare Enferm.2013;18(4):655-62.
16. Dabas G, Vinay K, Parsad D, Kumar A, Kumaran MS. Psychological disturbances in patients with pigmentary disorders: a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol.2020;34(2):392-399.
17. Ikino JK, Nunes DH, Silva VPM, Frode TS, Sens MM. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. An. Bras. Dermatol.2015;90(2): Disponível em

https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20152771
18. Yi J, Hong T, Zeng, et al. Based Assessment of Intense Pulsed Light for Treatment of Melasma. Aesth Plast Surg.2020; Disponível em:https://doi.org/10.1007/s00266-020-01637.
19. Purim KSM, Avelar MFS.Fotoproteção, melasma e qualidade de vida em gestantes. Rev. Bras. Ginecol. Obstet.2012;34(5): Disponível em https://doi.org/10.1590/S0100-72032012000500007
20. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for Melasma. Cochrane Database Syst Rev 2010;7(7):CD003583. doi: 10.1002/14651858.CD003583.pub2.
21. Fioranelli M. New local treatments for different types of melasma: Vascular type vs nonvascular type. A randomized polycentric study. Dermatologic Therapy.2020: Disponível em https://orcid.org/0000-0002-1319-8779

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MOBILOGRAMA: CONTINUA A SER IMPORTANTE?

MOBLILOGRAM: IS IT STILL IMPORTANT?

Gabriela R. Basílio[1]; Marcus José do A. Vasconcellos[2]

Descritores: Sofrimento Fetal; Pré-natal; Movimento Fetal; Gestação.
Keywords: Fetal distress; Perinatal Care; Fetal Moviment; Pregnancy.

RESUMO

Introdução: a avaliação da vitalidade fetal tem armas com valores de sensibilidade e especificidade interessantes. Antes de seu desenvolvimento contávamos somente com ausculta direta e com contagem de movimentos fetais. Será que devemos continuar esta propedêutica simples e barata? Objetivos: revisão e pesquisa de campo para saber se a comunidade obstétrica a valoriza e também perceber na prática. **Métodos**: revisão bibliográfica nas fontes de pesquisa com descritores: sofrimento fetal agudo, sofrimento fetal crônico, pré-natal, vitalidade fetal, mortalidade perinatal, seguida por projeto de pesquisa, onde após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, as gestantes atendidas no Hospital das Clínicas Costantino Ottaviano, receberam um formulário, e com 34 semanas contavam os movimentos fetais em horários pré-determinados durante toda a semana. Em seguida repetiam esta contagem, em qualquer hora do dia, na segunda e quinta-feira entre 35 e 38 semanas. Após o parto devolviam o formulário com as aferições dos movimentos fetais. Finalmente assinalaram a presença sofrimento fetal e/ou mortalidade perinatal. **Resultados**: foi observado um caso de sofrimento fetal na amostra analisada, e após calculadas as médias e seus desvios padrão, concluímos que existe diferença significativa no número de movimentos fetais no final da gestação, o que não acontece até 34 semanas. **C**onclusões: a contagem de movimentos fetais pela paciente nos parece adequada na prática obstétrica. Mesmo com amostra insuficiente, apareceu relação direta entre sofrimento fetal e diminuição de movimentos fetais. A literatura é muito dividida neste tema, provavelmente pela larga utilização de procedimentos mais modernos, com sensibilidade mais apurada.

ABSTRACT

Introduction: the evaluation of fetal vitality has weapons with interesting sensitivity and specificity values. Before its development, we only counted on direct consultation and

[1] Discente do Curso de Medicina do UNIFESO,Centro Universitário Serra dos Órgãos. gabriela.basilio@outlook.com.br
[2] Docente do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

fetal movement counting. Should we continue this simple and inexpensive propedeutics? **Aims**: review and field research to find out if the obstetric community values it and also to perceive it in practice. **Methods**: literature review on research sources with descriptors: acute fetal distress, chronic fetal distress, prenatal care, fetal vitality, perinatal mortality, followed by a research project, in which after signing the informed consent form, the pregnant women attended at the Hospital de Clínicas Costantino Ottaviano, received a form, and at 34 weeks they counted fetal movements at predetermined times throughout the week. Then they repeated this count, at any time of the day, on Monday and Thursday between 35 and 38 weeks. After delivery, they returned the form with measurements of fetal movements. Finally, they reported the presence of fetal distress and / or perinatal mortality. **Results**: a case of fetal distress was observed in the sample analyzed, and after calculating the averages and their standard deviations, we concluded that there is a significant difference in the number of fetal movements at the end of pregnancy, which does not happen until 34 weeks. **Conclusions**: the patient's fetal movement count seems adequate in obstetric practice. Even with an insufficient sample, there was a direct relationship between fetal distress and decreased fetal movements. The literature is very divided on this topic, probably due to the wide use of more modern procedures, with more accurate sensitivity.

INTRODUÇÃO

A primeira publicação científica sobre motilidade fetal humana, realizada pelo obstetra Erbkam, foi em 1837, mas a visão geral inicial sobre esse assunto foi publicada em 1885 pelo fisiologista Preyer, da universidade de Jena (Alemanha).[1]

A possibilidade de observar, de forma direta, o feto em seu próprio ambiente foi facilitada no início da década de 1970 pela introdução da ultrassonografia bidimensional (2D) com um número de imagens por minuto suficiente para a obtenção de imagens em tempo real.[1]

O que a sonografia 2D revelou? Obtivemos informações sobre aspectos fetais, como o surgimento e o desenvolvimento da atividade motora, sua interpretação após o nascimento e seus relacionamentos mútuos ou com outros parâmetros da saúde fetal. A sonografia 2D em tempo real melhorou nossa compreensão do desenvolvimento neuromuscular. Além disso, as ideias adquiridas pelos pesquisadores em desenvolvimento fetal são tão convincentes, e os procedimentos de avaliação tão confiáveis, que podem ser aplicados na prática diária pelos prestadores de cuidados

obstétricos.[1]

Atualmente, vários são os métodos que podem ser utilizados para a monitorização da vitalidade fetal, dentre eles a cardiotocografia, perfil biofísico fetal e a dopplervelocimetria. No entanto, apesar de serem mais objetivos e precisos, necessitam de equipamentos de alta tecnologia para sua execução. O mobilograma é a percepção materna dos movimentos fetais (MF), utilizado como avaliação fetal simples, de baixo custo, que não requer instrumentalização e que vem sendo cada vez mais valorizado pelos pré-natalistas, sendo proposto para acompanhamento do bem-estar fetal. É dado de fácil observação que pode ser investigado em uma anamnese bem dirigida.[2]

Os MF são de grande importância para vigilância do bem estar fetal e constituem um dos métodos mais antigos utilizado na sinalização da condição fetal no período anteparto. A percepção materna dos MF inicia-se por volta da 16ª – 20ª semana, mas a frequência de MF não é constante durante toda a gravidez.[3]

A redução da movimentação fetal (RFM) está relacionada à maior risco de prematuridade, baixo peso do recém-nascido, ou mesmo de morte fetal no período anteparto.[3] Essa relação é observada há pelo menos 450 anos, mas só foi formalizada a partir de 1970 diante de uma série de estudos que observaram esse aumento da incidência de natimortos e do crescimento restrito fetal (FGR) em mulheres com RFM. [4]

A associação entre RFM e mortalidade fetal permanece como fator muito importante na Obstetrícia moderna, pois para um feto morrer sempre deverá ter uma causalidade. O *Auckland Stillbirth Study* confirmou que as mulheres que cursaram com RFM tiveram 2,4 vezes (IC95% 1,29-4,35) mais chances de ter um parto prematuro tardio[5], o que é surpreendentemente semelhante a um estudo britânico que encontrou aumento duas vezes maior de natimortos após a constatação da RFM.

Pensa-se que RFM, FGR e natimorto estejam relacionados à insuficiência placentária, com a RFM representando uma compensação fetal à restrição de nutrientes e oxigênio no território placentário.[4] Esta hipótese é apoiada por observações de hipoxemia e acidemia relativas em fetos após RFM em comparação com fetos de movimentos normais.[6]

Uma das respostas adaptativas do feto à hipoxemia é o mecanismo hemodinâmico fetal de compensação, que envolve a estimulação do sistema nervoso autônomo fetal, provocando aumento da resistência vascular periférica e gradativo aumento da frequência cardíaca fetal (FCF). Nessas fases iniciais de hipoxemia ocorre

também aumento do fluxo ao cérebro fetal, por mecanismos de autorregulação da circulação, denominado centralização da circulação fetal.[2]

No entanto, nenhum estudo até o momento investigou se há evidência de função placentária anormal na RFM. Warrander et al.[6] pesquisaram esta premissa com a tese que a diminuição de movimentos fetais represente essa compensação fetal para economizar energia devido à insuficiente transferência de oxigênio e nutrientes resultante da insuficiência placentária.[6]

As placentas de todas as gestações com RFM (independentemente do resultado neonatal) foram coletadas, pesadas e fotografadas, sendo a estrutura microscópica avaliada por coloração de imunohistoquímica e feita análise de imagem. As placentas apresentaram maior área com sinais de infarto, maior densidade de nós sinciciais e maior índice de proliferação. A vascularização das vilosidades, a área de trofoblasto e a atividade do sistema A diminuíram nas placentas da RFM em comparação com as placentas do grupo controle (mulheres com movimentos fetais normais).[6]

O uso da RFM como ferramenta de triagem para prevenção de natimortos precisa ser desenvolvido, pois tem as vantagens de ser gratuito e não aumenta significativamente o tempo e a carga do profissional de saúde durante a consulta pré-natal. No entanto, o melhor protocolo de gerenciamento após as mulheres apresentarem RFM ainda não foi determinado. Até o momento, não houve ensaios clínicos randomizados sobre o manejo da RFM, apesar dos vários pedidos da Organização Mundial de Saúde para melhorar a qualidade das evidências relacionadas à prevenção de natimortos.[4]

O objetivo primordial da avaliação fetal é identificar fetos de risco para eventos adversos ou para o óbito e, assim, atuar preventivamente para evitar o insucesso. No entanto, somente nas gestações de alto risco, a propedêutica da vitalidade fetal é empregada de forma rotineira na prática obstétrica, geralmente com o intuito de identificar fetos que se beneficiam de intervenções oportunas.[2,7]

Nos últimos 20 anos, houve pouca redução nas taxas de natimortos nos países de alta renda, sendo que a incidência de natimortos no Reino Unido e nos EUA é aproximadamente de 5 a 6 por 1.000 nascidos vivos.[8] A maioria dos natimortos é precedida por um período de movimentos fetais reduzidos (RFM) por 3-4 dias e as taxas de natimortos mostram-se aumentadas em mulheres após a RFM.[6]

Stocche & Funayama [9] verificaram aspectos do desenvolvimento de movimentos

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

fetais por gravações de ultrassonografia 2D de fetos normais, produtos de gravidez de baixo risco. Análise qualitativa dos vários tipos de movimentos foi realizada em uma amostra de seis fetos registrados a cada quatro semanas, de 12 a 40 semanas gestacionais.

No período da 20ª semana gestacional ocorreu a maior prevalência de movimentos, considerando-se toda a amostra. Observou-se que certos movimentos desaparecem, outros permanecem e outros surgem durante o período analisado. Movimentos complexos foram menos detectados no princípio da gestação, aumentando depois da 20ª semana. Apesar dos fetos apresentarem um padrão motor comum, foram observadas variações individuais, que sugerem especificidade com o bem estar fetal.[9]

Não existe padronização quanto aos métodos de registro dos movimentos fetais. Apesar do Ministério da Saúde [10] recomendar, para as gestações de baixo risco, o registro diário de seis movimentos fetais em uma hora de observação a partir da 34ª semana, não existem evidências claras do limite abaixo do qual ocorra maior risco de comprometimento fetal.[2]

A confiabilidade da informação materna é aspecto relevante no cuidado pré-natal e a percepção materna dos movimentos fetais tem sido reconhecida como importante componente da assistência a saúde materno-fetal. Nomura et al.[3] avaliaram 20 gestantes com os seguintes critérios de inclusão: feto único e vivo; idade materna entre 18 e 35 anos; idade gestacional entre 36 e 40 semanas completas; morfologia fetal normal ao exame ultrassonográfico; ausência de morbidades clínicas ou obstétricas. A gestante foi avaliada por dez minutos, período em que foi monitorada com aparelho de cardiotocografia para registro dos movimentos fetais acionados com o marcador de eventos. Simultaneamente foi realizada observação dos movimentos fetais pela ultrassonografia.[3]

Os autores confirmaram que a concordância da percepção materna e ultrassonográfica dos movimentos fetais é boa, o que permite o uso da contagem de movimentos na avaliação da vitalidade fetal.[3]

A cardiotocografia também conhecida como monitorização fetal eletrônica, é método frequentemente empregado para a avaliação do bem-estar fetal, principalmente no seguimento das gestações de alto risco, e complementa a diminuição de movimentos fetais. Baseia-se na análise de registros gráficos da FCF e do tônus uterino. As alterações nos traçados são observadas em diversos estados comportamentais do feto

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

(ciclo sono-vigília), nos distúrbios de sua oxigenação ou em situações decorrentes da utilização de medicações pela gestante.[2,11]

O PBF é método da propedêutica do bem-estar fetal que estuda conjuntamente as atividades biofísicas e o volume do líquido amniótico. Fundamenta-se na hipótese de que as variáveis biofísicas fetais (movimentos respiratórios, movimentos corpóreos, tônus fetal e resultados da cardiotocografia) refletem a integridade funcional do sistema nervoso central e, como tal, espelham o estado de oxigenação.[2]

Já a dopplervelocimetria é um método que efetua a mensuração das velocidades de fluxo em vasos da circulação materna e fetal, fornecendo informações a respeito do fluxo uteroplacentário e da resposta circulatória fetal a eventos fisiológicos e patológicos, possibilitando a investigação das alterações hemodinâmicas que caracterizam a condição fetal. Na década de 1990 a dopplervelocimetria foi incorporada definitivamente ao arsenal propedêutico obstétrico e passou a desempenhar papel fundamental no seguimento de gestações de alto risco, propiciando nova dimensão no campo da avaliação fetal.[12]

OBJETIVOS

Primários:

Revisar se o registro dos movimentos fetais percebidos pela paciente é útil na avaliação da vitalidade fetal.

Secundários:

Ratificar as normas internacionais quanto à relação entre um valor pré-determinado para os movimentos fetais percebidos pela mãe, e a vitalidade fetal.

Propor protocolo para ser aplicado no ambulatório do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

MÉTODOS

Iniciamos por uma revisão bibliográfica nas principais fontes de pesquisa usando os seguintes descritores: sofrimento fetal agudo, sofrimento fetal crônico, pré-natal, vitalidade fetal, mortalidade perinatal. Os critérios utilizados foram artigos dos últimos 10 anos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa, nas principais plataformas de pesquisa na área da saúde.

O trabalho de campo, com caráter longitudinal e o termo de consentimento livre e esclarecido, foram aprovados em 26 de junho de 2020 recebendo o CAAE: 6

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

30596620.9.0000.5247. As gestantes foram abordadas no Serviço de Obstetrícia do Hospital de Clínicas Costantino Ottaviano da Faculdade de Medicina do Centro Educacional Serra dos Órgãos, tanto no ambulatório de pré-natal, como na maternidade do referido hospital.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, as pacientes receberam um formulário, abaixo apresentado, e com 34 semanas contavam os movimentos fetais em horários pré-determinados durante toda a semana. Em seguida repetiam esta contagem, em qualquer hora do dia, na segunda e quinta-feira. Após o parto entraram em contato com a pesquisadora, e devolviam o formulário com as aferições dos movimentos fetais.

Em seguida a pesquisadora procurava nos prontuários de internação e parto, dados relacionados com sofrimento fetal e/ou mortalidade perinatal. Estes dados foram analisados estatisticamente pelo número médio de movimentos fetais a cada meia hora obtidos nos formulários entregues às pacientes.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Graduação em Medicina

Questionário de Pesquisa

Número _____ Data _____

Idade gestacional _____ semanas

Gesta ____ Para ____ Aborto _____ Peso materno _____ Kg

Tabagismo Sim _____ Não _____

Você sabia que os movimentos de seu filho durante a gravidez estão relacionados com o seu bem–estar?

Sim____ Não _____

Instruções – sentar confortavelmente, não se distrair e contar quantas vezes o bebê se mexe em MEIA HORA dentro dos intervalos de horários pré-determinados.

34 sem	8–10	14–16	18–20	20–22
2ªfeira				
3ªfeira				
4ªfeira				

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

5ªfeira				
6ªfeira				
Sábado				
Domingo				
	35 sem	36 sem	37 sem	38 sem
2ªfeira				
5ºfeira				

Data do início da pesquisa de movimentos _____

Resultados Finais

Sofrimento fetal: Sim ___ Não ___ Morte perinatal: Sim ___ Não___

Peso recém-nato _____ gramas

Crescimento restrito: Sim ____Não ____

Pesquisadora responsável _____

RESULTADOS

Entre 11 de agosto e 30 de outubro de 2020 foram aplicados, após assinatura do termo de consentimento esclarecido, 25 questionários no Ambulatório de Pré-natal da Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis. As pacientes foram abordadas, e receberam as instruções para o preenchimento do instrumento da pesquisa. Este documento permaneceu com a paciente até seu parto, e posteriormente os dados finais relacionados com as condições de vitalidade do recém-nato, foram completados pela pesquisadora principal, com base nos prontuários da maternidade e da unidade neonatal.

Os resultados mostraram que sete pacientes não devolveram o questionário, ou o entregaram incompletos. Os questionários completos foram relacionados com cinco primigestas e treze multigestas, e 16,6 % informaram tabagismo.

A pergunta que relacionava o conhecimento sobre os movimentos fetais ativos e o bem estar do feto, todas responderam que conheciam esta relação.

Quando analisamos todas as respostas para a 34ª semana de gestação, os dados permitiram construir a Tabela 1, que apresenta a média, com seu respectivo

desvio padrão, para cada período do dia nos sete dias da semana.

Tabela 1 – Média e desvio padrão do número de movimentos fetais percebidos pelas pacientes durante 34ª semana de gestação em quatro períodos do dia – 18 pacientes

Horário do dia (horas)	Média de movimentos (desvio padrão)
8 – 10	4,90 ± 3,25
14 – 16	5,28 ± 3,57
18 – 20	5,31 ± 3,73
20 – 22	5,21 ± 3,69

A Tabela 2 apresenta o resultado das semanas finais da gestação, chegando ao termo com 38 semanas, não sendo necessária a padronização de um único horário e realizada a contagem dos movimentos fetais na segunda e quinta feiras.

Tabela 2 – Média e desvio padrão do número de movimentos fetais percebidos pelas pacientes, duas vezes por semana entre 35 e 38 semanas de gestação em dois dias da semana – 18 pacientes

Semanas de gestação	Média de movimentos (desvio padrão)
35	18,50 ± 6,36
36	20,50 ± 3,53
37	27,00 ± 4,24
38	23,00 ± 0,90

Entre os 18 questionários devolvidos, somente uma gestação recebeu o diagnóstico de sofrimento fetal acompanhada de crescimento restrito, correspondendo a 5,55% do total. Para este caso a média e desvio padrão dos movimentos fetais nas semanas 35, 36 e 37 foi de 14,66 ± 2,50. A análise pelo teste T de Student para diferença das médias mostrou diminuição significativa na movimentação fetal.

DISCUSSÃO

Vários estudos já demostraram que os MFs de um feto hígido podem variar entre quatro (4) a cem (100) por hora. Contudo, o Ministério da Saúde (MS) coloca um corte mínimo de 6 MFs/hora. O método a seguir é recomendado por sua praticidade (BRASIL, 2012 p.101) [13]:

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

- Determinar com a gestante o padrão do movimento fetal que está acostumada a sentir;
- Recomenda-se observação no período de 60 minutos iniciando cerca de 30 minutos após as refeições para evitar a falsa diminuição dos MFs devido à hipoglicemia materna;
- Não fazer uso de cigarro por no mínimo 30 minutos antes;
- Escolha um período do dia em que possa estar mais atenta aos movimentos fetais;
- Alimente-se previamente cerca de 30 minutos antes do início da observação;
- Procurar um ambiente calmo e sem ruídos;
- Sente-se com a mão sobre o abdome. Se deitada escolha a posição de decúbito lateral esquerdo, sempre mantendo a mão espalmada sobre o abdômen;
- Excluem-se movimentos tipo “soluços”;
- A contagem dos movimentos é realizada por período máximo de uma hora. Caso a gestante consiga registrar seis movimentos em menos tempo, não é necessário manter a observação durante uma hora completa.

Quatorze unidades de Obstetrícia na Noruega registraram todos os casos de RFM em uma população. Os autores do trabalho descobriram que as informações que tinham as mulheres e o gerenciamento da RFM variavam significativamente entre os hospitais. [14]

Neste trabalho examinaram duas coortes de mulheres com RFM antes e durante duas intervenções baseadas em consenso com o objetivo de aumentar a consciência e vigilância materna quanto às reduções significativas da atividade fetal e para contribuir para a promoção de saúde, por meio de: 1) informações escritas para mulheres sobre atividade fetal e RFM, incluindo um convite para monitorar movimentos fetais, 2) diretrizes para o gerenciamento de RFM para profissionais de saúde. [14]

Os coortes tinham cerca de 19.000 pacientes antes da intervenção e 10.000 após a intervenção doutrinária. Os resultados mostraram que os relatos de RFM não aumentaram durante a intervenção. A taxa de natimortos entre as mulheres com RFM caiu durante a intervenção: 4,2% vs. 2,4% (OR 0,51 IC 95% 0,32-0,81) e 3,0 / 1000 versus 2,0 / 1000 na população geral do estudo (OR 0,67 IC 95% 0,48 -0,93). Não houve aumento nas taxas de nascimentos prematuros, restrição de crescimento fetal, transferências para cuidados neonatais ou depressão neonatal grave entre mulheres com DFM durante a intervenção. O uso do ultrassom no manejo aumentou, enquanto

visitas adicionais de acompanhamento e admissões para indução foram reduzidas. Concluindo-se que o gerenciamento aprimorado da FRM e as informações para as gestantes estão associados a menos natimortos.[14]

Merece um destaque especial a gestante diabética, na qual os métodos biofísicos de controle da vitalidade fetal apresentam algumas dificuldades, e desta forma, a avaliação do bem-estar fetal passou a ser uma das preocupações nos principais centros de assistência às gestações de diabéticas.[15]

A partir de 1986, na Disciplina de Obstetrícia da Universidade de Campinas, Pereira et al. [15] sistematizaram, nas gestações de risco, o registro da percepção materna dos movimentos fetais (PMMF) em períodos aleatórios do dia. Estes são registrados em formulário próprio, em que a gestante anota o horário de início e término para que sejam percebidos sete movimentos, dentro de uma hora. Se neste tempo não ocorrerem os sete movimentos, a gestante é orientada a repeti-lo após uma refeição.

A análise dessa experiência permitiu concluir que o teste oferece elevada especificidade e baixa porcentagem de falso-negativos, mas porcentagem relativamente alta de falso-positivos. Em outras palavras, os fetos de boa movimentação estavam em boas condições de vitalidade; já os de movimentos reduzidos não estavam, necessariamente, em más condições, devendo, consequentemente, serem submetidos a testes mais sensíveis de avaliação fetal. Esta rotina permanece até hoje.[15]

A comprovação desta filosofia foi publicada em ensaio com 209 gestantes diabéticas, atendidas entre junho de 1988 e maio de 1996. Estas pacientes tiveram o controle metabólico avaliado por perfil glicêmico na semana anterior ao parto. Foi realizado o controle da PMMF dentro dos três dias anteriores ao trabalho de parto. O teste de PMMF foi classificado como normal se ocorressem até sete movimentos em uma hora ou menos e como alterado se fossem registrados até seis movimentos no período de uma hora. [15]

Mangesi et al. [16] realizaram metanálise com ensaios clínicos randomizados (ECRs) onde a contagem de movimentos fetais foi avaliada como um método de monitoramento do bem-estar fetal.

Cinco estudos (71.458 mulheres) foram incluídos nesta revisão. Nenhum desses cinco estudos foi avaliado como tendo baixo risco de viés nos sete critérios de risco utilizados na pesquisa.[16]

A ansiedade materna foi significativamente reduzida com a contagem rotineira

de movimentos fetais (SMD -0,22; IC95% -0,35 a -0,10). Em um dos estudos, a admissão pré-natal após a notificação de diminuição dos movimentos fetais aumentou (RR 2,72, IC 95% 1,34 a 5,52). Em outro, houve uma tendência a mais nas internações no grupo de contagem do que no grupo controle (SMD 0,38, IC 95% -0,17 a 0,93). O peso ao nascer menor que o décimo percentil não foi significativamente diferente entre os grupos (RR 0,98, IC 95% 0,66 a 1,44).[16]

Um outro estudo foi a contagem uma vez por dia (contagem de até 10 movimentos) versus método formal de contagem de movimentos fetais, em que a contagem era feita mais de uma vez por dia (após as refeições). A incidência de cesariana não diferiu entre os grupos nessa comparação (RR 2,33, IC 95% 0,61 a 8,99). Morte perinatal ou morbidade grave não foi relatada. As mulheres foram mais complacentes ao usar o método de contagem até 10 movimentos do que com outros métodos de contagem de movimentos fetais, citando menos interrupções nas atividades diárias como razão (RR de não adesão 0,25, IC 95% 0,19 a 0,32).[16]

Dessa forma, a revisão não demonstrou diferença significativa na prevenção de mortes fetais tardias, potencialmente evitáveis, entre gestantes instruídas a realizar contagem rotineira dos movimentos fetais em relação ao Grupo Controle. Ademais, conclui serem insuficientes as evidências para se recomendar a avaliação rotineira da contagem de movimentos fetais na prevenção do óbito fetal.[16]

Portanto, não existe definição sobre o número ideal de movimentos fetais, nem da duração para fins de contagem. A reprodutibilidade e a predição desses métodos tornam-se precárias e o dado qualitativo parece ter melhor aplicabilidade na prática clínica diária.[16] Um estudo recente demonstra que informações escritas oferecidas às gestantes sobre a importância da redução da movimentação fetal, e o estímulo ao controle deste parâmetro promoveram melhor conduta e estão associados a menor ocorrência de óbito fetal.[17]

Hantoushzadeh et al. [18] publicaram interessante artigo, com metodologia semelhante ao nosso, com a finalidade de avaliar a percepção materna dos tipos de movimentos fetais e sua associação com fatores maternos em gestações normais com bom resultado na gravidez.

Este estudo foi realizado em 729 gestantes normotensas, com bom resultado na gravidez, que foram encaminhadas para a visita pré-natal. Após o preenchimento do questionário, as participantes foram solicitadas a contar os movimentos fetais por 1 h em

3 vezes ao dia. Elas também foram solicitadas a identificar o tipo de movimento fetal: movimento geral do corpo (GBM) (rolagem e alongamento / forte), movimento isolado dos membros (ILM; chutes fracos), movimento do tronco (TM) (soco forte, sobressalto / forte) ou movimento de soluço (HM) (alta frequência e rápido / fraco). Todas as participantes foram acompanhadas até o parto para excluir do estudo as gestantes com parto prematuro e/ou pequenas para a idade gestacional.[18]

Os resultados mostraram que 90,8% dos participantes perceberam GBM, o que foi associado de forma independente ao desemprego materno (OR = 2,28, IC 95% = 1,18–4,4). 74,2% dos participantes perceberam TM associada a multiparidade (OR = 1,69; IC95% = 1,18-2,4). 86,3% da ILM percebida, independentemente associada ao desemprego materno (OR = 2,67, IC 95% = 1,53-4,68), menor idade gestacional (OR = 2,17, IC 95% = 1,28–3,67), percepção dos movimentos fetais à noite (OR = 2,05, IC 95% = 1,27–3,32) e multiparidade (OR = 1,68, IC 95% = 1,04–2,72). 36,6% perceberam HM, que foi independentemente associado à maior idade gestacional (OR = 1,71, IC 95% = 1,2-2,44).[18]

As conclusões dos autores foi que a maioria das gestantes pode discriminar alterações no tipo de movimento fetal que seguem um padrão geral até o terceiro trimestre gestacional, porém isso pode ser afetado pelo emprego materno, paridade e tempo de percepção.[18]

Uma complicação obstétrica que apresenta um obstáculo importante à utilização do mobilograma como método de avaliação do bem estar fetal, é a oligodramnia. Para que o feto possa se movimentar adequadamente é necessária a presença do líquido amniótico em volume normal. Portanto a possibilidade de um falso negativo cresce bastante, não permitindo ao pré-natalista diferenciar feto em sono fetal, sofrimento fetal ou envolvido com pouco líquido amniótico.[19]

A percepção materna dos movimentos fetais tem sido usada como uma medida do bem-estar fetal. No entanto, uma revisão da Cochrane não recomenda a contagem formal de movimentos fetais em comparação com a contagem discreta de movimentos fetais. Existem algumas evidências que sugerem que a qualidade dos movimentos fetais pode preceder as mudanças quantitativas, entretanto quase não houve avaliação de como as mulheres descrevem os movimentos e se estas descrições podem ser úteis em um ambiente clínico.[20]

Para diminuir esta dúvida, Raynes-Greenow et al. [20] utilizando um desenho

transversal, identificaram mulheres durante o pré-natal de rotina em um hospital de referência terciária, em Sydney, Austrália. As mulheres elegíveis estavam grávidas ≥ 28 semanas, carregando um único filho, > 18 anos de idade e com alfabetização em inglês suficiente para preencher um questionário. Após o nascimento, os prontuários médicos foram revisados e os dados demográficos, de gravidez e de resultados fetais foram extraídos.[20]

Os resultados de 156 mulheres que participaram, mostraram que havia um padrão geral nas descrições dos movimentos fetais com o aumento da gestação, começando com palavras como "suaves", nas descrições dos movimentos. Já depois do meio da gravidez, esses movimentos foram descritos como "fortes" e "mais nítidos", que incluíam associação com movimentos nos membros e, finalmente, "no corpo inteiro", ou seja, as mulheres perceberam e descreveram mudanças qualitativas nos movimentos fetais que mudaram durante a gestação. A maioria (83%) relatou que foram solicitadas a avaliar os movimentos fetais de forma qualitativa implícita durante o pré-natal. Por outro lado, apenas 16% contaram regularmente os movimentos fetais e muitos descreveram a contagem como confusa e relataram que os conselhos que receberam sobre a contagem diferiam.[20]

Este é o primeiro estudo a usar análise qualitativa para identificar que as mulheres grávidas percebem os movimentos fetais e podem descrevê-los de maneira relativamente homogênea durante a gravidez, seguindo um padrão geral de crescimento e desenvolvimento fetal. Esses achados sugerem que a percepção do bem-estar fetal das mulheres, com base em sua própria avaliação do movimento fetal, é usada em um método ad hoc no pré-natal pelos médicos.[20]

Kapaya et al. [21] revisaram o controle da movimentação fetal, avaliando dois momentos: antes e após a implementação de novas diretrizes ao pré-natal e comparando-os aos resultados da gestação.

Um coorte retrospectivo foi realizado entre junho e novembro de 2016 (auditoria 1) e julho e dezembro de 2018 (auditoria 2). Foram incluídas todas as mulheres com gravidez única, com uma apresentação primária de RMF percebida após 24 semanas de gestação. O banco de dados eletrônico da maternidade foi utilizado para coletar informações sobre suas apresentações e resultados da gravidez.[21]

Um total de 1775 mulheres apresentaram RFM durante os dois períodos do estudo. Desses, 632 apresentaram mais de 1 episódio de RFM (35,6%). Havia três

natimortos; todos diagnosticados na primeira apresentação de RFM. Na segunda auditoria, a prevalência de RFM aumentou 10%, a documentação CTG melhorou 1% e as solicitações de ultrassom diminuíram 6,6%. Mulheres jovens, fumantes e nulíparas eram mais propensas a terem mais de um episódio de RFM e tiveram mais exames de ultrassom em comparação àquelas com apenas um episódio. No entanto, o desfecho neonatal, o início do trabalho de parto e o modo de parto permaneceram inalterados entre os dois grupos.[21]

Após a implementação da nova diretriz, a nova auditoria demonstra uma redução no número de exames solicitados por ultrassom, sem comprometer o resultado perinatal.[21]

Em estudo piloto controlado randomizado avaliou se, em gestações com movimento fetal reduzido, a intervenção dirigida pela medição de um biomarcador da placenta, além do tratamento padrão, era viável e melhorou o resultado da gravidez em comparação com o tratamento padrão sozinho, com o objetivo de orientar e desenhar a condução de um estudo principal maior em mulheres com RFM.[22]

Mulheres com idade entre 16 e 50 anos, com RFM entre 36 e 41semanas de gestação, com uma gravidez viável e única e nenhuma indicação de parto imediato foram elegíveis. Os participantes foram randomizados 1: 1 para intervenção ou braço de controle.[22]

No total, 2917 mulheres apresentaram RFM ≥ 36 semanas, 352 foram abordadas para participar e 216 (61%) foram randomizadas (intervenção n = 109, controle n = 107). O cumprimento das intervenções do estudo foi de 100% em ambos os braços. O parto foi induzido em 97 (45%) participantes (intervenção n = 49, controle n = 48), enquanto 17 (9%) planejaram cesarianas (intervenção n = 9, controle n = 8). No geral, 9 (8%) bebês no braço de intervenção tiveram o resultado adverso composto da gravidez versus 4 (4%) no braço de controle.[22]

Demonstrou-se então, que um grande estudo principal avaliando a disfunção placentária por meio de um biomarcador em combinação com o parto, conforme indicado pelo biomarcador, em mulheres com RFM ≥ 36 semanas de gestação é viável. Mais trabalho para investigar o potencial dos biomarcadores placentários para auxiliar na previsão de resultados adversos da gravidez em áreas como RFM é, portanto, necessário.[22]

Em 2020, Bellussi et al. [23] publicaram uma revisão sistemática que não apresenta

validade da contagem de movimentos fetais. Foram incluídos todos os ensaios clínicos randomizados comparando mortalidade perinatal nas mulheres randomizadas para receber instruções para a contagem de movimentos fetais em comparação com um grupo controle de mulheres sem essas instruções.

Cinco dos 1.290 artigos identificados foram incluídos, com 468.601 fetos. Em quatro dos cinco estudos, as mulheres do grupo de intervenção foram solicitadas a entrar em contato com seu pré-natal se percebessem diminuição do movimento fetal; o quinto estudo não forneceu detalhes.[23]

A redução relatada no movimento fetal geralmente resultou em monitoramento fetal eletrônico e avaliação por ultrassom do bem-estar fetal. Não houve diferença na incidência de resultados perinatais entre os grupos. A incidência de morte perinatal foi de 0,54% (1.252 / 229.943) no grupo de contagem de movimentos fetais e 0,59% (944 / 159.755) no grupo de controle (risco relativo [RR] 0,92, IC95% 0,85-1,00). Não houve diferenças estatísticas para outros resultados perinatais, como natimortos, óbitos neonatais, peso ao nascer menor que o percentil 10, diminuição do movimento fetal relatado, Apgar em 5 minutos menor que 7, internação em unidade de terapia intensiva neonatal ou morbidade perinatal. Houve aumentos fracos, mas significativo no parto prematuro (7,6% vs 7,1%; RR 1,07, IC 95% 1,05-1,10), indução do trabalho de parto (36,6% vs 31,6%; RR 1,15, IC 95% 1,09-1,22) e cesariana (28,2% vs 25,3%; RR 1,11, IC 95% 1,10–1,12).[23]

Nesse estudo concluiu-se então que, o fato de instruir mulheres grávidas sobre a contagem de movimentos fetais em comparação com nenhuma instrução não está associado a uma melhora clara nos resultados da gravidez. Existem associações fracas com alguns resultados secundários, como parto prematuro, indução do parto e parto cesáreo.[23]

Nosso trabalho ficou bastante prejudicado pela pandemia do COVID -19, pois houve queda significativa de atendimentos de pré-natal, além da suspensão das atividades presenciais dos alunos da Faculdade de Medicina. O projeto aprovado pelo CEP apontava para um número muito maior de pacientes acompanhadas, o que não foi possível. De qualquer forma fica a ideia plantada para ser continuada em outra oportunidade, pois entendemos que a percepção materna dos movimentos fetais é importante para a prática obstétrica de boa qualidade.

CONCLUSÕES

Na ausência de metodologia mais sofisticada, a contagem de movimentos fetais pela paciente nos parece adequada na prática obstétrica.

Em nosso trabalho apareceu relação direta entre sofrimento fetal e diminuição de movimentos fetais, apesar da amostra ter sido pequena pelas condições sanitárias pela qual passamos.

A literatura é muito dividida neste tema, provavelmente pela larga utilização de procedimentos mais modernos, com sensibilidade mais apurada.

Quem sabe o simples fato de fazer a gestante ficar mais atenta aos movimentos de seu filho não seja suficiente….

REFERÊNCIAS

1. Vries JIP, Fong BF. Normal fetal motility: an overview. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 27(6): 701-711.

2. Nomura RMY, Miyadahira S, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal anteparto. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009;31(10):513-526.

3. Nomura RMY, Ferreira MVC, Latif IOA, Francisco RPV, Zugaib M. Concordância entre a percepção materna dos movimentos fetais e a visualização pela ultrassonografia. Rev Bras Ginecol Obstet. 2013;35(2):55-59.

4. Heazell A. Reduced fetal movements. BMC Pregnancy Childbirth. 2012;12(A10).

5. Stacey T, Thompson JM, Mitchell EA, Ekeroma A, Zuccollo J, McCowan LM. Maternal Perception of Fetal Activity and Late Stillbirth Risk: Findings from the Auckland Stillbirth Study. Birth.2011;38(4):311-316.

6. Warrander LK, Batra G, Bernatavicius G, Greenwood SL, Dutton P, Jones RI, et al. Maternal Perception of Reduced Fetal Movements Is Associated with Altered Placental Structure and Function. PLoS One. 2012;7(4):e34851.Nomura RMY, Miyadahira S, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal anteparto. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009;31(10):513-526.

7. Prefeitura Municipal de Londrina. Secretaria Municipal de Saúde. [homepage na Internet] Manual do cuidado no pré-natal e puerpério na atenção primária em saúde. 2. Ed. Londrina, 2016. Disponível em: https://saude.londrina.pr.gov.br/images/protocolos-clinicos-saude/manual_do_cuidado_no_pre_natal_e_puerperio_na_atencao_primaria_em_saude.pdf

8. Haws RA, Yakoob MY, Soomro T, Menezes EV, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: screening and monitoring during pregnancy and labour. BMC Pregnancy Childbirth. 2009;9(Suppl 1):S5.

9. Stocche TM, Funayama CAR. Approach to the fetal movements: a pilot study of six cases. Arq Neuropsiquiatr. 2006;64(2B):426–31.

10. Brasil. 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. 3.ed. Brasília: Ministério da Saúde,

2006. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pre-natal_puerperio_atencao_humanizada.pdf

11. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. Cochrane Database Syst Rev.2000;(2):CD001068.

12. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. Br Med J.1977;2(6100):1450-1.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf

14. Tveit JVH, Saastad E, STray´Pedersen B, Bordahl PE, Flenady V, Fretts, et al. Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines – a clinical quality improvement. BMC Pregnancy and Childbirth.2009;9:32-42

15. Pereira BG, Faúndes A, Parpinelli MA, Silva JCG. Percepção Materna de Movimentos Fetais como Método de Avaliação da Vitalidade Fetal em Gestantes Diabéticas. Rev Bras Ginecol Obstet. 1999;21(10):579-584.

16. Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V, Smyth R. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. Cochrane Database Syst Rev.2015,Issue10.Art.No.:CD004909

17. Grant A, Elbourne D, Valentin L, Alexander S. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. Lancet. 1989;2(8659):345-9.

18. Hantoushzadeh S, Sheikh M, Shariat M, Farahani Z. Maternal perception of fetal movement type: the effect of gestational age and maternal factors. J Maternal-Fetal Neonatal Med. 2015;28(6):713-717.

19. Nomura RMY, Francisco RPV, Miyadahira S, Zugaib M. Análise dos Testes de Vitalidade Fetal e dos Resultados Perinatais em Gestações de Alto Risco com Oligoidrâmnio. Rev Bras Ginecol Obstet. 2002;24(6):401-6.

20. Raynes-Greenow CH, Gordon A, Li Q, Hyett JA. A cross-sectional study of maternal perception of fetal movements and antenatal advice in a general pregnant population, using a qualitative framework. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13(32): 1-8.

21. Kapaya H, Almeida J, Karouni F, Anumba D. Management of reduced fetal movement: A comparative analysis of two audits at a tertiary care clinical service. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;18(248):128-132.

22. Armstrong-Buisseret L, Godolphin PJ, Bradshaw L Mitchell E, Ratcliffe S, Storey C, et al. Standard care informed by the result of a placental growth factor blood test versus standard care alone in women with reduced fetal movement at or after 36+0 weeks' gestation: a pilot randomised controlled trial. Pilot Feasibility 2020; 6(23):1-14.

23. Bellussi F, Po, G, Livi A, Saccone G, De Vivo V, Oliver E et al. Fetal Movement Counting and Perinatal Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2020;135(2):453-462.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MICROAGULHAMENTO NO TRATAMENTO DE CICATRIZES ATRÓFICAS

MICRONEEDLING IN THE TREATMENT OF ATROPHIC SCARS

Caroline de P. A. da Costa[1]; Andréia de S. S. Moreira[2]

Descritores: Cicatriz, Microagulhamento, Tratamento
Keywords: Scar, Microneedling, Treatment

RESUMO

Introdução: Microagulhamento é uma nova modalidade terapêutica em dermatologia. Por meio do trauma físico da penetração da agulha é induzido uma cascata de cicatrização com danos mínimos à epiderme levando ao remodelamento de rede de colágeno e melhorando a aparência geral da pele. **Objetivo:** Investigar e avaliar o tratamento com microagulhamento de cicatrizes atróficas. **Métodos:** Para produção dessa revisão de literatura foi elaborada uma pesquisa na base de dados indexadora MEDLINE e Cochrane, selecionando filtros como: Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados (ECCR), Ensaios Clínicos, Metanálises e Revisões produzidas na língua inglesa. Empregando as seguintes palavras chave: Microagulhamento, Cicatriz e Tratamento. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, quinze estudos foram escolhidos. **Resultados:** Um total sete estudos foram analisados contemplando uma amostra de 234 pacientes que foram submetidos a terapia de microagulhamento associadas ou não a terapia de aplicação de plasma rico em plaquetas (PRP) ou peeling de ácido glicólico, encontrando em todos estudos melhora significativa do grau das cicatrizes encontradas anteriormente ao início do tratamento. **Discussão:** O microagulhamento da pele estimula a síntese de elementos significativos de reconstrução e estruturais da pele (colágeno, elastina, proteoglicano), e pode ser usado no tratamento de muitos defeitos cutâneos de diferentes etiologias mostrando sempre resultados positivos e um limitado número de efeitos adversos. A associação entre terapias promove eficácia maior quando comparado a técnica isolada, seja em conjunto com aplicação de peeling de ácido glicólico ou em associação a PRP, obtendo melhores resultados devido à ação sinérgica e complementar das terapêuticas envolvidas. **Conclusões:** Após análise dos diversos estudos expostos nessa revisão fica evidente a

[1] Acadêmico do curso de graduação em medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Professor do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

importância da terapia com microagulhamento. Ela possui eficácia comprovada não só ao ser utilizada em cicatrizes atróficas pós acne, mas em amplas situações, conseguindo promover a qualidade de vida de pacientes que sofrem tal condição.

ABSTRACT

Introduction: Microneedling is a new therapeutic modality in dermatology. Through the physical trauma of needle penetration, a healing cascade is induced with minimal damage to the epidermis leading to the remodeling of the collagen network and improving the overall appearance of the skin. **Objective**: To investigate and evaluate the microneedling treatment of atrophic scars. **Methods:** To produce this literature review, a search was conducted in the MEDLINE and Cochrane index database, selecting filters such as: Controlled and Randomized Clinical Trials (ECCR), Clinical Trials, Meta-analyzes and Reviews produced in English. Using the following keywords: microneedling, scar and treatment. After applying the inclusion and exclusion criteria, fifteen studies were chosen. **Results:** A total of seven studies were analyzed covering a sample of 234 patients who underwent microneedling therapy associated or not with platelet-rich plasma (PRP) therapy or glycolic acid peeling, finding in all studies significant improvement in the degree scars found prior to the start of treatment. **Discussion:** Skin microneedling stimulates the synthesis of significant skin reconstruction and structural elements (collagen, elastin, proteoglycan), and can be used to treat many skin defects of different etiologies, always showing positive results and a limited number of adverse effects. The association between therapies promotes greater efficacy when compared to the isolated technique, either in conjunction with the application of glycolic acid peeling or in association with PRP, obtaining better results due to the synergistic and complementary action of the therapies involved. **Conclusions:** After analyzing the various studies exposed in this review, the importance of microneedling therapy becomes evident. It has proven effectiveness not only when used in atrophic scars after acne, but in wide situations, managing to promote the quality of life of patients who suffer from this condition.

INTRODUÇÃO

Aparência e beleza sempre tiveram um papel importante na vida dos humanos, independentemente da época. A pele é um elemento visual crucial na interação social e qualidade de vida, uma vez que faz parte do corpo e envelhece proporcionalmente devido a exposição direta ao ambiente externo. As cicatrizes presentes nesse órgão são

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

resultados do processo de cura anormal de feridas após danos que levam a inflamação aguda. O tecido cicatricial não tem as características da pele normal sem lesões. Cada ferida resultará na formação de cicatrizes diferentes em diferentes peles.[1] Um dos pontos mais delicados são as cicatrizes faciais, que são difíceis de tratar e possuem impacto no estado psicológico de cada paciente e o desejo do homem de ter uma aparência melhor levou a várias modalidades de tratamento, uma delas é a terapia de microagulhamento, também chamada de dermaroller.[1,2]

O conceito de usar subcisão com agulhas para o tratamento de cicatrizes cirúrgicas deprimidas foi descrito pela primeira vez em 1995.[2,3,4] O primeiro dispositivo de microagulhamento foi um rolo em forma de tambor, posteriormente desenvolvido no início dos anos 2000.[2,3] Vários estudos validaram o uso do microagulhamento para cicatrizes atróficas, como as causadas por acne, com um mecanismo semelhante de criação de microcanais na derme que permitem a remodelação do colágeno. Além disso, o microagulhamento demonstrou induzir um perfil de citocinas específico, incluindo fator de crescimento semelhante a fibroblastos, fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento transformador - beta3, que estão associados à cicatrização favorável de feridas.[2]

Além disso, é considerado um procedimento minimamente invasivo relativamente novo que envolve a punção superficial e controlada da pele por meio de agulhas finas em miniatura.[4,5] Em um curto período de tempo, ele ganhou popularidade e aceitação em massa por ser uma técnica simples, barata, segura e eficaz que requer um treinamento mínimo. Tradicionalmente usado como uma terapia de indução de colágeno para cicatrizes faciais e rejuvenescimento da pele, também é amplamente usado agora como um sistema de entrega transdérmica para medicamentos e vacinas terapêuticas. Mais recentemente, especialistas têm defendido o uso de dispositivos elétricos de microagulhamento para o tratamento de cicatrizes de acne atróficas, gerando lesões mais controladas, levando em consideração a profundidade, densidade e velocidade.[4]

Atualmente existem diversas indicações para o uso dessa terapia, isolada ou em associação com peelings químicos, aplicação de plasma rico em plaquetas, subcisão, crioterapia e outras técnicas.[5] Embora a eficácia tenha sido semelhante entre certos tipos de associações terapêuticas com dermaroller, o perfil de eventos adversos variou, o que poderia gerar uma limitação quanto as indicações corretas do procedimento. Dessa

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

forma, é preciso estabelecer concretamente os protocolos do tratamento com microagulhamento para obter sucesso em tal procedimento.[6]

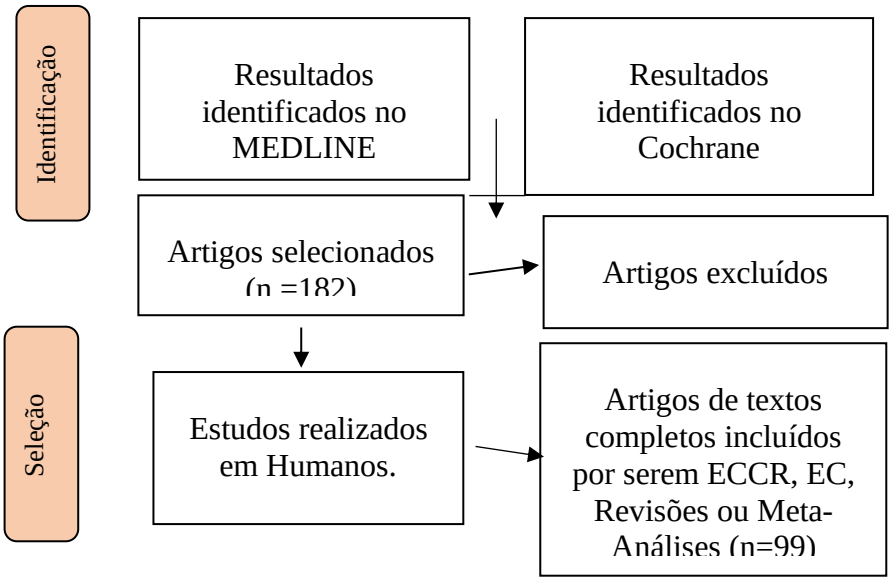
OBJETIVO

Investigar e avaliar o tratamento com microagulhamento de cicatrizes atróficas.

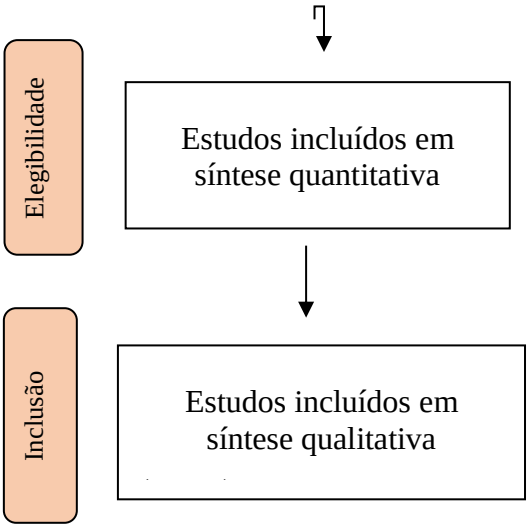
MÉTODOS

Para produção dessa revisão de literatura foi elaborada uma pesquisa na base de dados indexadora MEDLINE (National Library of Medicine) e Cochrane sendo incluídos 15 artigos publicados entre os anos de 2002 a 2019. A seguinte frase de pesquisa (microneedling OR micro-needling OR “micro needling” OR Dermaroller) AND (Scar OR Scars OR Cicatrization OR Scarring OR Scar OR “atrophic scars” OR “acne scars” OR “acne cicatrix” OR “atrophic cicatrix”) foi elaborada com auxílio de pesquisa realizada no MeSH, obtendo como resultados 254 artigos após aplicação da mesma na plataforma PubMed e 59 artigos na plataforma Cochrane.

Para melhor correlação do tema aos artigos da busca foi utilizado na frase de pesquisa a ferramenta [ti], permitindo a busca apenas de artigos diretamente relacionados ao título, reduzindo para 182 artigos encontrados. Como critério de inclusão foram selecionados somente estudos realizados em humanos, reduzindo para 140 artigos e para recorte dos desenhos dos estudos foi limitado a inclusão de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados (ECCR), Ensaios Clínicos (EC) Metanálises e Revisões que possuíam seus textos disponibilizados integralmente, restando 99 artigos. Desses 99 artigos, a priori, fizeram parte 39 artigos que possuíam consonância com o objetivo do trabalho e em seguida foram selecionados artigos quem tinham métodos bem descritos, sendo excluídos os estudos que não se adequavam a esse critério.



Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9



RESULTADOS

A partir da busca de ensaios clínicos que analisassem o tratamento de cicatrizes com o uso da técnica de microagulhamento foi possível identificar um maior número (6) [7,8,9,10,11,12] de estudos que envolviam diretamente cicatrizes atróficas pós acne e um menor número de estudos (1)[1] que abordavam além das cicatrizes já mencionadas, também incluíram cicatrizes pós-traumáticas, pós cirúrgicas e pós queimadura[1] Além disso, é constante a associação da técnica de indução de colágeno a fármacos tópicos e outros procedimentos como lasers ou terapia de aplicação de plasma rico em plaquetas. Dessa forma, foram selecionados ensaios clínicos que pudessem comparar seus resultados e suas aplicações.

Foram analisados dois ensaios clínicos que tinham em seus objetivos a análise do sucesso terapêutico do tratamento de microagulhamento em cicatrizes predominantemente faciais.[1,7] Em um dos estudos 20 adultos saudáveis com cicatrizes de acne em ambos os lados da face foram incluídos. Para cada participante, um lado da face foi randomizado para agulhamento. Três tratamentos de agulhamento foram realizados em intervalos de duas semanas. Dois dermatologistas cegos avaliaram separadamente as cicatrizes de acne dos participantes com base em fotografias digitais padrão obtidas no início do estudo e nas visitas de acompanhamento de 3 e 6 meses no sistema de classificação de cicatriz quantitativa global. As pontuações médias de cicatriz foram significativamente menores no grupo de tratamento em comparação com a linha de base em 6 meses, mas não significativamente menor em comparação com a linha de base em 3 meses. No grupo de controle, os escores médios de cicatriz não variaram

significativamente desde o início em 3 meses e em 6 meses. Além disso, no estudo é relatado a percepção da dor nos pacientes, chegando a conclusão de que o procedimento de agulhamento não foi particularmente doloroso, com uma média de dor de 1,08 de 10. Ademais os participantes perceberam uma melhora média de 41% na aparência geral da cicatriz no lado tratado, não possuindo nenhum evento adverso foi relatado no ensaio.[7]

Já no outro ensaio clínico mencionado foi realizado um estudo com quatorze pacientes que necessitaram de tratamento para cicatrizes faciais devido a trauma, lesão de partes moles após incisão e drenagem, cicatrizes pós-cirúrgicas, cicatrizes após cirurgia de correção de fenda labial e cicatrizes pós-acne. A terapia de microagulhamento foi feita com no mínimo de três sessões com intervalo de quatro a seis semanas, sendo no final do tratamento realizada a avaliação da melhora obtida sendo utilizada a aparência das cicatrizes pré e pós procedimento medidas com base na escala de satisfação do observador (OSS) e de satisfação do paciente (PSS). Os resultados mostraram que todas as cicatrizes atróficas e hipertróficas apresentaram melhora, e a cor da cicatriz que era mais escura ou mais clara do que a pele ao redor ficou com a mesma cor da pele ao redor após a terapia com microagulhamento. A dor durante o procedimento foi facilmente tolerada pelo paciente e nenhuma dor pós procedimento foi observada.[1]

Outros três ensaios clínicos que buscavam analisar a eficácia da combinação da terapia de microagulhamento cutâneo à utilização de plasma rico em plaquetas (PRP) obtiveram resultados favoráveis ao promover essa associação terapêutica.[8,9,10] Em um dos trabalhos 30 pacientes foram divididos em dois grupos e cada grupo foi submetido a três tratamentos sequenciais de agulhamento. Enquanto o grupo A recebia isoladamente a terapia, o grupo B teve associação com aplicação tópica de PRP. A classificação da cicatriz foi avaliada 3 meses após a sessão final. Em relação à avaliação com base na graduação da cicatriz pós-terapia, o número de pacientes com melhora de dois graus vs um grau ou nenhuma melhora, foi mais significativa no Grupo B, sendo a percepção de melhora das cicatrizes sob a análise médica semelhante a percepção dos pacientes; 60% do Grupo A e 66,6% dos pacientes do Grupo B apreciaram uma melhora de 25% - 49% e 50% -74%, respectivamente.[8]

No segundo estudo 35 pacientes com cicatriz atrófica pós acne foram incluídos, todos receberam quatro tratamentos sequenciais de microagulhamento de pele sozinho

no lado direito da face e microagulhamento de pele seguido de aplicação tópica de PRP no lado esquerdo da face com um intervalo de 3 semanas. Os resultados do estudo constataram que houve uma melhora significativa no grau de gravidade da cicatriz antes e após o tratamento em ambos os lados. Em relação aos graus de satisfação do paciente, houve uma melhora significativa após ambas as modalidades de tratamento, sem diferenças significantes entre os dois lados da face.[9]

Já no terceiro estudo analisado envolvendo a associação entre o tratamento com microagulhamento e PRP uma terceira técnica também foi analisada com fins comparativos. Nesse ensaio 45 pacientes, também com cicatrizes de acne atróficas foram divididos aleatoriamente em 3 grupos iguais; o Grupo A recebeu injeção intradérmica de PRP, o Grupo B recebeu a técnica de reconstrução química das cicatrizes cutâneas com alta concentração de ácido tricloroacético (TCA) 100% e o Grupo C foi tratado por agulhamento cutâneo combinado com PRP. Nas respostas terapêuticas encontradas não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos e foi encontrado, em todos os grupos, melhora altamente significativa no grau de gravidade das cicatrizes. [10]

Ainda analisando estudos que tinham intenção de utilizar o microagulhamento associados a outras terapias, dois artigos trouxeram o peeling de ácido glicólico como técnica complementar para o tratamento de cicatrizes atróficas pós acne.[11,12] Em um dos estudos foram alocados uma amostra composta por 60 pessoas, sendo randomizadas e divididas em grupos. Em um dos grupos foram realizadas três seções de microagulhamento com intervalo de seis semanas entre as seções (0, 6, 12) e o outro grupo recebeu microagulhamento associado ao peeling de ácido glicólico 70% em seções intercaladas entre as semanas do microagulhamento (3, 9, e 15). A pontuação da cicatriz da acne foi realizada por um observador cego usando ECCA (Echelle d'evaluation clinique des cicatrices d'acne) no início e após 22 semanas, além de serem coletadas a própria auto percepção dos pacientes. Como resultado houve decréscimo da linha de base na pontuação média de ECCA mais perceptível no grupo 2 em comparação com o grupo. O grupo 2 também mostrou maior melhora na textura da pele em comparação ao grupo 1 na ECCA. Entretanto, também foi obtido sucesso com o uso apenas do dermaroller sob as cicatrizes atróficas e observado que a adição do peeling trás uma melhora da textura da pele, além de diminuir pigmentação e inflamação. [11]

No segundo estudo analisado, 30 pacientes foram divididas em dois grupos. O

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

primeiro grupo era composto por 15 pacientes nos quais apenas o microagulhamento foi realizado uma vez a cada 6 semanas por cinco sessões. No segundo grupo, foi realizada uma combinação de microagulhamento e peeling de GA 35%. Os pacientes de ambos os grupos foram avaliados com base na classificação ECCA obtendo melhoras significativas nas cicatrizes superficiais e moderadamente profundas (grau 1-3). Também houve melhora na textura da pele, redução da pigmentação pós-acne no segundo grupo. [12]

DISCUSSÃO

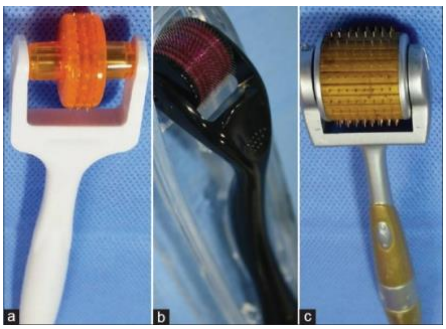
O procedimento de microagulhamento foi descrito em 1994 pela primeira vez e desde então vem sendo aprimorado técnicas que possam promover o seu melhor desempenho. O intuito do microagulhamento é promover a criação de microcanais ao promover uma lesão cutânea controlada e estimular o processo da cascata de cicatrização (inflamação, proliferação, remodelação). Para que isso aconteça há a liberação de plaquetas, fator de crescimento endotelial, fator de crescimento de fibroblasto, fator de crescimento alfa e beta. Além disso, ocorre secundariamente a migração e proliferação de fibroblastos a neovascularização e neocolagênese. Após a lesão cutânea, uma rede de fibronectina é criada, fornecendo matriz para a deposição de colágeno tipo III, que posteriormente é substituída por colágeno tipo I. Essa transição pode ocorrer de semanas a meses o que resulta em enrijecimento clínico da pele.[4, 13] Há relato em um estudo que realizou biópsias de pele obtidas no início e após o tratamento com Dermaroller, constatando aumento estatisticamente significativo na produção de colágeno tipo I, III e VII.[6]

Atualmente, existem vários dispositivos mecânicos registrados no US Food and Drug Administration (FDA), sendo a maioria uma variação do Dermaroller ou do Dermapen (Dermapen, Salt Lake City, UT, EUA). O Dermaroller é um dispositivo portátil com um rolo cilíndrico de 24 matrizes circulares. O dispositivo é usado de forma multidirecional (vertical, horizontal e diagonal) diretamente sobre a pele. Já o Dermapen é um dispositivo de microagulhamento com mola que funciona como uma caneta eletricamente acionada, emitindo movimentos semelhantes aos de um carimbo na pele, existindo variações comerciais deste dispositivo baseadas nos mesmos princípios.[6] Ao usar o Dermaroller padrão contendo 192 agulhas de 2 mm de comprimento e 0,07 mm de diâmetro sobre uma área da pele por 15 vezes resulta em aproximadamente 250 orifícios por cm quadrado até a derme papilar, dependendo da pressão aplicada. Cada

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

passagem produz 16 micropunções no estrato córneo por cm quadrado, sem danificar a epiderme significativamente. [4]

Figura 02: Diferentes variedades de Dermarolles



a) dermaroller com largura estreita de tambor destinada a áreas menores, como pálpebras e nariz; b) dermaroller com 540 agulhas; c) Dermaroller padrão com 192 agulhas.[4]

O microagulhamento tem sido usado para uma ampla gama de indicações com muitos ensaios que apoiam a evidência de sua utilidade. Ele foi estudado sozinho, bem como em combinação com outras modalidades de tratamento, como peeling químico, plasma rico em plaquetas, radiofrequência e lasers. Muitas vezes é usado em associação com uma formulação tópica e, portanto, aumenta sua penetração e ação. O procedimento aumenta a distribuição de vários medicamentos através da barreira da pele, uma vez que ignora o estrato córneo e deposita o medicamento diretamente na derme vascularizada. Também foi demonstrado que causa um alargamento significativo do infundíbulo folicular em 47%, o que pode explicar em parte o aumento da penetração do medicamento através da barreira cutânea.[4,14] Apesar da técnica ter sido extensivamente estudada para o tratamento da cicatriz atrófica causada pela acne ele também é utilizado para tratamento de outras cicatrizes incluindo queimaduras, estrias e outras causas de cicatrizes atróficas, além de também possuir papel no controle de doenças como melasma, ceratose actínica, hiperidrose, alopecia e ser estudada como procedimento utilizado no rejuvenescimento da pele pelos mecanismos e benefícios já descritos no seu funcionamento. [14]

Entretanto, há relatos que demonstraram maior eficácia e efeitos obtidos de maneira mais rápidas do microagulhamento em casos de cicatrizes atróficas do que nas hipertróficas. Melhorias significativas nesse tipo de cicatriz após uma série de três tratamentos são visíveis após 10 – 20 semanas, enquanto a remodelação de cicatrizes hipertróficas e queloides dura até vários meses.[15] Isso seria explicado pelo mecanismo de ação nesse tipo de cicatriz, para que haja a correção da direção das fibras de colágeno no tecido cicatricial, as metaloproteínas da matriz devem agir realizando

remodelação desse tecido anormalmente arranjado, até ser criada uma rede com melhor estrutura organizacional, o que seria feiro com mais rapidez nas cicatrizes atróficas.[6,15]

Além desse benefício sobre as cicatrizes atróficas ainda é constatado que o tratamento de pessoas com fototipo IV – V de Fitzpatrick, que costumam ter exacerbação de efeitos colaterais como a hiperpigmentação de sua pele, conseguem se beneficiar do microagulhamento sem esse dano e com sucesso terapêutico satisfatório.[15] Entretanto há controvérsia quanto a esse efeito colateral. Outro estudo que aplicou a técnica de microagulhamento em pacientes melanodermos com fototipo III- IV de Fitzpatrick e compararam o tratamento apenas com microagulhamento e em associação com peeling de ácido glicólico, observou-se hiperpigmentação pós-inflamatória em 20% dos pacientes que foram submetidos ao tratamento exclusivo com microagulhamento, mas deve-se destacar que esse efeito colateral foi completamente revertido após tratamento com cremes clareadores e que houve melhora do aspecto cicatricial de 31,33% em todo o grupo.[12]

Também foi observado que a associação entre terapias promove eficácia maior quando comparado a técnica isolada. Todos os estudos analisados que se propunham a utilização de técnicas isoladas de microagulhamento e técnicas complementares, seja em conjunto com aplicação de peeling de ácido glicólico [11, 12] ou em associação a PRP [8, 9,10] obtiveram melhoras mais expressivas ao realizar a comparação entre os grupos amostrais. Isso se deve ao fato de a técnica fornecer um canal claro para o agente tópico, como o PRP, para ser absorvida de forma mais eficaz através da camada da pele, além se serem técnicas sinérgicas uma vez que o PRP também é responsável pela liberação de fatores de crescimento. [10] Outro ponto relevante quando se estuda a associação terapêutica é a complementariedade ao conseguir utilizar o ácido glicólico que consegue atuar na textura da pele promovendo um efeito adicional ao resultado esperado. [11]

Alguns eventos adversos são descritos, sendo os mais comuns o potencial eritema e irritação, que geralmente desaparecem em poucas horas após o procedimento. Outros eventos observados são hiperpigmentação pós-inflamatória, agravamento da acne e reativação do herpes, hipersensibilidade sistêmica, reações alérgicas granulomatosas e infecções locais após o uso de instrumento não estéril. Um efeito, também descrito foi a da trilha do aparelho após sessão de microagulhamento em um paciente com cicatrizes de acne que decorreu em desenvolvimento de cicatrizes papulares lineares localizadas regularmente sobre as proeminências ósseas da face,

que poderia ser evitada ao usar menos pressão e agulhas menores nessas áreas.[4]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos 20 anos, as aplicações de microagulhamento em dermatologia tem crescido drasticamente. No geral, sua eficácia, segurança, e facilidade de uso, tornam o microagulhamento uma alternativa terapêutica a ser considerada. No entanto, deve-se ponderar que a maioria dos estudos de microagulhamento foram séries de casos e pequenos ensaios clínicos randomizados, havendo viés a ser considerado ao analisar esse estudo. Além disso, devido ao fato de que o microagulhamento, semelhante a lasers e outros dispositivos não invasivos, estão sendo usados em uma base crescente por não apenas médicos, mas também por outros profissionais, enfermeiras, esteticistas e até mesmo pacientes que usam em casa esses dispositivos, pesquisas contínuas sobre a segurança e eficácia de microagulha são essenciais. Em particular, existe a necessidade de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados maiores e duplo-cegos, incluindo os tópicos de todos os tipos de pele, a fim de fornecer mais informações e dados baseados em evidências sobre a utilidade desta modalidade de tratamento promissora.

Além desse aspecto, é importante salientar o grande número de evidências que tem sido publicadas que visam as associações terapêuticas entre o microagulhamento e técnicas como PRP e peelings químicos, além das outras terapêuticas que não foram abordadas nesse estudo como laseres, radiofrequência e outros. Seria interessante que houvesse estudos comparativos que visassem a superioridade de alguma técnica em detrimento de outra.

Após a análise dos diversos estudos pode-se perceber que o microagulhamento possui eficácia comprovada não só ao ser utilizada em cicatrizes atróficas pós acne, mas em amplas situações que podem ajudar a promover a qualidade de vida de pacientes que sofrem com determinadas condições que podem ser suavizadas e até mesmo revertidas de acordo com o grau inicial e o tempo de tratamento desprendido.

REFERÊNCIAS

1. Laksmi YV, Reddy LS, Devi KN, et al. Evaluation of Microneedling Therapy in Management of Facial Scars. The Jornal of Craniofacial Surgery. 2020; 31: 215-7.
2. Avram M. ComparisoN of 1550nm Fractional Laser Allone Versus in Combination With Microneedling for the Treatment of acne scars. NIH NLM Clinical Trials. 2020; NCT03901417.
3. Losifidis C, Goutos I. Percutaneous collagen induction (microneedling) for the management of non-atrophic scars: literature review. Scars Burn Heal. 2019: 5: 1-11.

4. Singhe A, Yadav S. Microneedling: Advances and widening horizons. Indian Dermatol Online J. 2016; 7 (4): 244-54.
5. Ali B, ElMahdy N, Elfar NN. Microneedling (Dermapen) and Jessner's solution peeling in treatment of atrophic acne scars: a comparative randomized clinical study. J Cosmet Laser Ther. 2019;21(6):357-63
6. Iriarte C, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Review of applications of microneedling in dermatology. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017; 8 (10): 289-298.
7. Alam M, Han S, Pongprutthipan M, Disphanurat W, Kakar R, Nodzenski M, Pace N, Kim N, Yoo S, Veledar E, Poon E, West DP. Efficacy of a needling device for the treatment of acne scars: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2014;150(8):844-9.
8. Bhargava S, Kroumpouzos G, Varma K, Kumar U. Combination therapy using subcision, needling, and platelet-rich plasma in the management of grade 4 atrophic acne scars: A pilot study. J Cosmet Dermatol. 2019; 18(4):1092-7.
9. Ibrahim MK, Ibrahim SM, Salem AM. Skin microneedling plus platelet-rich plasma versus skin microneedling alone in the treatment of atrophic post acne scars: a split face comparative study. J Dermatolog Treat. 2018; 29(3):281-6.
10. Nofal E, Helmy A, Nofal A, Alakad R, Nasr M. Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100% trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: a comparative study. Dermatol Surg. 2014; 40(8):864-73.
11. Rana S, Mendiratta V, Chander R. Efficacy of microneedling with 70% glycolic acid peel vs microneedling alone in treatment of atrophic acne scars-A randomized controlled trial. J Cosmet Dermatol. 2017;16 (4):454-459.
12. Sharad J. Combination of microneedling and glycolic acid peels for the treatment of acne scars in dark skin. J Cosmet Dermatol. 2011; 10(4):317-23.
13. Vijaya L Y, Swetha R L, Naga Neelima DK, et al. Evaluation of Microneedling Therapy in Management of Facial Scars. J Craniofac Surg. 2020; 31(2): 214-7.
14. Hou A, Cohen B, Haimovic A, et al. Microneedling: A Comprehensive Review. Dermatol Surg. 2017; 43(3):321-39.
15. Zduńska K, Kołodziejczak A, Rotsztejn H. Is skin microneedling a good alternative method of various skin defects removal. Dermatol Ther. 2018; 31(6): e12714.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MANIFESTAÇÕES VASCULARES DA DOENÇA DE BEHÇET

VASCULAR MANIFESTATIONS OF BEHÇET`S DISEASE

Maria C. A. M. Santos[1]; Pedro H. N. Cezar[2]

Descritores: Doença de Behçet; Tromboses; Aneurisma; Vasculite.
Keywords: Behçet's disease; Thrombosis; Aneurysm, Vasculitis.

RESUMO

Introdução: A Doença de Behçet (DB) é uma doença crônica, multissistêmica, de curso recorrente. É uma vasculite que acomete grandes e pequenos vasos provocando aneurismas e trombose tendo predileção pelo sistema venoso. As manifestações vasculares são as principais causas de morte pela DB, destacando-se a rotura de aneurismas. **Objetivos:** Esta revisão bibliográfica tem como objetivo principal enunciar as manifestações vasculares da DB, como aneurisma e trombose e explorar a fisiopatogenia e a terapêutica desse fenótipo. **Métodos:** Foram pesquisados artigos nas bases de dados PubMed e SciElo através dos descritores: Behçet Syndrome e Thrombosis and Embolism. **Resultados:** Acomete geralmente adultos jovens com cerca de 40 anos, sendo manifestações vasculares mais prevalentes em homens e pode atingir vários vasos simultaneamente. Sua característica ao Doppler é de acometimento bilateral, extenso e organizado. A inflamação é a base fisiopatológica para os eventos vasculares. **Conclusões:** Cerca de 40% da população diagnosticada com DB desenvolve o fenótipo vascular. O diagnóstico é retardado pela falta de conhecimento médico por se tratar de uma afecção rara o que influencia na eficácia do tratamento. O objetivo do tratamento é a supressão da inflamação sendo a terapêutica mais indicada o uso de corticoesteróide em conjunto com ciclofosfamida.

ABSTRACT

Introduction: Behçet's disease (BD) is a chronic, multisystemic disease with a recurrent course. It is a vasculitis that affects large and small vessels causing aneurysms and thrombosis, having a predilection for the venous system. Vascular manifestations are the main causes of death by BD, highlighting the rupture of aneurysms. **Objectives:** This

[1] Estudante do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. mariaclaram095@gmail.com
[2] Médico Reumatologista do UNIFESO e mestre em ensino de ciências, docente do curso de medicina do UNIFESO.

bibliographic review mains to state the vascular manifestations of BD, such as aneurysm and thrombosis, and to explore the physiopathogenesis and therapeutics of this phenotype. **Methods:** Articles were searched in the PubMed and SciElo databases using the descriptors: Behçet Syndrome and Thrombosis and Embolism**. Results:** It usually affects young adults around 40 years old, vascular manifestations occur more in men and can reach several vessels simultaneously, its characteristic on Doppler is bilateral, extensive and organized. Inflammation is the pathophysiological basis for vascular events. **Conclusion:** About 40% of the population diagnosed with BD develops the vascular phenotype. The diagnosis is delayed by the lack of medical knowledge because it is a rare condition and this influences the effectiveness of the treatment. The goal of treatment is to suppress inflammation, and the most suitable therapy is the use of corticosteroids in conjunction with cyclophosphamide.

INTRODUÇÃO

A Doença de Behçet (DB) é definida como uma doença crônica, multissistêmica, de curso recorrente, caracterizadas por repercussões sistêmicas, dentre outras manifestações que culminam na redução da qualidade de vida [1] podendo levar a condições ameaçadoras a vida.[2] Sendo ela atribuída como uma desordem autoimune.[3]

É uma afecção que atravessa milênios e teve sua primeira descrição publicada por Hipócrates no século 5 a.C.[1] Em seguida, os próximos relatos foram publicados somente em 1937 pelo dermatologista turco Hulusi Behçet, o qual passou ao menos 17 anos analisando casos similares.[4] Sua distribuição é mais relatada em uma área geográfica denominada rota da seda, que é integrada por Turquia, Irã, Iraque, Uzbezquistão, Turcomenistão e China. Tendo menos frequência na América do Norte, norte da Europa.[1] No Brasil é considerada relativamente rara [5] entre os sexos são similares com particularidades pelo mundo, [6] porém no país é mais comum no sexo masculino.[1] O início do quadro é severo e sua progressão é rápida e tem relação inversamente proporcional entre severidade e idade.[4]

É necessário um alto índice de suspeição para estabelecer o diagnóstico através de certos achados clínicos já que não são conhecidos sinais patognomônicos, nem laboratório específico ou achados radiológicos e histológicos.[2] Os exames comumente realizados para detecção de doenças autoimunes dificilmente são positivos nos indivíduos com DB.[1] Dentre estes estão o fator reumatóide, fator antinuclear e a pesquisa de anticorpo antipeptídeo citrulinado.[1]

A afecção apresenta uma tríade de sinais marcantes que são: úlceras orais recorrentes, assim como ulceração genital e uveíte redicivante.[7] Além desses, uma legião de outras manifestações são muito comuns, atingindo mais de ¼ dos pacientes como: lesões acneiformes, pseudofoliculite, artralgia e artrite, mialgia, depressão, eritema nodoso, afecções respiratórias, e como foco do estudo presente, manifestações vasculares.[1,3,6]

O acometimento do sistema neurológico e gastrointestinal, de fato, são menos frequentes, mas oferecem pior prognóstico juntamente com as alterações vasculares e oftálmicas.[7,8] O acometimento do Sistema Nervoso Central, pode ser advindo do acometimento vascular periférico quando, por exemplo, há trombos nos sinusoides da dura máter [9] ou isquemias nos vasos intracranianos.[10] Mas também pode se apresentar como polineuropatia periférica.[1]

É comprovado que a DB é uma vasculite/perivasculite neutrofílica [4,11] a qual atinge vasos de variados calibres, que incluem veias, artérias e arteríolas.[12] As manifestações vasculares são divididas entre oclusão venosa, oclusão arterial e aneurismas.[10] As lesões em artérias oferecem maior risco,[10] sendo a ruptura de aneurismas a principal causa de morte secundária ao acometimento vascular,[7] em compensação a trombose venosa em membros inferiores acontece de forma bem mais frequente.[3]

As manifestações vasculares tendem a ser associadas a sinais de inflamação como febre, sintomas inespecíficos [4,11] e pode cursar com sintomas próprios da doença como ulceras orais e uveíte [11]. Ao mesmo tempo são acompanhadas pelo aumento nos níveis de proteína C-reativa (PCR),[4,12,13] da contagem de linfócitos e da velocidade de hemossedimentação (VHS),[4] sendo importante monitorar seus valores pois quanto mais elevado o PCR maior é a gravidade da doença.[13]

Não existe critério diagnóstico para o fenótipo de doença de Behçet vascular, [10] mas seu desenvolvimento mostra-se mais comum em homens [1,7,10,13] com idade próxima dos 40 anos, em geral antes dos 50 anos [1,10]. Podendo atingir cerca de 30 a 40% dos pacientes com diagnóstico da doença.[2,6,12,14,15] Além disso, a prevalência da DB em alguns grupos étnicos apoia a tese de um mecanismo genético na patogenia, destacando o marcador genético HLA B51. [4]

OBJETIVOS

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo principal enunciar as manifestações

vasculares da Doença de Behçet como aneurisma e trombose. Além disso, visa analisar a fisiopatogenia dessas lesões e o tratamento mais indicado para os pacientes portadores desse fenótipo da doença.

METÓDOS

A elaboração deste trabalho teve como metodologia uma revisão bibliográfica através da busca de artigos e revisões de literatura com relevância estatística e contemplação do tema em sua totalidade. Foram selecionados 20 artigos no período de 2015 a 2020, nos idiomas de inglês e português. As pesquisas foram feitas em 2 bases de dados que são PubMed e SCIELO. Os descritores utilizados na primeira base de dados foram pesquisados no Descritores de Saúde (DecS) sendo eles: Behçet Syndrome e Embolism and Thrombosis. Uma vez inseridos na busca foram encontrados 92 correspondentes, dos quais foram selecionados 15 a partir da análise da contemplação do tema, relevância estatística. Para a busca no SciElo o descritor usado foi Behçet Syndrome sendo encontrados 17 artigos dos quais 5 foram selecionados.

RESULTADOS

A DB é considerada uma doença crônica multissistêmica que afeta pele, mucosas, sistema nervoso central, articulações, olhos e vasos sanguíneos.[16] Por mais que o curso da doença seja benigno qualquer órgão pode ser afetado, por isso a importância de focar na clínica e nas características sociodemográficas para difundir o conhecimento teórico sobre a DB entre os médicos facilitando o diagnóstico e a abordagem terapêutica mais apropriada melhorando, inclusive, a qualidade de vida dos pacientes.[1]

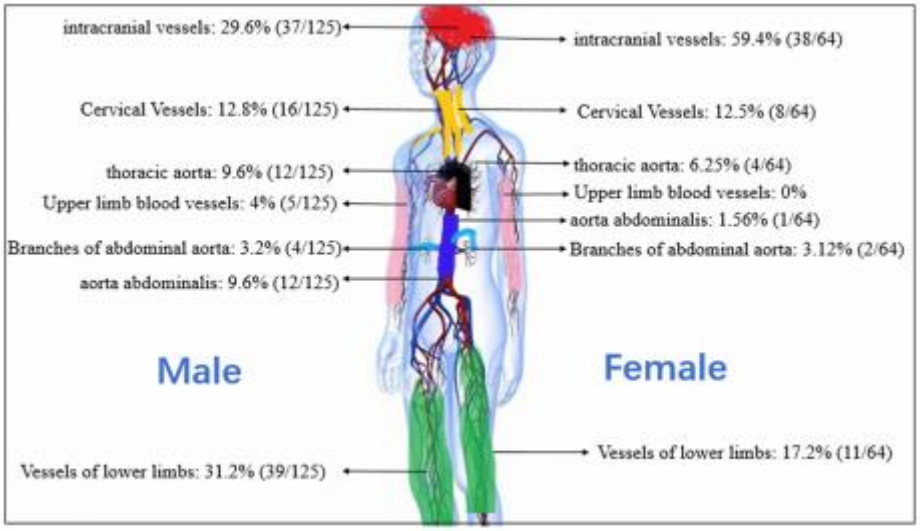
Cerca de 40% dos pacientes com DB apresentam acometimento vascular sendo que as tromboses são mais frequentes que aneurismas.[15] Os indivíduos, em sua maioria, são do sexo masculino.[9] As tromboses são caracterizadas por terem envolvimento bilateral, os achados ao Doppler indicam uma forma mais organizada e de padrão simétrico,[9] cursando com dor, peso, edema, mudança na pele podendo evoluir com úlcera devido à pouca recanalização após o evento trombótico.[15] Quanto aos aneurismas, é relatado que a DB é a segunda causa mais comum de formação de aneurisma na artéria pulmonar sendo as mesmas com alta taxa de mortalidade.[17]

Tabela 1: Manifestações clínicas sistêmicas em pacientes com DB.

Manifestações clínicas sistêmicas em pacientes com DB		
Sistema envolvido	N	%
Manifestações mucocutâneas	8	100
Úlceras orais recorrentes	8	100
Úlceras genitais	8	100
Eritema nodoso	3	37,5
Pseudofoliculite	2	25,0
Lesões acneiformes	1	12,5
Manifestações osteomioarticulares	8	100
Contraturas musculares	2	25,0
Artralgia	3	37,5
Artrite	3	37,5
Desordens psicológicas	5	62,5
Depressão	5	62,5
Manifestações cardiovasculares	4	50,0
Oftálmicas	4	50,0
Uveíte posterior	3	37,5
Uveíte anterior	4	50,0
Manifestações neurológicas	1	12,5

Fonte: Adaptada da referência 1.

Figura 1: Acometimento vascular incluindo áreas de trombose e aneurismas na DB.



Fonte: Referência 10.

A inflamação sistêmica é a causa base dos fenômenos vasculares presentes na DB e seu acometimento é extenso,[15] no sistema venoso tem perfil obliterativo difuso sugerindo um curso recorrente crônico.[14]

O objetivo do tratamento da doença de Behçet vascular é a supressão da inflamação ou autoimunidade para a prevenção de futuras complicações sendo o uso de anticoagulação controverso.[18,19] A terapia anticoagulante fica reservada para pacientes

com Trombose Venosa Profunda (TVP) que persiste após o uso de imunossupressores, desde que aneurismas sejam descartados.[18]

A anticoagulação em pacientes que apresentam trombose e ainda não foram diagnosticados com DB pode ser levada em conta em países não endêmicos devido à raridade e à falta de familiaridade dos médicos com a condição.[19]

Como o acometimento vascular é extenso a retirada mecânica é dificultada sendo que a abordagem cirúrgica não interfere no curso da doença podendo resultar em infecção, venooclusão e aneurisma nas anastomoses.[15]

DISCUSSÃO

A etiologia da DB ainda é obscura, mas existe um crescimento de evidências de que variantes genéticas estão correlacionadas em seu desenvolvimento.[3] O início e a progressão são resultam de um processo multifatorial patogênico, envolvendo várias alterações genéticas e fatores ambientais levando à indução de uma resposta autoimune contra os componentes do próprio corpo, [3] gerando o estado inflamatório nocivo. [4]

Dentre os fatores genéticos e a multiplicidade de apresentações da DB o gene mais estudado e relacionado ao diagnóstico, até o momento, é o HLA B51 [2] que seria o responsável pela forma de acometimento mucocutâneo, uveíte e menor incidência de envolvimento gastrointestinal.[17]

Outros genes tem relação com as manifestações: A2, A26, A30, A68, B15, B27, B57, B58, B72. O acometimento de alguns deles se dá dessa seguinte forma: B58 propicia manifestações cutâneas; B72 tem caráter vascular; A2 provoca lesões cutâneas e artrite; A26 uveíte e lesões vasculares, por fim, A30 leva a maior propensão para desenvolver úlceras genitais e teste de patergia positivo. A distribuição dos genes supracitados também varia de acordo com o sexo. Nos homens são mais frequentes os genes A2 e B72, nas mulheres A68 e B58. (19); já o B51 se divide igualmente entre os sexos. [17]

Ainda não existe consenso para explicar a fisiopatogenia do fenótipo vascular da DB, mas o que foi esclarecido até o momento sugere um intenso processo inflamatório sistêmico que nas paredes dos vasos provocam estenose, aneurismas, obstruções por trombose e sangramentos.[4] Sendo o acometimento venoso predominante em relação ao arterial, ou seja, as tromboses venosas são mais frequentes que a formação de aneurismas.[4,12]

As lesões vasculares têm origem do estresse oxidativo e de enzimas lisossomais

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

liberadas a partir da ativação de neutrófilos.[4] Esse processo leva à oclusão vasa vasorum [4,7] por fibrose adventícia [7] através da infiltração de linfócitos [4] que também causam necrose transmural na camada muscular das paredes das artérias, [4,7] destruição das fibras elásticas e espessamento da camada íntima, o que explicaria os processos de trombose e formação de aneurismas. [7] Sendo possível o acometimento concomitante de artérias e veias.[14]

A degeneração contínua dos vasos resulta na formação dos aneurismas e se houver uma perfuração na parede, resulta em um pseudoaneurisma.[4] Além disso, sabendo que pelo intenso processo inflamatório contínuo nas paredes dos vasos há uma rápida expansão e elevado risco de ruptura [7,4] não correlacionado ao tamanho.[7]

Mesmo o envolvimento arterial sendo incomum, a artéria mais acometida é a Aorta Abdominal.[4,12,16] Dentre as mais afetadas estão as femorais, coronarianas, pulmonares e ilíacas. [4,12,16] Sempre lembrando que no caso da DB podem ser afetados múltiplos vasos no mesmo paciente.[16] Sendo o aneurisma da artéria pulmonar a lesão que apresenta o maior índice de mortalidade.[9]

Tabela 2: Lesões aneurismáticas na DB, locais, tipos e frequência.

Site	True aneurysm	Pseudoaneurysm	Unclassified	Total
Abdominal aorta	8	19		27
Common femoral artery		4		4
Deep femoral artery		3		3
Superficial femoral artery	1	6	1	8
Ascending thoracic aorta		4		4
Descending thoracic aorta	1	2	1	4
Aortic arch		2	1	3
Coronary artery	8	2		10
Common iliac artery	2	2		4
External iliac artery		4		4
Internal iliac artery		1		1
Subclavian artery	1	4		5
Popliteal artery		5		5
Carotid artery	3		1	4
Lower leg artery	1	3		4
Superior mesenteric artery	1	1		2
Innominate artery		2		2
Ileocolic artery		1		1
Celiac trunk		1		1
Ulnar artery		1		1

Fonte: Referência 12.

Assume-se que a partir do primeiro sintoma até o acometimento dos vasos existe um período e uma progressão a ser respeitada.[10] Nesse caso, a evolução requer passar por manifestações mucocutâneas progredindo para vascular.[10] As tromboses venosas profundas em membros inferiores tendem a acontecer em poucos anos e precede o

envolvimento de vasos de maior calibre. [14] É relatado um tempo médio, entre os primeiros sinais da DB e o envolvimento vascular, em torno de 5 anos [13,14] e o tempo para seu controle é de cerca de 7 meses.[14]

O acometimento venoso tende a ser contíguo e simétrico em ambos os membros inferiores [14,15] tendo menor afinidade pelas veias crurais.[14] Um alto índice de acometimento nos vasos intracranianos também é relatado. [9]

As tromboses se desenvolvem como uma complicação da vasculite subadjacente [14] sendo ela um modelo inflamatório induzido [11] e são descritos como relacionados a diminuição da ação fibrinolítica em conjunto com o aumento do poder de agregação plaquetária, em decorrência do estado inflamatório e a diminuição da síntese de prostaciclinas.[7,11] O mecanismo de pró coagulação deve, no mínimo, ter ligação entre a inflamação e a formação de trombos.[11] Em particular, alguns fatores específicos da cascata de coagulação, como fibrinogênio, trombina e proteína C que podem hiperativar o sistema imune.[11] Neste contexto, deve haver um aumento no fator tissular e na produção de trombina para existir uma hipercoagulação.[11]

Acreditava-se que trombos venosos e arteriais são diferentes em termos de estrutura e composição. Enquanto os trombos venosos são chamados de coágulos vermelhos e são formados por fibrina agregados a eritrócitos, os coágulos brancos que correspondem aos trombos arteriais tem em sua composição fibrina em conjunto com plaquetas. Porém, nesses últimos anos, muitas evidências sugerem que trombos arteriais e venosos têm composição semelhante, com uma complexa rede de fibrina com eritrócitos, plaquetas e leucócitos aprisionados. Seguindo essa premissa, algumas doenças cursam com trombose venosa e arterial simultaneamente, como câncer, infecções, DB, síndrome do anticorpo antifosfolipídio e vasculite de grandes vasos. Outra informação interessante levantada nos últimos anos é o relato da mutação do fator V de Leiden com maior prevalência em algumas populações de DB assim como mutação no gene da protrombina. [11]

Embora a trombose arterial induzida por inflamação seja conhecida há muito tempo, a relação entre inflamação e trombose venosa passou a ser esclarecida apenas recentemente. Há um mecanismo de retroalimentação em que a inflamação sistêmica ativa a coagulação e vice-versa. São ativadas plaquetas, leucócitos, células endoteliais e citocinas (moléculas inflamatórias), quimiocinas, moléculas de adesão e tromboplastina. As enzimas proteases advindas da ativação dos leucócitos inibem a anti-

trombina e a trombomodulina levando à um estado de pró coagulação endotelial. Todos esses processos resultam na perda da capacidade do organismo de manter suas atividades anticoagulantes e anti agregantes fisiológicas.[11]

A formação de coágulos envolve a clivagem mediada por trombina de fibrinogênio solúvel em fibrina polimerizada insolúvel. O fibrinogênio tem um papel de extrema importância na formação do trombo, tanto na rede de fibrina quanto na agregação plaquetária o que faz as características bioquímicas dos coágulos, sua taxa de formação e estrutura, estabilidade fibrinolítica, estritamente dependente do fibrinogênio.[11]

O estresse oxidativo pode ser visto como fator prognóstico, especialmente, na doença vascular por DB assim como em outras vasculites a sua relação com a disfunção endotelial, envolve a ativação dos neutrófilos, promove a oxidação do fibrinogênio e aumentam a propensão para a formação de trombos. Também é válido dizer que a inflamação sistêmica pode promover diretamente a formação de coágulos mesmo na ausência de dano endotelial.[11]

Com o curso recorrente da doença de base, a veia trombótica evolui para uma estrutura densa e fibrótica apresentando pouco risco para embolia.[14,15] O tromboembolismo pulmonar (TEP) é raro, para que isso aconteça os trombos da artéria pulmonar são formados in situ e só assim podem evoluir para o TEP.[14]

Os eventos trombóticos recorrentes na DB acontecem devido à pouca recanalização.[15] Estima-se que metade dos pacientes diagnosticados com trombose venosa profunda (TVP) relacionada ao Behçet tendem a progredir com síndrome pós trombótica devido à pobre recanalização.[14,15] Evoluindo com dor crônica, edema e úlceras de estase; isso por apresentar um curso mais severo que outras causas de TVP.[14]

Quando há o acometimento vascular pulmonar, o que não é infrequente, o quadro clínico tem como sintoma principal hemoptise,[2,9,12] com relato de dispneia e tosse associados.[2] Na suspeita de lesão pulmonar a radiografia simples de tórax pode ser esclarecedora podendo visualizar aneurismas, mas tem sua acurácia reduzida na pesquisa de trombos em cerca de metade dos casos. [9] Achados da radiografia além de trombos e aneurismas incluem: cavitações, vidro fosco, linfoadenopatia mediastinal, espessamento pleural e lesões nodulares.[9]

Os aneurismas da artéria pulmonar são expressos por infiltrados alveolares e

subpleurais em forma de cunha ou áreas arredondadas com aumento na opacidade, representando vasculite focal e trombose de vasos pulmonares.[17]

Na abordagem diagnóstica de lesões vasculares os exames de imagem são preferivelmente empregados no rastreio de aneurismas e tromboses, dentre as melhores escolhas são elencados a ultrassonografia com doppler, angiotomografia,[2,4,6] arteriografia [6] e ecocardiograma transtorácico.[2]

Nos estudos de imagem é possível perceber que se tratam de eventos crônicos.[14] Ao Doppler é visualizada formação de colaterais, sinais de trombose crônica[14] e no futuro por causa do curso recorrente é possível ver um vaso fibrótico com lúmen estreito e adelgaçamento das paredes dos vasos.[19] Outro exame importante para ser usado na fase ativa da doença é a Tomografia por emissão de positrões capaz de visualizar as áreas de vasculite as mapeando com mais acurácia.[11]

Poucos são os achados laboratoriais, mas há aumento na Velocidade de Hemossedimentação (VHS) no acometimento vascular em comparação ao mucocutaneo.[10] Isso, porque, a hiperhemocisteinemia torna a pessoa mais propensa a lesões nas células endoteliais e também tem relação com a ocorrência de coágulos sanguíneos.[10]

Devido à desregulação da resposta imune na patologia da DB é sustentada a hipótese de se tratar de uma desordem de origem autoimune.[3] Vários autores descrevem o tratamento como apenas sintomático, mas sendo uma doença de origem sistêmica com traços auto imune o uso de imunossupressores é sugerido.[1]

Mesmo que ainda não exista consenso quanto as opções terapêuticas as mais populares são os corticoesteroides, imunossupressores e imunomoduladores.[2] O tratamento clínico padrão é o uso de corticoesteroides em conjunto com a ciclosfosfamida.[2,6,12,13,18]

No entanto, alguns artigos colocam em evidência os antagonistas do fator de necrose tumoral α (anti-TNF- α).[12] Casos refratários podem ter o tratamento substituído pelo uso de anti-TNF- α em conjunto com azatioprina. [2] As drogas anti-TNF- α podem inibir a ativação do infiltrado de células mononucleares pelo bloqueio da ação e da síntese do fator de necrose tumoral, resultando na prevenção de tromboses.[2] Há um relato do uso de ciclofosfamida com corticoesteroide e heparina de baixo peso molecular (HBPM), inicialmente por via oral e em seguida intravenosa, em um paciente sem tratamento prévio com regressão de aneurisma no sistema vascular pulmonar no

primeiro mês de uso. [2] No entanto, ao apresentar refratariedade foi descontinuada a ciclofosfamida e iniciou-se terapia com Azatioprina e infliximabe (anti-TNF- α) adjuvante ao corticoesteroide e à HBPM.[2] Com esse esquema não houve outros casos de trombose por pelo menos 6 anos.[2] Entretanto, o uso de anti-TNF- α torna-se limitado na prática clínica pela resposta inadequada, perda de eficácia, intolerância e contra-indicações. [12]

Em um outro estudo, advindo da América Latina é informado que as medicações mais comumente usadas são corticoesteróides, metotrexato e colchicina tanto sozinhos quanto combinados.[1] Nesse estudo, 100% dos participantes faziam uso de colchicina, assim como os participantes de um estudo publicado na Tunísia.[1,6]

Aneurismas pequenos que se apresentam assintomáticos o seguimento clínico juntamente com imunossupressão é a melhor conduta terapêutica.[12,20] Quando existe a necessidade de abordagem cirúrgica de aneurismas a recomendação é realizar terapia imunossupressora antes e após a reparação devendo intervir cirurgicamente apenas fora da fase aguda da doença.[4,7] A imunossupressão, no pré-operatório, é utilizada no intuito de levar à remissão da doença, diminuir a inflamação dos vasos e do risco de complicações.[7] Já no pós-operatório serve para evitar a refratariedade.[10,13]

O reparo cirúrgico aberto, por muito tempo, foi a terapêutica de escolha para a correção de aneurismas na população diagnosticada com DB, entretanto, os resultados se mostraram com altas taxas de recorrência.[7] Atualmente, a cirurgia aberta fica reservada para casos de aneurismas rotos volumosos e pacientes hemodinamicamente instáveis.[20] Além disso, foram observadas formações de pseudoaneurismas nas linhas de sutura das artérias abordadas desencorajando a realização da técnica.[4] Já o tratamento endovascular revela-se promissor por reduzir o tempo de procedimento, internação, perda de sangue e da mortalidade tornando-se o tratamento de escolha,[7,13] preferencialmente sendo realizado de forma eletiva para colocação de molas, stents e endopróteses.[20]

O uso de anticoagulação é controversa devida à natureza inflamatória da DB. [10,18] Quando usada deve sempre ser associada à imunossupressão [6,13] podendo ser instituída no pós-operatório para melhores respostas e redução do risco de oclusão do enxerto.[13] Ainda assim, considerando a associação entre trombose e aneurisma de artéria pulmonar, existe o risco de hemoptise maciça mesmo no período de remissão devido à intensa formação de circulação colateral. [14]

CONCLUSÕES

A DB é considerada autoimune e de caráter inflamatório sistêmico, classificada como uma vasculite/perivasculite. Suas manifestações são inúmeras e podem atingir todos os sistemas do corpo humano. Sua fisiopatogenia ainda necessita ser elucidada, mas já é de conhecimento que existem fatores genéticos correlacionados ao desencadeamento da mesma e toda a base dos eventos vasculares é provida da inflamação sistêmica e do estresse oxidativo. Além disso, destaca-se a participação do fibrinogênio na fisiopatologia agindo sobre a formação de coágulos e na estabilidade dos mesmos.

Quanto aos exames complementares conclui-se que não há parâmetros laboratoriais para serem usados em protocolos e que a melhor conduta é o uso de exames de imagem na suspeita de doenças vasculares.

A hipótese diagnóstica deve ser aventada ao nos depararmos com pacientes jovens, com menos de 40 anos, que surge com um quadro de doença aneurismática ou trombose, sem outra causa evidente. Sendo indicado o início do tratamento precocemente principalmente quando se trata de aneurismas grandes e sintomáticos, já que a ruptura dos mesmos são a maior causa de óbito nos pacientes com DB.

A conduta terapêutica de escolha é o uso de corticoesteróides em conjunto com ciclofosfamida. A anticoagulação é controversa preferindo ser evitada, mas se empregada devem ser descartados aneurismas por causa do risco de sangramento.

Devido à baixa prevalência da doença, sendo rara na maioria dos países, o desconhecimento da equipe médica sobre a mesma influencia na eficácia do tratamento de aneurismas e tromboses sendo de extrema importância o reconhecimento dos fatores sociodemográficos da DB para a suspeição diagnóstica.

REFERÊNCIAS

1. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. Arthritis Rheum. 2009 May 15;61(5):600-4.
2. Isıyel E, Bakkaloğlu S, Oğuz D, Yenicesu İ, Boyunağa Ö, Özdemir Y, Damar Ç, Kandur Y, Akçaboy M, Aslan AT, Şişmanlar T, Hasanoğlu E, Buyan N. An adolescent case of extensive Behçet`s disease successfully treated with Infliximab. Turk J Pediatr. 2019;61(4):585-588.
3. Ataei, M., Farinaz Behfarjam and Z. Jadali. “TIM-3 genetic variants and risk of Behçet disease in the Iranian population.” Anais Brasileiros de Dermatologia 94 (2019): 429 - 433.
4. Vural Unsal, Kizilay Mehmet, Aglar Ahmet Arif. Coronary Involvement in Behçet's

Disease: what are its Risks and Prognosis? (Rare Cases and Literature Review). Braz. J. Cardiovasc. Surg. 2019 Dec; 34(6): 749-758.
5. de Albuquerque Botura C, Bersani-Amado LE, Zacarias-Júnior AR, Boreli SD, Stecca NGG, da Rocha BA, Cuman RKN, Bersani-Amado CA. Behçet's Disease: Pulmonary Aneurysm Resolution with Oral Therapy and HLA B72 Allele Association. Clin Med Res. 2018 Jun;16(1-2):37-40.
6. Kechida M, Salah S, Kahloun R, Klii R, Hammami S, Khochtali I. Cardiac and vascular complications of Behçet disease in the Tunisian context: clinical characteristics and predictive factors. Advances in Rheumatology. 2018; 58: 1-5.
7. Belczak S, Silva I, Marques G, Copetti L, Stefaniak V, Quintas G, Uchimura. (2019). Tratamento endovascular da doença de Behçet: relato de caso. Jornal Vascular Brasileiro. 2019; 18. 10.1590/1677-5449.180121.
8. Guo YN, Tai S, Tang L, Zhou SH. Comment to "Deep vein thrombosis induced by vasculitis in the Behçet's syndrome". Chin Med J (Engl). 2019 Feb;132(4):501-504.
9. Yazıcı H, Seyahi E. Behçet syndrome: the vascular cluster. Turk J Med Sci. 2016 Nov 17;46(5):1277-1280
10. Chen Y, Cai JF, Lin CH, Guan JL. Demography of vascular Behcet's disease with different gender and age: an investigation with 166 Chinese patients. Orphanet J Rare Dis. 2019 Apr 29;14(1):88.
11. Becatti M, Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Taddei N, Prisco D, Fiorillo C. Behçet's syndrome as a tool to dissect the mechanisms of thrombo-inflammation: clinical and pathogenetic aspects. Clin Exp Immunol. 2019 Mar;195(3):322-333.
12. Zhou J, Shi J, Liu J, Sun L, Li L, Li C, Wu X, Wang Y, Tian X, Zeng X, Liu Y, Zheng W, Zhao Y. The Clinical Features, Risk Factors, and Outcome of Aneurysmal Lesions in Behcet's Disease. J Immunol Res. 2019 Dec 20;2019:9198506.
13. Detanico A B, Brandão M L, Fernandes L F, Camelo C P R, Santos J R S. Aortic thrombosis in a patient with a late diagnosis of Behcet's disease. Jornal Vascular Brasileiro, 2015; 14(2), 193-196
14. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, Arslan C, Dikici AS, Sut N, Kantarci F, Tuzun H, Melikoglu M, Yazici H. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behcet Syndrome: An Observational Study. Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(44):e1899.
15. Dincses E, Esatoglu SN, Fresko I, Melikoglu M, Seyahi E. Outcome of invasive procedures for venous thrombosis in Behçet's syndrome: case series and systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2019 Nov-Dec;37 Suppl 121(6):125-131.
16. Lemos M, Silva I, Almeida. Multiple Aneurysmal Disease: a review. Angiol Cir Vasc. 2019; 15(2): 97-112.
17. de Albuquerque Botura C, Bersani-Amado LE, Zacarias-Júnior AR, Boreli SD, Stecca NGG, da Rocha BA, Cuman RKN, Bersani-Amado CA. Behçet's Disease: Pulmonary Aneurysm Resolution with Oral Therapy and HLA B72 Allele Association. Clin Med Res. 2018 Jun;16(1-2):37-40.
18. Chen Y, Guan JL. Is Warfarin Indicated in Behcet's Syndrome Associated with Thrombosis? Reflections on Treatment and Death of a Patient. Chin Med J (Engl). 2018

Jan 5;131(1):105-106.
19. Seyahi E, Yazici H. To anticoagulate or not to anticoagulate vascular thrombosis in Behçet's syndrome: an enduring question. Clin Exp Rheumatol. 2016 Jan-Feb;34(1 Suppl 95):S3-4.
20. Lucas M L, Frankini T, Frankini Â, Aerts N, Tourinho T F. Ruptura de aneurisma de tronco celíaco em paciente com Doença de Behçet. Rev. Col. Bras. Cir. 2016 Oct ; 43(5): 404-406.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

ATUALIZAÇÃO SOBRE O USO DE CANABINÓIDES PARA TRATAMENTO DO AUTISMO

UPDATE ABOUT THE USE OF CANNABINOIDS FOR AUTISM TREATMENT

Barbara P. Morais[1]; Denise L. M. Monteiro[2]

Descritores: Transtorno do Espectro Autista; Autismo; Cannabis
Keywords: Autism Spectrum Disorder; Autism; Cannabis

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) abrange inúmeras desordens do neurodesenvolvimento e não possui, até os dias de hoje, terapia específica que seja funcional para todos os tipos de pacientes. Com isso, a pesquisa por novas drogas está avançando, em especial para o uso de canabinóides, associados ou não com outras terapias. **Objetivos:** Estabelecer a relação de melhora nos sintomas do TEA com o uso de canabinóides. **Métodos:** Revisão sistematizada a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), LILACS e SciELO, usando os descritores ("Autism Spectrum Disorder" OR "Autism" AND "Cannabis"), a partir de 2015. De acordo com os critérios estabelecidos foram incluídos 8 estudos: 2 coortes prospectivos, 1 coorte retrospectivo e 5 ensaios clínicos. **Resultados:** Os resultados mostraram que houve melhora global com uso de Cannabidiol (CBD) para tratar o conjunto de sintomas do TEA em 48,7-74,5%. Houve também melhora na hiperatividade (68,4%), distúrbios de sono (71,4%), ansiedade (39- 41,1%) e problemas na comunicação (47%). Após um mês de seguimento com uso de canabinóides, as análises mostraram que até 33-34,3% das crianças receberam menores doses ou suspenderam alguma medicação e até 24% parou de tomar quaisquer outras medicações. **Conclusão:** O uso de derivados da *cannabis* se mostra promissor pelo seu potencial de controlar sintomas refratários quando a utilização de outras drogas convencionais já não é eficaz.

ABSTRACT

Introduction: The Autism Spectrum Disorder (ASD) comprehends numerous neurodevelopments disorders and it doens't has, until today, a specific therapy that can

[1] Acadêmica do curso de graduação em medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. barbara.moorais@gmail.com
[2] Professora Titular do UNIFESO

cover the hole kind of patients. Thereby, the research for new drugs is advancing, with a special look for the use of cannabinoids, in association with other drugs or beeing the main treatement. **Aims:** Establish the relation between the use of cannabinoids and the improvement of ASD symptons. **Methods:** Systematic review based on research in the electronic databases: Medline (PubMed), LILACS and SciELO, using as search strategy: ("Autism Spectrum Disorder" OR "Autism" AND "Cannabis") as of 2015. 2 prospective cohorts, 1 retrospective cohort and 5 clinical trials were included. **Results**: The results have shown a global improvement with use of Cannabidiol (CBD) to treat ASD symptons in 48,7-74,5%. Also, there was improvement in hyperactivity (68,4%), sleep disorders (71,4%), anxiety (39-41,1%) and comunication problems (47%). After one month follow up with use of CBD, analyzes showed that up to 33-34.3% of children received lower doses or discontinued any medication and up to 24% stopped taking any other medications. **Conclusion:** The use of cannabis derivatives is promising by the controlling symptons potential when the utilization of conventional medications is not enough.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) abrange uma série de desordens no neurodesenvolvimento[1]. Os critérios diagnósticos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) incluem: (1) déficits persistentes na comunicação e interação social em múltiplos contextos, como: na reciprocidade social/emocional, na comunicação não verbal, para desenvolver/compreender/manter relacionamentos; (2) padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, tais como: movimentos motores/uso de objetos/fala estereotipada ou repetitiva, insistência nas mesmas coisas/rotina repetitiva, hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente; (3) sintomas presentes precocemente no período do desenvolvimento; (4) sintomas que causam significante prejuízo clinicamente no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo; (5) tais alterações não são bem explicadas por deficiência intelectual ou por atraso global do desenvolvimento. A prevalência do TEA vem crescendo e, atualmente, estima-se que 1 a cada 59 crianças é afetada pelo distúrbio[2].

O tratamento atual do TEA inclui o uso de inúmeras medicações psicotrópicas como os antipsicóticos, inibidores seletivos da receptação de serotonina, estimulantes e ansiolíticos[3]. Contudo, nenhuma classe terapêutica ainda se mostrou capaz de ser

totalmente efetiva, isso porque a base neurobiológica da patologia ainda não é muito bem esclarecida[4].

Já é sabido, porém, que alterações na funcionalidade do Sistema Endocanabinóide (SE) contribuem para a patogênese de diversas alterações neurológicas e psiquiátricas, como a regulação das respostas emocionais/sociais, modulação de comportamentos, aprendizado e memória, susceptibilidade a convulsões e regulação do ritmo circadiano[4]. Assim, se torna importante correlacionar a base fisiopatológica do TEA com possíveis drogas que tenham ação nessas variações do SE.

O tratamento de convulsões, distúrbios mentais, enxaqueca e insônia já conta com o uso de derivados da *cannabis* desde o século 19. Tal planta possui a presença de canabinóides, flavonoides e terpenóides[2].

O uso de canabinóides, substâncias já conhecidas no tratamento de formas refratárias da epilepsia, tem se mostrado promissor como terapia para o TEA. O TEA e a epilepsia são comorbidades comuns ao mesmo paciente em até 30% dos casos, muitas vias da plasticidade sináptica parecem ser parte de ambas as doenças[5].

Alguns estudos já mostram benefícios na utilização de produtos à base de *cannabis* como tratamento adjuvante ou principal do transtorno, uma vez que são capazes de modular a resposta do SE.

Existem três classes de canabinóides: (1) Endocanabinóides: anandamida (AEA) e 2-arachidonilglicerol (2-AG), produzidos pelo sistema nervoso; (2) Fitocanabinóides: canabidiol (CBD), tetrahidrocanabinol (THC), canabicromene (CBC), canabigerol (CBG) e canabidivarina (CBDV), presentes na planta *cannabis*; (3) Sintéticos: dronabinol e nabilone.

O CBD chama atenção por possuir efeitos anti-inflamatórios, anticonvulsivantes e antipsicóticos. Isso porque possui ação em outras vias que não a do SE, como sendo agonista serotoninérgico e dopaminérgico[2]. Soma-se aos seus efeitos também a modulação de sistemas inibitórios/excitatórios do ácido gama-aminobutírico (GABA) e do glutamato[6], o que chama atenção, pois pacientes portadores do TEA parecem apresentar desregulação deste sistema.

Os atuais ensaios clínicos indicam que o SE e a desregulação GABA/glutamato podem estar associados à base fisiopatológica do transtorno, sendo importante conhecer a atuação de todos possíveis canabinóides que modulam tal sistemas.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

OBJETIVOS

Primário: Estabelecer a relação de melhora nos sintomas do TEA com o uso de canabinóides.

Secundários:

1. Apresentar as diferenças entre o uso do CBD puro e CBD associado ao THC;
2. Descrever a relação dos canabinóides com os sistemas inibitório (GABA) e excitatório (glutamato).

MÉTODOS

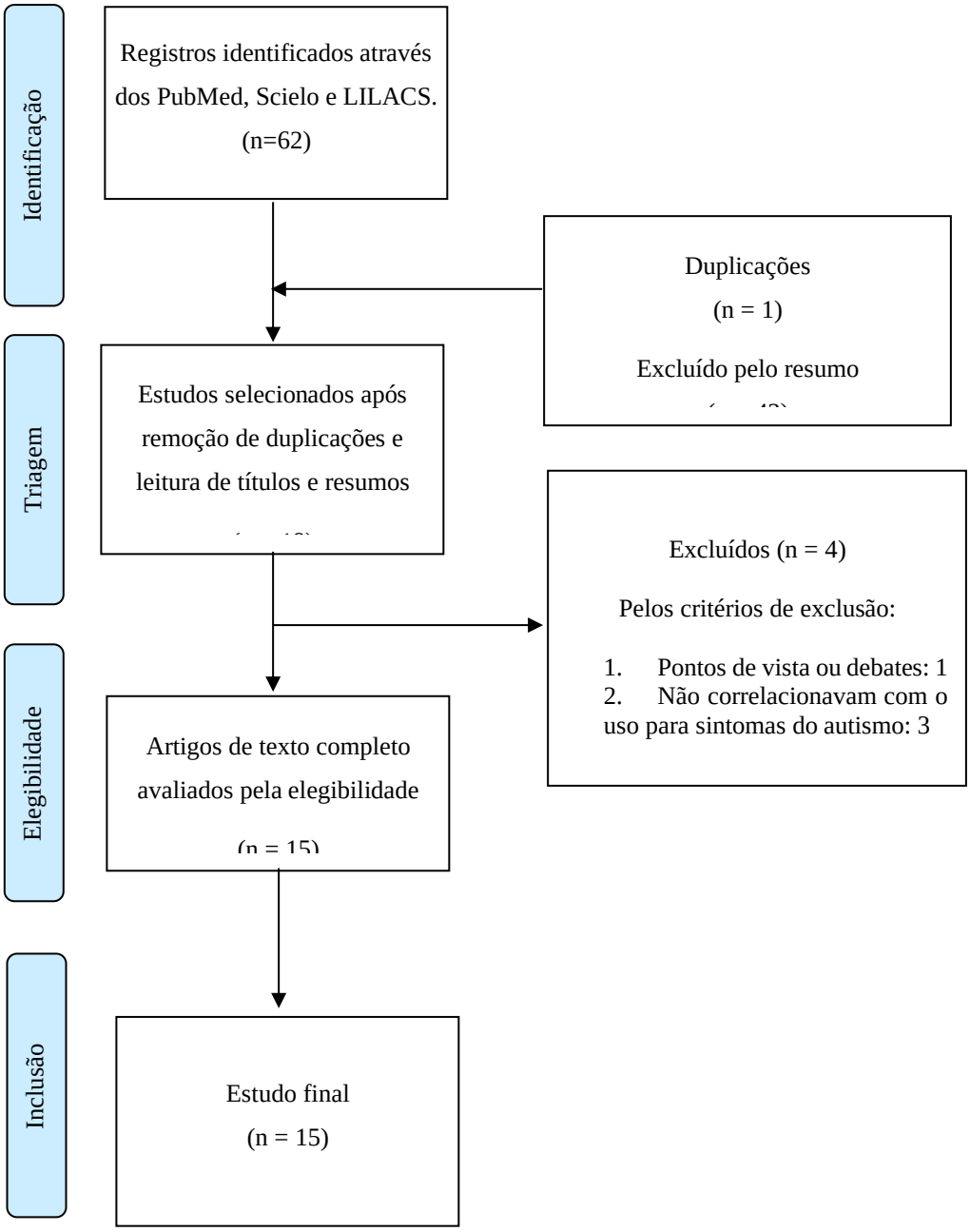
Para realizar esta revisão sistematizada foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), LILACS e SciELO, sendo usada a seguinte estratégia de busca: ("Autism Spectrum Disorder" OR "Autism" AND "Cannabis"). A pesquisa foi finalizada em novembro de 2020 e incluiu artigos publicados a partir de 2015. Foram incluídos artigos que abordassem os efeitos dos fitocanabinóides no tratamento do TEA, além de artigos que que abordassem as bases fisiológicas do sistema endocanabinóide. Foram excluídos artigos que não eram originais (pontos de vista ou debates) e que não relatavam os efeitos dos derivados da *cannabis* nos sintomas presentes no autismo.

No PubMed foram encontrados 59 artigos e nas outras bases de dados mais 3 artigos, totalizando 62 artigos. Após remoção de 1 duplicação e a leitura de títulos e resumos, restaram 19 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, excluindo mais 4 artigos de acordo com os critérios estabelecidos. A pesquisa finalizou com 15 fontes bibliográficas.

A síntese dos artigos originais foi descrita em uma tabela, sendo identificados os benefícios do uso de canabinóides em pacientes autistas. O nível de evidência dos artigos selecionados foi avaliado utilizando-se a classificação de Oxford.

Figura 01: Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9



RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 8 estudos (2 coortes prospectivos, 1 coorte retrospectivo e 5 ensaios clínicos) foram incluídos na análise dos resultados desta revisão sistematizada. (tabela 1).

Tabela 01: Descrição do desenho do estudo, amostra, objetivos, resultados encontrados e nível de evidência pela classificação de Oxford.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Autor/ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultados	Nível de evidência
Aran *et al* (2018)[5] Israel	Coorte Retrospectivo	60	Avaliar o tolerância e eficácia do uso da combinação CDB + THC para tratamento do TEA.	Quanto menor a razão CBD:THC, melhor o resultado em 20 pacientes, sem mudança em 6 e pior em 3. O comportamento melhorou em 61% dos pacientes: 33% passaram a consumir menor dosagem de medicação, 24% pararam com outras medicações. No entanto, 8% aumentaram a dose de medicações prévias.	2A
Schleider *et al* (2019)[7] Israel	Coorte Prospectivo	188	Caracterizar pacientes com TEA recebendo *cannabis* medicinal para descrever sua eficácia e segurança.	48,7% demonstraram melhora significativa, 31,1% melhora moderada, 5,9% mostrou efeitos adversos e 14,3% não demonstraram mudanças significativas.	2A
Pretzsch *et al* (2019)[8] Inglaterra	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	34	Observar as diferentes respostas ao CBD em pacientes com e sem TEA, através do exame RNM.	O CBD aumentou significativamente a fALff (medida de atividade cerebral espontânea) no vermis cerebelar e no giro fusiforme direito. Após análises, conclui-se que esse efeito foi maior no grupo com TEA do que no controle.	1A
Pretzsch *et al* (2019)[6] Inglaterra	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	34	Testar se o CBD muda os níveis de glutamato, glutamina e GABA; e examinar as potenciais diferenças em pacientes com e sem TEA.	CBD foi capaz de aumentar GLx no gânglio basal e diminuir no córtex dorso medial pré- frontal, sem diferença entre os grupos. CBD aumentou o GABA no grupo controle e diminuiu no grupo TEA, mudança principalmente causada por alterações no córtex dorso medial pré-frontal. Autistas respondem de forma diferente ao estímulo.	1A

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Pretzsch *et al* (2019)[9] Inglaterra	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	34	Testar se o CBDV muda os metabólitos do glutamato e/ou GABA em ambos: o cérebro "típico" e autista. O objetivo secundário foi determinar se no TEA, a mudança de responsividade do cérebro ao CBDV está relacionada ao fenótipo biológico basal.	CBDV aumenta os níveis de GLx a nivel de gânglio basal; já no córtex dorso medial pré frontal, não houve alterações significativas. Não houve alterações significativas em ambos os grupos.	1A
Castellanos *et al* (2019)[10] Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	150	Comparar o efeito do CBD e THC (20:1) como canabinóides puros ou na forma de extrato de planta.	O tipo de preparação não interferiu nos efeitos finais e 43% das 90 crianças que receberam canabinóides apresentaram melhores resultados em comparação com 21% das 47 do grupo placebo. Os resultados são ainda melhores no sexo masculino e com sintomas mais suaves do TEA.	1A
Daryl *et al* (2018)[11] Australia	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	8	Estudo piloto para coletar dados sobre a segurança da administração oral do CBD em crianças de 8 a 16 anos.	Todas as oito crianças seguiram os protocolos até o final, sem efeitos adversos graves. Todas as famílias participantes declararam alto grau de aceitação e indicariam a participação de outras crianças para realização de novos testes. Foi demonstrada sinais de eficácia a favor da droga.	1A
Berkovitch *et al* (2018)[3] Israel	Coorte Prospectivo	53	Registrar a experiência de pais que administraram, sob supervisão, canabinóides orais para seus filhos com TEA.	68,4% melhoraram os sintomas de hiperatividade, 71,4% melhoraram distúrbios do sono, 41,1% melhoraram ansiedade, 74,5% melhoraram globalmente. Os eventos adversos mais frequentes foram sonolência e apetite reduzido.	2A

LEGENDAS: CBD- canabidiol; THC- tetra-hidrocanabinol; TEA- transtorno do espectro autista; RNM- ressonância nuclear magnética; GLx- glutamina + glutamato; GABA- ácido gama-aminobutírico; CBDV- canabidivarina; fALff - amplitude fracionária de flutuações de baixa frequência

Os resultados apresentados são favoráveis, embora ainda sejam necessários novos estudos. Mostra-se visível que o uso de canabinóides como terapêutica para o autismo é uma possibilidade cada vez mais plausível.

A melhora global dos pacientes que utilizaram o CBD para tratar o conjunto de sintomas do TEA foi de 48,7% até 74,5%[7,3] nos estudos analisados. Houve também melhora notória nos sintomas específicos como hiperatividade (68,4%), distúrbios de sono (71,4%)[3], ansiedade (39% - 41,1%)[5,3] e problemas na comunicação (47%)[5]. Além disso, outro benefício mostrado em tais estudos foi a capacidade de diminuir a dose ou até mesmo suspender medicações utilizadas previamente por tais pacientes, dentre elas antipsicóticos, estabilizadores de humor, antiepiléticos, benzodiazepínicos, inibidores da receptação de serotonina e estimulantes. Após um mês de seguimento com uso de canabinóides, as análises mostraram que até 33%-34,3%[5,7] das crianças receberam menores doses ou suspenderam alguma medicação e até 24% parou de tomar quaisquer outras medicações, que não os canabinóides. Castellanos mostra ainda que, independentemente do tipo de apresentação da substância – como derivado de planta ou como óleo com substância pura -, os resultados são igualmente promissores[10].

Também foi possível verificar que o uso da associação CBD + THC foi responsável por maior número de efeitos colaterais, principalmente o desenvolvimento de surto psicótico e aumento dos níveis de ansiedade em alguns pacientes[5,7]. Aran *et al*. mostraram que mesmo com o aumento gradual da porcentagem de THC no óleo utilizado, uma paciente foi capaz de desenvolver mudanças súbitas do comportamento, com a dosagem máxima de 0,72 mg/kg/dia.

Os mecanismos pelos quais o CBD e CBDV causam estímulos nos metabólitos GLx e GABA foram melhores compreendidos após Pretzsch *et al*. usarem a ressonância nuclear magnética para rastrear as alterações em diversos pontos do cérebro, em pacientes com e sem TEA. No grupo com autismo, o CBD foi capaz de aumentar a amplitude fracionária de flutuações de baixa frequência (medida de atividade cerebral espontânea)[8], principalmente no grupo TEA. Além dessa alteração, o CBD diminuiu os níveis de GABA, neurotransmissor inibitório, no córtex pré-frontal, área relacionada com diversas funções cognitivas[6]. A canabidivarina, outro fitocanabinóide, foi capaz apenas de alterar os níveis de GLx no gânglio basal, não possuindo outras alterações em nenhum dos grupos[9]. O grande obstáculo dos estudos realizados por Pretzsch *et al*. é

que não avaliam a função medicamentosa para alterar sintomas específicos, e sim, apenas a capacidade de alteração dos metabólitos citados. Novas análises devem ser realizadas para mostrar a eficácia de tais drogas para controle dos sintomas.

DISCUSSÃO

Para melhor entendimento dos resultados em pacientes autistas, faz-se necessária uma breve explicação de como funciona o Sistema Endocanabinóide (SE) e de como o canabinóide o modula.

O SE é formado por endocanabinóides, receptores e enzimas de biossíntese e degradação. Os dois principais representantes dos endocanabinóides, derivados do ácido araquidônico[12], são anandamida (AEA) e 2-arachidonilglicerol (2-AG). As enzimas responsáveis pela produção e degradação destes, são, respectivamente: NAPE-PLD (N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D) e FAAH/MAGL (fatty acid amide hydrolase/ monoacylglycerol lipase)[13].

A manutenção da homeostasia do sistema SE é importante para regulação da resposta social, emocional, comportamental e para o processo de aprendizagem, o que demonstra a importância de níveis corretos dos endocanabinóides[4]. Os endocanabinóides são considerados peças-chave na regulação da homeostase das sinapses, se assemelhando a algumas outras classes, como moléculas de sinalização intracelulares (prostanóides, neurotrofinas e citocinas), diferenciando-se dessa forma da função comum de outros neurotransmissores, sendo considerada uma via de sinalização retrógrada[14].

Já foi demonstrado que pacientes autistas possuem algumas desregulações no número de receptores e nos níveis dos endocanabinóides[4], Aran *et al.* especificam que os níveis de anandamida estão baixos nesta população.

Os endocanabinóides vão interagir com receptores acoplados à proteína-G tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). O CB1 é abundante em todo sistema nervoso central (córtex frontal, hipocampo, gânglio basal, hipotálamo e cerebelo) e periférico, e está presente também nos neurônios GABA inibitórios e glutamato excitatórios[12]. O CB2 é mais encontrado nas células do sistema imune, hematopoiéticas e da micróglia, que segundo Araujo *et al.*[15], está associada a fisiopatologia do TEA por aumentar condições inflamatórias no sistema nervoso. Em condições normais, o CB2 é mais frequentemente encontrado em sistemas periféricos, em patologias neurológicas, passa a ser presente no cérebro[12], influenciando no funcionamento da resposta imune.

Além dos canabinóides endógenos já citados, os fitocanabinóides ganharam espaço dentre os estudos desta classe, por suas ações terapêuticas em diversas doenças e sintomas (epilepsia, psicose, esclerose múltipla)[12]. Os dois fitocanabinóides mais encontrados são: em primeiro lugar, o THC; em segundo lugar, o CBD[15].

O THC possui grande afinidade pelos receptores CB1 e CB2. Sua ação exacerbada no cérebro explica os efeitos psicotrópicos e grande parte dos efeitos adversos causados pelo uso da planta, incluindo seus efeitos em uso crônico, como a Síndrome Amotivacional. Além disso, foi documentado que o THC é capaz de diminuir os níveis de AEA, tendo potencial de desregular o SE[1]. Apesar dessa constatação, é sabido que outros tipos de formulações do THC, como o dronabilone (semelhante sintético), possuem outras aplicações terapêuticas, como para apneia obstrutiva do sono, distúrbios do sono e comportamento, dor e estimulador de apetite[14, 13].

O CBD, por outro lado, possui afinidade fraca a ambos os receptores canabinóides[15], podendo até ser uma substância antagonista a eles[13]. No entanto, pode ser agonista dos receptores de serotonina, dopamina e tem ação na modulação do sistema Gaba/glutamato. Além disso, o CBD possui a capacidade de inibir a enzima que degrada o endocanabinóide anandamida, a FAAH[2], ação que se torna de extrema importância para o TEA.

Os resultados apresentados mostram que há correlação entre o uso de CBD/THC e a modulação de todo o SE, assim como outros sistemas em que apenas o CBD influencia, como GABA/glutamato, também alterado em pacientes autistas. O que ainda não está esclarecido, é como exatamente funciona tal mecanismo, mesmo nos neurotípicos, e como é a maneira mais eficaz do uso destas substâncias em pacientes que já possuem uma desregulação.

É imprescindível a realização de novos ensaios e pesquisas, como os de Aran *et al.* e Pretzsch *et al.*, para estabelecer definitivamente o mecanismo pela qual o SE funciona e é afetado, tanto em pacientes saudáveis quanto nos que sofrem do TEA; além de definir o tipo de formulação ideal para cada paciente, em relação à quantidade de THC/CBD utilizada.

A grande limitação do estudo é a constatação da falta de padronização das drogas e também o fato de que a população estudada se torna pequena frente aos inúmeros subgrupos dentro do TEA.

CONCLUSÃO

Este estudo resume a complexidade dos sistemas neuronais envolvidos no autismo, bem como maneiras inovadoras para controlar os sintomas do transtorno. O uso de derivados da *cannabis* se mostra promissor pelo seu potencial de controlar sintomas refratários quando a utilização de outras drogas convencionais já não é eficaz. Salienta-se ainda, que não existe terapia completamente adaptada para pacientes autistas, dada às grandes variações de apresentação do transtorno, tornando o estudo dos fitocanabinóides nesse tipo de terapia de extrema relevância.

REFERÊNCIAS

1. Poleg S, Golubchik P, Offen D, Weizman A. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019; 89:90-96. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.030.
2. Agarwal R, Burke SL, Maddux M. Current state of evidence of cannabis utilization for treatment of autism spectrum disorders. BMC Psychiatry. 2019; 19(1):328. doi: 10.1186/s12888-019-2259-4.
3. Berkovitch M, Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. Front Pharmacol. 2019; 9:1521. doi: 10.3389/fphar.2018.01521.
4. Zamberletti E, Gabaglio M, Parolaro D. The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: insights from animal models. Int J Mol Sci 2017; 18(9):1916. doi: 10,3390/ijms18091916.
5. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief Report: Cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems – a retrospective feasibility study. J Autism Dev Disord. 2019; 49(3):1284-8. doi: 10.1007/s10803-018-3908-2.
6. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. Neuropsychopharmacology. 2019; 44(8):1398-405. doi: 10.1038/s41386-019-0333-8.
7. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V, et al. Real life Experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. Sci Rep. 2019; 9(1):200. doi: 10.1038/s41598-018-37570-y.
8. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, Heasman M, Williams S, Murphy DG, Daly E, McAlonan GM, et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). J Psychopharmacol. 2019; 33(9):1141-1148. doi: 10.1177/0269881119858306.
9. Pretzsch CM, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, Wichers R, et al. Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and

without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy. Transl Psychiatry. 2019; 9(1):313. doi: 10.1038/s41398-019-0654-8.
10. Castellanos F. A placebo-controlled double-blind trial of cannabinoids in children and adolescents with autism spectrum disorder. Neuropsychopharmacology. 2019; 44(Suppl 1):1-77. doi: 10.1038/s41386-019-0544-z.
11. Efron D, Freeman JL, Cranswick N, Payne JM, Mulraney M, Prakash C, et al. A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability. Br J Clin Pharmacol. 2020; doi: 10.1111/bcp.14399.
12. Chayasirisobhon S. Cannabis and neuropsychiatric disorders: na updated review. Acta Neurol Taiwan. 2019; 28(2):27-39.
13. Premoli M, Aria F, Bonini SA, Maccarinelli G, Gianoncelli A, Pina SD, et al. Cannabidiol: Recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. Life Sci. 2019; 224:120-7. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.053.
14. Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I, Sagredo O, Guzmán M. Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. Eur Neuropsychopharmacol. 2020; 36:217-34. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.01.013.
15. Araujo DJ, Tjoa K, Saijo K. The endocannabinoid system as a window into microglial biology and its relationship to autism. Front Cell Neurosci. 2019; 13:424. doi: 10.3389/fncel.2019.00424.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

HIDROXIURÉIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: RISCOS E BENEFÍCIOS

THE USE OF HYDROXIUREA IN A PATIENT WITH SICKLE CELL ANEMIA: RISKS AND BENEFITS

Saulo S. Mendes[1]; Margarete D. Ribeiro[2]

Descritores: "Doença falciforme", "hidroxiuréia", "riscos" e "benefícios".
Keywords: "Sickle cell disease", "hydroxyurea","risks" and "benefits".

RESUMO

Introdução: A anemia falciforme é uma doença autossômica recessiva hereditária, cujo a fisiopatologia gira em torno de uma hemoglobina anormal que tende a sofrer o processo de falcização. A alteração de base de DNA no códon 6 do gene da beta-globina, leva a uma troca de aminoácidos valina por glutamina. A mesma é uma hemoglobina que apresenta instabilidade, levando a um processo de polimerização quando exposta a inúmeros fatores, evoluindo para formação de eritrócitos falciformes. A hidroxiuréia é um medicamento que atua promovendo elevação no nível de hemoglobina fetal, podendo ocasionar em melhora clínica do paciente. **Objetivos:** Primário: Discutir a terapêutica com hidroxiuréia para tratamento da anemia falciforme. Secundários: Reconhecer as consequências fisiopatológicas da hidroxiuréia no organismo do indivíduo com anemia falciforme. Descrever a importância do tema na Saúde Pública. **Metodologia:** Será realizada uma revisão da literatura médica, por meio de busca ativa nas principais bases de dados, tais como: MedLine, Scielo e PubMed. **Resultados**: Os artigos desta revisão conseguiram análises por meio de diversos tipos de estudos, os quais visualizam um avanço em aspectos hematológicos e aumento da concentração de hemoglobina fetal, aliados a melhora de apresentações clínicas e qualidade de vida ofertada pelo fármaco, outros estudos divergiram quanto a possibilidade de dano no DNA celular. **Conclusão:** A hidroxiuréia representou um avanço no arsenal terapêutico de doentes com anemia falciforme. O fármaco com todas as suas propriedades garantiu uma redução na sintomatologia, melhora no parâmetros hematológicos e aumento de prognóstico.

[1] Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. Saulo_mendes407@hotmail.com
[2] Professora de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell is an inherited autosomal recessive disease, whose pathophysiology revolves around an abnormal hemoglobin that tends to undergo the sickling process. The alteration of DNA base in codon 6 of the beta-globin gene, leads to an exchange of amino acids valine for glutamine. It is a hemoglobin that shows instability, leading to a polymerization process when exposed to numerous factors, evolving to the formation of sickle cell erythrocytes. Hydroxyurea is a drug that acts to promote an increase in the level of fetal hemoglobin, which can lead to clinical improvement of the patient. **Objectives:** Primary: Discuss hydroxyurea therapy for the treatment of sickle cell anemia. Secondary: Recognize the pathophysiological consequences of hydroxyurea in the body of the individual with sickle cell anemia. Describe the importance of the topic in Public Health. **Methodology:** A review of the medical literature will be carried out, through an active search in the main databases, such as: MedLine, Scielo and PubMed. **Results:** The articles in this review obtained analyzes through several types of studies, which show an advance in hematological aspects and an increase in the concentration of fetal hemoglobin, together with the improvement of clinical presentations and quality of life offered by the drug, other studies diverged as a possibility of damage to cellular DNA. **Conclusion:** Hydroxyurea represents an advance without therapeutic arsenal of patients with sickle cell anemia. The drug with all its properties guaranteed a reduction in symptoms, an improvement in hematological parameters and an increase in prognosis.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma doença autossômica recessiva hereditária, cujo a fisiopatologia gira em torno de uma hemoglobina anormal que tende a sofrer o processo de falcização. A explicação para a patologia está em alterações genéticas na base de DNA da beta- globina, que promovem uma troca de aminoácidos valina por glutamina. O grupamento beta-globina está alterado em sua polimerização, logo forma-se um tetrâmero (2 alfas e 2 betas) com duas cadeias betas alteradas e que se denomina hemoglobina S. As hemácias destes pacientes alteradas por um mecanismo genético apresentam certa instabilidade, favorecendo um processo que em situações de privação de oxigênio (acidose, hipoxemia e infecções) podem resultar em eritrócitos falciformes.[1]

Acredita-se que a origem da doença seja da África e foi trazida para a América por intermédio da escravidão. A anemia falciforme se distribui de maneira heterogênea no território nacional, prevalecendo em regiões onde ocorreu uma elevada proporção de

antepassados africanos, como por exemplo o Nordeste. Atualmente, a doença pode ser encontrada em todos os continentes, e no Brasil é predominantemente entre negros e pardos, mas também ocorrendo em brancos.[2]

Segundo estudos epidemiológicos, cerca de 4% da população brasileira apresenta traço falcêmico, ou seja, são heterozigotos, não apresentam manifestação clínica e a grande maioria não apresenta nem conhecimento, acabam se relacionando entre si e tendo filhos com anemia falciforme. Os homozigotos, aqueles que apresentam a doença manifestada, estima-se que sejam de 25 a 50 mil pessoas no Brasil. Em um país tão miscigenado e com histórico de escravidão e com sua maioria negra, se fazia necessário discutir este tema e propor medidas para melhorar o diagnóstico e tratamento. Assim, o reconhecimento da Anemia Falciforme como uma doença prevalente trouxe vitórias nessa batalha, como a promoção de uma política nacional de atenção integral pelo Ministério da Saúde.[2,3] Por exemplo, em junho de 2001, uma portaria deste órgão governamental instituiu a realização em todo o país do teste de triagem para doença falciforme nos recém-nascidos, o conhecido teste do pezinho.[1]

A apresentação clínica do paciente com anemia falciforme pode ser muito grave. Como já dito, o principal marco da patologia é a polimerização da hemoglobina S, que em situações de desoxigenação estimula a formação de eritrócitos falciformes. Estas hemácias dificultam a circulação sanguínea provocando vaso-oclusão e infarto na área afetada. Como consequência, podemos citar algumas manifestações comuns nesses pacientes, que levam a hospitalizações, tais como: crise álgica, síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico, osteomielite e priapismo.[3,4] Alguns pacientes podem evoluir com uma história benigna, sem grandes complicações. As diversas formas clínicas têm também uma relação com fatores adquiridos, tendo como importância o aspecto socioeconômico que está ligado a uma assistência médica de maior qualidade, alimentação saudável e menor risco de infecções.[2]

A taxa de falcização é influenciada pela concentração de Hemoglobina S, por outro lado a Hemoglobina Fetal(F), não participa na formação de polímeros e sua presença diminui acentuadamente a formação de eritrócitos falciformes, influenciando diretamente na fisiopatologia da doença. A hidroxiuréia é um medicamento que atua promovendo elevação no nível de hemoglobina fetal em cerca de 60% dos pacientes tratados, eleva a taxa de hemoglobina, do VCM (volume corpuscular médio) e reduz o número de reticulócitos.[5,6] O prognóstico da doença tem melhorado significativamente,

com sobrevida média de 42 anos no homem e 48 anos nas mulheres.[1]

OBJETIVOS

Objetivo primário: Discutir a terapêutica com hidroxiuréia para tratamento da anemia falciforme.

Objetivos secundários: Reconhecer as consequências fisiopatológicas da hidroxiuréia no organismo do indivíduo com anemia falciforme. Descrever a importância do tema na Saúde Pública.

MÉTODOS

Por meio da busca ativa de artigos, foi realizada a revisão bibliográfica utilizando plataformas de dados da Scielo, MedLine e PubMed. A pesquisa de artigos deu preferência para os documentos publicados em português, inglês e espanhol. Os seguintes descritores foram utilizados: “sickle cell disease”, “hydroxyurea”, “risks” e “benefits”. Além disso, foram utilizados materiais pertencentes ao Ministério da Saúde, e um livro texto de Emergências Clínicas da USP.

A partir da busca inicial, foram selecionadas 16 referências, que compreendem o período entre 1995-2019, os quais foram escolhidos após a leitura dos resumos, sendo o principal critério de inclusão a conformidade com o tema. No processo, foram excluídos os artigos cujos títulos não estavam de acordo com os objetivos do trabalho e estudos que não davam enfoque no tratamento da anemia falciforme com a hidroxiuréia. Por intermédio da pesquisa bibliográfica, os documentos foram lidos e interpretados a fim de produzir um trabalho de revisão na literatura.

RESULTADOS

Os primeiros registros da molécula de hidroxiuréia datam de 1869 na Alemanha, por Dressler e Stein. Em 1967, o fármaco foi aprovado no Estados Unidos, para tratamento de doenças neoplásicas e em anos posteriores para o tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica, psoríase e policitemia vera. Somente em meados da década de 90 o fármaco começou a fazer parte do arsenal terapêutico, ao ser observado melhora clínica de pacientes, e posteriormente passou a ter comprovação científica. [6,7]

Os primeiros dados de comprovação cientifica e da eficácia da hidroxiuréia ainda são muito recentes. No centro de estudo do Management Sciences for Health nos Estados Unidos em 2002 foram publicadas as primeiras provas da eficácia da droga na

redução da mortalidade. O estudo analisou por meio de ambulatório de follow-up os pacientes que faziam uso do fármaco e observou-se uma redução da taxa de mortalidade em torno de 40%. Somado a isto, alguns jovens que evoluíram a óbito muita das vezes já apresentavam degeneração crônica de órgãos.[6]

Um estudo realizado retrospectivamente pelo centro de anemia em Ribeirão Preto, avaliou os dados clínicos de 37 pacientes que utilizavam hidroxiuréia e tinham anemia falciforme. A análise observou evolução clínica e parâmetros hematológicos entre os anos anteriores e posteriores ao início do tratamento, tendo como dose média do fármaco 2,4 a 5,5 mg/kg/dia. Os resultados obtidos mostraram um aumento da hemoglobina em média de 8,3g/dl a 9g/dl e a hemoglobina fetal aumentou de uma maneira geral, de 2,6% a 19,8%. Além disso, houve um número de reduções de crises álgicas, síndrome torácica aguda e transfusões sanguíneas.[8]

Para entender melhor a eficácia da hidroxiuréia se faz necessário uma avaliação de sua apresentação clínica. Duas meninas, gêmeas univitelinas, com diagnóstico de doença falciforme desde os 5 meses foram acompanhadas durante um tratamento de hidroxiuréia em Fortaleza no Ceará. Ambas tiveram algumas internações por crise álgica e receberam mais de 10 transfusões sanguíneas até os 18 anos, idade que iniciaram o tratamento. Realizaram a terapêutica por 4 anos e as duas não tiveram grande repercussões clínicas graves, somente uma paciente que teve uma úlcera maleolar. As pacientes apresentaram alterações semelhantes (tabela 01) nos parâmetros do hemograma e com hemoglobina fetal elevada.[9]

Tabela 01: Parâmetros no hemograma de pacientes em tratamento com Anemia Falciforme.

Variáveis	jul/2014* (sem HU)		set/2016 (HU 1000 mg/dia)		dez/2017 (HU 1250 mg/dia)		Referências
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 1	Paciente 2	
Hemoglobina (g/dl)	7,352	7,529	7,082	7,564	5,8	6,1	12,3-15,3
Hematócrito (%)	21,14	21,86	19,23	22,22	17,5	17,5	36-45
VCM (fl)	112,6	92,51	107,7	110,4	136,9	133,1	80-96,1
CCHC (%)	34,77	34,4	36,84	34,05	33,3	34,6	33,4-35,5
Leucócitos × 10^3 (/mm^3)	12570	14790	12780	6895	8200	7000	4,5-11
Plaquetas × 10^3 (/mm^3)	262.800	438.400	258.000	330.500	279.000	286.900	172-450
Eletroforese de	HbF: 1	HbF: 0	HbF: 1,3	HbF: 1,7	HbF: 8,4	HbF: 7,4	HbF: 0-1,5
hemoglobina	HbA2: 4,5	HbA2: 3,8	HbA2: 3,4	HbA2: 3,3	HbA2: 2,6	HbA2: 2,6	HbA2 : 2-3,7
(%)	HbS: 94,5	HbS: 95,2	HbS: 93,2	HbS: 93,1	HbS: 85,3	HbS: 87,7	HbA: 96-98
Reticulócitos (/mm^3)	407.200	342.900	324.300	331.400	173.900	125.400	25.000-75.000

Fonte: Laurentino MR et al. Diferenças clínicas entre gêmeas idênticas com anemia falciforme[9]

Através de um estudo de coorte, analisou-se os dados de pacientes com doença falciforme no Mato Grosso do Sul, entre 1980 e 2010. A coleta de dados foi realizada

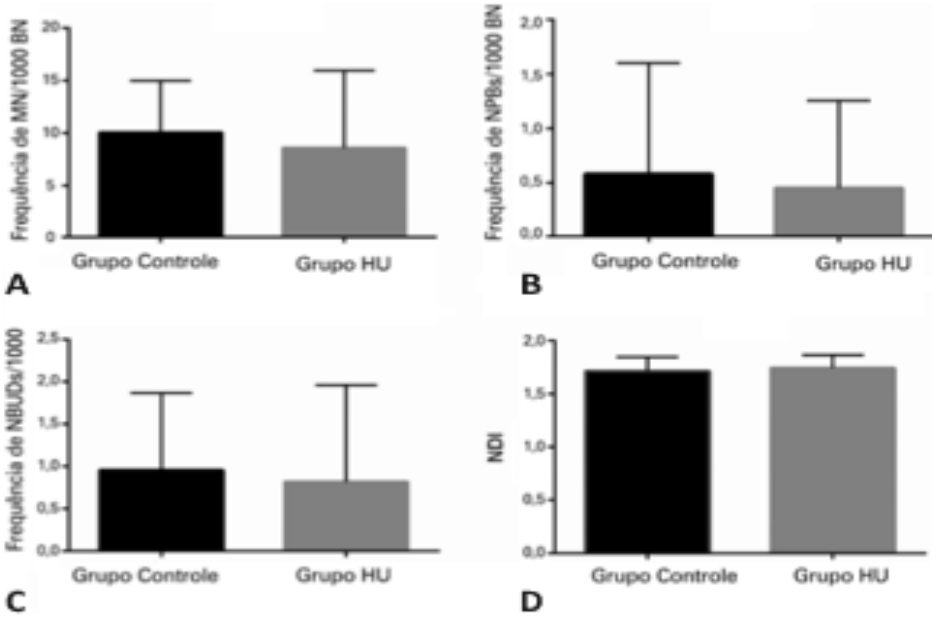
Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

pelo Serviço de Arquivos Médicos em 2011. Selecionou-se 63 pacientes falcêmicos com diagnóstico confirmado e que se enquadrariam nos critérios de inclusão. Observou-se que após 30 anos, os pacientes que utilizavam a hidroxiuréia (39 pessoas) apresentaram aumento significativo de hemoglobina fetal em comparação aos que não usaram. Além disso, o grupo de pacientes em uso de hidroxiuréia apresentaram taxas maiores de sobrevida em todas as idades.[10]

Um estudo foi realizado entre 2015 e 2018 no Hospital Regional de Governador Valadares. Os pacientes foram divididos em dois grupos com genótipo SS, onde 22 eram tratados com hidroxiuréia e 24 faziam parte de um grupo controle. De cada paciente foi colhido sangue e avaliado a genotoxicidade por meio do ensaio CMBN-cit. Neste são avaliados marcadores de alterações genéticas como micronúcleos (MN), que revelam algum dano cromossômico; brotos nucleares (NBUDs), que é um marcador de alteração gênica, e os marcadores pontes nucleoplásmicas (NPBs), que podem representar cromossomos dicêntricos. Como resultado foi observado que os marcadores de danos ao DNA não apresentaram diferenças significativas (figura 1). O estudo revela em números que por meio da medida de frequência de 1000 células e com os achados de marcadores de alterações genéticas, que os dados em média (com presença de desvio padrão) em pacientes que faziam parte do grupo de pessoas em tratamento com a hidroxiuréia e os que faziam parte do grupo controle tiveram números bem próximos, além da análise do índice de divisão nuclear (IDN) que também não apresentou diferenças significativas.[11]

Figura 01: Avaliação do efeito de genotoxicidade por meio do ensaio de micronúcleo citoma com bloqueio da citocinese (CMBN-cit) em células mononucleares de sangue periférico de pacientes tratados com hidroxiuréia.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9



Fonte: Oliveira EAM et al. Evaluation of hydroxyurea genotoxicity in patients with sickle cell disease.[11]

Um outro estudo observou lesões de DNA em pacientes que também utilizavam o fármaco. Foram separados dois grupos de 28 pessoas, um que tinha pessoas com anemia falciforme e realizavam o tratamento e outro seria o grupo controle que não tinham a doença, sendo então usado o ensaio cometa para avaliar leucócitos de sangue periférico. O grupo de pacientes em uso de hidroxiuréia apresentaram maiores danos ao DNA, contudo não se pôde afirmar por meio do estudo, se a problemática está relacionada a exposição ou a própria patologia em si. Entre os indivíduos tratados, alguns fatores reforçam a hipótese do efeito genotóxico, tal como a dose média do fármaco, apresentando maiores danos aqueles pacientes que utilizavam uma média maior do que 20 mg/kg. Além disso, os pacientes tratados por mais de 42 meses também apresentaram maiores alterações genéticas.[12]

DISCUSSÃO

A anemia falciforme é uma doença de incidência global de 4,5% e representa um problema de saúde pública na África e também muito presente na sociedade brasileira. Em busca de conhecer mais sobre a doença, diversas análises estão sendo realizados acerca do seu tratamento. Como observado nos estudos, a hidroxiuréia representa um grande avanço na terapêutica de pacientes falcêmicos, visto que eleva a concentração de hemoglobina fetal, tendo uma relação inversamente proporcional com as crises álgicas, além de melhorar parâmetros clínicos-laboratoriais. A hemoglobina fetal está em alta concentração no organismo até os seis meses de vida, o que faz com

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

muitas crianças não tenham a sintomatologia da doença nesse período e só manifestem os primeiros sintomas após uma queda da concentração da HbF e aumento das hemoglobinas maduras, que apresentam o defeito genético.[7,8,9,10]

A principal função da hidroxiuréia é impedir a transformação de ribonucleotídeos difosfatados em deoxiribonucletideos. A droga é um inibidor seletivo da síntese de ribonucleotídeo difosfato redutase, enzima responsável por esta reação. O que então evita que as células saiam da fase G1/S do ciclo celular. O fármaco por essas características, apresenta uma atividade antineoplásica, sendo usado em doenças como leucemia mieloide crônica.[13]

Acredita-se que a hidroxiuréia tem como benefício na sua biotransformação a formação de óxido nítrico. Esta molécula tem fundamental importância na fisiopatologia e sintomas da doença, por meio de uma redução das moléculas de adesão do endotélio, diminuindo assim as crises vaso-oclusivas do paciente.[13]

O óxido nítrico também tem como função levar a maior produção de hemoglobina fetal, por meio da via guanilato ciclase solúvel e que tem a função de expressar RNA mensageiro globina o que eleva a quantidade de hemoglobina fetal em células eritroleucêmicas K562 e progenitoras humanas. Somado a este importante fator existem alguns outros pontos ligados ao mecanismo do fármaco no combate a doença, podendo ser enumerados alguns como: a redução de plaquetas, células brancas e contagem de reticulócitos, um outro fator está relacionado a adesividade falciforme por meio de uma menor expressão de moléculas de adesão da superfície, além da elevação do volume celular eritrocitário. Este último aumenta por volta de um mês após início da terapêutica com hidroxiuréia e está relacionado a melhora clínica. [6,13]

As indicações para o uso do fármaco estão em pacientes com mais de três episódios de crise vaso-oclusivas, crise torácica aguda redicivantes, priapismo persistente, anemia grave e episódios de acidente vascular encefálico. Na população pediátrica, a dose inicial do medicamento deve ser de 10 mg/kg, podendo atingir até 25 mg/kg, deve-se aumentar 5 mg/kg a cada 12 semanas, caso não sejam observados sinais de mielossupressão. Já no adulto, o tratamento inicial se dá com 500 mg/dia, podendo chegar a 1 g/ dia, tendo como critério de suspensão, a presença de qualquer sinal de toxicidade como redução do número de leucócitos (<4.000/mm^3), redução na contagem absoluta de neutrófilos (< 2.000/mm^3), redução na contagem de plaquetas (<100.000/mm^3), redução do nível de hemoglobina (menos de 20% do nível basal) e

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

alteração da função renal, hepática ou distúrbio gastrointestinal.[14]

Por outro lado, apesar de todos os benefícios, o tratamento com hidroxiuréia apresenta alguns riscos. Os principais eventos adversos incluem: alteração gastrointestinal (estomatite, anorexia, náuseas e vômitos), alterações dermatológicas (hiperpigmentação de unhas e pele seca), úlcera em membros inferiores, manifestações neurológicas (letargia, cefaleia, alucinações), hematológicos (mielotoxicidade), potencial teratogênico, possível carcinogênese e por ser um fármaco de excreção renal, se faz necessário uma redução de doses em caso de insuficiência renal.[6] Há também evidências de risco a longo prazo relacionado a reprodução e fertilização.[11]

Relacionado a mielotoxicidade, pode ocorrer uma diminuição de hemoglobina, neutrófilos e plaquetas que podem ser fatais, devendo ser avaliada a terapêutica sempre que entrar no limite da normalidade. Além disso, a hidroxiuréia é conhecido por alguns estudos como um agente genotóxico, por meio de vários ensaios in vitro e in vivo, podendo levar a alterações que evoluem para um grau de malignidade. Logo, com o intuito de promover o maior entendimento sobre as consequências desse fármaco no organismo de um indivíduo com anemia falciforme, usar métodos para avaliar danos do DNA é uma estratégia importante no paciente que faz a terapêutica a longo prazo. Os estudos do trabalho não obtiveram unanimidade nos achados acerca do potencial genotóxico, o que reforça a necessidade de maiores análises. [11,12]

Lesões no DNA podem ser expressos por mutações gênicas e defeitos em cromossomos, o que torna muito relevante os indicadores de genotoxicidade. A análise de mutações reversas, alterações cromossômicas e substituição de cromátides irmãs constituem alguns ensaios. Estas são aplicadas a metodologia de ensaio de micronúcleo citoma com bloqueio da citocinese em linfócitos humanos e podem auxiliar em exames preditivos para risco de câncer. Algumas relações no aumento dos números de câncer em pacientes com uso de hidroxiuréia já foram relatadas, apesar dos tipos e as incidências ainda não estarem bem definidas. O fármaco é considerado um importante agente antineoplásico, logo as alterações no DNA em células sanguíneas causam preocupações. [15,16]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia falciforme é uma doença de grande importância em termos de Saúde Pública no Brasil e em todo mundo. Uma patologia hematológica que segundo estudos históricos tem origem na África e tem uma incidência de 4,5% da população mundial. Em

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

um país tão miscigenado, com um histórico de escravidão e abandono do povo negro, este deveria ser um tema com maior relevância e incentivo governamental em termos de pesquisa. O reconhecimento da doença como prevalente no Brasil, já garantiu inúmeros avanços e atualmente ocorre a importante realização de teste de triagem em recém-nascidos, que auxilia no diagnóstico de maneira precoce e orienta o melhor planejamento de vida para aquela criança.

Os pacientes com anemia falciforme convivem constantemente com a dor, visto que a crise álgica é uma das manifestações mais comuns da doença. Logo, esses pacientes acabam, em muitos casos, de maneira rotineira procurando o serviço de emergência. Além disso, a própria doença tem muitas complicações, como meningite, crise aplástica, pneumonias, acidente vascular encefálico e inúmeras sintomatologias que comumente necessitarão de internações e auxílio médico. Diante disso, é uma patologia que muitas das vezes gera gastos financeiros e constante preocupações emocionais familiares. Portanto, o investimento em ciência nas drogas que possam aliviar sintomatologias e diminuir complicações são de suma importância social.

Até os dias atuais, acredita-se que o transplante de medula óssea seja o tratamento definitivo para pacientes com anemia falciforme. A hidroxiuréia representou um avanço terapêutico, sendo muito recente ainda os dados que confirmam a eficácia da droga, datando de final da década de 90. Como todo fármaco apresenta efeitos benéficos e deletérios ao organismo, devendo ser avaliado sempre que possível.

Entre os benefícios se encontra o fato da hidroxiuréia estimular a produção de óxido nítrico e também de dificultar a formação de moléculas de adesão. Assim, tal mecanismo ajuda a combater o principal e um dos mais incômodos sintomas do paciente com doença falciforme, que são as crises vaso-oclusivas, estas se manifestam com intensa dor incapacitante. Além disso, sabe-se que o fármaco aumenta a concentração de hemoglobinas fetais, as quais são responsáveis pelo não aparecimento da doença antes dos seis meses de vida da criança, estas não sofrem processo de falcização e como são a maioria nesse período, evitam manifestações da patologia.

Por outro lado, existem os fatores maléficos relacionados ao tratamento. As principais complicações estão relacionadas a uma mielossupresão, alterações gastrointestinais e erupções cutâneas. Portanto, se faz de suma importância que estes pacientes realizem acompanhamentos periódicos, suspendendo o medicamento sempre que a avaliação dos níveis hematológicos, suas células de defesa como neutrófilos e

leucócitos, além das plaquetas estiverem alterados. Ainda há uma hipótese de genotoxicidade, fazendo com que o fármaco seja causa de lesão em DNA e até um potencial risco para câncer, podendo estar relacionado a quantidade de droga ingerida e o tempo de exposição. Contudo, estudos divergem de opinião quanto a isso, alguns apresentam relação e outros refutam, necessitando de melhor análise para o quadro.

Assim sendo, conclui-se que a hidroxiuréia é um fármaco de grande importância no arsenal terapêutico nos pacientes com anemia falciforme. Representa um grande avanço na ciência, aliviando sintomas e aumentando a sobrevida de pessoas. Sabe-se que o prognóstico da doença tem melhorado de maneira significativa, elevando a expectativa de vida para acima dos 40 anos em homens e mulheres. Existe muito caminho a ser estudado e muitas descobertas a serem feitas em busca de um tratamento com menor efeitos colaterais e riscos, mas esses passos revelam uma esperança de dias melhores neste segmento populacional.

REFERÊNCIAS

1. Brandão Neto RA. Anemia Falciforme. In: Souza HP, Marino LO, Marchini JFMM, Alencar JCG. Medicina de Emergência - Abordagem Prática 13. ed. São Paulo: Manole; 2019: 1002-9
2. Ministério da Saúde(BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
3. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev Bras. Hematol Hemoter. 2007 Sep;29(3):203-6.
4. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007 Sep;29(3):207-14.
5. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada Doença falciforme: condutas básicas para tratamento, Brasília: Ministério da Saúde 2012.
6. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência . Doença falciforme: Hidroxiureia: uso e acesso. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
7. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med. 1995 May 18;332(20):1317-22.
8. Silvia PAN, Ângulo IL, Brunetta DM, Neves FIR, Bassi SC, Santis GC et al. Clinical and hematolofical effects of hidroxyurea therapy in sickle cell pattiens: a single-center experience in Brazil. Sao Paulo Med.J, 2013; 131(4): 238-243
9. Laurentino MR, Almeida FTP, Maia FPA., Nascimento FOF., Advincula AF., Machado

CMG et al. Diferenças clínicas entre gêmeas idênticas com anemia falciforme. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2019 Dec;55(6): 705-710.
10. Araujo OM, Ivo ML, Ferreira JMA, Pontes ER, Bispo IM, de Oliveira EC. Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease. Rev Lat Am Enfermagem. 2015 Jan; 23(1):67-73.
11. Oliveira EAM, Boy KA, Santos APP, Machado CS, Velloso-Rodrigues C, Gerheim PSAS et al . Evaluation of hydroxyurea genotoxicity in patients with sickle cell disease. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 09]; 17(4):Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082019000400210&lng=en.
12. Friedrisch JR, Pra D, Maluf SW, Bittar CM, Mergener M, Pollo T, et al. DNA damage in blood leukocytes of individuals with sickle cell disease treated with hydroxyurea. Mutat Res. 2008;649(1-2):213-20.
13. Santos J. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. Revista Quím. Nova, 2012 ,35: 783-90
14. Ferraz FN.; Weiler E. B. Uma abordagem sobre o uso da hidroxiuréia e do transplante de células-tronco hematopoiéticas no tratamento da anemia falciforme. Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**,** 2012 Jan, 16(1): 51-58.
15. Fenech M, Kirsch-Volders M, Natarajan AT, Surralles J, Crott JW, Parry J, et al. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. Mutagenesis. 2011 Jan;26(1):125-32.
16. Schultz WH, Ware RE. Malignancy in patients with sickle cell disease. Am J Hematol. 2003 Dec;74(4):249-53.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

DESAFIOS NA SEDAÇÃO E VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTE COVID-19 POSITIVO

CHALLENGES IN SEDATION AND MECHANICAL VENTILATION IN POSITIVE COVID-19 PATIENT

Duan C. R. Ledo[1]; Jorge André Bravo[2]

Descritores: Infecções por Coronavirus, Cuidados Críticos, Sedação Profunda.
Keywords: Coronavirus Infections; Critical Care; Deep Sedation.

RESUMO

Introdução: A pandemia da COVID-19 teve início em dezembro de 2019 em Wuhan. A COVID-19 possui dois fenótipos: o H e o L. Os parâmetros ventilatórios para cada fenótipo são diferentes. É comum o paciente em estado grave permanecer longos períodos em ventilação mecânica e também necessitar de altas doses de sedação. **Objetivo**: Demonstrar os principais métodos para sedação e adaptação do paciente COVID positivo na ventilação mecânica. **Métodos**: Foi realizada uma revisão narrativa de literatura nas bases do Pubmed, Scielo e Google Scholar, utilizando os termos Coronavirus, Sedation e Critical Care. **Discussão**: Pacientes com COVID-19 submetidos a ventilação mecânica requerem altas doses de sedativos tais como: propofol, midazolam, cetamina e dexmedetomidina. A associação destes sedativos com bloqueadores neuromusculares é comum. Os parâmetros ventilatórios utilizados são de ventilação protetora, mas para os pacientes do fenótipo H utiliza-se uma PEEP mais elevada. O propofol é a droga de escolha para iniciar a sedoanalgesia, se esta não for suficiente pode se associar o midazolam. Para pacientes com assincronia pode ser utilizado bloqueador neuromuscular em doses intermitentes, e se ainda assim, persistir a assincronia pode-se realizar infusão contínua. **Conclusões:** O manejo do paciente com COVID-19 necessita de uma equipe multidisciplinar e com experiência em ventilação mecânica. Além disso, é preciso atingir níveis adequados de sedoanalgesia para melhor adaptação do paciente ao ventilador, assim são necessários mais estudos clínicos randomizados direcionados para pacientes com COVID-19, afim de comparar os fármacos destinados a sedoanalgesia.

ABSTRACT

[1] Acadêmico do curso de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos
[2] Médico, professor e preceptor do Centro Universitário Serra dos Órgãos

Background: The COVID-19 pandemic began in December 2019 in Wuhan. COVID-19 has two phenotypes: H and L. The ventilation parameters for each phenotype are different. The severely ill patient usually remains on mechanical ventilation for longer periods of time and also requires higher doses of sedation. **Aims**: To summarize the main methods of sedation and modes of mechanical ventilation for the adequate adaptation of the COVID patient. **Methods**: We conducted a narrative literature review on Pubmed, Scielo and Google Scholar databases, using the terms Coronavirus, Sedation and Critical Care. **Discussion:** Patients with COVID-19 undergoing mechanical ventilation require high doses of sedatives such as: propofol, midazolam, ketamine and dexmedetomidine. The association of these sedatives with neuromuscular blocking agents is common. The main ventilatory strategy is protective ventilation, however, for patients with phenotype H a higher PEEP is usually necessary. Propofol is the drug of choice to initiate sedoanalgesia, if this is not enough, midazolam can be associated. For patients with ventilator asynchrony, neuromuscular blockers may be used in intermittent doses, and if the asynchrony still persists, continuous infusion can be performed. **Conclusions**: The management of patients with COVID-19 requires a multidisciplinary team with experience in mechanical ventilation. In addition, it is necessary to achieve adequate levels of sedoanalgesia for better adaptation of the patient to the ventilator. More clinical trials concerning sedation on patients with COVID-19 are necessary in order to further access this matter.

INTRODUÇÃO

A pandemia da Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) teve início em dezembro de 2019 com epicentro na cidade de Wuhan e rapidamente se alastrou pelo mundo. Até o dia 4 de março de 2020 havia 80.409 casos de COVID-19 na China Ocidental, destes, 3,7% necessitaram de intubação orotraqueal e ventilação invasiva no curso da doença.[1] A COVID-19 é causada por um novo tipo de coronavírus denominado SARS-CoV-2, sua principal via de transmissão é por gotículas respiratórias e contato próximo. A Febre é o sintoma mais comum, seguido de tosse e fadiga. Já em relação aos achados radiográficos pulmonares, o padrão de opacidade em vidro fosco é o mais comum junto com sombreamento irregular bilateral. A linfocitopenia é achado frequente nos exames laboratoriais.[2]

A interação entre fatores como reserva fisiológica, capacidade de resposta ventilatória do paciente à hipoxemia, resposta do hospedeiro, gravidade da infecção,

comorbidades, tempo decorrido entre o início da doença e a hospitalização são determinantes para definir o fenótipo da doença. Atualmente, existem o fenótipo L, que se caracteriza por baixa elastância (alta complacência), baixa relação ventilação-perfusão, baixo peso pulmonar e baixa recrutabilidade, e o fenótipo H, que se caracteriza por alta elastância, alto shunt direita-esquerda, alto peso pulmonar e alta capacidade de recrutamento. Assim, é de extrema importância compreender a fase em que o paciente se encontra para traçar a melhor conduta e definir os parâmetros ventilatórios.[3]

A lesão pulmonar grave associada a COVID-19pode levar o paciente a longos períodos em ventilação mecânica e de permanência na UTI. A hipóxia grave exige estratégias de ventilação mais agressivas para melhorar a oxigenação a curto prazo. Altos volumes correntes (VT) e elevadas pressões de distensão pulmonar (Driving Pressure - DP) estão associados à ventilação prolongada, a estímulos profibróticos, resposta inflamatória desregulada dos pulmões e taxas de mortalidade aumentadas. Assim, protocolos que utilizem ventilação pulmonar protetora com VT menores que 6mL/Kg e pressão de platô inferior a 30 cmH_2O devem ser utilizados. [4]

Devido à elevada necessidade de uso de ventilação mecânica no COVID-19, um número alto de pacientes exige sedação. Contudo, a maioria destes pacientes necessitam de doses anormalmente altas de sedativos. Especula-se que isso seja fator de diversas variáveis, a saber: idade mais jovem, boa saúde dos pacientes antes de adquirir a COVID-19, drive respiratório elevado e à intensa resposta inflamatória, que induz a uma tolerância aos sedativos. Dessa forma, frequentemente observamos pacientes portadores de COVID-19 em ventilação mecânica fazendo uso de múltiplos fármacos combinados, tais como propofol, cetamina, hidromorfona, dexmedetomidina e midazolam, o que, por sua vez, leva a um aumento dos efeitos colaterais, como aumento do intervalo QT, hipertrigliceridemia, hipotensão e delirium.[5]

A COVID-19 exige alta demanda de insumos, recursos humanos e profissionais capacitados, sendo necessária a criação de protocolos que otimizem a terapia ventilatória e utilização de sedativos. Assim, devido à necessidade de acelerar a compreensão do tratamento do paciente com COVID-19 em terapia intensiva, e à pequena quantidade de revisões disponíveis sobre o tema, optamos por esta revisão narrativa.

OBJETIVOS

Objetivo primário: Descrever os principais métodos terapêuticos para sedação e

adaptação do paciente COVID positivo sob ventilação mecânica.

Objetivos secundários: Descrever as principais dificuldades na sedoanalgesia do paciente COVID positivo sob ventilação mecânica. Além de analisar as principais vantagens e desvantagens relatadas, até o presente momento, dos diferentes sedativos no paciente COVID positivo sob ventilação mecânica.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa de literatura nas principais bases de dados, tais como PubMed, Bireme, Medline, EBSCO host, Google Scholar e LILACS, utilizando os seguintes termos Coronavirus, Sedation e CriticalCare separados pelo operador booleano AND. Além disso foram consultadas os principais periódicos na área de saúde, tais como: The Lancet, JAMA, New England Journal of Medicine, Science, Nature e Cell e também os protocolos do: Ministério da Saúde (MS), National Institutes of Health (NIH), Surving Sepsis Campaing e Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Ao total foram encontrados 129 artigos e selecionados 20.

DISCUSSÃO

Intensivistas e anestesiologistas estão se unindo para tratar pacientes com COVID-19 que foram submetidos a ventilação mecânica, tendo em vista que estes requerem altas doses de sedativos intravenosos, tais como: propofol, midazolam, cetamina, dexmedetomidina etc.[6] Além disso, a associação destes sedativos com neurobloqueadores musculares é bastante comum, visando melhorar a complacência pulmonar e facilitar a adaptação e sincronia destes pacientes ao ventilador.[7] Contudo, a utilização destes medicamentos favorece o aparecimento de algumas complicações importantes, tais como prolongamento do intervalo QT, hipertrigliceridemia, hipotensão e delírio.[5]

Gattinoni L. et al. descreveram dois fenótipos diferentes para a COVID-19: o L, caracterizado fisiopatologicamente por baixa elastância, baixa relação ventilação/perfusão, baixo peso pulmonar e baixa recrutabilidade, e o H, com alta elastância, alto shunt, alto peso pulmonar e alta recrutabilidade pulmonar.[8]Entretanto, é importante ressaltar que o tipo L pode evoluir para o tipo H, tanto pela evolução natural da doença, quanto por lesão pulmonar causada pela ventilação mecânica. Tendo em vista o padrão fisiopatológico diferente entre os dois fenótipos, o tratamento de suporte

respiratório oferecido a estes pacientes também deve ser distinto.[3]

Salmorán H. O. et al propõem que os parâmetros ventilatórios para o fenótipo L de Gattinoni sejam: volume corrente= 6 mL/Kg, frequência respiratória < 20 incursões por minuto, PEEP entre 8 e 10 mmHg, relação $EtCO_2/PaCO_2$>1 e posição prona, que somente é recomendada como manobra de resgate. Já para o fenótipo H de Gattinoni, são sugeridos os seguintes parâmetros: volume corrente entre 6 e 8 mL/Kg, frequência respiratória < 20 incursões por minuto, PEEP entre 14 e 15 mmHg, relação $EtCO_2/PaCO_2$ >1 e a posição prona é utilizada como em qualquer síndrome do desconforto respiratório agudo.[8,3]

Matthay M. A. et al sugere que seja utilizada estratégia de ventilação mecânica protetora para os pacientes com COVID-19 submetidos à intubação orotraqueal. Assim, os parâmetros ventilatórios seriam um volume corrente total de 6 ml por Kg de peso predito, com uma pressão de platô de 30 cmH_2O. Limita-se a frequência respiratória a, no máximo, 35 incursões por minuto, conforme a necessidade. Se a hipoxemia do paciente persistir ou evoluir para uma relação PaO_2/ FiO_2 menor que 100 a 150 cmH_2O, pode se tentar algumas manobras como: aumentar a PEEP de 2 a 3 cmH_2O a cada 15 a 30 min mantendo a pressão de platô abaixo de 30 cmH_2O, manter a meta da pressão de distensão pulmonar entre 13 a 15 cmH_2O, ou utilizar posicionamento prona associado ou não a essas intervenções.[9]Salluh J. I. F. et al acrescentam também que um volume corrente e uma pressão de distensão pulmonar elevados podem aumentar o tempo de permanência em ventilação mecânica, aumentar a resposta profibrótica e também aumentar a mortalidade dos pacientes com COVID-19 submetidos à ventilação mecânica.[4]

Meng L. et al descrevem que a abordagem e gestão da ventilação mecânica no paciente com COVID-19 deve ser a mesma utilizada no paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), associada a alguns ajustes com base na experiência dos atendimentos aos pacientes na cidade de Wuhan. Desse modo, é aconselhado a utilização de um volume corrente inicial de 8mL/Kg, e a partir disto, ir diminuindo até 6mL/Kg, desde que seja mantida uma pressão de platô $\leq$30 cmH_2O. Esse volume corrente deve ser ajustado com base na pressão de platô do paciente, PEEP selecionada, complacência toracoabdominal e esforço respiratório. Além disso, foi notado benefícios quando a PEEP é ajustada para manter uma pressão de distensão pulmonar entre 12 e 15 cmH_2O. Podem ser utilizadas também manobras de

recrutamento pulmonar, de modo que a PEEP é definida em 20cmH_2O e reduzida gradualmente em 2 a 3 cmH_2O até se atingir as metas de oxigenação, pressão de platô e complacência. Nesta experiência também foi exposto que nenhum modo ventilatório teve resultados superiores.[1]

O guideline da Surviving Sepsis Campaing para manejo de pacientes graves com COVID-19 também recomenda uma estratégia de ventilação protetora, com volume corrente de 4 a 8 mL/Kg de peso predito e uma pressão de platô < 30cmH_2O, mas com uma PEEP alta, $\geq$ 10 cmH_2O e monitorizada, para evitar barotrauma. Além disso, é proposto também, para os pacientes com SDRA, a posição prona por 12 a 16 horas e manobras de recrutamento pulmonar, ao invés da utilização da estratégia PEEP incremental. Para os pacientes em ventilação mecânica já otimizada e com hipoxemia refratária é indicada a oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) venovenosa.[10]

O Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein publicou as seguintes recomendações de ajustes iniciais para ventilação mecânica: modo pressão controlada (PCV), PEEP inicial de 15cmH_2O, volume corrente de 6mL/kg de peso predito, frequência respiratória entre 20 e 24 irpm, de modo a manter um volume-minuto entre 7 e 10L/min, pressão de distensão pulmonar de 15cmH_2O e um alvo inicial de saturação oximétrica arterial entre 92% e 96%. Contudo, essas recomendações consistem, na sua maior parte, em opinião de especialistas, possuindo, dessa forma, Grau de Recomendação C.[11]

Os pacientes infectados por COVID-19 que necessitam de ventilação mecânica invasiva geralmente requerem períodos prolongados de ventilação assistida (em torno de 1 a 4 semanas) em comparação a pacientes usuais de unidades de terapia intensiva (UTI). Dessa forma, a estratégia de sedoanalgesia deve ser bem elaborada.[12] Além disso, a sedação profunda e prolongada está associada a várias complicações como delirium, síndromes de abstinência, síndrome da infusão relacionada ao propofol (PRIS), instabilidade hemodinâmica, fraqueza muscular adquirida na UTI e dificuldade de desmame da VM, sendo assim fundamental discutir o papel da sedoanalgesia nestes pacientes.[7]

A analgesia dos pacientes em VM com COVID-19 é de suma importância para o controle da agitação e adaptação destes ao ventilador. A Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) indica, para pacientes em VM incapazes de se comunicar, mas passiveis de se observar comportamento, a utilização de duas escalas

padronizadas. A primeira é a Behavioral Pain Scale (BPS), na qual são avaliadas: a expressão facial, o movimento dos membros superiores e o conforto no ventilador mecânico. Cada variável é pontuada de 1 a 4. Uma soma ≥ 3 sugere dor; uma pontuação ≥ 5 indica dor significativa. A segunda escala é a A *Critical-Care Pain Observation Tool* (CPOT) que é composta das seguintes variáveis: expressão facial, movimentos corporais, tensão muscular e adaptação ao ventilador. Cada variável recebe uma pontuação de 0 a 2. Se a soma for >3 é indicativo dor. Nesse caso, são indicados opioides fortes e de curta meia-vida, como o fentanil e o remifentanil, via endovenosa (EV), para controle da dor.[7, 13]

Já em relação aos pacientes em VM, sob sedação profunda e com bloqueio neuromuscular, a AMIB sugere iniciar um analgésico opioide forte EV contínuo em doses moderadas a baixas. É possível também, nestes pacientes, para avaliar o grau de analgesia, a utilização do Índice Bioespectral (BIS). [13] A Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) recomenda a Monitorização Encefálica Baseada na Atividade Elétrica (EEG), já que esta permite titular melhor a dosagem dos anestésicos, evitar o despertar e também observar a presença de supressão relacionada a alterações na perfusão cerebral ou anestesia profunda. Para anestesia geral e prevenção do despertar a SBA recomenda um BIS entre 45 e 60.[14]

O fentanil é um opioide com potência 60 a 100 vezes maior que a morfina, com alta lipossolubilidade e, portanto, com rápido início de ação. Sua meia-vida é curta (entre 30 a 60 minutos) e, quando administrado por longos períodos, pode gerar acúmulo nos compartimentos periféricos e no tecido adiposo. Além disso, esse opioide não forma metabólitos ativos e produz menos histamina, o que proporciona uma melhor estabilidade hemodinâmica ao paciente. Já o remifentanil possui ação ultracurta, potência equivalente ao fentanil e meia-vida de apenas 3 minutos. Devido a essas características este opioide facilita a extubação de forma mais precoce, contudo, em comparação ao fentanil, possui efeito de tolerância e maior chance de hipotensão.[15] Dessa forma, o fentanil é o opioide de primeira linha. Todavia, a infusão EV continua do remifentanil é viável, a despeito de exigir um descalonamento progressivo, de modo a prevenir a síndrome de abstinência. A cetamina em baixa dosagem (1 a 2 mcg/kg/min) também pode ser considerada, mas como um co-analgésico[7].

Um dos principais objetos de estudo da cetamina é sua capacidade de poupar a utilização de opioides, potencializando sua ação, e também de prolongar a ação dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. Além disso, este fármaco aumenta a atividade elétrica do Sistema Nervoso Central (SNC), eleva a frequência cardíaca e a

pressão arterial sistêmica.[5,14,15] Assim, suas contraindicações são: aumento da pressão intracraniana (PIC), hipertensão, doença coronariana e aumento da pressão intraocular (PIO). Seu início de ação é cerca de 30 segundos (EV) e seu pico de ação ocorre entre 3 e 5 minutos. Sua metabolização é hepática.[14]

O uso prolongado de opioides com a finalidade de facilitar a ventilação protetora pode causar hipomotilidade intestinal, o que pode levar a intolerância alimentar, interrupções na alimentação e desnutrição durante o longo período em que os pacientes com COVID-19 passam internados na UTI. Em relação à ventilação mecânica, esses efeitos podem levar à distensão intestinal, dificultando a mecânica ventilatória. Somado a isto, o uso de opioides em altas doses em pacientes com assincronia ventilatória pode, paradoxalmente, complicar o manejo da ventilação, induzindo padrões respiratórios com grandes volumes correntes e, por conseguinte, lesões pulmonares.[5]

Além da monitorização da analgesia do paciente com COVID-19 em ventilação mecânica, é necessário também avaliar o nível de sedação destes pacientes. Uma das escalas mais utilizadas é a escala RASS - Richmond Agitation Sedation Scale, sendo esta a sugerida pela AMIB. Segundo esta associação, o paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo grave (SDRA) com P/F < 100, e/ou com necessidade de curarização, e/ou indicação de ventilação em posição prona, deverão ser sedados com RASS alvo de -4 a -5. Além disso, se o paciente estiver utilizando bloqueador neuromuscular, a sedação profunda deve ser mantida até este ser retirado e reduzida gradativamente de acordo com a melhoria clínica do paciente. [13] O Ministério da Saúde (MS) orienta, no manejo do paciente com COVID-19, que este deve ser mantido em RASS -5 nas primeiras 48 horas e, após este período, a sedação é reduzida com base na seguinte diretriz: caso a relação PaO2/FiO2 seja maior que 250, o PEEP esteja menor ou igual a 15 cmH2O e a FiO2 esteja menor que 50%, o RASS deve ficar entre -3 a 0. Caso a relação PaO2/FiO2 esteja menor ou igual a 250 e PEEP maior do que 15 cmH2O, o RASS deve ser mantido entre -4 a -5.[16]

O MS indica o propofol como primeira linha de sedoanalgesia, em uma dose máxima de 3mg/kg/h, associado ao fentanil na dose de 25-50mcg/h, nos pacientes em ventilação mecânica por COVID-19. Quando é necessária uma dose maior do que a máxima de propofol para manter a sedação, é indicada a associação de midazolam na dose de 0,02 a 0,2mg/kg/h diluído em soro glicosado a 5%. [16] O propofol é uma droga metabolizada no fígado e excretada na urina, possui uma meia-vida curta e rápido início

de ação (1 a 2 minutos) e é um lipídio, portando deve ser contabilizada no cálculo calórico diário (1mL = 1,1kcal). Uma das principais complicações de seu uso é a síndrome da infusão de propofol, caracterizada por rabdomiólise, insuficiência cardíaca e hipercalemia, ocorrendo geralmente após 48 horas de infusão. Dessa forma, quando se utiliza o propofol por períodos maiores que este tempo, devem ser dosadas as enzimas hepáticas e os triglicerídeos.[13,14]

Em um artigo no The British Journal of Anaesthesia foi demonstrada a ação do propofol a nível celular, contudo ainda é controverso se há ou não benefícios decorrentes deste achado. Esse impasse ocorre porque apesar desse fármaco conseguir inibir o receptor σ1 do SARS-CoV-2 e, possivelmente, ter uma ação antiviral, além de atuar como antioxidante e ter ação anti-inflamatória, foi demonstrado que a infusão contínua de propofol produziu na artéria pulmonar humana um up-regulation dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), o receptor-alvo para internalização do SARS-CoV-2, o que, teoricamente, poderia precipitar e exacerbar o desenvolvimento e a persistência deste patógeno.[17]

O uso de propofol em pacientes em UTI tem sido associado a miotoxicidade e a um aumento do índice de miopatia do paciente crítico (MPC). Durante as avaliações neurofisiológicas de pacientes com MPC, foi notado que houve um aumento do número de potenciais de fibrilação espontânea e ondas agudas positivas em pacientes tratados com propofol. Com base nisto, foi feito um estudo experimental onde cinco porcos foram ventilados mecanicamente e anestesiados em condições de terapia intensiva por 5 dias. Dois porcos receberam doses baixas de propofol (2-4mg/k/h) e dois porcos receberam altas doses (12mg/kg/h), e um animal controle foi anestesiado com tiopental. Em todos os animais tratados com propofol houve um aumento significativo na atividade eletromiográfica espontânea no músculo bíceps femoral. Fibras musculares positivas para proteína sérica foram observadas nos animais tratados com propofol, mais proeminentemente, nos animais de alta dose de propofol. Além disso, houve aumento da creatinofosfoquinase em animais tratados com propofol, suportando a teoria de um defeito na membrana muscular. Nenhum desses efeitos foi observado no animal sedado com tiopental.[18]

O midazolam é um fármaco da classe dos benzodiazepínicos com início de ação menor que 5 min via endovenosa e pico de ação em menos de uma hora. Ele aumenta a inibição neural centralmente mediada pelo GABA e provoca sedação, amnésia e

redução do fluxo sanguíneo cerebral, débito cardíaco e frequência respiratória. Suas contraindicações são glaucoma de ângulo fechado e hipotensão/choque. Além disso, o midazolam reduz o requerimento de anestésicos inalatórios, potencializa a ação depressora dos anti-histamínicos e tranquilizantes e reduz o delirium ocasionado pela cetamina. Contudo, quando associado a opioides e anestésicos, pode aumentar a depressão respiratória.[14] O MS indica o midazolam nas seguintes situações: em associação ao propofol, quando este atinge doses maiores que 3mg/kg/h, na dose 0,02 a 0,2 mg/kg/h, e para controle de agitação, na dose de 3 a 5 mg em bólus.[16]

Payen et al, recomenda que nos casos de complacência pulmonar prejudicada, assincronia ventilatória grave, tosse incoercível ou agitação sustentada (RASS +2 a +4), apesar da otimização das configurações do ventilador, analgesia e sedação, é preciso realizar o bloqueio neuromuscular. A princípio, com relaxamento em curto prazo de 24 a 48h por meio de infusões intermitentes do bloqueador, por questões econômicas. Assim, a dose eficaz do bloqueador neuromuscular (cisatracúrio, atracúrio e rocurônio) deve ser monitorizada pelo estimulador de nervo periférico denominado Train of Four (TOF).[7] O MS indica o cisatracúrio 0,15mg/kg em bólus, seguido de infusão contínua de 1-4mcg/kg/min quando houver: dissincronia paciente-ventilador grave e persistente, caracterizada por piora da oxigenação e da ventilação após ajuste da VM e ajuste de sedação, em pacientes com relação PaO2 /FiO2 entre 150 e 200, ou relação PaO2 /FiO2 < 150 com PEEP >15cmH2 O.[16]

Assim que o bloqueador neuromuscular é iniciado, o MS recomenda sua manutenção por 48 horas e que ele seja monitorizado pelo TOF, se possível. Além disso, é sugerido um BIS alvo de 40-60 com supression rate (SR) > zero e um TOF de zero que deve ser avaliado uma vez por dia. Na falta do BIS, o RASS deve estar -5 antes de iniciar o bloqueio neuromuscular. Após 48h de uso do bloqueador, se a PO2/FiO2 estiver maior que 200 e a PEEP menor que 20cmH2O, este deve ser suspenso, e o paciente reavaliado em 24 horas.[16] O National Institutes of Health (NIH) indica a utilização intermitente de bloqueador neuromuscular conforme necessário, contudo, se assincronia for persistente – o que coloca o paciente em risco de lesão pulmonar induzida pelo ventilador – ou nos casos em que o paciente requer sedação profunda contínua, ventilação prona ou pressões de platô persistentemente altas, é sugerido o uso de um sistema infusão contínua por até 48 horas, desde que a ansiedade e a dor do paciente possam ser monitoradas e controladas adequadamente. Além disso, o NIH destaca a

importância de se avaliar os benefícios do bloqueio neuromuscular para o paciente, tendo em vista o maior risco potencial de contaminação pelo COVID-19 para o profissional da saúde, dado que este deve entrar no leito do paciente mais vezes, para acompanhamento clínico rigoroso.[19]

Em sua diretriz para manejo e tratamento do paciente crítico com COVID-19, o Surviving Sepsis Campaign, relata que a maioria das sociedades estão emitindo recomendações que favorecem o uso da infusão de bloqueadores neuromusculares em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) moderada a grave, com base na combinação dos resultados de três estudos randomizados controlados somando, ao todo, 431 pacientes. Foi notado que o uso de bloqueadores neuromusculares promove a redução da mortalidade em 90 dias. Contudo, o estudo Re-evaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade (ROSE) randomizou 1006 pacientes com SARA moderada/grave para receberem 48 horas de infusão continua ou bloqueio intermitente, conforme a necessidade de bloqueadores neuromusculares. Foi observado que a infusão contínua de cisatracúrio não melhorou o desfecho dos pacientes. Assim, o Surviving Sepsis recomenda a infusão contínua somente em pacientes em que a dosagem intermitente não é suficiente.[10]

Orser et al sugere a utilização de anestésicos inalatórios como sevoflurano e o isoflurano para sedação do paciente com COVID-19. Isso é proposto devido à escassez de drogas como propofol, midazolam, cetamina e dexmedetomidina, decorrente da sua grande demanda e, também, pelas altas doses necessárias nos pacientes portadores de COVID-19. Além disso, foi demonstrado que os anestésicos inalatórios possuem efeito de dilatação das vias aéreas e de atenuar o processo inflamatório pulmonar. Esses efeitos são mediados por receptores do ácido γ-aminobutírico tipo A ($GABA_A$), que são expressos em diferentes tipos de células no pulmão. A estimulação dos receptores $GABA_A$ nas células epiteliais do pulmão reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias; enquanto a ativação dos receptores $GABA_A$ nas células do músculo liso das vias aéreas estimula a broncodilatação e melhora a oxigenação.[6] Os agentes voláteis também dilatam os leitos vasculares pulmonares, mas o efeito específico dentro da SARA permanece pouco estudado. Esses benefícios combinados mostraram melhorias moderadas na oxigenação do paciente, mas os estudos não têm ainda poder suficiente para mostrar qualquer benefício na mortalidade ou tempo de permanência do paciente na UTI. Além dos estudos de SDRA, os regimes de sedativos inalatórios mostraram

benefícios modestos no tempo de extubação após a descontinuação do medicamento, o que é atribuível à sua depuração única por meio da expiração pulmonar com metabolismo sistêmico insignificante.[20]

Os agentes voláteis são eficazes em pacientes complexos e com alta necessidade de sedação, com redução ou remoção significativa de sedativos intravenosos. Os anestésicos inalatórios possuem propriedades de relaxamento muscular leve e podem reduzir o uso de bloqueadores neuromusculares. Além disso, possuem pouco efeito analgésico e são tipicamente coadministrados com opioides intravenosos. Possuem propriedades farmacodinâmicas semelhantes aos sedativos intravenosos, ou seja, apresentam hipnose dependente da dose, depressão respiratória e hipotensão. O uso prolongado de agentes voláteis mostrou boa segurança com estabilidade hemodinâmica equivalente, sem toxicidade hepatorrenal e, possivelmente, menos agitação, em comparação com agentes intravenosos. Contudo, o uso prolongado de sevoflurano pode estar raramente associado ao diabetes insipidus e pode também causar hipertermia maligna em indivíduos geneticamente suscetíveis.[20] Assim, o profissional que utilizar o anestésico inalatório deve consultar o anestesista, sendo que sua aplicação ideal pode ser melhor administrada usando uma equipe multidisciplinar de sedação que inclui um anestesiologista, terapeuta respiratório ou enfermeira anestesista certificada, pelo menos durante os estágios iniciais de implementação.[6,20]

CONCLUSÃO

Após a comparação dos estudos e protocolos, foi notado que é possível utilizar os parâmetros ventilatórios voltados para cada fenótipo específico (tipo H e tipo L), e o paciente se beneficia disto, oferecendo, assim, no fenótipo H, uma PEEP mais elevada (14-15 cmH_2O), e uma PEEP mais baixa para o fenótipo L (8-10 cmH_2O). Porém, na maioria dos casos, a distinção destes fenótipos não é possível. Assim, o ideal é utilizar uma ventilação protetora, como sugerido na maioria dos protocolos avaliados nesta revisão, com os seguintes parâmetros: volume corrente inicial entre 6 e 8 ml/kg predito, PEEP $\geq$ 10 cmH_2O mantendo uma pressão de platô < 30cmH_2O e uma pressão de distensão pulmonar entre 13 e 15 cmH_2O. Já em relação ao modo ventilatório, a maioria dos protocolos e artigos relatam que não há diferença de benefício entre eles, porém o Albert Einstein prefere iniciar com o modo de pressão controlada (PCV).

Já em relação a sedoanalgesia, a maioria dos protocolos aconselha o uso de escalas para controle da agitação e analgesia, tais como a Behavioral Pain Scale (BPS)

e a *Critical-Care Pain Observation Tool* (CPOT) para pacientes que não estão com bloqueio neuromuscular, e o uso da Monitorização Encefálica Baseada na Atividade Elétrica (EEG) e o Índice Bioespectral (BIS) para pacientes com sedação profunda e bloqueio neuromuscular. Já para avaliar o nível de sedação, a escala mais indicada foi a Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), mantendo o paciente inicialmente a um RASS -5 durante 48 horas.

Para sedação, o propofol foi o fármaco preferencial dos guidelines. Contudo, diversos estudos relataram efeitos adversos com seu uso, como a síndrome da infusão de propofol, hipertrigliceridemia e miotoxicidade. Dessa forma, são necessários mais estudos em pacientes portadores de COVID-19 para melhor definir os benefícios deste sedativo. O midazolan é indicado em associação ao propofol quando as doses máximas deste não são capazes de manter o paciente com o nível de sedação adequado. Para pacientes em assincronia com o ventilador é indicada a utilização intermitente de bloqueadores neuromusculares. Caso o paciente não se adaptar mesmo com a utilização intermitente, é indicada a sua infusão contínua por no mínimo 48 horas. Como alternativa para a sedoanalgesia endovenosa, alguns artigos propuseram a utilização de anestésicos inalatórios, que demonstraram diversos potenciais benefícios. Contudo, para sua utilização é necessária uma equipe multidisciplinar treinada, de preferência contando com um anestesista.

Dessa forma, o manejo do paciente com COVID-19 em ventilação mecânica é complexo e exige diversos cuidados, sendo necessário uma equipe de saúde multidisciplinar treinada e com experiência em ventilação mecânica. Além disso, é preciso atingir níveis adequados de sedoanalgesia para melhor adaptação do paciente ao ventilador. Neste contexto, ainda são necessários mais estudos clínicos randomizados direcionados aos pacientes portadores de COVID-19, afim de comparar os fármacos destinados a sedoanalgesia destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak Wuhan's Experience. Anesthesiology. 2020; 132(6): 1317-1332.
2. Zhang HF, Bo L, Lin Y, Li FX, Sun S, Lin HB, et al. Response of Chinese Anesthesiologists to the COVID-19 Outbreak. Anesthesiology. 2020; 132(6): 1333-1338.
3. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 Pneumonia: Different Respiratory Treatments for Different Phenotypes?. Intensive Care Medicine; 2020; 1099-1102.

4. Salluh JIF, Ramos F, Chiche JD. Delivering Evidence-based Critical Care for Mechanically Ventilated Patients with COVID-19. Lancet Respir Med; 2020; 8(8): 756-758.
5. Hanidziar D, Bittner EA. Sedation of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: Challenges and Special Considerations. Anesthesia and Analgesia; 2020; 131(1): 40-41. Disponível em: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2020/07000/Sedation_of_Mechanically_Ventilated_COVID_19.78.aspx
6. Orser BA, Wang DS, Lu WY. Sedating Ventilated COVID-19 Patients with Inhalational Anesthetic Drugs. EBioMedicine; 2020; 55. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30145-6/fulltext
7. Payen J, Chanques G, Futier E, Velly L, Jaber S, Constantin JM. Sedation for Critically ill Patients with COVID-19: Which Specificities? One Size Does Not Fit All. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine; 2020 39(3): 341-343.
8. Salmorán HO, Martínez IM, Greene EJD. Ventilación Mecánica en Pacientes con COVID-19 de Acuerdo a Los Fenotipos de Gattinoni. Acta Médica Grupo Ángeles; 2020 18(3): 336-340.
9. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome From COVID-19. Lancet Respir Med; 2020. 8(5): 433-434.
10. Alhazzani W, Moller, MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E,DuB. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Medicine – Guidelines. European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101866/pdf/134_2020_Article_6022.pdf
11. Corrêa TD, Matos GFJD, Bravim BDA, Cordioli RL, Garrido ADPG, Assunção MSCD, Lomar FP. Recomendações de Suporte Intensivo para Pacientes Graves com Infecção Suspeita ou Confirmada pela COVID-19. 2020, 18. Disponível em: https://journal.einstein.br/wp-content/uploads/articles_xml/2317-6385-eins-18-eAE5793/2317-6385-eins-18-eAE5793-pt.x74978.pdf
12. Lönnqvist PA, Bell M, Karlsson T, Wiklund L, Höglund AS, Larsson L. Does Prolonged Propofol Sedation of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients Contribute to Critical Illness Myopathy?. British JournalofAnaesthesia. 2020. Disponível em: https://bjanaesthesia.org/action/showPdf?pii=S0007-0912%2820%2930440-2
13. Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Comitê de Analgesia, Sedação e Delirium. Analgesia e Sedação em Covid. 2020, Julho. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/julho/07/Analgesia_e_sedacao_AMIB_070720_VV_VJS.pdf
14. Da Covid, Comissão Temporária De Enfrentamento. Recomendação da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) para o Uso Racional de Fármacos para Anestesia e Sedação durante a Covid-19. 2020. Disponível em: https://www.sbahq.org/conhecimento/redireciona.php?file=recomendacao%20da%20sba%20para%20o%20uso%20racional%20de%20farmacos%20para%20anestesia%20e%20sedacao%20durante%20a%20covid-19.pdf&tipo=ebook&id=209

15. Bresolin NL, Fernandes VR. Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular. AMIB–Associação de Medicina Intensiva Brasileira. 2002. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/Sedacao_Analgesia_Bloqueio_Neuromuscular.pdf
16. Ministério da Saúde (BR), Secretaria Executiva (SE), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). Orientações para Manejo de Pacientes com Covid-19. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/06/Covid19-Orienta-esManejoPacientes.pdf
17. Hirota K, Lambert DG. Propofol and SARS-CoV-2 Infection. British Journal of Anaesthesia. 2020. Disponível em: https://bjanaesthesia.org/action/showPdf?pii=S0007-0912%2820%2930691-7
18. Lönnqvist PA, Bell M, Karlsson T, Wiklund L, Höglund AS, Larsson L. Does Prolonged Propofol Sedation Of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients Contribute To Critical Illness Myopathy?. British Journal of Anaesthesia. 2020. https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(20)30440-2/fulltext
19. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponível em https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/
20. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational Volatile-Based Sedation For COVID-19 Pneumonia And ARDS. Intensive Care Medicine. 2020. Disponível em:

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

USO DO METHOTREXATE NA GESTAÇÃO ECTÓPICA

METHOTREXATE USE IN ECTOPIC PREGNANCY

Mariana F. dos Santos[1]; Marcus J. do A. Vasconcellos[2]

Descritores: Prenhez ectópica; Hemorragia de primeiro trimestre; Methotrexate; Pré-natal.
Keywords: ectopic pregnancy, first trimester hemorrhage, methotrexate, prenatal.

RESUMO

Introdução: o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, afirma que a gravidez ectópica representa 2% das gestações, e que as suas consequências, quando diagnosticadas tardiamente, são desastrosas. A associação do diagnóstico precoce com medicamentos, alcança resultados muito bons, evitando a cirurgia mutiladora, inclusive com preservação da fertilidade e da vida materna. **Objetivos:** ratificar a utilização do methotrexate na resolução da gestação ectópica, lembrando que 98% dos casos são de localização tubaria. **Métodos**: revisão da literatura dos últimos dez anos, nas Plataformas de busca PubMed, Bireme, MedLine e Fundação Cochrane, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, preferencialmente série de casos, que utilizaram methotrexate, usando os descritores prenhez ectópica, hemorragia de primeiro trimestre, methotrexate e pré-natal. **Resultados**:o methotrexate é seguro e eficaz no tratamento da gravidez ectópica, diminuindo riscos potenciais de cirurgias. Sua eficácia é semelhante à da salpingostomia laparoscópica, com sucesso variando entre 80 - 100%, com média 95%. A injeção intramuscular é a via preferida. Pode ser usado como tratamento primário, ou na presença de tecido trofoblástico após outros procedimentos invasivos. A dose única não apresenta efeitos adversos maiores do que a dose dupla (RR 0,73, IC 95% 0,59-0,91), concluindo que esta seja ideal para tratamento clínico da gravidez ectópica. **Conclusões:** incentivar captação precoce do pré-natal com a finalidade de rápido diagnóstico da gestação ectópica, tornando o methotrexate uma ótima opção para a conduta conservadora, pois mantém a integridade anatômica da mulher, sem riscos de esterilidade ou óbito causado pela hemorragia vultuosa da rotura da trompa.

ABSTRACT

[1] Aluna Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. marianaferreirads@outlook.com
[2] Professor do Curso de Medicina da UNIFESO –marcusav240916@gmail.com

Introduction: The United States Center for Disease Control and Prevention states that ectopic pregnancy accounts for 2% of pregnancies, and that its consequences, when diagnosed late, are disastrous. The association of early diagnosis with medication, achieves very good results, avoiding mutilating surgery, including preserving fertility and maternal life. **Aims:** to ratify the use of methotrexate in the resolution of ectopic pregnancy, remembering that 98% of the cases are of tubal location. **Methods:** Literature review of the last ten years, in the PubMed, Bireme, MedLine and Cochrane Foundation search platforms, in English, Portuguese and Spanish, preferably case series, which used methotrexate, using the keywords ectopic pregnancy, first trimester hemorrhage , methotrexate and prenatal care. **Results:** methotrexate is safe and effective in the treatment of ectopic pregnancies, decreasing potential risks of surgery. Its effectiveness is similar to that of laparoscopic salpingostomy, with success ranging from 80 - 100%, with an average of 95%. Intramuscular injection is the preferred route. It can be used as a primary treatment, or in the presence of trophoblastic tissue after other invasive procedures. The single dose has no greater adverse effects than the double dose (RR 0.73, 95% CI 0.59-0.91), concluding that it is ideal for clinical treatment of ectopic pregnancy. **Conclusions:** encourage early prenatal uptake for the purpose of rapid diagnosis of ectopic pregnancy, making methotrexate a great option for conservative management, as it maintains the anatomical integrity of the woman, without risks of sterility or death caused by the rupture's massive hemorrhage the horn.

INTRODUÇÃO

Para apresentarmos a incidência real da gestação ectópica (GE), recorremos ao Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, e esta conceituada entidade informa que esta gestação representa aproximadamente 2% de todas as gestações relatadas. No entanto, é difícil estimar a verdadeira incidência da gravidez ectópica, pois muitas pacientes são tratadas em regime ambulatorial, onde os principais eventos não são rastreados, e os dados de vigilância nacional sobre gravidez ectópica não são atualizados como devem ser. Apesar das melhorias no diagnóstico e tratamento, a gravidez ectópica rota continua sendo causa significativa de mortalidade e morbidade relacionadas à gravidez. [1]

Em 2011-2013, a gravidez ectópica interrompida representou 2,7% de todas as mortes maternas no Brasil, principalmente relacionadas à hemorragia. A prevalência de gravidez ectópica entre mulheres que são atendidas em um serviço de emergência, com

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

sangramento vaginal no primeiro trimestre e/ou dor abdominal chega a 18% destes atendimentos. [2]

A gravidez ectópica é a implantação de um óvulo fertilizado fora da cavidade endometrial. Ocorre com mais frequência na trompa de Falópio, mas também pode ocorrer no ovário, na implantação da trompa no útero (intersticial), entre o ligamento largo, dentro do canal cervical ou em qualquer outro local da cavidade abdominal. [3,4]

O denominador comum de muitas teorias sobre a causa da GE é o atraso no transporte do óvulo, pois normalmente, há um fator causal principal, como uma lesão na superfície da mucosa ciliada da trompa, causada por infecção ou inflamação. As alterações hormonais também têm sido consideradas como um fator etiológico, devido aos efeitos que estrógenos e progesterona podem causar na atividade muscular lisa na trompa e, por sua vez, na mobilização do óvulo fertilizado. A raça negra apresenta incidência mais alta do que a raça branca. [1,3]

Dentre as causas anatômicas obstrutivas, destacam-se: doença inflamatória pélvica, salpingite causada pelo aumento de infecções sexualmente transmissíveis e após salpingite tuberculosa. Estas intercorrências parecem estar relacionadas com 35% das causas de GE. Outro fator também pode ser lembrado como a existência de cirurgias anteriores, realizadas principalmente para reconstrução de trajeto em casos de esterilidade, com possível estenose intraluminal tubária. [1]

Não podemos deixar de citar a taxa de GE após falha da esterilização tubária que varia entre 15 e 75%, dependendo da técnica utilizada, sendo que a esterilização com coagulação monopolar tem maior responsabilidade de gestações ectópicas subsequentes. O aborto induzido aumenta em dez vezes a incidência de gestações ectópicas, provavelmente devido a infecções não detectadas associadas ao procedimento. [2]

Os dispositivos intrauterinos (DIU) não aumentam a incidência absoluta de GE, mas se uma mulher engravidar com DIU, a incidência relativa de gravidezes tubárias aumenta, passando a ter possibilidade de 1 para cada 23 gestações. O tipo de DIU mais frequentemente associado à gravidez ectópica é o que contém progesterona. [3]

Um outro fator que não pode ser esquecido, são as anormalidades no desenvolvimento tubário, como divertículos e hipoplasia, que retardam a passagem do óvulo fertilizado pelo oviduto causando migração externa do óvulo, refluxo menstrual e motilidade tubária prejudicada. Estas dificuldades também podem ser causadas por

medicamentos hormonais - como estrogênios ou progestógenos - que aumentam a receptividade do óvulo. [1,3]

Outro fator é a migração de um ovo de um ovário para a tuba contralateral: o atraso no transporte do ovo pode favorecer a localização ectópica do implante. A fertilização in vitro aumenta a incidência de gestações ectópicas, pois o uso de drogas estimuladoras da ovulação, como a gonadotrofina coriônica humana e o citrato de clomifeno, predispõe ao implante extra-uterino. [1,3]

Anormalidades do zigoto também foram relatadas na gravidez ectópica, incluindo anomalias cromossômicas, malformações variadas, como defeitos do ducto neural, e também frequência aumentada de gravidez ectópica em parceiros que têm contagens anormais ou alta frequência de espermatozóides defeituosos. [3]

Para exemplificar todas estas informações sobre a GE, relatamos a série de casos publicada por Islam et al. [4] com 6675 pacientes admitidas durante o período do estudo, quando 45 casos de gravidez ectópica aconteceram (0,65%). A idade média das pacientes foi de 28,98 ± 5,52. A maioria das pacientes era primigesta 14 (31,3%), 9 (20,0%) secundigestas, 5 (11,1%) tercigestas, 4 (8,8%) com 4 gestações, 7 (15,5%) com 5 gestações.

Em 45% das pacientes não se detectou fatores de risco, mas no entanto, história de infertilidade em 20 (22,22%), história de doença inflamatória pélvica (DIP) em 10 (12,22%), ectópica anterior em 2 (4,44%) e cirurgia pélvica abdominal prévia em 3 (6,67%) foram identificados como fator de risco no restante das pacientes.

Do total, 23 (51,11%) foram diagnosticadas clinicamente, 20 (44,44%) por ultrassonografia abdominal e 2 (4,44%) por ultrassonografia transvaginal. A apresentação clínica mais frequente foi amenorreia 30 (66,67%), seguida de dor abdominal 28 (62,22%), sangramento vaginal irregular 18 (40,00%), pacientes assintomáticos com ultrassonografia de rotina suspeita em 18 (40,0%) e 10 (22,22%) em choque. Vinte e oito (62,20%) das gestações ectópicas foram encontradas na trompa de Falópio do lado direito e 17 (37,80%) na trompa de Falópio do lado esquerdo.

O local mais comum de gravidez ectópica foi a ampola 29 (64,44%), seguida por 11 (24,44%) de istmo, 4 (8,89%) de extremidade fimbrial e 1 (2,22%) de corno rudimentar de útero, no total de 45 gestações ectópicas. Evidências de 32 (71,1%) pacientes com ruptura ectópica foram registradas. Treze (28,9%) eram ectópicos sem ruptura.

A ultrassonografia merece algumas considerações especiais, pois pode

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

diagnosticar definitivamente uma gravidez ectópica quando um saco gestacional e/ou embrião, são observados nos anexos fora da cavidade uterina. Os achados ultrassonográficos de uma massa com área hipoecóica separada do ovário deve levantar suspeitas sobre a presença de uma gravidez ectópica; no entanto, seu valor preditivo positivo é de apenas 80%, porque esses achados podem ser confundidos com estruturas pélvicas, como cisto paratubal, corpo lúteo, hidrossalpinge, endometrioma ou alças intestinais. [1]

Algumas citações de outras localizações da GE, mesmo com sua muito baixa incidência, merecem algumas considerações. A gravidez intersticial ocorre quando um blastocisto se implanta entre o óstio e a região ítmica do tubo falópio. A gravidez intersticial não deve ser confundida com a gravidez cornual, que se desenvolve em um útero bicorno. Ela é responsável por 2 a 4% de todas as GE e tem uma taxa de mortalidade de 2,0 a 2,5%. Assim tem seus riscos associados a taxas sete vezes maiores do que os riscos de gravidez ectópica em geral. [5]

Essa alta taxa de mortalidade materna pode ser atribuída à possibilidade de ruptura. Se isso ocorrer, resulta em hemorragia catastrófica por causa da extensa vascularização da região. O tratamento para gravidez intersticial permanece controverso. O tratamento conservador com methotrexato é uma opção para pacientes com diagnóstico confirmado e que desejam preservar sua função reprodutiva, desde que não tenha havido qualquer ocorrência de ruptura uterina. O diagnóstico tardio diminui a viabilidade do tratamento conservador ou da cirurgia minimamente invasiva, e aumenta o risco de mortalidade materna. [5]

Na gravidez cervical o blastocisto se implanta no revestimento do canal endocervical. É responsável por menos de 1% das gestações ectópicas, com incidência de 1: 9.000 partos. Os fatores de risco incluem dilatação e curetagem prévias, cesariana prévia, trânsito rápido de óvulo fertilizado por endométrio não receptivo, tabagismo antes da gravidez, doença inflamatória pélvica e fertilização in vitro. A Síndrome de Asherman, instrumentação prévia ou uso de aborto terapêutico, infertilidade, e gestações ectópicas prévias também foram implicadas. A maioria das mulheres com gravidez cervical tem paridade baixa. A gravidez cervical raramente progride além da vigésima semana, mas no entanto, ocorrem exceções quando se progride para um nascimento vivo. [6]

Neste capítulo cabem algumas informações sobre o methotrexato (MTX), que é um antagonista do folato que se liga ao local catalítico da di-hidrofolato redutase, e

interrompe a síntese de nucleotídeos de purina e os aminoácidos serina e metionina, inibindo assim a síntese de DNA, seu reparo e replicação celular. O MTX afeta tecidos que proliferam ativamente, como medula óssea, mucosa bucal e intestinal, epitélio respiratório, células malignas e tecido trofoblástico. O methotrexato sistêmico é utilizado no tratamento da doença trofoblástica gestacional desde 1956 e foi utilizado pela primeira vez no tratamento da gravidez ectópica em 1982. [1]

Não existem estratégias alternativas recomendadas de tratamento médico para gravidez ectópica além do MTX intramuscular. Embora a terapia com MTX oral para gravidez ectópica tenha sido estudada, os dados dos resultados são escassos e indicam que os benefícios são limitados. [1]

Antes de administrar o MTX, é importante excluir razoavelmente a presença de uma gravidez intrauterina. A administração do fármaco deve ser evitada em pacientes com elevações clinicamente significativas da creatinina sérica, transaminases hepáticas ou disfunção da medula óssea, indicadas por anemia significativa, leucopenia ou trombocitopenia. [1]

Como o MTX afeta todos os tecidos que se dividem rapidamente no corpo, incluindo medula óssea, mucosa gastrointestinal e epitélio respiratório, não deve ser administrado a mulheres com discrasias sanguíneas ou doença respiratória ou gastrointestinal ativa. O methotrexato é diretamente tóxico para os hepatócitos e é eliminado do corpo por excreção renal; portanto, o MTX normalmente não é usado em mulheres com doença hepática ou renal.

OBJETIVOS

Primário: Realizar revisão na literatura com a finalidade de atualizar a conduta conservadora no tratamento da gestação ectópica.

Secundários: Discutir estes procedimentos sob o ponto de vista ético e de diagnóstico precoce.

MÉTODOS

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações nas principais fontes de pesquisa, usando os seguintes descritores: prenhez ectópica, hemorragia de primeiro trimestre, methotrexate, pré-natal.

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

RESULTADOS

O MTX pode ser administrado por via oral, intramuscular, local, intratecal ou por infusão contínua. Existem diferentes técnicas para a aplicação do MTX: a via sistêmica, por doses repetidas ou em dose única, e a via local por injeção direta com auxílio da ultrassonografia. A injeção intramuscular é a via preferida. O MTX pode ser usado como tratamento primário, tratamento de tecido ectópico persistente após salpingectomia, profilaxia para suspeita de persistência de produtos da concepção, após tratamento cirúrgico conservador e em casos raros de foco trofoblástico ectópico. O folinato de cálcio (leucovorina), um dos vários derivados ativos quimicamente reduzidos do ácido fólico, é útil como antídoto ao MTX, permitindo utilização de doses mais altas, prevenindo alguns de seus efeitos colaterais, preservando as células normais e prevenindo a toxicidade celular. [7]

Alguns trabalhos compararam as formas de administração do MTX. Koch et al. [7] compararam sua injeção local guiada por ultrassom vs. metotrexato sistêmico, tendo como parâmetro de comparação a depuração da gonadotrofina coriônica humana beta (hCG).

Foram incluídas pacientes com gravidez intersticial, gravidez cervical ou gravidez com cicatriz cesariana. O MTX foi administrado localmente guiado por ultrassom (dose fixa de metotrexato de 25 mg) ou sistemicamente (intramuscular; 50 mg / m2 de peso corporal).

Quarenta e seis pacientes com gravidez ectópica uterina foram incluídas. A duração média estimada da depuração de beta hCG foi 29,2 dias mais longa em pacientes com MTX local em comparação com MTX sistêmico (64,7 vs. 31,5 dias, respectivamente; p = 0,026). Não houve diferença significativa entre MTX local vs. sistêmico em relação a eventos adversos como sangramento (p = 0,376), dor (p = 0,146) ou anemia secundária (p = 0,631). [8]

Para evitar negligência com os diversos esquemas de MTX, os pacientes devem ser monitorados semanalmente após o tratamento, com dosagem da fração β de hormônio gonadotrófico coriônico (hCG) até que não seja mais detectada. Deve-se ter em mente que a gravidez ectópica pode causar ruptura tubária mesmo quando os níveis de gonadotrofina estão na fase descendente, e isso também pode ocorrer nos casos em que após 48 horas de tratamento com MTX a dosagem da fração Beta hGC aumenta acima de 66%. Nos casos em que, após administração do MTX, as gonadotrofinas

continuam a aumentar, a degradação pode chegar a 20%. [6]

A eficácia do MTX foi revisada por Pisarka et al. [8] com base em 12 estudos com 20 pacientes cada e concluiu que o tratamento com MTX é eficaz em 78 a 96% dos pacientes; 78% apresentaram permeabilidade tubária pós-tratamento, 65% que tentaram gravidez subsequente tiveram sucesso e somente 13% repetiram a ectópica. O MTX tem sido utilizado em gestações cervicais, intersticiais, ovarianas e abdominais, com resultados de até 80 a 90% de sucesso.

Estudos observacionais que compararam os regimes de dose única e de dose múltipla indicaram que, embora o regime de doses múltiplas seja estatisticamente mais eficaz (92,7% versus 88,1%, respectivamente; P = 0,035) (falha de dose única OR, 1,71; 95 % IC, 1,04–2,82), o regime de dose única está associado a um risco reduzido de efeitos adversos (OR, 0,44; IC95%, 0,31–0,63). [9]

No entanto, uma revisão sistemática mais recente de ensaios clínicos randomizados mostrou taxas semelhantes de resolução bem-sucedida com os regimes de dose única e dose múltipla (risco relativo [RR], 1,07; IC 95%, 0,99-1,17) e aumento do risco de efeitos adversos. Efeitos com o protocolo de doses múltiplas (RR, 1,64; IC95%, 1,15–2,34). [6]

Uma outra metanálise de três ensaios clínicos randomizados mostraram taxas semelhantes de resolução bem-sucedida para os protocolos com duas doses ou dose única (RR, 1,09; IC95% 0,98–1,20) e risco comparável de efeitos adversos (RR, 1,33; IC95%, 0,92-1,94). No entanto, em dois dos três estudos incluídos na revisão, o regime de duas doses foi associado a maior sucesso entre mulheres com altos níveis iniciais de hCG. No primeiro estudo, houve tendência não estatisticamente significativa em direção a maior sucesso para o regime de duas doses no subgrupo com um nível inicial de hCG maior que 5.000 mUI / mL (80,0% versus 58,8%, P = 0,279) (RR, 0,74; IC95%, 0,47-1,16) (55). O segundo estudo relatou maior taxa de sucesso estatisticamente significativa para o regime de duas doses versus o regime de dose única em pacientes com níveis séricos iniciais de hCG entre 3.600 mUI / mL e 5.500 mUI / mL (88,9% versus 57,9%, P = 0,03) (OR 5,80; IC 95%, 1,29–26,2). [10]

A preferência pela administração de duas doses de methotrexate também, pode ser vista no ensaio prospectivo controlado de Alur-Gupta et al. que anos após o estudo anterior, continuavam a entender que não se devia abrir mão da segunda dose.[11]

A gravidez ectópica ovariana primária (OEP) continua sendo um tipo raro, mas

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

importante, de gravidez ectópica que normalmente é diagnosticada na cirurgia. A etiologia é desconhecida. Constatamos que os tratamentos de fertilidade (18,1%) e os dispositivos intrauterinos (19,3%) continuam sendo importantes fatores de risco associados. [12]

Uma revisão da literatura mundial de todos os casos desde 1995, descobriu que 52% dos casos foram tratados laparoscopicamente. Durante esse período, oito pacientes foram tratadas clinicamente com MTX e com taxa de sucesso de 50%.[10]

Embora o critério original de Spiegelberg de 1878 ainda seja válido para o diagnóstico, a adição da ultrassonografia moderna tornou possível o diagnóstico radiológico. Em alguns casos, o manejo da OEP permanece semelhante ao de uma gravidez ectópica tubária com os mesmos desafios. A laparoscopia com poupador ovariano na mulher estável é hoje o tratamento cirúrgico de escolha. [12]

Em relação à gestação cervical, importante a confirmação pela ultrassonografia transvaginal, cujos critérios são: ecos intrauterinos amorfos difusos, útero vazio, ampliação uterina, aumento característico do colo do útero contendo produtos da concepção. O principal diagnóstico diferencial de uma gravidez cervical é o aborto cervical. É importante o uso da ultrassonografia com Doppler colorido para detectar o fluxo sanguíneo peritrofoblástico para distinguir a gravidez ectópica cervical de uma gravidez intrauterina abortada. [6]

O gerenciamento pode ser conservador ou cirúrgico. Os principais objetivos são minimizar a hemorragia e preservar a fertilidade futura, quando necessário. O manejo conservador inclui o uso de MTX intramuscular. Isso é eficaz em 80 a 90% dos casos de gravidez cervical precoce. Os critérios para o uso do MTX incluem paciente hemodinamicamente estável e tamanho ectópico de 3 cm ou menos. [6]

Como qualquer proposta de tratamento, existem as possibilidades mais invasivas, como a descrita por Gao et al. em seu artigo publicado há dois anos. [13] O estudo teve como objetivo comparar a eficácia da infusão intra-arterial de MTX combinada com embolização da artéria uterina (EAU) e curetagem uterina com a dos EAU e curetagem sem infusão de MTX para o tratamento da gravidez na cicatriz de cesariana.

Neste estudo retrospectivo, os dados de pacientes com esta complicação, admitidos de janeiro de 2011 a julho de 2015, foram obtidos dos prontuários eletrônicos dos pacientes. Informações clínicas no início e após o tratamento foram extraídas e

analisadas.

Um total de 93 pacientes foram incluídas, com 57 pacientes recebendo EAU seguidos por curetagem (UC) e 36 pacientes recebendo infusão intra-arterial de MTX, seguido por EAU e curetagem (UC). Sem intervenção adicional, 32 (88,9%) pacientes foram tratados com sucesso por UC e 49 (86,0%) pacientes foram tratados com sucesso por EAU. Os desfechos foram definidos pelo crescimento descontinuado do conceito ectópico, nível sérico normalizado de β-hCG, interrupção do sangramento vaginal e a preservação do útero, não havendo diferença significativa entre os dois grupos para todos os parâmetros. No entanto, o declínio sérico de β-hCG no primeiro dia após a cirurgia foi significativamente maior, e o tempo de hospitalização e o tempo necessário para normalização sérica de β-hCG foram significativamente reduzidos pela adição de infusão intra-arterial de MTX.

A ratificação do MTX como droga liberada para utilização nos casos de gestação ectópica, vem com metanálise de Yuk et al. publicada em 2018. O objetivo da revisão foi comparar as taxas de sucesso do tratamento e as taxas de efeitos adversos dos protocolos de MTX de dose única e não-dose única (duas e múltiplas doses) no tratamento da gravidez ectópica. [14]

Vários bancos de dados, incluindo Medline, Embase e o Registro Central de Ensaios Controlados da Cochrane, foram pesquisados em 1 de julho de 2017, usando termos de pesquisa incluindo "methotrexato" e "gravidez". Ensaios clínicos randomizados comparando diferentes protocolos de MTX para o tratamento da gravidez ectópica foram incluídos. Riscos relativos (RRs) e intervalos de confiança de 95% (ICs) foram calculados para comparar as taxas de sucesso do tratamento e as taxas de efeitos adversos.

Os resultados principais mostraram que os protocolos de dose única e de dose não única apresentaram taxas de sucesso semelhantes (RR 1,00, IC 95% 0,96-1,04; 11 estudos, 1121 pacientes, I 2 = 18%). Os protocolos de dose única não apresentaram taxa de efeito adverso mais alta do que o protocolo de dose dupla (RR 0,73, IC 95% 0,59-0,91; nove ensaios, 934 pacientes, concluíram que o protocolo de dose única de MTX foi o protocolo ideal para o tratamento médico da gravidez ectópica.

E finalmente, o argumento ético sobre o objetivo conservador no tratamento da GE pode ser analisado sob o princípio do duplo efeito. [14] Esse princípio indica que, para considerar um ato ético, quando a possibilidade de um efeito bom ou ruim pode

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

acontecer, as quatro razões a seguir devem ser seguidas:

- O objeto do ato deve ser bom ou pelo menos moralmente neutro. Nesse caso, o objetivo é destruir o trofoblasto, que causará a evolução para a ruptura tubária, o que causará a morte do embrião e causará uma situação crítica ou fatal na mãe;

- O bom efeito deve ser desejado e o ruim apenas tolerado. O que se tenta é impedir a ruptura da tuba, mas a morte do embrião não é desejada.

- O efeito ruim não pode ser a causa do efeito bom. O mau efeito, a morte do embrião, não é a causa da cura materna. Isso é evitado quando o trofoblasto é impedido de perfurar a tuba. Mesmo na morte embrionária, o trofoblasto continua a crescer, provando que o trofoblasto é a causa da patologia e não o próprio embrião.

- O efeito bom deve ser proporcional ao efeito ruim. Prevenir a morte materna em vez da morte de mãe e filho tem valor moral, principalmente porque a morte do embrião não é intencional.

DISCUSSÃO

Iniciamos nosso capítulo de discussão apresentando paciente com 33 anos com histórico de cesariana 23 meses antes do procedimento aqui relatado. Seis meses antes desse parto, foi submetida à miomectomia laparoscópica da região cornual direita, excisão de cistos ovarianos no lado esquerdo e ressecção do íleo terminal, ceco e apêndice por endometriose.[5]

Com atraso de 5 dias, positivou a β hGC e a ultrassonografia transvaginal revelou uma cavidade uterina vazia e a presença de uma entidade oval entre a cavidade endometrial e a região tubular extrauterina. Uma borda fina de tecido miometrial circundava um centro ecogênico sugestiva de um saco gestacional com uma vesícula vitelina de 2,3 mm de diâmetro. Esses achados corresponderam a um período de gestação de 5,5 semanas.[5]

Nesses casos, o protocolo foi uma injeção intramuscular de MTX em dosagem de 50 mg/m^2 da superfície corporal. Uma semana depois, as concentrações da β-hCG apresentaram uma diminuição significativa. No entanto, a ultrassonografia revelou um pequeno aumento no tamanho do saco gestacional e da atividade cardíaca embrionária.[5]

Diante dos achados acima mencionados, foi tomada a decisão de dar uma segunda injeção intramuscular de MTX, com controle ultrassonográfico 48 horas depois. As concentrações da β-hCG continuaram a diminuir, mas a vitalidade embrionária persistiu. O saco gestacional aumentou longitudinalmente em tamanho, na direção da

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

porção ístmica da trompa de Falópio. Após discutir os riscos associados à progressão do saco gestacional, como a ruptura da tuba, o casal em questão optou pela laparoscopia por vídeo para ressecar a seção lateral direita da região cornual. O procedimento foi concluído sem complicações ou sangramento significativo.[5]

Por outro lado, evidências recentes demonstraram que a ruptura em uma gravidez intersticial sempre ocorre antes das 12 semanas. Outras formas de gravidez ectópica apresentam intervalos de tempo de ruptura semelhantes, ou seja, de sete a nove semanas. [5]

A paciente cujo caso foi relatado aqui passou por cirurgia uterina e apendicectomia por causa da endometriose: ambos foram fatores de risco que apoiaram a investigação da possibilidade de uma gravidez ectópica. A ultrassonografia transvaginal de alta resolução é o principal método utilizado para diagnosticar a gravidez ectópica, permitindo assim o diagnóstico antes da ruptura uterina. A ultrassonografia transvaginal tridimensional tem algumas vantagens sobre a ultrassonografia transvaginal bidimensional, na qual permite a visualização da área cornual do útero, o que facilita a diferenciação entre um sítio gestacional intersticial e uma cornual. [5]

As condutas em casos de gravidez intersticial devem ser sempre personalizadas para cada paciente. O tratamento sistêmico com MTX através de injeções intramusculares únicas ou múltiplas é utilizado em casos em que o embrião não mostra atividade cardíaca. É interessante notar que o tratamento MTX diminui a proliferação do trofoblasto, mesmo que não cause morte embrionária. Quando a atividade cardíaca é observada, o tratamento recomendado é uma injeção intra-amniótica de cloreto de potássio e MTX, guiada pela ultrassonografia transvaginal.

No caso aqui relatado, o tratamento inicial escolhido foi uma única injeção intramuscular de MTX. Este tratamento tem as vantagens de geralmente ser altamente eficaz, não causar efeitos colaterais e evitar possíveis complicações associadas a um procedimento cirúrgico. Uma semana após a dose inicial, a concentração de soro β-hCG do paciente diminuiu mais de 15%, o que é considerado um declínio suficiente no sétimo dia após o tratamento. [8] No entanto, o exame de ultrassonografia transvaginal detectou um embrião com atividade cardíaca. [5]

Recomenda-se uma segunda dose de MTX quando os níveis de soro β-hCG não diminuem corretamente. Após o tratamento conservador com MTX, é necessário continuar fazendo exames regulares no paciente. Exames ultrassonográficos

transvaginais repetidos com intervalos muito pequenos, não são necessários, uma vez que as diferenças que podem ser detectadas nesses exames não são indicativas ou capazes de prever a falha do tratamento. [5]

Tass et al. [17] preocuparam-se com fatores relacionados ao sucesso do tratamento com MTX. Este estudo retrospectivo realizado em Israel, quando as pacientes foram agrupadas de acordo com o sucesso do tratamento. O tratamento com MTX em dose única teve sucesso em 72,4% (42/58) dos pacientes. Além disso, a taxa de falha foi 8,45 vezes maior no grupo de pacientes cujos valores de β-hCG foram determinados acima do ponto de corte (> 2 678 UI). A presença de atividade cardíaca fetal afetou negativamente o sucesso do tratamento (odds ratio = 12, p = 0,004). O sucesso do tratamento não foi afetado pela história pregressa de gravidez ectópica, espessura do endométrio, valor de progesterona ou presença de pseudosaco e líquido pélvico livre.

Em relação ao tratamento cirúrgico, o risco imediato mais notável é a hemorragia durante a manipulação cirúrgica. Considerando que, no presente caso, a atividade cardíaca embrionária persistiu mesmo após o segundo tratamento com MTX, foram discutidos os riscos e benefícios de uma injeção local de cloreto de potássio e MTX e a opção de laparoscopia. O casal optou por uma cirurgia laparoscópica de vídeo minimamente invasiva. Esse procedimento preserva a fertilidade do paciente e também permite uma recuperação rápida que permite ao paciente retomar as atividades regulares rapidamente.

No presente caso, é possível que a ressecção laparoscópica, bem sucedida, com perda mínima de sangue, possa ser atribuída ao tratamento anterior com MTX, que havia atenuado o desenvolvimento do trofoblasto.

Tratamento da gravidez intersticial utilizando MTX em conjunto com a embolização das artérias uterinas, com sucção transcervical sob orientação laparoscópica e histeroscópica e com dactinomicina como quimioterapia de segunda linha também foi relatado recentemente. [4]

O ultrassom é fundamental na avaliação e tratamento da perda precoce da gravidez, gravidez de local desconhecido e gravidez ectópica. Em alguns casos, as vias transabdominal e transvaginal devem ser usadas para avaliação completa. Em uma mulher assintomática com gravidez precoce, não há benefício demonstrado em triagem de rotina para gravidez ectópica. A avaliação da gravidez na cicatriz de cesariana deve ser considerada em mulheres com cesariana anterior.

A sensibilidade da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico de gravidez ectópica varia de 73% a 93% e depende da idade gestacional e da experiência do profissional.

Jurkovic et al. [16] realizaram ensaio clínico randomizado e multicêntrico controlado foi comparar as taxas de sucesso do MTX com o do placebo no tratamento conservador da gravidez ectópica tubária.

Este estudo foi realizado de agosto de 2005 a junho de 2014, em pacientes estáveis com imagem clara de ectópica ao ultrassom, e com baixa concentração sérica de beta gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) nível de <1500 IU / L. As mulheres foram designadas aleatoriamente a uma única injeção sistêmica de methotrexato 50 mg / m2 ou placebo.

Os autores recrutaram um total de 80 mulheres, 42 das quais receberam MTX e 38 para placebo. As taxas de sucesso foram semelhantes para os dois braços do estudo: 83% com MTX e 76% com placebo. Na análise univariada, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($\chi 2$ (1 grau de liberdade) = 0,53; P = 0,47).

Os autores concluem que o uso rotineiro de MTX para o tratamento de mulheres clinicamente estáveis com diagnóstico de gravidez ectópica tubária, não deve ser feito. Trabalhos adicionais são necessários para identificar um subgrupo de mulheres com gravidez ectópica tubária e β-hCG ≥ 1.500 UI / L nas quais o MTX pode oferecer uma alternativa segura e econômica à cirurgia.

Os critérios de diagnóstico para a perda precoce da gravidez se expandiram nos últimos anos para garantir falsos resultados positivos levando à evacuação inadequada das gestações desejadas. A paciente, seu desejo de continuar a gravidez e sua vontade de adiar intervenções, deve ser incluído no processo de diagnóstico e tomada de decisão. [17]

Não podemos deixar de discutir as condições prevalentes nos hospitais distritais dos países em desenvolvimento, onde as clínicas são administradas por não especialistas, além da escassez de equipamentos de diagnóstico. Mesmo quando o equipamento de diagnóstico está disponível, também há falta de pessoal qualificado com a experiência necessária para operá-lo. Assim, quando essas condições raras estão presentes, é difícil fazer um diagnóstico, levando a operações radicais de emergência. Para exemplificar utilizamos artigo de Mouhajer et al. que exemplifica muito bem esta questão. [5]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O manejo da gestação ectópica também é um problema em áreas carentes de recursos. A provisão de saúde ainda é essencialmente um sistema de transporte, pois o sistema nacional de seguro de saúde não cobre todos os custos do tratamento e os pacientes dificilmente podem comprar medicamentos. Esses pacientes geralmente apresentam hemorragia e a aquisição de sangue e produtos sangüíneos é um problema para os pacientes devido à escassez de bancos de sangue. Os pacientes também precisam pagar pelo processamento do produto sanguíneo antes que ele seja entregue a eles.

Em Gana, a demanda nacional de sangue é superior a 250.000 litros por ano, mas a taxa de coleta nacional é muito inferior a 50%. O manejo conservador geralmente está fora de questão nestes países, pois não se pode correr o risco de emergências hemorrágicas. O MTX também é bastante caro e os pacientes podem não ter condições de comprá-lo, uma vez que não consta da lista de medicamentos do Sistema Nacional de Saúde. [19]

A dilatação e a evacuação também são uma opção complicada para áreas carentes de recursos. Faltam equipamentos para embolização das artérias cervicais / uterinas no pré-operatório e equipamentos histeroscópicos nas áreas rurais. [17]

Embora existam vários métodos para interromper a hemorragia, como cerclagem cervical e tamponamento do colo do útero antes da consideração da ligadura das artérias / histerectomia, também se considera a quantidade de perda de sangue envolvida, bem como a disponibilidade de produtos sanguíneos para transfusão.

Infelizmente, tudo isso minimiza a possibilidade de economia de fertilidade em mulheres de baixa paridade que apresentam gravidez ectópica cervical.

Para encerrar esta discussão, devemos lembrar a possibilidade de uma mulher sem um achado definitivo de gravidez intrauterina ou ectópica no exame ultrassonográfico, que denominamos uma "gravidez de localização desconhecida". Uma gravidez de localização desconhecida não deve ser considerada um diagnóstico, deve ser tratada como um estado transitório e devem ser feitos esforços para estabelecer um diagnóstico definitivo quando possível. Uma mulher com uma gravidez de localização desconhecida, clinicamente estável e com desejo de continuar a gravidez, se intrauterina, deve fazer um repetido exame de ultrassom transvaginal ou uma medição serial da concentração de hCG, ou ambas, para confirmar o diagnóstico e orientar o tratamento. [1]

Recomenda-se o acompanhamento para confirmar o diagnóstico de gravidez ectópica em uma paciente estável, especialmente na primeira consulta, para eliminar erros de diagnóstico e evitar a exposição desnecessária ao MTX, que pode levar à interrupção ou teratogenicidade de uma gravidez intrauterina em andamento. Uma diminuição nos níveis de hCG de mais de 15% entre 12 horas e 24 horas após a evacuação uterina sugere que as células trofoblásticas provavelmente foram removidas do útero, o que é consistente com uma falha na gestação intrauterina.

Há um debate entre especialistas sobre a necessidade de determinar a localização da gravidez por aspiração uterina antes de fornecer MTX. Os proponentes citam a importância de confirmar o diagnóstico para evitar a exposição desnecessária ao methotrexato e ajudar a orientar o manejo da gravidez atual e das futuras gestações. Os argumentos contra a necessidade de um diagnóstico definitivo incluem a preocupação com o aumento do risco de ruptura tubária por causa do atraso no tratamento enquanto o diagnóstico é estabelecido e o aumento dos custos de assistência médica associados a testes e procedimentos adicionais. No entanto, com acompanhamento próximo durante esta fase de diagnóstico, o risco de ruptura é baixo.[20]

Em uma grande série com medição serial de hCG de mulheres com gestações de local desconhecido, o risco de ruptura de uma gravidez ectópica durante a vigilância para confirmar o diagnóstico foi tão baixo quanto 0,03% entre todas as mulheres em risco e tão baixo quanto 1,7% entre todas as gestações ectópicas diagnosticado. Além disso, o tratamento presuntivo com methotrexato não confere uma economia significativa de custos ou diminui o risco de complicações. A escolha de realizar uma aspiração uterina antes do tratamento com MTX deve ser orientada por uma discussão com a paciente sobre os benefícios e riscos, incluindo o risco de teratogenicidade no caso de uma gravidez intrauterina em andamento e a exposição ao MTX. [20]

Uma das primeiras grandes séries de casos foi publicada por Hsu et al. [21] que criaram o banco de dados *Perspective* para identificar mulheres com diagnóstico de gravidez ectópica tubária tratadas de 2006-2015, e que envolveu hospitais de todos os Estados Unidos. As mulheres foram classificadas como tendo realizado tratamento médico, se recebessem MTX, e tratamento cirúrgico, se o tratamento consistisse em salpingostomia ou salpingectomia. Dois aspectos foram destacados pelos autores: cor de pele e direito a seguro médico.

Entre as 62.588 mulheres estudadas, 49.090 mulheres (78,4%) foram tratadas

cirurgicamente e 13.498 mulheres (21,6%) receberam MTX. O uso do fármaco aumentou de 14,5% em 2006 para 27,3% em 2015 (P <0,001). Entre as mulheres que se submeteram à cirurgia, a salpingostomia diminuiu ao longo do tempo de 13,0% em 2006 para 6,0% em 2015 (P <0,001).[21]

O tratamento nos anos mais recentes, em um hospital universitário e em centros de maior volume, foi associado ao aumento do uso de MTX (P <0,05 para todos). Em contraste, os destinatários do Medicaid (razão de risco ajustada, 0,92; intervalo de confiança de 95%, 0,87-0,98) e mulheres sem seguro (taxa de risco ajustada, 0,87; intervalo de confiança de 95%, 0,82-0,93) eram menos propensos a receber MTX do que pacientes comercialmente segurados.

Entre aqueles que se submeteram à cirurgia, os pacientes negros (razão de risco ajustada, 0,76; intervalo de confiança de 95%, 0,69-0,85) e hispânicos (razão de risco ajustada, 0,80; intervalo de confiança de 95%, 0,66-0,96) eram menos propensos a se submeter à cirurgia conservadora de trompas do que mulheres brancas e receptores de Medicaid (razão de risco ajustada, 0,69; intervalo de confiança de 95%, 0,64-0,75); mulheres não seguradas (razão de risco ajustada, 0,60; intervalo de confiança de 95%, 0,55-0,66) foram submetidas à salpingostomia com menos frequência do que as pacientes com seguro comercial. Há variação substancial no manejo da gravidez ectópica. Existem disparidades significativas relacionadas a raça e seguro associadas ao tratamento. [21]

Quando acrescentamos na discussão a crescente utilização da fertilização assistida, citamos a metanálise de Xing et al. [22] publicada em 2018, que se propuseram a examinar se as transferências de embriões descongeladas podem reduzir a taxa de gestação ectópica.

Vinte e um artigos foram incluídos nesta metanálise. Houve 801.464 gestações por óvulos descongelados (n = 158.967) e óvulos frescos (n = 642.497). A taxa de gravidez ectópica foi significativamente menor no grupo após descongelamento do que no grupo de fresco (OR 0,69, IC 95% 0,57-0,82; I2 = 83%).

Subdividimos os dados em subgrupos para transferência de embriões no terceiro dia (D3) e transferência de embriões no quinto dia (D5). Também descobrimos que a taxa de gravidez ectópica foi significativamente menor com descongelados em D3 do que com fresco (OR 0,67, IC 95% 0,53-0,85; I2 = 0%). O risco de gravidez ectópica diminuiu significativamente com descongelados em D5 do que com frescos (OR 0,57, IC

95% 0,50-0,64; I2 = 45%). Os autores indicam que, ao contrário das transferências de embriões frescos, as transferências de embriões descongelados D3 ou D5 podem reduzir a taxa de EP.

CONCLUSÕES

A grande arma que a Obstetrícia tem para evitar os acidentes hemorrágicos da gestação ectópica, é a captação precoce de pré-natal, e assim a possibilidade de uma ultrassonografia de primeiro trimestre.

Conseguida esta captação precoce, a administração do methotrexate continua a ser a melhor opção terapêutica, pela sua segurança, efetividade e o distanciamento da cirurgia mutiladora.

A dose administrada intramuscular deve contemplar os valores séricos da fração β da gonadotrofina coriônica. Valores mais altos merecem a utilização da dose dupla intervalada de uma semana.

REFERÊNCIAS

1. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;131(2):65-77.
2. Hendricks E, Rosenberg R, Prine L.. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2020;101(10):599-606.
3. Casas ML, Javier RMS. **Consideraciones éticas sobre el uso de metotrexate en el embarazo tubario (ET)**. Acta Bioethica 2012; 18(2): 147-153.
4. Islam A, Fawad A, Shah AA, Jadoon H, Sarwar I, Abbasi AUN. Analysis Of Two Years Cases Of Ectopic Pregnancy. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2017;29(1):65-67.
5. Szylit NA, Podgaec S, Traina E, Oliveira RCS. Vídeo intervenção laparoscópica para uma gravidez intersticial após falha no tratamento clínico. São Paulo Med J. 2012;130(3): Disponível em https://doi.org/10.1590/S1516-31802012000300011
6. Mouhajer M, Obed S, Okpala AM. Cervical Ectopic Pregnancy in Resource Deprived Areas: A Rare and Difficult Diagnosis. Ghana Med J. 2017 Jun; 51(2): 94–97.
7. Xang C, Cai J, Geng Y, Gao Y. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online.2017;34:383–91.
8. Koch M, Schwab S, Meyer E, Montanari E, Bader Y, Ott J et al. Management of uterine ectopic pregnancy - local vs. systemic methotrexate Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97(7):824-829.
9. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. Obstet Gynecol. 2003;101:778–84.
10. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2012-

116:67–71.
11. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol.2019;221(2):95-108.
12. Joseph RJ, Irvine LM. Ovarian ectopic pregnancy: Aetiology, diagnosis, and challenges in surgical management. J Obstet Gynaecol.2012;32(5):472-474
13. Gao L, Hou Y, Sun F, Xia W, Yang Y, Tian T. A retrospective comparative study evaluating the efficacy of adding intra-arterial methotrexate infusion to uterine artery embolisation followed by curettage for cesarean scar pregnancy. Archi Gynecol Obstet.2018;297:1205–1211.
14. Yuk JS, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ, Yuk JS et al. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy. Intern J Gynecol Obstet.2018;142(3): Disponível em https://doi.org/10.1002/ijgo.12473.
15. Chou MM, Tseng JJ, Yi YC, Chen WC, Ho ES. Diagnosis of an interstitial pregnancy with 4-dimensional volume contrast imaging. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(4):1551-3.
16. Tas EE, Akcay GFY, Avsar AF. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Our experience from 2010 to 2015 Pak J Med Sci.2017;33(1):13-17.
17. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson ANA, Jamil A, Schramm K et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. Ultrasound Obstet Gynecol.2017;49(2):171-176.
18. Scibetta EW, CS. Ultrasound in Early Pregnancy: Viability, Unknown Locations, and Ectopic Pregnancies. Obstet Gynecol Clin North America. 2019; 46(4):783-95.
19. Islam A, Fawad A, Shah AA, Jadoon H, Sarwar I, Abbasi A. Analysis Of Two Years Cases Of Ectopic Pregnancy. J Ayub Med Coll Abbottaba.2017;29(1):65-67.
20. Taran, F; Kagan, K; Hübner, M; Hoopmann, M; Wallwiener, D; Brucker, S The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 693-704.
21. Hsu JH, Chen L, Gummer AR, Tergas AI, Hou JY, Burke WM et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy. EPUB.2017:Disponível em DOI: 10.1016/j.ajog.2017.03.001.
22. Xing W, Ou J, Cai L. Thawed embryo transfer and ectopic pregnancy: a meta-analysis. Arch Gyneco Obstet.2018;297:1345–1352.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

USO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS E O PROCESSO DEMENCIAL

USE OF PROTON PUMP INHIBITORS AND THE DEMENTIAL PROCESS

Larissa S. Moreira[1]; Carlos P. Nunes[2]

Descritores: Omeprazol, Demência, Inibidores da Bomba de Prótons.
Keywords: *Omeprazole, Dementi, Proton Pump Inhibitors.*

RESUMO

Introdução: Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo, pois estes combinam um alto nível de eficácia juntamente com uma baixa toxicidade. Acredita-se que os IBP possam atravessar a barreira hematoencefálica, aumentando tanto a produção quanto a degradação amiloide, além de se ligarem à TAU que é uma proteína intimamente relacionada ao desenvolvimento do processo demencial. Atualmente, define-se demência como condição na qual ocorre decréscimo cognitivo comparado a um nível prévio do indivíduo, com comprometimento de suas funções sociais e funcionais. **Objetivos:** Relacionar o aparecimento de processo demencial, com a utilização a longo prazo dos inibidores da bomba de prótons. Além disso, avaliar a real necessidade do uso de omeprazol regular por grande parte da população e demonstrar os efeitos colaterais causados pelo uso prolongado dos inibidores de bomba de prótons. **Métodos:** Foi realizado uma revisão bibliográfica, utilizando palavras chaves em plataformas digitais como: Scielo, PubMed, Cochrane e JAMA. **Resultados:** Foram analisados quatro importantes estudos de 2013, 2015, 2016 e 2020 que evidenciaram forte relação entre a população idosa em uso de IBPs e o aumento do desenvolvimento de demência senil. **Conclusões:** Até então só se via a face positiva do uso indiscriminado dos IBPs. Com base nos estudos feitos e analisados por esse trabalho, percebe-se que existe forte associação entre o uso dos IBPs e o desenvolvimento do processo demencial em idosos. Sendo assim, fica evidente que seu uso deve ser indicado com mais critérios.

[1] Graduanda do curso de Medicina do Unifeso - Centro Universitário Serra dos Órgãos. larisa-moreira@hotmail.com

[2] Professor e Orientador do curso de Medicina do Unifeso - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

ABSTRACT

Introduction: Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most prescribed classes of drugs in the world, as they combine a high level of effectiveness together with low toxicity. It is believed that PPIs can cross the blood-brain barrier, increasing both production and amyloid degradation, in addition to being bound to TAU, which is a protein closely related to the development of the dementia process. Currently, dementia is defined as a condition in which cognitive impairment occurs compared to a previous level of the individual, with impairment of their social and functional functions. **Aims:** Relate the onset of dementia to the long-term use of proton pump inhibitors. In addition, to assess the real need for regular omeprazole use by a large part of the population and to demonstrate the side effects caused by the prolonged use of proton pump inhibitor. **Methods:** A bibliographic review was carried out, using keywords on digital platforms such as: Scielo, PubMed, Cochrane and JAMA. **Results:** Four important studies from 2013, 2015, 2016 and 2020 were analyzed that showed a strong relationship between the elderly population using PPIs and the increased development of senile dementia. **Conclusions:** Until then, only the positive side of the indiscriminate use of PPIs was seen. Based on the studies done and analyzed by this work, it is clear that there is a strong association between the use of PPIs and the development of the dementia process in the elderly. Therefore, it is evident that its use should be indicated with more criteria.

INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo, pois estes combinam um alto nível de eficácia juntamente com uma baixa toxicidade.[1,2] Os IBPs atuam principalmente na supressão da secreção de ácido gástrico pelas células parietais do estômago, pois inibem a enzima H+K+ATPase, e essa supressão ácida pode durar até 48 horas.[3] Tendo como exemplo o omeprazol, um dos primeiros fármacos desta classe, lançado em 1989, este inibe acentuadamente a secreção de ácido gástrico, tanto basal como a estimulada.[4]

Os IBP são especialmente indicados em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras pépticas duodenais refratárias a antagonistas H2 e no tratamento prolongado de Esôfago de Barrett. Apesar das diferentes opiniões sobre o assunto, existe um benefício no tratamento da dispepsia que cursa com pirose e regurgitação. Mas, não existe uma evidência confiável em relação ao tratamento e prevenção secundária de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse.[5]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Diversos estudos nos fazem acreditar que os IBP podem atravessar a barreira hematoencefálica, e se ligarem à TAU (proteína intimamente relacionada ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA)), a com isso aumenta tanto a produção quanto a degradação amiloide.[2] Há também evidências da redução dos níveis de vitamina B12 e outros nutrientes entre os pacientes que fazem uso dos IBP, fatores que podem estar relacionados com um risco aumentado de demência nesses pacientes.[6]

Atualmente, define-se demência como condição na qual ocorre decréscimo cognitivo comparado a um nível prévio do indivíduo, com comprometimento de suas funções sociais e funcionais.[7] O primeiro caso descrito de Doença de Alzheimer, causa mais comum da demência, foi feito por Alois Alzheimer, em 1906.[8] O principal fator que caracteriza uma síndrome demencial é a perda de, pelo menos, dois elementos da cognição, incluindo memória e quaisquer dos seguintes: comunicação e linguagem, atenção, julgamento, percepção viso espacial. Além disso, pessoas portadoras de demência apresentam dificuldade de controle emocional, problemas comportamentais e sintomas psiquiátricos, como depressão, ansiedade, agitação, delírios, alucinações, alterações do sono e distúrbios motores.[8]

Mediante a isso, torna-se imprescindível o conhecimento, principalmente por parte dos médicos, da relação existente entre a utilização crônica dos medicamentos inibidores da bomba de prótons e o aumento do risco para o desenvolvimento de demência, uma vez que a doença não apresenta somente repercussões clínicas nos pacientes portadores, mas também sociais e econômicas para todo o sistema de saúde do país.[7]

OBJETIVOS

Objetivo primário: Relacionar o aparecimento de processo demencial, com a utilização a longo prazo dos inibidores da bomba de prótons.

Objetivo secundário:

- Avaliar a real necessidade do uso de omeprazol regular por grande parte da população.

- Demonstrar os efeitos colaterais causados pelo uso prolongado dos inibidores de bomba de prótons.

MÉTODOS

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Este estudo se baseia numa revisão bibliográfica, no qual os artigos foram pesquisados com base nos seguintes descritores: omeprazol, demência e inibidor de bomba de próton. A pesquisa foi realizada em diversos bancos de dados, como as plataformas digitais Scielo, PubMed, Cochrane e JAMA. Além da utilização de livros-textos correspondentes ao tema. Foram encontrados um total de duzentos e sessenta e sete artigos, publicados em revistas e manuais internacionais nos últimos 15 (quinze) anos. Sendo selecionadas 15 bases bibliográficas que responderam ao questionamento inicial do trabalho e as publicações com maior grau de evidência científica.

RESULTADOS

Durante as duas últimas décadas muitas mudanças ocorreram no tratamento das doenças gástricas. Primeiramente surgiram os antagonistas dos receptores H2, os quais ofereciam aos pacientes os únicos agentes que reduziam efetivamente a secreção ácida gástrica, sendo também seguros e bem tolerados. Por volta da década de 80 tem-se então uma inovação: o surgimento dos inibidores da bomba de prótons demonstrando que são melhores e mais eficazes na cura e no controle da secreção ácida.[1] O efeito dos IBPs é dose-dependente e a rapidez para alcançar o pico de ação depende da sua biodisponibilidade, ou seja, a taxa e o grau com que é absorvido e se torna disponível no sítio de ação.[3]

Os IBP conseguem manter o pH intragástrico > 4,0 por 15 a 21 horas seguidas, característica que demonstra a possibilidade de serem administrados em dose única diária e afetarem a secreção ácida durante dois a três dias, tendo poucos efeitos colaterais, ao contrário dos antagonistas dos receptores H2 cujo pH consegue ser mantido por apenas 8h e, adicionalmente, foi verificado que essa classe de medicamentos pode desenvolver taquifilaxia, ou seja, redução da efetividade após o uso ou ocasionar a redução em até 50% de sua eficácia devido à pouca absorção por via oral. [3]

Por tais características, os IBP apresentam eficácia definida no tratamento de manifestações e complicações de doença péptica, doença do refluxo gastresofágico, tratamento sintomático e cicatrização de úlceras pépticas induzidas por anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), prevenção de lesões gastrintestinais induzidas por uso crônico de AINES e coadjuvante da redução de recorrência de úlceras pépticas induzidas por Helicobacter pylori.[4]

Hoje, sabe-se que existem sete representantes desta classe, dos quais seis são

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

comercializados (vendidos): omeprazol (o mais usado e comercializado), lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol (isômero S do omeprazol), dexlansoprazol (enantiômero do lansoprazol, ainda não comercializado no Brasil) e o tenatoprazol.[9]

Existem diversas situações que justificam o uso prolongado dos IBPs, porém, para a maioria dos pacientes cujos sintomas gastrintestinais são persistentes, é possível o tratamento intermitente com tal medicamento. Os efeitos colaterais, em especial a demência, tem sido mais associado a pacientes que fazem uso por tempo prolongado contínuo, do que em pacientes que fazem uso intermitente.[6]

Algumas doenças que são muito prevalentes e incidentes na população, especialmente na faixa etária dos idosos, que justificam o uso dos IBPs são:

- A úlcera péptica é uma das principais indicações clínicas para reduzir a secreção de suco gástrico. Uma úlcera péptica é uma ferida bem definida, circular ou oval, formada no revestimento do trato gastrintestinal. Com base nos nomes das úlceras sabemos sua localização anatômica. Por exemplo, a úlcera duodenal, o tipo mais comum de úlcera péptica, surge no duodeno. As úlceras gástricas normalmente situam-se na parte alta da curvatura do estômago.[9]

A fisiopatologia da úlcera péptica pode ser considerada um desequilíbrio entre os fatores de defesa da mucosa (bicarbonato, mucina, prostaglandina, óxido nítrico, outros peptídios e fatores de crescimento) e fatores agressivos (ácido e pepsina).[2] A regulação da secreção de ácido pelas células parietais é especialmente importante na patogênese da úlcera péptica e constitui um alvo para a ação de fármacos. A secreção das células parietais é uma solução isotônica de HCl (150 mmol/L) com pH abaixo de 1. De modo bastante simplificado, íons cloreto (Cl) são transportados ativamente do plasma para a célula parietal. Esta secreção de íons Cl é acompanhada por íons K+, que são, então, trocados por íons H+ pela K+H+ATPase.[9] Tem-se então a combinação de íons hidrogênio (H+) e cloreto (Cl), seguido de sua liberação pelas glândulas secretoras gástricas.[5] O desenvolvimento de úlceras pépticas está relacionado à infecção da mucosa do estômago por Helicobacter pylori (bacilo gramnegativo que causa gastrite crônica), bem como ao uso de certos medicamentos (sobretudo o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e outros anti-inflamatórios nãoesteróides), os quais provocam erosões e úlceras no estômago, especialmente nas pessoas de idade avançada. Esses efeitos, no entanto, são revertidos pela interrupção do tratamento, sendo a recidiva pouco provável, a menos que se reinicie o mesmo tratamento.[9]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

- A Doença do Refluxo Gastroesofágico é um dos distúrbios gastrintestinais mais prevalentes. Estudos realizados com uma população de amostra, demonstram que pode chegar a 7% aqueles que apresentam regurgitação e/ou pirose diariamente, e 15% os que apresentam semanalmente.[10] Os IBPs são mais eficazes no alívio dos sintomas e mais comumente usados.[4]

- O Esôfago de Barrett é uma complicação grave da esofagite por refluxo e fator de risco para adenocarcinoma esofágico. Recomenda-se o uso contínuo de um IBP em dose única diária. Pacientes que não respondem clinicamente ao tratamento podem tomar o IBP em dose dobrada diária.[12]

- Úlcera induzida por anti-inflamatório não-estreoide (AINES): a população idosa tem inúmeras apresentações de dores crônicas e processos inflamatórios. Sendo assim, há uma grande utilização de AINES para o combate dos sintomas. Sabe-se que os AINES causam dano ao revestimento do estômago pois inibem os fatores de proteção da mucosa gastrointestinal, gerando úlceras, sendo necessário o uso dos IBPs, e em diversos casos de maneira diária.[13]

Na maioria dos casos, os IBPs são bem tolerados e, quando surgem efeitos colaterais, estes são moderados e passageiros. Os mais comuns, sendo observados em aproximadamente 10% dos pacientes, são: cefaleia, diarreia, distúrbios gastrintestinais, constipação e flatulência. Efeitos adversos raros, porém, importantes, incluem nefrite aguda intersticial, hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia e pancreatite.[2]

Os IBPs diminuem a absorção de vitamina B12 ao reduzirem a acidez gástrica. Essa ação se deve a uma alteração no ciclo do pepsinogênio, o qual necessita de certa acidez gástrica para ser transformado em pepsina, retirando, assim, a vitamina B12 contida nos alimentos ingeridos.[1] Ao inibirem a secreção gástrica, consequentemente acidez, há uma redução na absorção de Vitamina B12 que tem função essencial para o bom funcionamento do sistema nervoso central e hematológico.[1] Em pacientes idosos que já possuem atrofia gástrica, possivelmente por infecção de H. pylori, o uso crônico de IBP pode reduzir a concentração sérica de vitamina B12.[7]

A vitamina B12 é importante para a formação e maturação das hemácias, além de ser necessária para o desenvolvimento e manutenção das funções do sistema nervoso. Sua principal fonte é através da ingestão de alimentos de origem animal. No entanto, para absorvê-la, o corpo depende de fatores intrínsecos presentes em um tipo especial de células do estômago (as células parietais) e de receptores localizados no

íleo, estruturas nas quais os inibidores de bomba proteônica causam alterações e diminuem suas funções absortivas.[11]

Com base em todo conhecimento e estudos feitos, tem sido observado a grande utilização dos IBPS sobretudo em idosos, sabe-se que o idoso já tem uma predisposição ao processo demencial, e tem sido confirmado cada vez mais a associação do uso prolongado dos IBPS com o desenvolvimento do processo de demência.[7]

A demência é a perda de origem orgânica, frequentemente progressiva, sobretudo da memória, mas que também compromete o pensamento, julgamento e/ou a capacidade de adaptação a situações sociais. As demências ocorrem mais frequentemente em indivíduos idosos, e a prevalência de demência dobra a cada cinco anos a partir dos 65 anos de idade. [7] A previsão é que a prevalência global de demência aumentará de cerca de 35 milhões para mais de 80 milhões de pacientes em todo o mundo em 2040.[8]

O diagnóstico de demência se dá com base no quadro clínico apresentando pelo paciente, juntando com o exame do mini-mental realizado e pontuação obtida. Importante sempre ter uma avaliação de algum familiar próximo, porque muitas vezes o paciente não tem noção do quadro geral. Além disso, no Brasil, os exames necessários para investigação de síndrome demencial em faixa etária senil são hemograma, função renal (dosagem de eletrólitos, uréia e creatinina), hepática e tiroidiana, dosagem sérica de vitamina B12 e ácido fólico, sorologia para sífilis, glicemia de jejum e exame de neuroimagem (tomografia computadorizada [TC] de crânio ou ressonância magnética [RM] de encéfalo).[7]

Exames diferentes são solicitados em paciente em idade pré-senil ou com uma evolução atípica (demência rapidamente progressiva), como análise do líquido céfalo-raquidiano (LCR), sorologia para HIV e eletroencefalograma (EEG). Em casos em que o déficit cognitivo instalou-se de forma aguda, devemos pensar primeiramente em delirium (situação clínica em que há agudamente um déficit global da atenção, geralmente causado por doenças clínicas) e proceder realizando exames para afastar problemas clínicos como infecção urinária (ou outras infecções), desidratação, isquemia miocárdica, hipóxia, distúrbios hidroeletrolíticos ou outros problemas clínicos, pois geralmente a alteração cognitiva é revertida com o tratamento adequado.[13]

A alta complexidade de terapias e cuidados por causa do declínio cognitivo (processo demencial), combinado com um número crescente de pacientes, tem um

impacto socioeconômico notável.[7,11] Por isso, estudos epidemiológicos que analisem a utilização de medicamentos potencialmente deflagradores da demência senil tornam-se extremamente relevantes.[11]

Em estudo realizado por Haenisch e colaboradores, realizado em 2015, em que foram acompanhados 3.327 idosos com idade igual ou superior a 75 anos, por um intervalo de 18 meses, foi comparado o efeito do uso crônico dos IBPs (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e dexlansoprazol) sobre a incidência de demência versus a não utilização dessas drogas. A coleta de dados foi realizada por médicos e psicólogos treinados, através de prontuários, história clínica e realização de testes cognitivos baseados na Entrevista Estruturada para Diagnóstico de Demência do tipo Alzheimer, Multi-infarte e demências de outras etiologias (55 testes cognitivos, incluindo 30 itens do MiniMental, Exame de Estado, e avaliação de atividades diárias – Escala ADL SIDAM), além da Escala de Hachinski-Rosen.[11,12]

Ao final do estudo, obteve-se como resultado um total de 431 pacientes com qualquer incidência de demência, incluindo 260 doentes com diagnóstico de DA. Considerados os dados pertinentes, além de itens considerados variantes de confusão (como sexo, idade, presença de predisposição genética para a doença, cardiopatia ou doença isquêmica cerebral), concluiu-se que os pacientes que fizeram uso regular/diariamente de algum dos IBPs mostraram um aumento significativo do risco de desenvolver qualquer demência [razão de Hazard (HR) 1,38, 95% de intervalo de confiança (IC) 1,04-1,83] e DA (HR 1,44 , IC de 95% 1,01-2,06), comparado aos não usuários.[11]

Outro estudo, foi realizado no ano de 2016, pelo pesquisador Gomm e equipe realizou um estudo prospectivo de coorte, usando dados observacionais de 2004 a 2011, derivados da maior seguradora de saúde legal alemã, a Allgemeine Ortskrankenkassen (AOK). Os dados utilizados estavam disponíveis em uma base trimestral, onde foram analisados pacientes internados e aqueles diagnosticados ambulatorialmente (dados codificados pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, após modificação alemã), incluindo suas prescrições de medicamentos (categorizados de acordo com o Sistema de Classificação Anatomical Therapeutic Chemical). A análise dos dados foi realizada de agosto a novembro de 2015.[11]

O resultado final desse estudo que foi realizado composto pela análise de um

total de 73.679 participantes de 75 anos de idade ou mais velhos, e livres de demência no início do estudo. Os pacientes que receberam a medicação IBP normal (n = 2.950; média [SD] idade, 83,8 [5,4] anos; 77,9% do sexo feminino) apresentaram um risco significativamente aumentado de demência em comparação com os pacientes que não receberam tal medicação (n = 70 729; média [SD] idade, 83,0 [5,6] anos; 73,6% do sexo feminino) (hazard ratio, [95% IC, 1,36-1,52] 1,44; P <.001).[11]

Segundo a pesquisa, a evasão da medicação pode impedir o desenvolvimento de demência. Essa conclusão é corroborada pelas recentes análises em dados farmacoepidemiológicos primários e está consoante com modelos de ratos, nos quais a utilização dos IBPs aumentou os níveis de β-amiloide no cérebro desses animais. Nesse momento, mais ensaios clínicos prospectivos randomizados são necessários para examinar essa conexão com mais detalhes.[11]

Sabe-se que o desenvolvimento do processo demencial tem relação com o aumento das placas amiloides que são tóxicas para os neurônios e suas sinapses.[2,7] Foi comprovado o aumento da produção de substâncias amiloides, altamente relacionada à ocorrência da demência, incluindo a DA, após utilização prolongada de IBPs.[13] A pesquisa foi baseada na aplicação do IBP, seguido da produção de anticorpos em modelos celulares e animais, tendo o posterior desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Verificou-se que o lansoprazol aumentou a produção das proteínas Aβ37, Aβ40 e Aβ42, considerados peptídeos amiloides.[14]

Em contra-partida, foi realizada outra avaliação utilizando doze estudos (oito coortes e quatro caso - controle) entre a utilização dos IBPs e o processo demencial, tendo um risco relativo agrupado (RR) de 1,05 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,96-1,15), P = 0,31. Análise de subgrupo com base no desenho do estudo (coorte: P = 0,14; caso - controle: P = 0,14), sexo (RR 1,25 [IC 95%: 0,97-1,60], P = 0,08), bloqueadores antagonistas do receptor de histamina 2 (P = 0,93), e a doença de Alzheimer (RR 1,00 [IC 95%: 0,91-1,09], P = 0,93) não revelou nenhuma associação significativa entre o uso de IBPs e o risco de demência.[15]

CONCLUSÃO

Com tudo isso, tem se observado a grande necessidade de entender relações medicamentosas que podem ocasionar processo demencial. Sabe-se que a população tem vivido mais, aumentando assim a expectativa de vida. Com isso, doenças que se repercutem mais com idade avançada tem crescimento em incidência e prevalência. O

idoso tem a tendência de desenvolver processos demenciais, sendo assim fica evidente que precisamos estudar processos que desencadeiam ou pioram o prognóstico dessa fase da vida.

O uso dos IBPs é de grande relevância nesse estudo, sabe-se que grande parte dos pacientes idosos ou pacientes que tem alguma patologia de base usam essa classe de medicamentos regularmente. Os inibidores da bomba de prótons consistem em medicamentos usados muitas vezes empiricamente (por prescrição ou automedicação) para tratamento das manifestações digestivas que lembram as das doenças já referidas ou na prevenção do surgimento de tais sintomas. São considerados o maior avanço no tratamento de doenças gástricas. Quando usados corretamente, os IBPs são sem dúvida os mais potentes inibidores da secreção ácida gástrica disponíveis e, portanto, tornaram-se essenciais na terapia de várias doenças ácidorelacionadas.

Porém, até então só se via a face positiva do uso indiscriminado da medicação. Com base nos estudos feitos e analisados por esse trabalho, percebe-se que existe forte associação entre o uso dos IBPs e o desenvolvimento do processo demencial em idosos. Foi visto que idosos que utilizam IBPs tem a probabilidade de desenvolver processo demencial mais precocemente do que idosos que não utilizam. Estudos prospectivos realizados conseguiram comparar o efeito do uso crônico dos IBPs sobre a incidência de demência senil versus o não uso desses medicamentos, revelando que a incidência de demência senil quase dobrou nos pacientes que usaram a medicação por longo prazo. No entanto, o desenvolvimento de mais estudos acerca desse assunto é fundamental para aumentar o grau de evidências das pesquisas existentes e ampliar os fundamentos sobre tal relação.

Por tudo isso, se torna imprescindível o maior conhecimento médico sobre o risco de uso crônico de tais drogas, sendo necessário uma indicação mais criteriosa para sua real indicação. Popularizou e banalizou a indicação delas por qualquer motivo, pois pouco se sabia sobre seus efeitos colaterais, hoje já tem-se diversos estudos mostrando os danos e prejuízos da utilização sem um critério definido.

REFERÊNCIAS

1. Arai AE, Galerani SMC. Uso crônico de fármacos inibidores da bomba de prótons: eficácia clínica e efeitos adversos. Tese [Doutorado em Farmacologia]. Londrina: Centro Universitário Filadélfia –Unifil; 2011.
2. Kasper DL. Medicina interna de Harrison. 19 ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2017.
3. Yanagihara GR, Paiva AG, Neto MP, Torres LH, Shimano AC, Louzada MJQ, et al.

Efeitos da administracão em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso. Rev Bras Ortop. 2015;50(2):232–238.
4. Forgerini M, Mieli S, Mastroianni PC. Safety assessment of omeprazole use: a review. Sao Paulo Med J. 2018 Nov-Dec;136(6):557-570.
5. Hoefler R, Leite BF. Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. Boletim farmaterapêutica. Jan-Abr 2009;1(2).
6. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. JAMA Neurol. 2016;73(4):410-6.
7. Parmera JB, Nitrini R. Demências: da investigação ao diagnóstico. Rev Med (São Paulo). 2015 jul.-set.;94(3):179-84.
8. Silva AL. Avaliação dos subtipos de transtorno neurocognitivo (demência) em ambulatório de referência do distrito federal [Dissertação]. Brasília: Universidade Católica de Brasília; 2019.
9. Braga MP, Silva CB, Adams AIH. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. Saúde (Santa Maria), Ahead of Print. 2011; 37(13): 1932.
10. Townsend CM, Beauchamp DR, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Tratado de Cirurgia - A Base Biológica da Prática Cirúrgica Moderna. 20ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
11. Barroso CRD, Guedes TR, Gomes LS, Silvestre VA, Cury SEV. Relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e o desenvolvimento de demência senil: uma revisão de literatura. Cadernos UNIFOA. 2018.
12. Vieira MTPM, Borja A. Uso contínuo de inibidores da bomba de prótons e seus efeitos a longo prazo. Revista Oswaldo Cruz. 2017;3.
13. Souza JP, Catão CMF, Graziela L. Interação medicamentosa e a farmacoterapia de pacientes geriátricos com síndromes demenciais. Rev. bras. geriatr. gerontol. [Internet]. 2013 [cited 2020 Nov 18];16(2):303-14.
14. Caldeira L, Varanda S, Machado A, Ferreira C, Carneiro G. Declínio Cognitivo de Etiologia Medicamentosa [Cognitive decline of medicamentous etiology]. Acta Med Port. 2014 Mar-Apr;27(2):266-8. Portuguese. Epub 2014 Apr 30.
15. Hussain S, Singh A, Zameer S, Jamali MC, Baxi H, Rahman SO, Alam M, Altamish M, Singh AK, Anil D, Hussain MS, Ahmad A, Najmi AK. No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: Evidence from a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;35(1):19-28.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM USO SACUBITRIL/VALSARTANA: BENEFÍCIOS E RISCOS

HEART FAILURE WITH SACUBITRIL/VALSARTANN USE: BENEFITS AND RISKS

***Clovis W.T.S. Andrade*[1]; Mario C. A. Perez[2]**

Descritores: Insuficiência Cardíaca; *Trials* Cardíacos; sacubitril/valsartana (LCZ696); Riscos; Tratamento; Entresto
Descriptors: Heart Failure; Cardiac trials; Risk; Treatment; Sacubitril/Valsartan; Entresto

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição clinica complexa e de elevada taxa de prevalência na população, configurando um problema de saúde pública. Visando controlar esse grave transtorno, diversos fármacos e outras intervenções terapêuticas têm sido estudados e discutidos na literatura referente ao tratamento da IC associada à redução da fração de ejeção (ICFEr). Modelos operacionais recentes comparam o uso do sacubitril/valsartana com outros fármacos quanto à sua capacidade de reduzir e estabilizar os efeitos deletérios da IC e promover um remodelamento cardíaco reverso. **Justificativa:** Relevância da discussão sobre a eficácia de fármacos no tratamento da IC, que constitui num dos temas mais importantes no atendimento especializado de pacientes afetados pela condição. A despeito de seu alto custo financeiro, o uso de sacubitril/valsartana desponta no cenário mundial como uma estratégia com boa efetividade e segurança. **Objetivos:** Rever o estado atual do conhecimento do uso de sacubitril/valsartana no tratamento da ICFEr, incluindo os benefícios do seu uso no retardo da disfunção estrutural miocárdica e sua alegada supremacia em relação a outros medicamentos no tratamento da ICFEr, mas também possíveis riscos associados à sua utilização. **Metodologia:** Foram consultadas, para realização desta pesquisa, as bases de dados MEDLINE, PubMed e Google Scholar, utilizando os descritores insuficiência cardíaca, sacubitril/valsartana e *trials* cardíacos para análise de artigos publicados nos últimos 5 anos. **Conclusão: Embora persistam algumas dúvidas, os estudos analisados permitem concluir que o uso de sacubitril/valsartana representa um avanço no tratamento da IC, com impacto favorável na sobrevida e na taxa de hospitalizações.**

[1] Interno do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. cloviswallace@hotmail.com
[2] Professor de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) is a complex clinical condition with a high prevalence rate in the population, representing a public health problem. In order to control this serious disorder, several drugs and other therapeutic interventions have been studied and discussed in the literature regarding the treatment of the form of HF associated with reduced ejection fraction (HFrEF). Recent operational models have compared the use of the pharmacological combination sacubitril/valsartan to other standard drugs in terms of their ability to reduce and stabilize the deleterious effects of the condition and to promote reverse cardiac remodeling. **Justification:** Relevance of the discussion on the efficacy of drugs in the treatment of HF, which undoubtedly constitutes one of the most important topics in the specialized care of patients affected by the condition. Despite its high financial cost, the use of sacubitril/valsartan is emerging on the world stage as a strategy with good effectiveness and safety. **Objectives:** To review the current state of knowledge about the use of sacubitril/valsartan in the treatment of HFrEF, including the benefits arising from its use in delaying myocardial structural dysfunction and its alleged supremacy over other drugs in the treatment of HFrEF, but also possible risks associated with its use. **Methodology:** MEDLINE, PubMed and Google Scholar databases were consulted for this research, using the descriptors heart failure, sacubitril/valsartan, and cardiac trials, searching for articles published in the last 5 years. **Conclusion:** Although some doubts persist, the studies analyzed allow us to conclude that the use of sacubitril/valsartan represents an advance in the treatment of HF, with a favorable impact on survival and the rate of hospitalizations.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa que, como seu nome denota, envolve a depleção da função cardíaca, o que resulta na instalação de sinais e sintomas de baixo débito cardíaco e/ou congestão pulmonar ou sistêmica, em repouso ou aos esforços. Uma história clínica detalhada e um exame físico completo devem ser procedidos em todos os pacientes em busca de tais sinais e sintomas. No entanto, em pacientes com IC crônica, a detecção de sinais clínicos de congestão pode estar esmaecida ou ausente, em razão da presença de processos adaptativos, como a grande adaptação do sistema linfático em lidar com a congestão.[1]

A síndrome mantém-se como condição grave, afetando, no mundo, mais de 23 milhões de pessoas. Sua prevalência aumenta conforme a faixa etária, sendo de

aproximadamente 1% em indivíduos na faixa etária entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idades maiores ou iguais a 85 anos. Há um impacto significativo na sobrevida, podendo ser de apenas 35% após cinco anos do diagnóstico.[1]

A complexa fisiopatologia envolve a produção de mecanismos para tentar compensar a disfunção cardíaca; estes, por sua vez, acabam acarretando mais danos e complicações aos pacientes acometidos.[2] Por conta disso, diversas intervenções terapêuticas atuando sobre tais processos têm sido estabelecidas, algumas das quais revelaram-se capazes de aumentar a sobrevida dos pacientes acometidos. Em verdade, novos fármacos têm sido estudados, considerando-se a possibilidade de mudanças no tratamento padrão em decorrência do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.[2]

A combinação do inibidor de neprilisina sacubitril com o bloqueador do receptor de angiotensina II valsartana, fármaco inicialmente chamado LCZ696 e, posteriormente, comercialmente denominado Entresto®, representa uma nova classe terapêutica.[1] Trata-se do primeiro agente da classe farmacológica representada pela conjugação de um inibidor da neprilisina a um bloqueador do receptor da angiotensina II. Desta forma, esse agente tem o intuito de atuar simultaneamente em dois locais de extrema importância para controle da IC, quais sejam, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a endopeptidase neutra (neprilisina).[1]

Aprovado para o tratamento da IC, esse agente farmacológico, assim como vários outros fármacos empregados no tratamento convencional da IC – como os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA), betabloqueadores e espironolactona – produz impacto significativo nos pacientes acometidos pela condição, demonstrando, em verdade, um incremento de eficácia em relação aos fármacos tradicionais.[4]

OBJETIVOS

Primário

- Rever o estado atual do conhecimento acerca do uso de sacubitril/valsartana no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (ICFEr),

Secundários

- Apresentar os benefícios do uso de sacubitril/valsartana em retardar a disfunção estrutural miocárdica na ICFEr;
- Avaliar a supremacia do sacubitril/valsartana em relação a outros medicamentos

no tratamento da ICFEr;

- Apresentar possíveis riscos associados à utilização do fármaco.

MÉTODOS

Para a construção desta revisão bibliográfica, foi procedida busca nas bases de dados MEDLINE, PubMed e *Google Scholar*, utilizando os descritores: insuficiência cardíaca, sacubitril/valsartana e *trials* cardíacos. Foram selecionados artigos relacionados, publicados nos últimos 5 anos, de acordo com a sua capacidade de resposta aos objetivos deste trabalho. Foram encontrados artigos relevantes, publicados no JAMA (*Journal of the American Medical Association*), *New England Journal of Medicine*, *American Heart Association* e *The Lancet*. A partir da busca de tais descritores foram encontrados 180 resultados, dos quais foram selecionados 15 artigos a partir da análise da contemplação do tema, que ressaltavam os riscos e benefícios do uso do medicamento e estudos que comparavam o sacubritil/vasartana a qualquer outra terapêutica clínica para insuficiência cardíaca. Foram usados como critérios de exclusão, acima de cinco anos de publicação, os que avaliavam outros medicamentos como terapia na insuficiência cardíaca e trabalhos inconclusivos.

DESENVOLVIMENTO

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou somente o fazendo às custas de elevadas pressões de enchimento. Tal síndrome pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução do débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço.[1]

Implícito na definição de IC está o conceito de que a condição pode ser causada por anormalidades na função sistólica, produzindo redução do volume sistólico ejetado (IC sistólica), ou anormalidades na função diastólica, levando a distúrbios no enchimento ventricular (IC diastólica), que também determina sintomas típicos de IC.[1]

Consideradas as variações de função acima assinaladas, a IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção (FE) detectada ao ecocardiograma (IC com FE preservada, intermediária ou reduzida, respectivamente ICFEp, ICFEi e ICFEr), a gravidade dos sintomas (classificação funcional da *New York Heart Association* − NYHA) e o tempo e progressão da doença (estágios A a D da *American Heart*

Association).[1]

A evidência científica que deu sustentação à aprovação do novo fármaco pelo FDA (*Food and Drug Administration*, órgão regulador da aprovação de fármacos nos Estados Unidos) foi obtida fundamentalmente a partir dos resultados do ensaio clínico randomizado PARADIGM-HF *(Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure),* o qual demonstrou ser o LCZ696 mais eficaz do que o enalapril, em amostra de mais de 8.000 pacientes com IC sistólica.[1,2]

O entusiasmo pelo novo medicamento se deve ao fato de este ser o primeiro, dentre vários fármacos testados ao longo de mais de 20 anos, a demonstrar incremento de eficácia em relação ao tratamento tradicional com IECA, betabloqueadores e espironolactona. No entanto, cumpre destacar que, diante de um entusiasmo tão exagerado, devemos avaliar cuidadosamente o quanto esse sentimento é proporcional ao nível de evidência atual.[2]

Sacubitril/valsartana é o primeiro inibidor da neprilisina disponível. Conjugado ao bloqueio do receptor da angiotensina (ARNI), o agente simultaneamente suprime a ativação do RAAS (por meio do bloqueio dos receptores tipo 1 da angiotensina II) e aumenta os níveis séricos dos peptídeos vasoativos, incluindo os peptídeos natriuréticos (através da inibição da neprilisina, a enzima responsável por sua degradação.[3]

No PARADIGM-HF, os pacientes com ICFEr tratados com sacubitril/valsartana tiveram 20% menos risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (o desfecho primário), 20% menos risco isolado de morte cardiovascular, 21% menos risco de primeira hospitalização por IC e 16% menos risco de morte por qualquer causa, em comparação com o enalapril (todos com valor $p < 0{,}001$). No que diz respeito à tolerabilidade, o grupo que utilizou sacubitril/valsartana apresentou proporções mais elevadas de pacientes com hipotensão arterial e angioedema não grave, mas proporções mais baixas com insuficiência renal, hipercalemia e tosse, em comparação com o grupo que fez uso de enalapril.[3]

Além dos benefícios em termos de sobrevida e de menores taxas de hospitalização acima assinalados, diversas análises mais recentes sugeriram uma vantagem em termos de custo-benefício dessa nova terapia. Para garantir melhor tolerabilidade, o início da administração numa dosagem mais baixa da combinação de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

sacubitril/valsartana é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave, insuficiência hepática moderada e baixos níveis tensionais, sendo prudente um monitoramento próximo de tais pacientes.[4]

Em termos de potenciais eventos adversos, é importante assinalar que o uso de sacubitril/valsartana é formalmente contraindicado em pacientes recebendo concomitantemente IECA ou outro bloqueador do receptor da angiotensina (em conjunto) bem como naqueles com histórico de angioedema. Embora as taxas gerais de ocorrência de angioedema nos pacientes tratados com o agente tenham sido muito baixas no ensaio PARADIGM-HF, o risco de tal ocorrência pode ser maior em pacientes afro-americanos.[3,4]

Quanto a possíveis consequências hemodinâmicas deletérias decorrentes do novo agente farmacológico, foi observada a ocorrência de hipotensão arterial em pacientes tratados com sacubitril/valsartana, especialmente naqueles com idade igual ou superior a 65 anos. O uso do medicamento pode estar associado à ocorrência de diminuição da taxa de filtração glomerular, sendo que os pacientes com função renal comprometida têm mais risco de instalação de hipotensão arterial. Importante assinalar que o risco de desenvolvimento de insuficiência renal é maior em pacientes desidratados ou em uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais.[5]

O uso de sacubitril/valsartana pode estar associado também a um risco elevado de hipercalemia. O medicamento é contraindicado durante a gravidez e, apesar de não haver estudos sobre excreção no leite humano, também não há recomendação de uso durante a amamentação. Não foram realizadas avaliações sobre o efeito de sacubitril/valsartana na fertilidade, na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas ou em pacientes com insuficiência renal grave.[5]

Sacubitril/valsartana não deve ser administrado com IECA ou BRA, e deve ser usado com bastante cautela se coadministrado com inibidores diretos da renina. Assim, ao iniciar sacubitril/valsartana, os IECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e inibidores diretos da renina (se prescritos) devem ser descontinuados. Além disso, qualquer paciente pré-tratado com um IECA deve passar por um período de eliminação de 36 horas antes de iniciar o sacubitril/valsartana, a fim de evitar o risco aumentado de instalação de angioedema.[6,4]

Ao iniciar sacubitril/valsartana, é importante garantir que a pressão arterial (PA) seja adequada (PA sistólica > 100 mmHg) e o nível de potássio seja inferior a 5,5

mmol/L. A taxa de filtração glomerular estimada deve ser maior ou igual a 30 ml/min/1,73 m^2; abaixo desse valor, sacubitril/valsartana deve ser usado com cautela, não sendo recomendado seu uso em pacientes em hemodiálise com ou sem doença renal em estágio terminal. Sacubitril/valsartana não deve ser usado ainda na presença de insuficiência hepática primária ou grave (Child-Pugh classe C), devendo a insuficiência hepática primária ser suspeitada na ausência de outros sinais de congestão. No entanto, se as enzimas hepáticas estiverem elevadas devido à simples congestão hepática, isto é, não pela presença de uma hepatopatia primária, essa situação não deve ser considerada uma contraindicação ao uso de sacubitril/valsartana.[7]

Em termos do controle de segurança do uso do fármaco, uma vez que tenha sido decidida a sua introdução no esquema terapêutico do paciente, deve-se monitorar a PA regularmente, reavaliando a indicação da manutenção concomitante de todos os medicamentos que possam produzir redução da PA, como diuréticos ou outros anti-hipertensivos que não têm propriedades modificadoras do prognóstico da condição.[6]

A função renal e o nível de potássio sérico devem ser monitorados no início do tratamento com sacubitril/valsartana. No entanto, cabe reforçar que, no estudo PARADIGM-HF, os pacientes que receberam sacubitril/valsartana eram menos propensos a apresentar insuficiência renal e hipercalemia, exigindo menos frequentemente a descontinuação da medicação do estudo, do que aqueles em uso de enalapril.[6] O Quadro 1 apresenta orientações práticas sobre indicações e ajustes no tratamento com sacubitril/valsartana em pacientes com ICFEr.

Quadro 1. Orientações práticas sobre o uso de sacubitril/valsartana em pacientes com ICFEr.

Por quê?	Para melhorar o curso natural da doença, reduzindo ainda mais o risco de hospitalização por IC e mortalidade.
Como usar:	1.Se os peptídeos natriuréticos forem avaliados para monitorar a descompensação da IC, o NT-proBNP deve ser usado, não o BNP. 2. Monitore a pressão arterial regularmente 3. Verifique a função renal 4. Monitore os níveis de potássio sérico
Solução de problemas:	Hipotensao arterial: Se ocorrer hipotensão arterial sintomática, considere: 1. Ajuste de doses de medicações concomitantes;

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

	2. Titulação temporária de sacubitril/valsartana; 3. Descontinuação de sacubitril/valsartana. Piora da função renal: Se ocorrer deterioração clinicamente significativa da função renal, a titulação descendente deve ser considerada. Hipercalemia: Se ocorrer hipercalemia, considere: 1. Ajuste de drogas poupadoras de potássio em uso concomitante 2. Titulação temporária de sacubitril/valsartana; 3. Descontinuação de sacubitril/valsartana. OBS: se o nível de potássio sérico for ≥ 5,5 mmol/L, a descontinuação é recomendada Angiodema: Se ocorrer angioedema, sacubitril/valsartana deve ser imediatamente descontinuado, não devendo mais ser reintroduzido.

Extraído de Fonseca C, Brito D, Ferreira J, et al. Sacubitril/valsartan: A practical guide. Revista Portuguesa de Cardiologia.2019;38(5):309-13.

O sacubitril/valsartana é um medicamento inovador que alarga e abona o princípio da modulação farmacológica neuro-hormonal na IC e que vem preencher uma lacuna, com valor acrescentado, da melhor terapêutica disponível na ICFEr crónica sintomática, sem descartar a importância da manutenção das outras classes farmacológicas (beta-bloqueadores, antagonistas de receptor de mineralocorticoide, ivabradina e digoxina) e da eventual indicação do uso de dispositivos utilizados para tratamento da IC avançada (cardioversor-desfibrilador implantado e terapia de ressincronização cardíaca), conforme apropriado, de acordo com as recomendações científicas e técnicas vigentes.[7]

Usando estimativas atuariais aplicadas aos dados do estudo PARADIGM-HF, e assumindo que os efeitos de proteção decorrentes do uso do sacubitril/valsartana permanecem consistentes com a sua administração prolongada, os dados disponíveis do acompanhamento de curto prazo para estimar que o tratamento com sacubitril/valsartana resultaria em um benefício projetado de 1 a 2 anos de ganho na expectativa de vida e sobrevida livre de IC em pacientes como os do estudo PARADIGM-HF.[8,9]

A evidência de um ensaio de boa qualidade fornece certeza moderada que a terapia com sacubitrila/valsartana fornece benefício clínico substancial em comparação

com o padrão atual de tratamento da IC, devido a reduções na mortalidade cardiovascular e hospitalizações por descompensação da IC. As incertezas permanecem, no entanto, em torno da segurança e desempenho do fármaco em longo prazo, em populações mais amplamente representativas.[11]

Apesar das vantagens decorrentes do uso da combinação sacubitril/valsartana, seu custo permanece sendo questão em debate. A eficácia de custo de sacubitril/valsartana foi analisada recentemente, sendo demonstrada uma relação de eficácia de custo incremental aceitável. No entanto, os benefícios são dependentes do tempo e maiores com maior duração do tratamento.[12]

Os resultados da análise de custo-efetividade procedida por Ollendorf e colaboradores sugerem que se os benefícios do sacubitril/valsartana vistos no ensaio persistem ao longo de muitos anos, sua relação custo-benefício sendo bastante favorável, e havendo um desconto relativamente modesto no preço para sua aquisição, seu impacto no orçamento poderia ser absorvido pelo sistema de saúde, não contribuindo para um crescimento de custos excessivamente rápido.[11]

É digno de reforço que a despeito do aumento dos custos, o uso de sacubitrila/valsartana está associado a uma melhor sobrevida, tendo potencial para melhorar a quantidade e a qualidade de vida dos pacientes com ICFEr. Para a maioria dos pacientes, essa combinação pode ser uma escolha de tratamento com boa relação custo-benefício, dependendo da disponibilidade de recursos. No entanto, para compreender totalmente a relação custo-eficácia desta intervenção, são necessárias estimativas robustas de sua eficácia em longo prazo no mundo real.[13]

Dados os reconhecidamente limitados orçamentos de saúde em todo o mundo, os aspectos fármaco-econômicos aplicados na área da saúde quando procedida a avaliação de novos medicamentos podem ser tão importantes quanto as análises isoladas de eficácia e segurança, bem como sua capacidade de atender às necessidades médicas importantes na prática clínica de rotina. Nesses termos, é notório que, mesmo na maioria dos países desenvolvidos, a IC representa um grande fardo econômico; estimativas mostram que o gerenciamento da IC é responsável por 2 a 5% do orçamento total na saúde, sendo o tratamento medicamentoso de longo prazo a base da terapia da IC.[14]

É pelo menos tranquilizador que, mesmo em doses mais baixas, a combinação sacubitril/valsartana é mais eficaz do que o enalapril, embora com resultados piores

nesses pacientes em comparação a quando mantido em doses plenas. Há que se reforçar que diferentes modalidades de titulação de drogas também foram estudadas e mostraram-se eficazes.[15]

CONCLUSÃO

Os artigos sobre o uso do sacubitril/valsartana analisados neste trabalho demonstram controvérsias. É possivel afirmar que o novo medicamento é mais eficaz do que o enalapril, representando uma certa evolução do tratamento da IC.

Assim como no tratamento de qualquer doença crônica, para se lançar mão do uso do sacubitril/valsartana é importante considerar o envolvimento dos pacientes, já que eles devem ter um papel indispensável no processo de tomada de decisão, devendo compreender bem as indicações do uso e a dosagem correta do medicamento, saber reconhecer os efeitos colaterais mais comuns e quando procurar um profissional de saúde. É primordial que os pacientes reconheçam o benefício de tomar o medicamento conforme prescrito e seus impactos na progressão da doença, para que se melhore a adesão ao tratamento em longo prazo.

Em termos dos impactos sobre o clínico atuante, o uso de um novo medicamento, com efeitos colaterais que podem precisar de um monitoramento intensivo em pacientes atendidos em nível ambulatorial, exigirá maior conscientização médica em relação ao mau prognóstico dos indivíduos acometidos pela condição. Nesse sentido, o tratamento deve ser centrado também nos avanços dos resultados documentados na literatura, ao invés de apenas se preocupar com a melhora dos sintomas, que não deixe de ser extremamente importante.

REFERÊNCIAS

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2018;111(3):436-539.
2. Correia LCL, Rassi Jr. A. PARADIGM-HF: Uma Mudança de Paradigma no Tratamento da Insuficiência Cardíaca? Arq Bras Cardiol 2016; 106(1):77-9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000100077&lng=en. https://doi.org/10.5935/abc.20160009.
3. Khder Y, Shi V, McMurray JJV, Lefkowitz MP. Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure. Em: Bauersachs J., Butler J., Sandner P. (eds) Heart Failure. Handbook of Experimental Pharmacology, 2016, vol 243. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/164_2016_77
4. Rodgers JE. Sacubitril/Valsartan: The Newest Addition to the Toolbox for Guideline-Directed Medical Therapy of Heart Failure. Am J Med. 2017;130(6):635-639. doi:

10.1016/j.amjmed.2017.02.010. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28285069.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida, N° 454. Brasília: DF, 2019.
6. Fonseca C, Brito D, Ferreira J, et al. Sacubitril/valsartan: A practical guide. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2019;38(5):309-13.
7. Silva PM, Aguiar C. Sacubitril/valsartan: An important piece in the therapeutic puzzle of heart failure. Rev Port Cardiol. 2017;36(9):655-68. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2016.11.013. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28844335.
8. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, et al. PARADIGM-HF Investigators. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. N Engl J Med. 2015;373(23):2289-90. doi: 10.1056/NEJMc1509753. PMID: 26630151.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: Eur Heart J. 2016 Dec 30;: PMID: 27206819.
10. Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, Shah ND, Yao X, Dunlay SM. Adoption of Sacubitril/Valsartan for the Management of Patients With Heart Failure. Circ Heart Fail. 2018;11(2):e004302. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004302. PMID: 29453287; PMCID: PMC5820776.
11. Ollendorf DA, Sandhu AT, Pearson SD. Sacubitril-Valsartan for the Treatment of Heart Failure: Effectiveness and Value. JAMA Intern Med. 2016;176(2):249-50. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7661. PMID: 26720832.
12. Metra M. What will be the impact of sacubitril/valsartan in clinical practice? J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018;19(Suppl 1):e88-e90. doi: 10.2459/JCM.0000000000000568. PMID: 29084021.
13. King JB, Shah RU, Bress AP, et al. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2016 May;4(5):392-402. doi: 10.1016/j.jchf.2016.02.007. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27039128.
14. Ademi Z, Pfeil AM, Hancock E, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in chronic heart-failure patients with reduced ejection fraction. Swiss Med Wkly. 2017;147:w14533. doi: 10.4414/smw.2017.14533. PMID: 29185253.
15. Wu Y, Tian S, Rong P, et al. Sacubitril-Valsartan Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure: A Decision-Analytic Markov Model Simulation in China. Front Pharmacol. 2020;11:1101. doi: 10.3389/fphar.2020.01101. PMID: 32792946; PMCID: PMC7390873.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

AVANÇOS NOS MÉTODOS DE RASTREIO DA RETINOPATIA DIABÉTICA E SEUS IMPASSES

ADVANCES IN DIABETIC RETINOPATHY SCREENING METHODS AND THEIR IMPASSES

Hugo J. de Oliveira[1], João M. Ferreira[2]

Descritores: Rastreio, Retinopatia diabética
Keywords: Screening, Diabetic Retinopathy

RESUMO

Introdução: A Diabetes Mellitus tem como uma de suas características a hiperglicemia, tal fator resulta em alterações micro e macrovasculares, que podem causar Retinopatia Diabética, que é uma afecção de início assintomática e uma das principais causas de cegueira no Brasil e no mundo, além de ser a principal causa de cegueira irreversível nos estadunidenses, embora o correto rastreio previnam quase a totalidade desse desfecho, sendo necessário, assim, a busca precoce da doença. **Objetivo**: Apresentar a importância do rastreio da retinopatia diabética, avaliar os novos métodos de diagnóstico e incentivos disponíveis, com suas vantagens e desvantagens. **Métodos**: Para a elaboração desta revisão literária foram selecionados artigos através dos descritores: retinopatia diabética e rastreio na base de dados MedLine, além de literaturas médicas. **Resultados:** Foram analisadas enumeras novas formas, implantadas ao redor do mundo, que facilitam o diagnóstico e acompanhamento da retinopatia diabética, porém todos os métodos sofreram algum tipo de obstáculo. **Conclusões:** Com a realização desse trabalho conclui-se que, apesar das barreiras encontradas, houve um aumento das taxas de rastreio precoce, diminuição do encaminhamento desnecessário e consequentemente da taxa de espera através de novas formas de rastreio.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus has hyperglycemia as one of its characteristics, this factor results in micro and macrovascular changes, which can cause Diabetic Retinopathy, which is an asymptomatic disease of onset and one of the leading causes of blindness in Brazil and worldwide, and is the leading cause of irreversible blindness in

[1] Aluno da graduação do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Médico oftalmologista, Professora do Curso de Medicina Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Americans, although proper screening prevents almost all of this outcome and is necessary, thus, the early search for the disease. **Objective:** the present study aims to understand the importance of screening for diabetic retinopathy and to evaluate screening methods and incentives available, with their advantages and disadvantages. **Methods:** For the preparation of this literary review, the articles were selected through this descriptors: diabetic retinopathy and screening in the MedLine database, in addition to medical literature. **Conclusions:** Numerous new forms were analyzed, implanted around the world, which facilitate the diagnosis and monitoring of diabetic retinopathy, however all methods suffered some type of obstacle. Conclusions: With the completion of this work, it is concluded that, despite the barriers found, there was an increase in the rates of early screening, a decrease in unnecessary referrals and, consequently, in the waiting rate through new forms of screening.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença metabólica complexa e multifatorial, onde fatores ambientais, como estilo de vida sedentário, os hábitos alimentares, e genética se encontram associados à sua etiopatogênese. Essa patologia é definida como um grupo de transtornos metabólicos de etiologias heterogêneas, caracterizado por hiperglicemia crônica, distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, resultantes de defeitos da secreção e/ou da ação da insulina.[1]

As consequências, a longo prazo, da hiperglicemia resultam de alterações micro e macrovasculares, que podem causar comorbidades em vários órgãos, como olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos, afetando a qualidade e o estilo de vida dos acometidos, podendo levar a uma redução pronunciada na expectativa de vida. [2]

Acredita-se, que na visão, as células endoteliais microvasculares sejam os principais alvos de danos pela hiperglicemia, por não regular negativamente a taxa de transporte de glicose quando a concentração é elevada, resultando em hiperglicemia intracelular, induzindo a disfunção endotelial microvascular através de várias vias bioquímicas por espécies reativas de oxigênio.[3] Essas anormalidades bioquímicas, induzidas pelo diabetes, ocasionam alterações anatômicas e funcionais na retina. No paciente com diabetes mellitus a principal via bioquímica alterada é a via dos polióis.[4]

A captação de glicose pela retina é independente da insulina, fazendo com que os níveis de glicose neste tecido estejam em equilíbrio com a glicemia plasmática, e o excesso ativa a via dos polióis, que converte glicose em sorbitol, através da aldose

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

redutase, e sorbitol em frutose, pela ação da sorbitol desidrogenase, Na retina, o aumento na concentração intracelular de sorbitol resulta em efeitos osmóticos adversos, os quais levam a um aumento do influxo de líquido, alterações na permeabilidade da membrana e subsequente início da patologia celular. Além disso, o acúmulo de desse composto está ligado à depleção de mioinositol, o que determina a redução do metabolismo do fosfoinositol, e leva à disfunção celular e a lesões anatômicas. Ocorre também, a depleção de NADPH e NAD, bem como a diminuição da síntese de óxido nítrico, ocasionando à vasoconstrição local, com posterior redução do fluxo sanguíneo e consequente isquemia e lesão tissular.[4]

Devido à ausência de sistema nervoso autônomo na microcirculação, ocorre um aumento da pressão capilar, causando as manifestações do primeiro estágio, conhecido como não proliferativo, que se manifesta clinicamente por microaneurismas (dilatação da parede capilar), hemorragias (ruptura dos microaneurismas), exsudatos duros (depósitos lipídicos como resultado de vazamento) e manchas de algodão (acúmulos de detritos). Além disso, ocorre morte das células endoteliais induzida pela hiperglicemia.[3]

Figura 1: Representação da imagem vista em fundoscopia Fonte: http://www.cbo.net.br/novo/publico-geral/retinopatia_diabetica.php

A disfunção microvascular sutil precede e pode prever características clínicas clássicas de retinopatia e nefropatia diabética. Até mesmo os níveis de hiperglicemia em pré-diabéticos está associado a disfunção microvascular, alargamento arteriolar da retina, tortuosidade e alargamento venular após estimulação por cintilação, são alterações que podem ser detectadas precocemente.[3]

Nas suas fases iniciais, a retinopatia é assintomática, não sendo possível detectá-la sem a realização de fundoscopia. Quase todos os indivíduos com DM tipo 1 e mais do que 60% daqueles com DM tipo 2, apresentam alguma forma de retinopatia após 20 anos do diagnóstico. Dessa forma, o rastreamento dessa patologia, pelo método de

fotografia do fundo de olho com ou sem dilatação pupilar, tem como objetivo o diagnóstico precoce, uma vez que existe intervenção preventiva. O rastreio em portadores de DM deve ser periódico, sendo recomendado a realização anualmente pela American Diabetes Association (ADA).[3]

Historicamente, as estratégias de rastreamento para detectar a retinopatia diabética (RD) têm baixa adesão, isso engloba problemas geopolíticos, sociais e econômicos, por outro lado, o desenvolvimento tecnológico pode melhorar o acesso a esses cuidados. O estabelecimento de mecanismos para superar as barreiras geográficas e financeiras ao acesso é vital para prevenir uma deficiência visual.[5]

Programas de teleoftalmologia têm facilitado a identificação de casos de RD, utilizando imagens digitais da retina. Vários estudos demonstraram que a sensibilidade (62,5% -98,2%) e a especificidade (76,6% -98,7%) da teleoftalmologia no diagnóstico de RD são comparáveis às dos exames clínicos tradicionais. [6]

A American Telemedicine Association define Telemedicina como “o uso de informações médicas trocadas de um site para outro por meio de comunicações eletrônicas para melhorar o estado de saúde do paciente”.[5]

OBJETIVO

Primário: Apresentar a importância do rastreio da retinopatia diabética e seus mecanismos.

Secundário: Avaliar os novos métodos de diagnóstico e incentivos disponíveis, com suas vantagens e desvantagens no diagnóstico da retinopatia diabética.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi realizada através da seleção dos seguintes descritores: diabetic retinopathy e Screening na plataforma Decs e posterior pesquisa na base de dados MedLine, com o operador booleano “AND”.

Dessa pesquisa 4726 (quatro mil setecentos e vinte e seis) artigos foram encontrados, com os filtros: publicados a partir de 2010, estudos feitos em humanos e nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, destes, foram selecionados 21 (vinte e um) artigos com os critérios de inclusão: maior nível de evidência cientifica e artigos que contemplavam o objetivo inicial do trabalho. Além disso foram utilizados 3 (três) literaturas medicas como base teórica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A retinopatia diabética (RD) é a complicação microvascular mais comum do diabetes. A detecção precoce dessa patologia é crucial para prevenir a perda da visão, junto as terapias médicas e cirúrgicas reduziram drasticamente a progressão da RD. As diretrizes da American Diabetes Association (ADA) recomenda a triagem anual de retinopatia diabética em portadores de diabetes tipo 2, porem, tomando os EUA como exemplo, apenas 50% desses pacientes procuram rastrear a Retinopatia Diabética.[7]

Uma revisão do algoritmo usado no diagnóstico da RD expõe o método de Fundoscopia de fundo de olho, a qual captura imagens que podem ser acrescentada ao Sistema de Análise de Imagem Retiniana (em inglês: RIAS) que processa, melhora, analisa e classifica a fotos do fundo de olho com base em sua gravidade e comparada à um banco de dados, diferenciando lesões claras e escuras de diferentes formas, tamanho e aparência conforme lesão apropriada para classificar estágios .A fundoscopia consiste em um microscópio anexado a uma câmera digital que fornece uma visão vertical ampliada da superfície interna do olho chamado fundo. Para se evitar interpretações erradas, pelo menos quatro imagens, de cada olho, são tiradas do fundo de olho durante o exame oftalmológico afim de obter imagens do Centros, Mácula e Disco Ótico (OD).[8]

Um estudo transversal analítico realizado com 44 portadores assintomáticos de retinopatia diabética, foi observada a existência de retinopatia avançada em até 3 meses após diagnóstico de diabetes. Este fato demonstra a necessidade de avaliação oftálmica mais precoce nesta doença. Dessa forma, conclui-se que a RD deve ter uma abordagem multidisciplinar, no intuito de que o diagnóstico da RD seja feito, em suas fases iniciais, antes que lesões comprometedoras da visão já tenham ocorrido. Além disso, a maior eficácia no tratamento do DM (melhor controle da glicemia e da pressão sanguínea), diagnóstico mais precoce (por meio de programas de rastreamento e de redução na taxa glicêmica para definir o portador da doença) e avanços propedêuticos para examinar a retina são fatores que diminuem a incidência de retinopatia diabética.[9]

Um estudo transversal realizado com 318 pessoas com diabetes tipo 2, residentes em Maringá. Utilizou-se de inquérito telefônico de morbidade autoreferida nos meses de janeiro a junho de 2012. Para a análise utilizou-se estatística descritiva, regressão logística univariada e múltipla. A prevalência de complicações autoreferidas do diabetes foi de 53,8%, sendo a retinopatia a mais frequente (42,8%). As variáveis associadas à presença de complicações foram faixa etária (p= 0,008),

sobrepeso/obesidade (p= 0,002), uso de insulina (p < 0,001) e tempo de diagnóstico (p = 0,013). A prevalência de complicações microvasculares autoreferidas por pessoas com diabetes foi elevada, sendo mais frequente entre aquelas com maior idade, estado nutricional inadequado, maior tempo de diagnóstico da doença e que faziam uso de insulina isolada ou associada à antidiabéticos orais.[10]

Uma revisão sistemática com metanálise de 240 referências bibliográficas, analisou intervenções para comparecimento no rastreio de retinopatia diabética, usando componentes direcionados aos sistemas de saúde (gerenciamento de casos, alterações de equipe, registro eletrônico de pacientes, retransmissão facilitada de informações para os médicos), clínicos (tipo de abordagem, feedback, formação do clínico, lembretes do médico), recurso aplicado e/ou pacientes (educação do paciente, autogestão, adesão, nível socioeconômico, ambiente social e lembrete). Os estudos careceram de resultados devido a heterogeneidade dos aspectos sociais e econômicos em relação a eficácia, ou seja, o custo-benefício final não foi constatado, apesar de ser constata eficácia do rastreio para a evolução da doença.[11] Além disso, barreiras socioeconômicas e geográficas ao atendimento, educação sobre RD, não comparecimento à consulta e atraso no encaminhamento, são fatores que dificultam esse rastreio.[12]

Um ponto crucial no rastreio da RD é o conhecimento e a consciência adequada das diretrizes de triagem ocular diabética pelos prestadores de cuidados primários, assim como a educação em saúde, porem enfrentam barreiras, como a insegurança na habilidade nos exames, limitação por sua imensa carga de trabalho, necessitando da priorização de problemas médicos mais urgentes e pela falta de acesso a registros de exames oftalmológicos de diabéticos feitos ambulatorialmente.[7]

Uma pesquisa on-line feita em 41 países, registrou que, mais de um terço dos especialistas em diabetes pesquisados relataram que não discutiram o tratamento oftalmológico com seus pacientes com diabetes. Quase dois terços de todos os profissionais de saúde pesquisados relataram que tinham escrito informações sobre diabetes para pacientes disponíveis em sua prática. Apenas um em cada cinco prestadores de cuidados primários relatou ter material que continha informações suficientes sobre complicações oculares e 37% dos oftalmologistas relataram ter informações suficientes sobre complicações oculares. As barreiras mais substanciais à saúde ocular mencionadas pelos profissionais de saúde que responderam à pesquisa foram: falta de conhecimento e / ou conscientização dos pacientes sobre complicações

oculares (43%), seguidos por falta de importância dada aos exames oftalmológicos pelos pacientes (33%) e o alto custo do atendimento (32%). Os oftalmologistas também relataram triagem tardia (66%) e falta de materiais de educação do paciente (55%) como obstáculos para melhorar os resultados de saúde ocular.[13]

No município de Luzerna, um estudo transversal de seus residentes, onde foram incluídos os indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2, de todas as idades e ambos os sexos, com uma amostra de 120 indivíduos. Os pacientes realizaram exame oftalmológico para diagnóstico de retinopatia e exame de acuidade visual, além disso foram submetidos a um questionário domiciliar para avaliar perfil demográfico, tempo de evolução da doença e tipo de tratamento realizado. Também foi avaliada a presença de fatores de risco para retinopatia diabética: hipercolesterolemia, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e hipertensão arterial sistêmica. A prevalência de retinopatia diabética encontrada foi de 38,4%. Além disso, houve associação direta de retinopatia diabética com: tempo de evolução, lesão renal, insulinoterapia e hemoglobina glicada alterada. Não houve relação entre a retinopatia diabética, a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia. Estes resultados confirmam a necessidade de maior atenção por parte dos serviços públicos na prevenção, orientação e tratamento dos pacientes portadores de diabetes tipo 2, fazendo o diagnóstico precoce e prevenindo a doença.[14]

Em uma pesquisa transversal, visando estimar a prevalência e as características da retinopatia diabética em idosos. Foram analisados os dados de 593 indivíduos chineses com Diabetes Mellitus, com uma média de idade de 70 anos. Foi relatado que a prevalência dessa patologia na referida população era 21% menor do que na população norte-americana, e também foram encontrados fatores que potencializam o surgimento da retinopatia diabética como: dislipidemia (31,04%), níveis altos de glicose (22.88%), baixo HDL-C (14.72%), e disfunção renal (12.33%).[15]

Uma pesquisa descritiva em um PSF com 46 pacientes diabéticos cadastrados através da ficha A (ficha de cadastro das famílias), foram submetidos ao exame de acuidade visual, sendo posteriormente aplicado um questionário para a avaliação do nível de conhecimento das alterações visuais causadas pelo diabetes, em seguida foi realizado o exame de fundoscopia direta. O estudo estatístico foi feito com auxílio do programa Microsoft Excel e Bioestat 5.0. Contatou-se que a prevalência da retinopatia diabética entre esses pacientes foi de 19,5%, 72% dos pacientes afirmaram ter conhecimento que o diabetes poderia causar alterações visuais, mas 80% não sabiam

dos exames necessários para diagnóstico e 65% nunca foram anteriormente submetidos ao exame de fundoscopia.[16]

Um estudo publicado no North Carolina Medical Journal, identificou que os métodos viáveis e eficazes para aumentar as taxas de acompanhamento da triagem incluem a educação do paciente, um processo simplificado de encaminhamento e agendamento e a colaboração com oftalmologistas locais e prestadores de cuidados primários. Além disso, os grupos étnicos, socioeconômicos e geográficos sofrem influência em suas taxas de triagem.[17]

O aumento de pacientes com RD culmina em aumento do número de consultas, encaminhamentos, exames presenciais, do tempo gasto, o que onera o sistema de saúde. Acarretando em pacientes com RD que não receberão o mínimo recomendado de um exame oftalmológico anual, mesmo em áreas urbanas com acesso mais fácil a cuidados oftalmológicos especializados, as consultas anuais de triagem de RD podem ser perdidas devido à falta de conscientização e demora no rastreio. Portanto, as necessidades dos cuidados de saúde modernos exigem usar a teleoftalmologia para resolver esse problema.[5]

Na Tailândia, um estudo feito com cento e noventa e oito pacientes diabéticos que foram recrutados para exame oftalmológico abrangente por dois oftalmologistas, realizou fotografias de fundo de olho de cinco campos, por uma câmera digital de fundo, não-midriática, e posteriormente encaminhada para médicos treinados da atenção primária que classificaram a gravidade da RD. Essa pesquisa forneceu dados para triagem com resultados aceitáveis, com economia de pessoal e tempo.[18]

Na Inglaterra, a doença ocular do diabético não é mais a principal causa de cegueira, após a implementação de um programa nacional de teleoftalmologia para retinopatia diabética.[7] A implementação da telemedicina pode aumentar a taxa de avaliação, detecção e vigilância de RD para um grupo diversificado de pacientes, diminuindo encaminhamentos não necessários ao oftalmologista.[19] O Programa de Triagem de Olhos para Diabéticos de Oxfordshire fornece triagem de retinopatia através de práticas optometristas e unidades móveis de triagem, através de consultas pré-agendadas, conseguindo uma marca de 82,4% pessoas convidadas que compareceram. A captação foi maior para os convidados para triagem por unidades móveis do que para os convidados para triagem por um optometrista de rua.[11]

As tecnologias mais recentes da câmera, como imagens de campo ultra-amplas,

fornecem uma visualização aprimorada da retina periférica e reduzem as imagens não classificáveis. Câmeras que incluem imagens de tomografia de coerência óptica (OCT) são mais sensíveis para detectar edema macular diabético. A classificação automatizada de imagens fornece precisão razoável e diminui a necessidade de graduadores humanos treinados. As oportunidades futuras incluem o uso de câmeras portáteis, bem como a triagem de câmeras baseadas em smartphones.[7]

O Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (em inglês: ETDRS) mostrou que a fotografia em fundo estereoscópico em sete campos a 30 ° em cores detecta lesões retinianas com precisão, mas que consome tempo e depende da cooperação do paciente. A fotografia de fundo único de campo é outro método, conveniente e amplamente utilizado para a triagem comunitária. A fotografia de fundo único de campo pode usar campos de 45 °, 60 ° ou ultra-amplo. Uma limitação importante na fotografia de campo único, no entanto, é que ela é incapaz de detectar lesões periféricas e, portanto, há um risco de progressão da RD, detectar RD sem dilatação pupilar, usando o eletrorretinógrafo de cintilação de campo inteiro (ERG), porém não determinado em grandes populações. Fundoscopia com lâmpada de fenda e diagnóstico indireto por oftalmoscopia por oftalmologistas qualificados foram utilizados como padrão-ouro.[18]

No Chile foi incorporada ao sistema de saúde as Unidades Básicas de Oftalmologia, devido à alta demanda por atendimento de queixas oftalmológicas, até 2016, o país contava com 115 unidades. A implementação de tais unidades culminou em uma resolução geral de 84,25%; com encaminhamento direto de 15,75% para resolução cirúrgica de patologias como catarata, dando atendimento a uma população com poucas oportunidades de acesso à atenção oftalmológica. No estudo descritivo-prospectivo realizado, mostrou-se que a maior parte dos pacientes podem ser tratados ainda na atenção primária, melhorando, assim, a cobertura e a eficiência na resolução de patologias prevalentes ou com risco de cegueira, que terão impacto na saúde visual.[20]

A implementação da triagem telerretiniana de retinopatia diabética em Los Angeles aumentou o acesso ao rastreio através dos cuidados primários, em vez dos cuidados especiais, melhorando a eficiência ao mover pacientes com fotografias normais da retina para fora da fila ou para consultas com profissionais de cuidados especiais, reduzindo tempos de espera para pessoas com doenças tratáveis. Foram treinados

profissionais para fotografar e assim encaminhado a especialistas para analise, confirmando assim a necessidade de acompanhamento, aumento de 16,3% nas taxas anuais de triagem e uma redução de 89,2% no tempo de espera para triagem. Algumas barreiras são os recursos insuficientes ou em sistemas de saúde pública, a falta de um sistema eletrônico de prontuários médicos, se os pacientes estão mesmo recebendo o tratamento e a continuidade no rasteio e tratamento.[21]

Um dos principais encargos de um programa de triagem de RD de sucesso são os altos custos. Os dois principais investimentos estão relacionados ao treinamento da equipe e à compra de equipamentos, como as câmeras digitais de fundo. Do ponto de vista de um sistema público de saúde, o custo da fundoscopia clínica é menor devido aos menores gastos de capital e custos de manutenção. Por outro lado, a teleoftalmologia oferece menores custos com viagens e tempo de espera para os pacientes.[22]

Park e Mansberger relataram os resultados de um ensaio clínico randomizado multicêntrico que comparou a eficácia da telemedicina com câmeras não midriáticas ao tratamento tradicional por profissionais de saúde ocular. Eles sublinharam que a telemedicina com câmeras não midriáticas detectou retinopatia diabética, bem como outras doenças oculares visualmente significativas, como glaucoma ou oclusões vasculares.[23]

A eficiência de um programa de tele oftalmologia se baseia em sua capacidade de limitar a carga sobre o sistema de saúde, oferecendo serviços à população-alvo com recursos limitados de saúde. As intervenções baseadas na população requerem dois parâmetros importantes; níveis decentes de precisão diagnóstica e cuidados baseados em evidências com boa relação custo-benefício.[5]

Uma pesquisa transversal, descritiva, correlacional, no ambiente ambulatorial de oftalmologia de um hospital universitário no interior do Estado de São Paulo. Foram entrevistados 100 idosos em uso de anti-hipertensivos e/ ou antidiabéticos orais/insulina. Foi encontrado que a maioria (58%) relatou o uso de 80% ou mais das doses prescritas e com os devidos cuidados na tomada dos medicamentos. E, em relação ao item “interromper o uso dos medicamentos por se sentir pior”, da Escala de Morisky, explicou 12,8 e 13,5% da variabilidade da proporção de adesão aos anti-hipertensivos e aos antidiabéticos orais/insulina, respectivamente. Indivíduos que apresentam um quadro de diabetes mellitus e que não aderem a terapêutica medicamentosa recomendada, em

especial os antidiabéticos orais/ insulina desenvolveram em quadro de piora visual principalmente relacionado aos domínios de visão de cores.[24]

A intervenção oportuna com laser e terapia intravítrea com fator de crescimento endotelial anti-vascular pode reduzir o risco de perda severa da visão.[7] Um estudo recente da Rede de Pesquisa Clínica em Retinopatia Diabética demonstrou que a terapia intravítrea com fator de crescimento endotelial anti-vascular pode preservar a acuidade visual em pacientes com RD proliferativa.[18] O tratamento, em estágios iniciais, com agentes do fator de crescimento endotelial anti-vascular (anti-VEGF) apoia mais frequentemente a triagem da retinopatia, possa ser uma força compensatória que, pode aumentar a frequência de triagem, porém ainda não foi bem estabelecido o tempo devido a individualidade da evolução. Mas isso reafirma, ainda, a necessidade de facilitar e incentivar a triagem para a retinopatia diabética.[7]

Pessoas com hábitos alimentares inadequados desencadeiam reflexos negativos nos exames sanguíneos como: dislipidemia, níveis altos de glicose e baixo HDL. E, esses fatores são responsáveis por potencializar o surgimento, bem como a evolução da retinopatia diabética. Sendo, portanto, de suma importância corrigi-los, mantendo-os em padrões considerados normais.[15]

A elevada prevalência de complicações microvasculares, sendo a principal a retinopatia diabética, em indivíduos com diabetes e a maior frequência dessa patologia, está entre os indivíduos que possuem maior idade, estado nutricional inadequado e maior tempo para diagnóstico do diabetes mellitus.[10]

Por fim, o rastreamento de indivíduos que apresentam predisposição para desenvolver retinopatia diabética, bem como acompanhamento de pessoas com o diagnóstico já estabelecido deve ser feito o mais breve possível. Apesar do alto número de pacientes que sabem que o diabetes pode causar alterações visuais, a grande maioria das pessoas não sabem quais os exames para o diagnóstico são necessários e qual profissional procurar. O diagnóstico tardio é um dos grandes responsáveis pela perda visual grave e cegueira, sendo esse quadro irreversível.[16]

Para reduzir a prevalência da retinopatia diabética, é necessário maior atenção por parte dos serviços públicos na prevenção, orientação e tratamento dos pacientes portadores de diabetes tipo 2, usando de novas formas de rastreio, fazendo, assim, o diagnóstico precoce e prevenindo a doença.[14]

Figura 2 - Resumo dos principais desafios na implementação da tele oftalmologia para

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

o rastreamento da retinopatia diabética.[5]

Qualidade do cuidado	A qualidade do atendimento parece estar causando um grau significativo de ceticismo para os oftalmologistas. Isso decorre do fato de que a tele-oftalmologia interfere na atitude clássica do exame clínico do médico e na interação pessoal com seus pacientes.
Responsabilidade	Possíveis considerações de negligência padrão devem ser levadas em consideração, especialmente nos casos em que pode haver lacunas relevantes nas leis de cada país
Qualidade da imagem	Os programas de teloftalmologia devem levar em consideração que a taxa não classificável é uma questão crítica. Em casos de imagem não classificável, aquele encontro torna-se inutilizável. O paciente não se beneficiará e drenará recursos do programa. A redução de imagens não classificáveis aumentará a sustentabilidade financeira e a eficácia clínica do programa.
Fluxo de Trabalho	Protocolos validados são necessários para delinear claramente o fluxo de trabalho e as funções / responsabilidades. Além disso, a carga de tempo sobre os médicos precisa avaliar todos os casos também deve ser estimada.
Segurança	A criptografia de dados, proteção por senha e aderência às regulamentações federais, backup e arquivamento em conformidade devem estar de acordo com todos os dispositivos, desde estações de trabalho a dispositivos móveis.
Financiamento e reembolso	A sustentabilidade financeira pode ser um desafio substancial, especialmente para programas que não são baseados em universidades ou não fazem parte de um programa federal.
Percepções do paciente	A atitude, satisfação e adesão do paciente a um programa de tele-oftalmologia devem ser avaliadas em intervalos regulares.
Treinamento de profissionais de saúde	Todos os profissionais envolvidos em tais programas de triagem devem receber treinamento adequado em relação aos padrões e conformidade, regulamentos, hardware e software que serão usados DICOM [Digital Imaging and Communications in Medicine].
Confusão de escopo	Todo projeto de tele-oftalmologia deve definir claramente seu escopo, objetivos e metas em relação aos serviços de saúde prestados.

Fonte: The role of tele-ophthalmology in diabetic retinopathy screening. Journal of Optometry, 2020

CONCLUSÃO

A partir do trabalho apresentado, torna-se evidente, que o destaque trazido referente aos avanços nos métodos de rastreio e aos impasses enfrentados para o diagnóstico da Retinopatia Diabética, demonstram resultados positivos, se solucionadas as dificuldades expostas.

O principal e a mais prevalente complicação microvascular dos pacientes com diagnóstico de Diabetes Melittus é a retinopatia diabética e que pode ocorrer, também, antes mesmo do diagnóstico de diabetes. Desta forma, ao acompanhar, preventivamente, pacientes com diabetes, se faz necessário o correto rastreio para ser possível evitar a manifestação dessa patologia, assim como a aderência e a continuidade ao rastreio e à terapêutica medicamentosa preconizada, para retardar sua progressão quando a mesma já se encontra instalada.

Afim de que seja alcançado o rastreio e mantido, de forma contínua, o tratamento, o paciente com retinopatia diabética, deve ser visto sob diversos ângulos.

Métodos viáveis e eficazes para aumentar as taxas de acompanhamento e triagem incluem a educação do paciente, explicando as consequências e conscientizando sobre a doença e os métodos de rastreio, como é realizada a busca, atingindo todos os grupos étnicos, socioeconômicos e geográficos, diminuindo, assim, a triagem tardia.

Portanto, ao tratarmos um paciente com Retinopatia Diabética, devemos alerta-los da gravidade desse quadro patológico e de como a instalação e a progressão pode leva-lo à dependência de terceiros, na realização de tarefas diárias básicas.

Uma vertente que melhora os resultados do rastreio, são as abordagens tecnológicas baseadas em sistemas. Ademais, a implementação de prontuário eletrônico, a criação de unidades móveis, implantação da telemedicina e teleoftalmologia, realização de triagem de rua e unidades básicas de oftalmologia, retratadas nesse trabalho, modificaram positivamente s taxas de rastreio precoce, melhorando o encaminhamento desnecessário a um especialista e consequentemente na redução do tempo de espera.

Um procedimento de fácil realização, a fundoscopia com fotografia digital, minimiza a necessidade de um especialista, além de obter diagnósticos precoce e excluir “falsos positivos”. Apesar de o uso da lâmpada fenda ser o exame padrão-ouro, a fotografia digital de fundo de olho tende a evoluir para um software de diagnósticos no futuro. Porém a falta de equipamento, a insegurança de alguns profissionais em relação ao exame e a falta de investimento constitui um obstáculo para a implementação dessas novas formas que auxiliam na busca precoce à essa patologia.

Ao reconhecer as formas de rastreio, evidencia-se a importância de acompanhar os indivíduos portadores da retinopatia diabética, com exames periódicos, bem como realizar o rastreamento de pessoas com um quadro de hiperglicemia. Sendo essa, a melhor forma de prevenção, reduzindo a incidência dessa patologia, e de identificar a evolução do quadro, o qual é irreversível e totalmente incapacitante devido à perda gradual da visual grave podendo levar à cegueira.

REFERÊNCIAS

1. Gusmão A, Azevedo Jr LGG, Canalli MH, Silva JMCL. Retinopatia diabética. In: Vilar L. Endocrinologia clínica. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabar Koogan; 2013. 714-727.
2. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Fundamentos de patologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 585-628.

3. Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction and hyperglycemia: a vicious cycle with widespread consequences. Diabetes. 2018 Sep; 67(9): 1729-1741.
4. Pittella JEH, Coutinho LMB, Hilbig A. Sistema endócrino. In: Brasileiro Filho G. Bogliolo: patologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p, 1103-1178.
5. Kalogeropoulos D, Kalogeropoulos C, Stefaniotou M, Neofytou M. The role of tele-ophthalmology in diabetic retinopathyscreening. J optom. 2020; 13: 262-268.
6. Silva PS, Cavallerano JD, Paz-Pacheco E, Aiello LP. Diabetic retinopathy in Southeast Asia: a call for ocular telehealth programs. J Asean Fed Endoc Soc. 2012 nov; 27(2): 176-179.
7. Liu Y, Swearingen R. Diabetic eye screening: knowledge and perspectives from providers and patients. Curr Diab Rep. 2017; 17(10): 94.
8. Suriyasekeran K, Santhanamahalingam S, Duraisamy M. Algorithms for Diagnosis of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macula Edema - A Review. Adv Exp Med Biol. 2021; 1307: 357-373.
9. Castellanos LST, Gonzáles VLP. Tiempo transcurrido desde el disgnóstico de diabetes tipo 2 al primer control oftalmológico y patologías oculares secundarias a la diabetes encontrada en pacientes del servicio de oftalmología del Hospital Eugenio Espejo de enero a junio del 2013. [Tese]. Quito: Universidad Central del Ecuador; 2015. 112 f.
10. Santos AL, Cecílio HPM, Teston EF, Arruda GO, Peternella FMN, Marcon SS. Complicações microvasculares em diabéticos tipo 2 e fatores associados: inquérito telefônico de morbidade autorreferida. Cien Saude Colet. 2015; 20(3): 761-770.
11. Lawrenson JG, Graham-Rowe E, Lorencatto F, Rice S, Bunce C, Francis JJ, et al. What works to increase attendance for diabetic retinopathy screening? An evidence synthesis and economic analysis. Health Technol Assess. 2018; 22(29):1-160.
12. Moreton P, Stratton I, Chave S, Lipinski H, Scanlon P. Factors determining uptake of diabetic retinopathy screening in Oxfordshire. Diabet Med. 2017; 34(7):993–999.
13. Cavan D, Makaroff LE, da Rocha Fernandes J, et al. Global perspectives on the provision of diabetic retinopathy screening and treatment: Survey of health care professionals in 41 countries. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Sep; 143: 170-178.
14. Jost BS, Hilgemberg E, Rodrigues EB, Daniotti AF, Bonamigo EL. Prevalência de retinopatia diabética na população portadora de diabetes mellitus tipo 2 do município de Luzerna - SC. Arq Bras Oftalmol. 2010; 73(3): 259-265.
15. Yu X, Song S, Yang F, Dai H, Yang Z. Clinical features of diabetes retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes in Northern Chinese. Niger J Clin Pract. 2015; 18(2):183-8.
16. Alves AP, Santos RWV, Almeida Sobrinho EF, Rocha SPL, Loch ACN. Retinopatia em pacientes hipertensos e/ou diabéticos em uma unidade de saúde da família. Rev Bras Oftalmol. 2014; 73(2): 108-11.
17. Skaggs JB, Zhang X, Olson DJ, Garg S, Davis RM. Screening for Diabetic Retinopathy Strategies for Improving Patient Follow-up. N C Med J. 2017; 78(2): 121-123.
18. Srihatrai P, Hlowchitsieng T. The diagnostic accuracy of single-and five-field fundus photography in diabetic retinopathy screening by primary care physicians. Indian J

Ophthalmol. 2018; 66(1): 94-97.
19. Jani PD, Forbes L, Choudhury A, Preisser JS, Viera AJ, Garg S. Evaluation of diabetic retinal screening and factors for ophthalmology referral in a telemedicine network. JAMA Ophthalmol. 2017; 135(7): 706-714.
20. Jones A, Gallegos M, Díaz I, Donoso R. Experiencia de atención en red entre Hospital del Salvador y tres unidades de Atención Primaria Oftalmológica: Un modelo de salud pública para mejorar la atención oftalmológica. Rev. Medium Chile. Rev. méd. Chile. 2018; 146(8): 890-893.
21. Daskivich LP, Vasquez C, Martinez C, Tseng C, Mangione CM. Implementation and Evaluation of a Large-Scale Teleretinal Diabetic Retinopathy Screening Program in the Los Angeles County Department of Health Services. JAMA Intern Med. 2017; 177(5):642–649.
22. RP Salongcay, PS Silva. O papel da teleoftalmologia no tratamento da retinopatia diabética. Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa), 7 (2018), pp. 17-21.
23. Park, Dong-wouk, and Steven L. Mansberger Eye disease in patients with diabetes screened with telemedicine. Telemed JE Health, 23 (2017), pp. 113-118.
24. Jannuzzi FF, Cintra FA, Rodrigues RCM, São-João TM, Gallani MCBJ. Adesão medicamentosa e qualidade de vida em idosos com retinopatia diabética. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2014; 22(6): 902-91.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

DIVERSIDADE E BIOÉTICA: TEMAS NECESSÁRIOS PARA O MÉDICO EM FORMAÇÃO

DIVERSITY AND BIOETHICS: THEMES NEEDED FOR THE TRAINING MEDICAL PROFESSIONAL

Lucas M. P. Florido[1]; Ana Paula V. S. Esteves[2]

Descritores: bioética; diversidade cultural; educação em saúde; acesso aos serviços de saúde.
Keywords: Bioethics; cultural diversity; health education; health services accessibility.

RESUMO:

Introdução: O Brasil tem uma população de variadas crenças, etnias, raças, orientações sexuais, identidades de gênero e outras particularidades. É inviável pensar que todos recebem o mesmo tratamento ao acessar o sistema de saúde, aonde enfrentam falta de cuidado adequado. É importante abordar diversidade e bioética na formação acadêmica dos estudantes de medicina, uma estratégia valiosa na redução das disparidades raciais, étnicas e culturais no acesso à saúde. **Objetivo:** Analisar a importância do ensino sobre diversidade e bioética na formação do estudante da área da saúde. **Método:** É uma pesquisa qualitativa, descritiva analítica. Foi formulado questionário para ser respondido por estudantes de medicina da UNIFESO. Os dados foram analisados e organizados em planilhas e gráficos. **Resultados:** Foram obtidas 100 respostas e todas foram utilizadas. A maioria são mulheres, idade entre 21 e 30 anos, cor branca, religião católica e do internato. **Conclusão:** Os dados refletem falha na grade curricular, visto que a maioria tem desejo de ser ensinado sobre diversidade e bioética, mas apenas uma minoria teve acesso a esse conteúdo. Parece que aulas acerca desses assuntos aumentam a confiança dos estudantes para atender populações marginalizadas. Quanto à diversidade discente, a amostra do estudo é diferente da realidade nacional, com uma maioria de pessoas brancas na faculdade, quando no país a maioria se considera parda/negra. Essa discrepância é percebida pelos participantes e os mesmos manifestaram que essa situação deve mudar. Os formatos de aula mais efetivos parecem ser discussão de caso clínico e assistir gravações de consultas reais.

[1] Discente do Curso de Medicina do UNIFESO. lucasmoreira06111@hotmail.com.
[2] Docente do Curso de Medicina do UNIFESO.

ABSTRACT

Introduction: Brazil has a population of varied beliefs, ethnicities, races, sexual orientations, gender identities and other particularities. It is impossible to think that everyone has the same treatment when accessing the health system, where they face a lack of adequate care. It is important to teach diversity and bioethics in the academic training of medical students, a valuable strategy in reducing racial, ethnic and cultural disparities in access to health. **Aims:** To analyze the importance of teaching about diversity and bioethics in the education of health students. **Methods:** It is a qualitative, descriptive analytical research. A questionnaire was formulated to be answered by medical students at UNIFESO. The data were identified and organized in spreadsheets and graphics. **Results:** 100 responses were obtained and all were used. Most are women, aged between 21 and 30 years, white and catholic. **Conclusion:** The data reflect a failure in the curriculum, since the majority have a desire to be taught about diversity and bioethics, but only a minority had access to this content. It seems that classes about these matters increase students confidence to attend marginalized people. As for student diversity, the study sample is different from the national reality, with a majority of white people in college, when in the country the majority consider themselves to be mixed race/black. This discrepancy is perceived by the participants and they expressed that this situation must change. The most effective lecture formats appear to be clinical case discussion and watching recordings of actual consultations.

INTRODUÇÃO

O Brasil é um país enorme com uma população de variadas crenças, etnias, raças, orientações sexuais, identidades de gênero e muitas outras particularidades. Sendo assim, é inviável pensar que todas as pessoas recebem o mesmo tipo de tratamento ao acessar o sistema de saúde, aonde muitos acabam enfrentando preconceito, falta de informação e falta de cuidado adequado. Isso mostra a importância da abordagem de assuntos como diversidade e bioética na formação acadêmica dos estudantes de medicina.

É importante discutir alguns conceitos. Diversidade deve ser vista como a mistura de diversas vivências, experiências e perspectivas, englobando diferentes raças, etnias, religiões, classes, nacionalidade, orientação sexual, identidade de gênero, idade, capacidade física ou intelectual[1,2,3]. Bioética é um termo que surgiu em 1960 nos Estados Unidos que se refere ao estudo sistemático das dimensões morais na área da saúde

englobando a visão moral, decisões, condutas e políticas[4]. Equidade em saúde se refere aos processos e ações necessários para que as populações mais marginalizadas tenham os mesmos desfechos clínicos que a população mais saudável, sendo um dos objetivos estipulados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em sua cartilha de Direitos Sexuais e Reprodutivos[2,3].

A implementação de ensino sobre diversidade cultural na educação de profissionais da saúde é uma estratégia valiosa na redução das disparidades raciais, étnicas e culturais no acesso à saúde[5]. Essa abordagem faz com que os alunos percebam o paciente como um indivíduo e não como um objeto, intervenção médica ou doença[6]. Isso permite que os estudantes adquiram habilidades e conhecimento suficientes para prestar atendimento às populações diversificadas, o que acaba melhorando a relação médico-paciente, permitindo aumento na aderência aos tratamentos e melhores desfechos clínicos[5,7]. Ainda assim, o estudante se deparará com barreiras pela desconfiança, ansiedade e sentimento de não pertencimento que essas populações variadas sentem pelo histórico de mal atendimento nos serviços de saúde[8].

Porém, a existência de uma grade curricular que abrace a diversidade cultural no seu ensino é um desafio, pois necessita do apoio de estudantes, professores e líderes das instituições e comunidade. Portanto, se esse tema não se alinhar com as ideologias e prioridades das instituições, podem ser postas barreiras contra indivíduos e grupos que queiram gerar uma mudança efetiva e ser perpetuada a desigualdade[5,9]. Também vale ressaltar que o apoio deve ser duradouro com investimento de tempo e pessoas para que não haja regressão às antigas práticas[9].

Além disso, uma outra forma de diminuir as disparidades no cuidado em saúde é ter um corpo discente de variadas raças e etnias, o que pode impactar positivamente as atitudes de outros estudantes quanto ao valor da diversidade cultural. Aumentar a diversidade na sala de aula enriquece o processo de aprendizagem e permite que os alunos se tornem conscientes da existência dos seus próprios preconceitos e das desigualdades de acesso ao sistema de saúde, o que é o primeiro passo para gerar mudanças e melhorias[10,11].

Apesar de ter vários estudos falando sobre a relevância do ensino sobre diversidade cultural, ainda são poucos os estudos que mostram as melhores formas de implementar treinamento e educação sobre essa área na graduação. Alguns sugerem apresentações de casos clínicos e atividades individuais para que cada aluno se

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

conscientize[5]. Portanto, é importante focar na nova geração de provedores da saúde (estudantes de medicina, de enfermagem e de psicologia), pensar em formas de ensiná-los a se comunicar com populações diversas e a construírem pontes entre si e seus pacientes para que entreguem um serviço de qualidade e culturalmente competente para a população [5,12].

Esse trabalho pretende mostrar a importância do ensino sobre diversidade e bioética durante a formação acadêmica dos estudantes da área da saúde com o intuito de melhorar o atendimento e os desfechos clínicos de populações dos mais variados aspectos. Também visa refletir sobre as possíveis formas que esses assuntos podem e devem ser abordados na faculdade a partir de ideias dos próprios alunos do curso de medicina, visto que são temas pouco ou nunca discutidos durante a graduação, o que forma uma lacuna no ensino.

OBJETIVOS

Primário: Analisar a importância do ensino sobre diversidade e bioética na formação do estudante da área da saúde.

Secundários: Identificar as lacunas de ensino sobre diversidade durante a faculdade de medicina, apontar possíveis formas de abordagem do tema diversidade na graduação e avaliar a opinião dos estudantes em formação sobre a relevância dos temas diversidade e bioética.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa com abordagem qualitativa, descritiva analítica. Foi formulado um questionário para ser respondido apenas por estudantes do curso de medicina da UNIFESO acerca da importância do ensino sobre os temas diversidade e bioética durante a graduação.

Coleta de dados através do questionário

O questionário envolveu perguntas abertas com vistas a descobrir a importância do ensino sobre diversidade e bioética na graduação na visão do estudante, o quão preparado o mesmo se sente para atender populações marginalizadas e minorias, se o estudante se sentiria mais confiante caso esses temas tivessem sido abordados na sua formação, se ele reconhece a importância de um corpo discente diverso e qual forma de aula ele acha mais produtivo para discussão desses temas, além de relacionar variáveis como idade, sexo e período com o intuito de caracterizar a amostra. Foi feito de forma

anônima com apenas o entrevistado sabendo o que ele respondeu.

O questionário foi elaborado na plataforma *Google Forms*® e enviado para os estudantes da faculdade através do aplicativo *WhatsApp*® no grupo de cada período. A amostra foi por conveniência e formada por um grupo de 100 estudantes de diferentes períodos e foram selecionados para análise apenas as 100 primeiras respostas, pois após este número ocorreu saturação de dados.

Análise dos dados dos questionários

Os dados coletados foram tratados através de estatística simples, utilizando fórmulas elaboradas em uma planilha do *software* do *Microsoft Office Excel*®, que gerou gráficos e tabelas. O uso desta ferramenta permitiu um registro claro dos dados e sua exportação para análise estatística, a fim de que fosse mais fácil a assimilação dos resultados.

Aspectos éticos

Por ser tratar de uma pesquisa com seres humanos, foram tomadas as providências necessárias para que ela estivesse em consonância com o estabelecido na Resolução 466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a pesquisa que envolve seres humanos. Nesse sentido realizamos a submissão desse projeto na Plataforma Brasil para ser avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), sendo aprovado pelo CAAE de número 39299920.3.0000.5247. Todos os cuidados foram adotados para garantir o sigilo e a confidencialidade das informações. Antes de ser respondido cada questionário, foi obtido o aceite do participante após leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Foram obtidas 100 respostas ao questionário e todas foram utilizadas na produção da pesquisa. A tabela 01 mostra a distribuição das principais variáveis sociodemográficas dos participantes. A maioria dos estudantes são do sexo feminino (74%), com idade entre 21 e 30 anos (63%), da cor branca (85%), de religião católica (46%) e são do internato (52%).

Tabela 01: Variáveis sociodemográficas dos participantes.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

VARIÁVEIS	Número	Porcentagem (%)
Sexo		
Feminino	74	74
Masculino	26	26
Faixa etária		
< 20 anos	6	6
20-29 anos	83	83
30-39 anos	8	8
40 anos ou mais	3	3
Raça/cor		
Branco	85	85
Pardo	12	12
Preto	3	3
Religião		
Católico	46	46
Evangélico	22	22
Espírita	4	4
Candomblé	1	1
Agnóstico	10	10
Ateu	17	17
Período		
Ciclo básico (1-4°)	30	30
Ciclo clínico (5-8°)	18	18
Internato (9-12°)	52	52

Fonte: Produzida pelo autor com base nos dados coletados pelo questionário.

Na tabela 02, estão os dados das respostas dos participantes às questões

binárias. A maioria dos entrevistados acha importante o ensino sobre diversidade e bioética na faculdade de medicina (95%). Entretanto, apenas uma parcela teve aula sobre esses temas durante a formação (24%). Desses que tiveram aula, 70,4% tiveram uma experiência positiva. Quanto aos que não tiveram aula, 92,9% sentem falta desse tipo de conteúdo.

Além disso, 70% dos estudantes não se sentem preparados para atender populações diversas (LGBTs, negros, indígenas, pessoas com deficiência) e 91% se sentiriam mais preparados caso tivessem aulas sobre diversidade em sua formação. Outro tópico é que 89% dos alunos não acham o corpo estudantil diverso o suficiente. Desses, 100% acham que essa situação deveria mudar. Quando questionados se uma maior diversidade do corpo estudantil ajudaria a aprender a lidar com as diferenças, 96% responderam que sim.

Tabela 02: Respostas dos participantes às perguntas binárias do questionário.

PERGUNTAS BINÁRIAS	**Número**	**%**
Você acha importante o ensino sobre diversidade e bioética na faculdade de medicina?		
Sim	95	95
Não	5	5
Você teve alguma aula na faculdade sobre diversidade e/ou bioética?		
Sim	24	24
Não	76	76
Se sim, como foi a experiência?		
Positiva	18	70,4
Negativa	6	29,6
Se não, você sente falta desse conteúdo nas aulas?		
Sim	70	92,9
Não	6	7,1
Você se sente preparado para atender populações plurais (LGBTs, negros, indígenas, pessoas com deficiência)?		

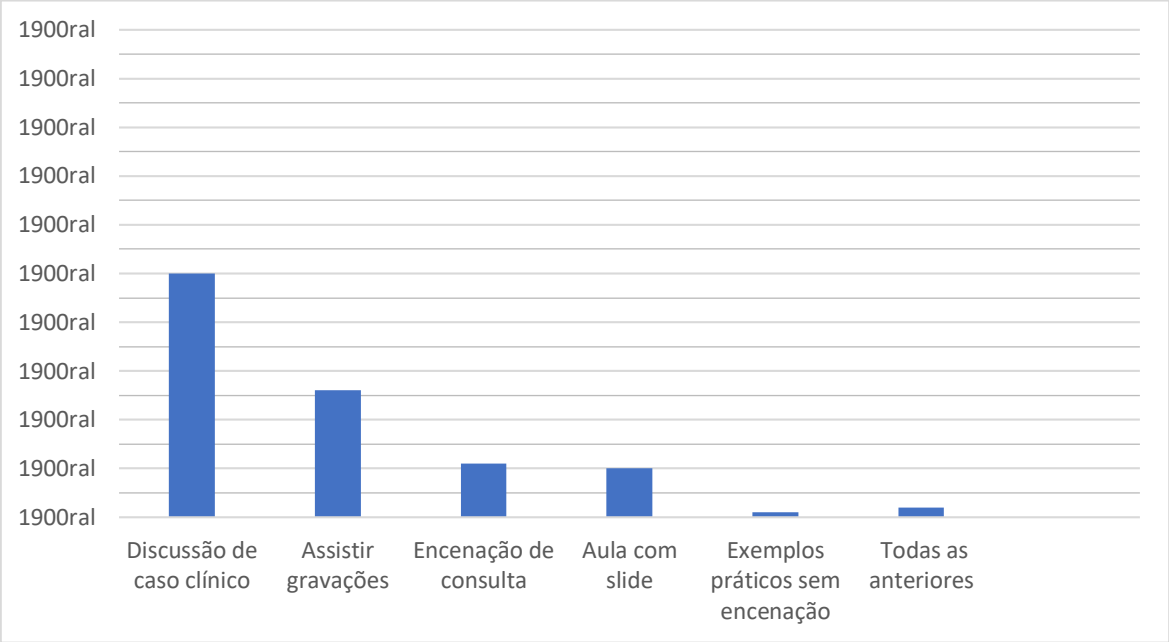
Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Sim	30	30
Não	70	70
Você se sentiria mais seguro em atender essa população se tivesse aulas sobre isso durante sua formação acadêmica?		
Sim	91	91
Não	9	9
Você acha que o corpo estudantil é diverso o suficiente?		
Sim	11	11
Não	89	89
Se não, você acha que isso deveria mudar?		
Sim	89	100
Não	0	0
Você acha que uma diversidade maior dentro do próprio corpo estudantil pode ajudar os estudantes a saber lidar melhor com as diferenças?		
Sim	96	96
Não	4	4

Fonte: Produzida pelo autor com base nos dados coletados pelo questionário.

Em relação ao melhor formato de aula para discutir os temas diversidade e bioética, o resultado pode ser visto na figura 01. O escolhido pela maioria foi discussão de caso clínico (50%). Além desse formato, 26% prefere assistir gravações de consultas reais, 11% encenação de consulta, 10% aula com slide, 1% exemplos práticos sem encenação e 2% todos os formatos anteriores.

Figura 01: Gráfico de respostas do melhor formato de aula de diversidade e bioética.



Fonte: Produzida pelo autor com base nos dados coletados pelo questionário.

DISCUSSÃO

Características dos participantes

Algumas observações podem ser feitas acerca dos participantes da pesquisa. Houve um predomínio do sexo feminino na amostra, o que está em consonância com o aumento da participação das mulheres no ensino superior num geral e no curso da medicina[13,14].

Quanto à idade, a grande maioria dos estudantes tem menos de 30 anos (89%). Ao analisar o cenário nacional através da Sinopse Estatística do Ensino Superior de 2019, os dados são similares, pois também a maioria dos estudantes do país tem menos de 30 anos (69,56%)[15].

Quanto à cor, 85% são brancos, 12% são pardos e 3% são negros. Isso difere muito da realidade geral dos estudantes de universidades brasileiras segundo a Sinopse Estatística do Ensino Superior de 2019, na qual está descrito que 42,52% dos estudantes são brancos, 31,02% são pardos e 7,12% são negros[15]. Também difere da população brasileira geral que, segundo o Censo de 2010 do IBGE, é composta por 47,7% de brancos, 43,1% de pardos e 7,6% de negros[16]. Portanto, esses dados parecem mostrar que o corpo estudantil não é tão diversificado quanto a população do país no geral.

Perguntas binárias

Quando questionados sobre a importância do ensino de diversidade e bioética na faculdade de medicina, a maioria dos participantes respondeu que acham esses tópicos relevantes (95%), assim como um estudo envolvendo residentes de pediatria e medicina interna nos Estados Unidos[7]. Entretanto, apenas uma minoria dos estudantes teve alguma forma de contato com esses assuntos durante sua formação (24%), refletindo o mesmo resultado de pesquisas em outras instituições de ensino[17]. Dos alunos que tiveram aula sobre esses tópicos, 70,4% tiveram uma experiência positiva. Dos alunos que não tiveram nenhuma forma de aula sobre esses temas, 92,9% sentem falta desses conteúdos, representando a importância de uma revisão e mudança na grade curricular.

Em relação a se sentir preparados para atender populações plurais, a maioria dos alunos respondeu que não se sentia apto para isso (70%), similar a um estudo com estudantes dos primeiros dois anos de medicina nos Estados Unidos[12]. Além disso, 91% dos entrevistados reconheceram que se sentiriam mais preparados para prestar assistência às populações plurais caso tivessem alguma aula sobre essas temáticas na sua formação, traduzindo uma deficiência no ensino. Esse dado é corroborado por outro estudo feito com médicos residentes que demonstrou que eles começaram a se sentir mais habilitados e confortáveis para prestar atendimento médico após receber treinamento intercultural, além de gostarem mais de amparar essas populações marginalizadas[7]. Um estudo com membros da equipe de Serviço Social do Hospital Universitário Pedro Ernesto com pacientes transexuais mostrou que eles começaram a ter um olhar mais competente para as especificidades que esses pacientes vivenciam e relataram que foi um divisor de águas na qualificação profissional de cada um, proporcionando o desenvolvimento de autonomia e competências teórico-metodológicas e ético-políticas[18].

Ademais, estudos consideram que uma melhor relação entre o médico e o paciente pode aumentar a participação e aderência ao tratamento, resultando em melhores desfechos clínicos, o que é essencial para reduzir as desigualdades que eles enfrentam ao tentar acessar o sistema de saúde[5].

Sobre a diversidade do corpo estudantil, 89% dos alunos acreditam que o corpo estudantil não é diverso suficiente. Destes, 100% consideraram que está situação atual deve ser modificada e que o corpo discente deve se tornar mais diverso. Também foi observado que 96% dos estudantes creem que se o corpo estudantil tivesse uma

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

diversidade maior de pessoas, facilitaria que eles aprendessem melhor a lidar com as diferenças entre si e as outras pessoas. Um estudo afirma que aumentar a diversidade entre os profissionais da saúde é uma ferramenta importante para eliminar as desigualdades no acesso à saúde de grupos marginalizados por melhorar a comunicação entre eles. O mesmo diz que pluralidade entre os estudantes faz com que eles reflitam mais sobre a importância das diferenças, se sintam mais confiantes para atender os pacientes e tenham mais vontade de trabalhar em regiões mais carentes[10].

Essa necessidade de diversidade é apontada em um estudo como sendo essencial também no corpo docente e na coordenação da instituição, aumentando a chance de que sejam implantadas práticas e políticas que atendam melhor às populações distintas[5].

Formatos de aula

Entre os formatos de aula, os mais votados pelos estudantes foram a discussão de casos clínicos (50%) seguido de assistir gravações de consultas reais e encenação de consulta. Esses métodos foram indicados como os mais proveitosos em outros estudos e são condizentes com grades curriculares de outras instituições de ensino pelo mundo como o programa de bioética do Erasmus Mundus de universidades da União Europeia[6,17]. Ele inclui debate de casos desafiadores e encenações práticas com os alunos, o que permite reflexões, raciocínio crítico e maior independência na tomada de decisões[6]. Quanto ao formato menos votado, foi a aula com slide (10%). No entanto, entrevistados de outros estudos reconheceram a importância desse meio de aprendizagem inicialmente para conhecer os conceitos básicos dessa temática, indo posteriormente para as outras formas de aula[17].

Lidar com situações de vulnerabilidade social que surgem no dia a dia não é algo simples e precisa de atitudes e habilidades de comunicação com pessoas que muitas vezes vivem em condições bem diferentes das dos profissionais de saúde[19]. A implantação de uma grade curricular com foco no atendimento de populações diversificadas culturalmente ajuda na entrega de um atendimento efetivo e de qualidade[1,5]. Porém, o ensino sobre esses assuntos vai além da criação de um currículo bem estruturado, mas depende também que a instituição esteja aberta ao diálogo com os estudantes e proporcione um espaço para discussão[6,9].

CONCLUSÃO

A análise dos dados desse estudo reflete uma falha na grade curricular de

medicina, visto que a maioria dos alunos entrevistados tem desejo de ser ensinado sobre diversidade e bioética e acha importante, mas apenas uma minoria teve acesso a esse conteúdo durante sua formação acadêmica.

Foi exposto que uma minoria dos participantes se sente preparado para atender grupos diversificados de pacientes. Também parece que a ministração de aulas acerca desses assuntos aumenta a confiança dos estudantes para atender melhor populações marginalizadas durante sua graduação e após na sua vida profissional.

Quanto à diversidade do corpo estudantil, a amostra do estudo é bem diferente da realidade nacional quando comparado em relação a raça/cor, mostrando uma maioria de pessoas brancas na faculdade, quando no país a maioria das pessoas se consideram pardas/negras. Essa discrepância é percebida pelos participantes do estudo e os mesmos manifestaram que essa situação deve mudar.

Aparentemente, os formatos de aula mais efetivos para os alunos da UNIFESO são discussão de caso clínico e assistir gravações de consultas reais, ferramentas já implantadas de forma bem-sucedida em outras instituições de ensino.

É necessário falar sobre possíveis limitações em relação ao questionário. Como os estudantes sabiam qual era a temática antes de começar a responder, pode ser que apenas alunos interessados sobre diversidade e bioética tenham respondido o questionário, o que pode ter aumentado o número de respostas positivas quanto a sua importância. Algumas pessoas também podem ter respondido positivamente com receio de julgamentos, mas o fato de a pesquisa ser anônima pode ter reduzido esse viés.

Os resultados se mostraram similares ao de outras pesquisas. Porém, foi encontrada apenas uma pequena quantidade de estudos para comparar os dados, o que empobreceu um pouco a discussão. Portando, deve ser reforçada a necessidade de mais pesquisas nessa área para que se tenha maior embasamento para afirmar a importância do ensino sobre diversidade e bioética no curso de medicina, além de descobrir quais são as formas mais efetivas de se implantar esses temas na grade curricular para melhor aproveitamento dos graduandos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os meus colegas de curso que responderam ao questionário e tornaram possível a realização dessa pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Parkhurst DC, Kayingo G, Fleming S. Redesigning physician assistant education to promote cognitive diversity, inclusion, and healthcare equity. J Physician Assist Educ. 2017;28:S38-S42.
2. Tan TQ. Principles of Inclusion, Diversity, Access, and Equity. J Infect Dis. 2019;220(Supplement_2):S30-S32.
3. Wilson-Mitchell K, Handa M. Infusing diversity and equity into clinical teaching: training the trainers. J Midwifery Womens Health. 2016;61(6):726-736.
4. Meagher KM, Lee LM. Integrating public health and deliberative public bioethics: Lessons from the human genome project ethical, legal, and social implications program. Public Health Rep. 2016;131(1):44-51.
5. Mcgregor B et al. Improving behavioral health equity through cultural competence training of health care providers. Ethn Dis. 2019;29(Suppl 2):359.
6. Piasecki J, Dirksen K, Inbadas H. Erasmus Mundus Master of Bioethics: a case for an effective model for international bioethics education. Med Health Care Philos. 2018;21(1):3-10.
7. Alpern JD, Davey CS, Song J. Perceived barriers to success for resident physicians interested in immigrant and refugee health. BMC Med Educ. 2016;16(1):178.
8. Dean MA, Victor E, Guidry-Grimes L. Inhospitable healthcare spaces: why diversity training on LGBTQIA issues is not enough. J Bioeth Inq. 2016;13(4):557-570.
9. Eckstrand KL et al. The priority of intersectionality in academic medicine. Acad Med. 2016;91(7):904-907.
10. Pomeranz H, Horvath T. Promoting diversity to eliminate health disparities. J Physician Assist Educ. 2017;28:S43-S48.
11. Perdomo J et al. Health Equity Rounds: An Interdisciplinary Case Conference to Address Implicit Bias and Structural Racism for Faculty and Trainees. MedEd PORTAL. 2019;15:10858.
12. Loue S, Wilson-Delfosse A, Limbach K. Identifying gaps in the cultural competence/sensitivity components of an undergraduate medical school curriculum: a needs assessment. J Immigr Minor Health. 2015;17(5):1412-1419.
13. Dwyer TO, Zen ELO, Weller WO, Jiu SO, Guo KO. Jovens universitários em um mundo em transformação: uma pesquisa sino-brasileira. Brasília: IPEA, 2016. Acesso em: 14 dez. 2020. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/7351/1/Jovens%20 universit%C3%A1rios%20em%20um%20mundo%20em%20transforma%C3%A7%C3%A3o_uma%20pesquisa%20sino-brasileira.pdf
14. Scheffer MC, Cassenote AJF. A feminização da medicina no Brasil. Rev. bioét. 2013;21(2):268-277.
15. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira. Sinopse estatística da educação superior 2019. Brasília: Ministério da Educação, 2017. Acesso em: 14 dez. 2020. Disponível em: http://inep.gov.br/sinopses-estatisticas-da-educacao-superior
16. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Censo demográfico 2010: características gerais da população, religião e pessoas com deficiência. Rio de Janeiro:

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Acesso em 14 dez. 2020. Disponível em: https://bit.ly/2WZo2Am
17. Greenberg RA, Kim C, Stolte H, Hellmann J, Shaul RZ, Valani R, et al. Developing a bioethics curriculum for medical students from divergent geo-political regions. BMC Med Educ. 2016;16(1):1-6.
18. da Silva, CG. O papel da extensão universitária e o campo da diversidade sexual e de gênero. (SYN) THESIS. 2016;9(1):9-16.
19. Sarti TD, de Oliveira DOPS, Chueiri PS, Fontenelle LF. Diversidade e Direitos Humanos na Atenção Primária à Saúde. Rev. bras. med. fam. comunidade. 2019;14(41):2259-2259.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

USOS TERAPÊUTICOS DA ACUPUNTURA NA MEDICINA CONTEMPORÂNEA

THERAPEUTIC USES OF ACUPUNCTURE IN CONTEMPORARY MEDICINE

Vinícius J. N. Oliveira[1]; Guilherme A. B. C. de Alencar[2]

Descritores: Acupuntura; Sintomas; Tratamento.
Keywords: Acupuncture; Symptoms; Treatment.

RESUMO

Introdução: A acupuntura é uma técnica milenar que participa da Medicina Tradicional Chinesa com funções de tratamento e prevenção de doenças a mais de dois milênios. Diversos estudos atuais mostram que tal técnica tem ação no sistema nervoso central, ativando áreas específicas que atuam no controle e regulação de diversos sintomas. Além disso, pode ainda agir de forma local ou difusa por todo o corpo humano. **Objetivo**: A presente pesquisa tem como finalidade, através de uma revisão narrativa detalhada, expor um pouco mais sobre essa técnica que ainda é pouco explorada na medicina Ocidental, explicitando vantagens e prognósticos relacionados a acupuntura em algumas patologias. **Métodos**: Trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada entre os meses de junho e outubro de 2020, buscando evidências em bases de dados como SciELO, BVS e PUBMED, usando descritores como acupuntura, sintomas e tratamento, através da análise de estudos publicados em português e inglês. **Resultados**: Diversas das fontes utilizadas reforçam que a acupuntura apresenta benefícios e auxilia no tratamento de doenças, como na terapêutica da asma leve e moderada, e na sintomatologia de alguns quadros, como na ação antiemética durante a quimioterapia antineoplásica, aliada a poucos efeitos colaterais e poucas contraindicações da acupuntura na maioria dos casos. Assim, esse método deve ser mais valorizado e que estudos de maiores proporções possam aumentar a popularidade e confiabilidade desta técnica. **Conclusão:** A acupuntura mostra-se efetiva como método terapêutico complementar, ocasionando melhoras em sintomatologias de doenças de difícil controle e condução, com poucos efeitos colaterais e adversos relacionados a esta técnica.

ABSTRACT

[1] Discente do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.viniciusnunzio@hotmail.com;
[2] Docente do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Background: Acupuncture is an ancient technique that participates in Traditional Chinese Medicine, with functions of treating and preventing diseases for more than two millennia. Several current studies show that this technique has an action on the central nervous system, activating specific areas that act in the control and regulation of various symptoms. In addition, it can also act locally or diffusely throughout the human body. **Aims:** This research aims, through a detailed narrative review, to expose a little more about this technique that is still little explored in Western medicine, explaining advantages and prognoses related to acupuncture in some pathologies. **Methods:** This is a literature review, conducted between June and October 2020, seeking evidence in databases with SciELO, BVS and PUBMED, using keywords such as acupuncture, symptoms and treatment, through the analysis of studies published in Portuguese and English. **Results:** Several of the sources used reinforce that acupuncture has benefits and helps in the treatment of diseases, such as mild and moderate asthma therapy, and in the symptoms of some conditions, such as antiemetic action during the antineoplasic chemotherapy, combined with few side effects and few contraindications of acupuncture in most cases. Thus, this method should be more valued and that studies of greater proportions can increase the popularity and reliability of this technique. **Conclusion:** Acupuncture is effective as a complementary therapeutic method, causing improvements in symptoms of diseases that are difficult to control and manage, with few side and adverse effects related to this technique.

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços das técnicas anestésicas e do uso de fármacos na medicina contemporânea, muitas doenças não possuem cura definitiva e geram sintomas por toda a vida, ou ainda geram sintomas relacionados ao tratamento individualizado definido para o quadro clínico do paciente. Assim sendo, novas áreas de atuação na medicina foram sendo exploradas, e o contexto de medicina não convencional foi se tornando cada vez mais presente no convívio médico. [1,2,3]

Podemos dizer que a medicina não convencional, ou também conhecida como medicina alternativa, enaltece não só o quadro clínico do paciente, mas também leva em consideração o contexto social e ambiental em que este vive, mudando a situação de um microcontexto para um macrocontexto. Isso explica o porquê, não só no Brasil, mas mundialmente, os indivíduos têm procurando métodos da medicina alternativa para o seu dia a dia. [2,4]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Ao se refletir sobre a conexão entre a medicina tradicional e não convencional, devemos valorizar as diferenças culturais e históricas que nos são apresentadas com o avanço da tecnologia e acesso a informação. Assim, podemos afirmar que tanto o contexto de saúde quanto o contexto de doença não são elementos isolados, mas sim complexos com infindas conexões. (1,3)

Refletindo sobre essa união entre tradicional e não convencional, chegamos ao conceito de holismo, que é indispensável no estudo e prática da acupuntura, sendo este conceito um moderador ao médico para aprender e entender seu paciente como um todo. Na visão holística da saúde, somamos à dimensão apenas biológica do paciente a dimensões energéticas e materiais, desenvolvendo os três pilares da transdiciplinaridade, também fundamental para o entendimento do método da acupuntura médica. (2,5)

A acupuntura é dita um método terapêutico Oriental de estimulação nervosa periférica. Sua neurofisiologia atual fundamenta-se na capacidade da acupuntura médica em gerar mudanças orgânicas e funcionais no organismo humano, podendo ser estas mudanças do tipo sensoriais, motoras ou imunológicas, com resultados terapêuticos ou simplesmente neuromodulação. Somando-se as funções terapêuticas ou moduladoras, o baixo custo que envolve toda a técnica, indo do material até a especialização do profissional, trouxe maior interesse dos estudiosos em saúde, e os estudos clínicos controlados vem aumentando de número cada vez mais, o que é de extrema necessidade para a sustentação científica desse método tradicional da medicina oriental. (1,2,6)

Para a Medicina Chinesa, a acupuntura baseia-se na teoria dos Cinco Movimentos, criada por volta de 1000 a 770 a.C , que explica a relação entre a madeira, o fogo, a terra, o metal e a água, existindo uma interdependência entre esses elementos gerando constante movimento e mudança. A aplicação dessa teoria na Medicina Chinesa consiste em classificar os fenômenos naturais dos tecidos e órgãos humanos e as emoções humanas, interpretando a relação da entre a fisiologia humana e as patologias humanas com a lei do estímulo recíproco, do exagero, da interação e da neutralização dos Cinco Movimentos, havendo então uma dependência do homem ao ambiente natural e uma correspondência entre o homem e a natureza. (7)

Na Medicina Chinesa, os *Zang Fu* são um Sistema de Órgãos e Vísceras, em que as vísceras do corpo humano estariam ligadas através de um fluxo harmônico de

energia, mediados pela energia (*Qi)* e o sangue *(Xue)*. Além disso, os *Zang Fu* possuem uma ligação com a pele e o meio externo através dos pontos de acupuntura. Assim sendo, o desequilíbrio dos Cinco Movimentos leva a alterações no fluxo de energia dos *Zang Fu,* sendo essa a causa das doenças no organismo humano. [2]

Um acuponto ou ponto de acupuntura é definido como um ponto na pele do ser humano, de sensibilidade espontânea ao estímulo e à resistência elétrica reduzida, de pequeno tamanho (0,1 a 0,5 centímetros), que possui alta conduvidade elétrica, sendo principalmente localizados próximos às articulações e bainhas tendíneas, nervos ou vasos. Tais pontos podem ser estimulados através de agulhas, ou através de estimulações por eletrodos como o método TENS (estimulação elétrica transcutânea) ou método PENS (estimulação elétrica percutânea). Quando um acuponto é puncionado ou estimulado, ocorre a sensação de parestesia elétrica ou calor, e estimula áreas específicas em diversos locais do sistema nervoso central. Existem ainda, outros métodos, como a acupressão, sendo essa a pressão sobre a superfície do corpo como sendo uma massagem, a moxabustão, sendo essa o aquecimento do ponto de acupuntura com a queima de hastes da planta *Artemisia vulgari,* e ainda o método de Laser, em que é a amplificação de luz estimulada pela emissão de radiação. Outro método é a aquapuntura, que consiste em administração de fármacos ou produtos medicinais nos acupontos. [8]

OBJETIVOS

Objetivo primário

Apresentar a acupuntura, citando sua função na Medicina Tradicional Chinesa e na medicina contemporânea, explicitando vantagens e prognósticos em três principais ações da acupuntura: ação analgésica, ação antiemética e terapêutica na asma leve e moderada.

Objetivo secundário

Abordar a acupuntura como sendo importante método terapêutico e modulador somado a métodos tradicionais.

MÉTODOS

Foi pesquisado na plataforma SciELO os descritores “acupuntura” e “tratamento”, sendo encontrado 166 artigos. Destes, foram escolhidos 6, com base no tema dos artigos, na leitura e análise do conteúdo. Também, foram utilizados descritores

como “acupuntura”, “sintomas” e “tratamento” em outros bancos de dados como PubMed e Cochrane, em que foram encontrados muitos artigos, sendo selecionados 8 artigos e um livro através da leitura e análise do conteúdo de 15 artigos. Os critérios de inclusão foram o grau de evidência dos estudos, e, além disso, foram selecionadas as publicações que estavam melhores descritas, focadas no campo da medicina, e se atendiam o tema desejado para o desfecho dos objetivos deste trabalho. Como filtro, foram selecionados artigos apenas nos idiomas português e inglês.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ação analgésica da acupuntura se dá por ativação de vias opióides e não opióides. A estimulação promovida por essa técnica ativa o sistema modulador da dor por hiperestimulaçao das terminações nervosas de fibras mielínicas A-γ, responsáveis pela condução de estímulos aos centros medulares, encefálicos e eixo hipotálamo-hipofisário. Na medula espinhal, a modulação dos estímulos nociceptivos se dá por inibição pré-sináptica, devido à liberação de encefalinas e dinorfinas. No mesencéfalo, as encefalinas e a ativação do sistema nervoso central de modulação da dor resultam na liberação de serotonina e norepinefrina nos sistemas descendentes. Além disso, estimula o sistema hipotálamo-hipofisário a liberar endorfinas beta na circulação sanguínea e circulação liquórica. [8]

Um estudo feito em um centro de medicina integrativa na Universidade da Califórnia conduziu um ensaio clínico randomizado e controlado avaliando o efeito da acupuntura e massagem adicionado ao tratamento usual, em pacientes oncológicos em pós-operatório. Foram analisados 138 pacientes, e esses foram divididos em dois grupos aleatoriamente, sendo um grupo recebendo acupuntura e massagem nos dias 1 e 2 pós-operatórios, além dos cuidados gerais (n=93), e outro grupo recebendo apenas os cuidados gerais (n=45). Os sintomas avaliados nesse estudo foram dor, náuseas e vómitos, sendo feito quatro avaliações nestes dias. Para a avaliação da dor, foi criada uma escala numérica de avaliação da dor, que ia de 1 a 10. [9]

Apesar do grupo de indivíduos ser pequeno nesse estudo, esse teve como resultado uma diminuição da dor de 1,4 pontos em uma escala de dor de 0 – 10 ($p = 0,038$), em comparação a diminuição de 0,6 ($p = 0,038$) na mesma escala no grupo controle, o que para os pacientes do grupo de tratamento foi uma expressiva diminuição. Além disso, também foi identificada diminuição na sintomatologia de náuseas e vómitos, e uma diminuição do humor depressivo também avaliado por uma escala numérica.

Ainda, tal ensaio clínico ressaltou a necessidade de estudos com amostras maiores e mais longas. [9]

Um dos artigos analisados identificou 101 estudos sobre medicina alternativa e complementar em caso de dor em pacientes oncológicos, escolhendo 18 estudos que eram ensaios clínicos randomizados e de relevância para o tema, com um total de 1.499 participantes nesses estudos. Dos 18 estudos, 3 eram ensaios clínicos utilizando acupuntura no tratamento da dor em pacientes oncológicos. Dos 3 estudos, apenas um era de boa qualidade, envolvendo 90 pacientes, dividindo-os em dois grupos iguais em número, um grupo de tratamento e um grupo placebo, utilizando os acupontos do pavilhão auricular e outros pontos de placebo, sendo avaliados por um período de dois meses. Este estudo relatou uma marcante redução na dor ($p< 0,001$) dos pacientes do grupo de tratamento expostos à acupuntura no ponto auricular, evidenciado pelo declínio no sinal elétrico médio detectado nos pontos do ouvido. [10]

Um estudo nacional, feito na cidade de Alfenas, localizada no estado de Minas Gerais, conduzida por profissionais da Universidade Federal de Alfenas e da Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), realizou um ensaio clínico randomizado, em pacientes oncológicos recebendo quimioterapia, com queixa de dor maior ou igual a 4 pontos na Escala Numérica de Dor, ou seja, uma dor considerada de média intensidade. Foram selecionados aproximadamente 1.070 indivíduos em tratamento oncológico no UNACON, no período de Dezembro de 2015 a Fevereiro de 2016. Porém, apenas 70 indivíduos foram classificados como elegíveis para participar do estudo, e destes apenas 31 atenderam aos critérios de inclusão. Esses 31 participantes foram divididos em dois grupos, pelo processo de randomização, resultando em 16 no grupo Experimental e 15 no grupo Placebo na amostra inicial. Houve perdas durante o processo do estudo, sendo apenas 11 indivíduos analisados no grupo Experimental e 12 no grupo Placebo. [11]

Tal estudo utilizou a acupuntura auricular no grupo Experimental. Foram realizadas nove reuniões, com oito sessões de acupuntura auricular com todos os participantes, com uma sessão por semana, e um intervalo de sete dias durante uma sessão de acupuntura e outra sessão. Sete dias após a última sessão, os indivíduos foram avaliados. Ao final das sessões de aplicação da acupuntura auricular, obteve-se um resultado estatisticamente expressivo na diferença entre os dois grupos analisados ($p<0,001$). Tal resultado foi demonstrado pela diminuição da intensidade da dor dos

indivíduos que receberam a acupuntura auricular verdadeira do grupo Experimental, que ao final das avaliações, esse grupo teve como resultado a diminuição da intensidade da dor de média para leve (2.09 ± 1.44), pela Escala Numérica da Dor. O grupo Placebo, que recebeu a falsa acupuntura, manteve-se com a intensidade média da dor (6.33 ± 2.14) na Escala Numérica da Dor. Além disso, outra vantagem do grupo Experimental sobre o grupo Placebo após a aplicação da acupuntura auricular foi a diminuição significativa de doses diárias de analgésicos (p=0,010) e número diário de analgésicos usados (p=0,019). Todos esses resultados foram confirmados pelo poder estatístico e tamanho do efeito do estudo, chegando à conclusão que a técnica é segura, eficaz, de baixo custo, de risco mínimo para os participantes e nenhum efeito colateral. (11)

Outra ação da acupuntura exaltada nesse trabalho é a ação antiemética, que possui o mecanismo não exatamente elucidado, mas sabe-se que a estimulação e ativação de acupontos, como o acuponto PC6, atuariam de forma análoga ao mecanismo de controle da dor da acupuntura, agindo tanto em nível medular quanto no sistema nervoso simpático, que por sua vez, através da liberação na circulação sistêmica de opióides endógenos, resultaria em um controle no trato gastroinstestinal e sobre o tronco encefálico. Cerca de 70% a 80% dos pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico sofrem de efeitos colaterais como náuseas e vómitos, o que diminui a qualidade de vida desses pacientes. (12)

O Acuponto mais utilizado na acupuntura para a diminuição da sintomatologia de náuseas e vômitos é o acuponto PC6 (*Neiguan*), localizado sobre o nervo mediano, que é um dos cinco principais nervos proveniente do plexo braquial, entre os tendões dos músculos palmar longo e flexor radial do carpo no antebraço, a um sexto de distância entre a prega distal do punho e a prega cubital. Um dos tipos de acupuntura estudado para a redução da sintomatologia de náuseas e vómitos é a TENS, que é definida como uma estimulação elétrica na pele feita com eletrodos, sobre os acupontos, com a finalidade de produzir excitação de nervos periféricos e estimulação de áreas do sistema nervoso central, com liberação de neurotransmissores, para se atingir algum fim terapêutico. (12)

Um estudo realizado no ambulatório de quimioterapia do Centro de Referência Saúde da Mulher (CRSM), localizado no município de São Paulo, no período de Julho de 2009 a Março de 2010, selecionou 75 mulheres, todas em tratamento quimioterápico no CRSM, sendo 35 mulheres do grupo controle e 40 no grupo experimental. Os

indivíduos foram selecionados de forma aleatória, e divididos em grupo experimental que receberam a TENS de baixa frequência no acuponto PC6, e grupo controle sem aplicação da TENS. No grupo experimental, foi aplicado a TENS antes da infusão das drogas quimioterápicas por 30 minutos, sendo as pacientes submetidas a apenas uma aplicação da TENS em cada ciclo de quimioterapia e em pelo menos dois ciclos consecutivos. Os esquemas de quimioterapia mais utilizados foram cisplatina/gentabicina e cisplatina/doxorrubicina no grupo experimental e cisplatina/gentabicina ou carboplatina/taxol no grupo controle. Após a análise dos resultados obtidos, observou-se que entre os indivíduos expostos a aplicação da TENS, houve uma redução significativa na intensidade da náusea ($p<0,05$), avaliados pela Escala Visual Analógica de náuseas, quando se comparou com a mesma escala nas 24 horas dos ciclos anteriores às 24 horas após a aplicação. Entre os indivíduos do grupo controle, essa diminuição não ocorreu. Ainda, os resultados demonstraram que houve uma redução expressiva na intensidade da náusea e vómitos ao se comparar a primeira e a segunda aplicação da TENS ($p = 0,0079$). É importante ressaltar que ambos os grupos receberam também antieméticos padronizados para o controle de náuseas e vómitos. [12]

Um estudo avaliou 59 análises envolvendo 7.667 participantes. Em 9 ensaios envolvendo 687 indivíduos, foi realizada uma comparação entre apenas medicação antiemética e a combinação de medicações antieméticas com a estimulação do acuponto PC6 para pacientes em situação de pós-operatório. Nestes 9 ensaios, foi obtido como resultado que a combinação entre medicações antieméticas e a estimulação do acuponto PC6 reduziu a incidência de vómitos (RR 0,56, IC de 95% de 0,35 a 0,91) e reduziu a necessidade de antieméticos de resgate comparado ao grupo que apenas utilizou antieméticos (RR 0,61, IC 95% 0,44 a 0,86). Os estudos foram classificados como baixa evidência pela heterogeneidade dos estudos e ressaltou a necessidade de estudos mais homogêneos. [13]

Além da análise de diminuição de náuseas e vómitos, foi analisado em 14 ensaios que os efeitos colaterais associados a estimulação do ponto de acupuntura PC6 foram inexpressíveis, transitórios e autolimitantes. Os principais efeitos colaterais foram irritação da pele, vermelhidão e dor. [13]

Em outros 25 ensaios clínicos desse estudo, a estimulação do acuponto PC6 comparado a tratamentos simulados, a acupuntura diminuiu significativamente a

incidência de náuseas (RR 0,68, IC 95% 0,6 a 0,7) e vómitos (RR 0,6, IC 95% 0,5 a 0,7), além da necessidade de antieméticos de resgate (RR 0,6, IC 95% 0,5 a 0,7). (13)

Outro estudo relatou diferenças significativas a favor da acupressão do ponto P6 durante o acompanhamento de 10 dias de indivíduos (p<0,001), com redução na intensidade da náusea (p<0,04). Já no primeiro dia de acompanhamento, foi observado que os indivíduos submetidos a acupressão do acuponto P6 relataram uma redução de aproximadamente 3,2 pontos na escala Índice de Náusea e Vómito (INVR) de 12 pontos totais. Nos dias subsequentes, continuou-se a redução, mantendo-se 2,5 pontos a menos na escala INVR. Porém, tal estudo não reportou muitas informações como total de indivíduos analisados, quantidade de antieméticos utilizados durante o acompanhamento, tornando sua confiabilidade questionável. (14)

Um estudo realizado no Reino Unido, reunindo 54 pacientes em dois grandes centros especializados em tratamento oncológico. Ainda, os pacientes analisados eram recentemente diagnosticados com câncer e iriam realizar a primeira sessão de quimioterapia. Dos 54 indivíduos recrutados e randomizados, apenas 36 completaram o estudo. Esses foram divididos em 19 do grupo controle e 17 do grupo experimental. O grupo controle utilizaram apenas medicações antieméticas e o grupo experimental, utilizaram pulseiras de acupressão sobre o acuponto P6, por 5 dias consecutivos, pressionando o botão de acupressão por 2-3 minutos a cada 2 horas, e registrassem a experiência em um registro diário. Foi criada uma escala que variava de 0 a 4 pontos, e quando maior a pontuação, maior a sintomatologia de náuseas e vômitos. Foi obtido como resultado uma diminuição significativa da náusea no grupo experimental em comparação com o grupo controle (P<0,001) entre os cinco dias de avaliação.

Também foi observado redução dos vômitos (p = 0,06). Ainda, esse estudo frisou que tal método de acupressão é seguro, com nenhum efeito colateral e excelente opção complementar na gestão de náuseas e vômitos relacionados a quimioterapia, mas também relatou a necessidade de estudos com maior escala e mais tempo de acompanhamento. (15)

O presente trabalho ainda tem como finalidade apresentar a acupuntura como método terapêutico adicional para a asma intermitente leve e moderada. Apesar das poucas evidências de sucesso terapêutico da acupuntura no tratamento da asma, é um método já explorado há algum tempo, tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos e na Europa. (7)

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A asma é designada como a obstrução ao fluxo aéreo por hiperresponsividade e inflamação crônica das vias aéreas. Como tratamento atual, o foco é o controle das crises de asma e a prevenção dessas crises, que pode ser feita através da menor exposição aos agentes causadores de crises, como higiene adequada do ambiente físico para diminuição da poeira e outros alérgenos, atividade física adequada, psicoterapia, entre outros. Além disso, as medicações têm como finalidade diminuir a hiperresponsividade das vias aéreas e a inflamação das vias aéreas, diminuindo as crises asmáticas. [7,16]

Para a Medicina Tradicional Chinesa, a asma pode ser originada de um distúrbio no Pulmão ou no Baço, e alguns dos principais fatores causadores seriam ingestão excessiva de alimentos quentes e gordurosos, tabagismo e estresse emocional, uma vez que podem gerar o Calor Obstruindo o Pulmão (*Fei*). Ainda, a condição básica para que haja o desenvolvimento da asma é uma Deficiência do *Qi* do Baço *(Pi)* conduzindo a formação do Fleuma (*Tan in* - muco mais espesso do que o normal), que do ponto de vista dos Oito Princípios, esta é uma condição de Excesso-Calor-Interior. Assim, como método terapêutico Oriental, a acupuntura estimulando pontos como o Chize-P5 (acuponto radial aos tendões do bíceps na prega do cotovelo) e outros acupontos, elimina o Calor e a Fleuma *(Tan in)* do Pulmão, restaurando o equilíbrio natural. [7]

Considerando o alto custo do tratamento medicamentoso prolongado, com alta taxa de desistência ao tratamento e aos seus possíveis efeitos colateral por uso prolongado de corticoides inalatórios, a acupuntura vem se apresentando como uma importante alternativa para a abordagem de pacientes asmáticos, uma vez que a acupuntura desenvolve poucos e raros efeitos colaterais. Por isso, houve uma expansão de 429% dos atendimentos de acupuntura no Sistema Único de Saúde, utilizando a acupuntura como tratamento complementar a diversas doenças, incluindo a asma, entre os anos de 2007 e 2012. [16]

Nos últimos 20 anos, os estudos clínicos sugerem que a neurofisiologia atual da acupuntura embasa-se em regular a atividade inflamatória do paciente asmático, reduzindo o número de eosinófilos periféricos, diminuindo a infiltração de células inflamatórias na mucosa brônquica e promovendo apoptose dos eosinófilos no pulmão. Alguns estudos confirmam os resultados favoráveis com melhora nos sintomas e nas crises de asma. No entanto, ainda existem poucos estudos de grandes escalas e com resultados relevantes, não existindo evidências convincentes para adicionar a

acupuntura ao tratamento atual da asma. [16]

Os principais motivos da maior procura do método de acupuntura e outros métodos da medicina alternativa são, em grande maioria, os efeitos colaterais dos tratamentos protocolados para as doenças. No Brasil, o Sistema Único de Saúde incorporou aos seus serviços as Práticas Integrativas e Complementares (PICS), porém muitos artigos e trabalhos atuais, tanto nacionais como internacionais, além da mídia nacional, pouco se valoriza esses tipos de terapêuticas e fazem afirmações excessivamente negativas, pois comparam técnicas clássicas e básicas como a acupuntura a técnicas altamente tecnológicas e atuais, atribuindo as técnicas alternativas como “efeitos placebo”. [4,15]

Deve-se compreender que as Práticas Integrativas e Complementares (PICS) como a acupuntura não se contrapõem as técnicas modernas e tecnológicas, e sim, complementam de forma a integralizar o indivíduo como um todo. [4,15]

Aparentemente, as Práticas Integrativas e Complementares estão dispersas no Sistema Único de Saúde e não são oferecidas por diversos fatores, principalmente pela falta de estímulo aos profissionais para se profissionalizarem nessas alternativas terapêuticas e pela falta de pesquisas com foco nas relações entre as medicinas alternativas como a acupuntura e a desmedicalização. [4,15]

CONCLUSÕES

Podemos concluir que a acupuntura como método terapêutico complementar, através dos estudos apresentados nesse trabalho, apresenta evidências que é um método que gera melhora em sintomatologias de doenças de difícil controle e condução, além de ser uma opção acessível a grande parte da população por seu baixo custo, que hoje em dia já é também disponível pelo Sistema Único de Saúde.

Somado a essas qualidades, também exaltamos os poucos efeitos colaterais e adversos relacionados a essa técnica. Assim, podemos minimizar a medicalização excessiva e que pode ser danoso e prejudicial à saúde.

Não podemos descartar que alguns estudos das referências não foram citados, pois não obtiveram resultados significativos pela falta de evidência e falta de homogeneidade dos estudos, e apesar de ser um método já utilizado, ainda existem poucas evidências e poucos estudos expressivos.

É nítida a necessidade de maior exposição do tema, uma vez que assim, esse tema será mais discutido e poderão aparecer mais estudos de maior nível de evidência

e de maiores escalas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Acupuncture: Review and analysis of reports on controlled clinical trials. June 1, 2002.
2. Iorio R de Cassia. Acupuntura no exercício da medicina: o médico e seus espaços de prática [tese]. São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 2007 [citado 2020-11-23]. doi: 10.11606/T.6.2007.tde-21082008-095112.
3. Hoffman C. (2007). Benefits of complementary therapies. Breast Cancer Research 2007, 9(S2).
4. Tesser CD, Dallegrave D. Práticas integrativas e complementares e medicalização social: indefinições riscos e potências na atenção primária à saúde. Cadernos de Saúde Pública 2020, 36(9):e00231519, 04 Set 2020.
5. Linde K, Vickers A, Hondras M ter Riet, G Thormahlen, J Berman, B Melchart, D. Systematic reviews of complementary therapies – an annotated bibliography. Part 1: Acupuncture. The official journal of the international society for complementary medicine research (ISCMR), 2001.
6. Silva, E D C da, Tesser, CD (2013). Experiência de pacientes com acupuntura no Sistema Único de Saúde em diferentes ambientes de cuidado e (des)medicalização social. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 29(11):2186-2196, nov, 2013.
7. Fevereiro, HA. A acupuntura no tratamento da asma. 2012. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) – Pós-Graduação em Acupuntura, Escola Brasileira de Medicina Chinesa – EMBRAMEC, São Paulo, 2012.
8. Taffarel MO, Freitas, PMC. (2009). Acupuntura e analgesia: aplicações clínicas e principais acupontos. Ciência Rural. 39(9). 2665-2672.
9. Mehling WE, Jacobs B, Acree M, Wilson L, Bostrom A, West J, Acquah J, Burns B, Chapman J, Hecht FM. Symptom management with massage and acupuncture in postoperative cancer patients: a randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2007 Mar; 33(3):258-66. Doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.09.016. PMID:17349495.
10. Bardia A, Barton DL, Propok, LJ, Bauer, BA, Moynihan, TJ. (2006). Efficacy of Complementary and Alternative Medicine Therapies in Relieving Cancer Pain: A Systematic Review. Journal of Clinical Oncology. 24(34). 5457-5464.
11. Ruela LO, Iunes DH, Nogueira DA, Stefanello J, Gradim CVC. Effectiveness of auricular acupuncture in the treatment of cancer pain: randomized clinical trial. Rev. esc. enferm. USP [Internet]. 2018. 52: e03402. Epub Dec 13,2018. Doi: http://dx.doi.org/10.1590/s1980-220x2017040503402.
12. Tonezzer T, Tagliaferro J, Cocco M Marx A. Uso da estimulação elétrica nervosa transcutânea aplicado ao ponto de acupuntura PC6 para a redução dos sintomas de náusea e vômitos associados a quimioterapia antineoplásica. Revista Brasileira de Cancerologia 2012; 58(1):7-14.
13. Lee A, Chan SK, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 2; 2015(11):CD003281.

14. Klein J, Griffiths, P. (2004). Acupressure for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. British Journal of Community Nursing. 9(9). 383-388.
15. Molassiotis A, Helin AM, Dabbour R, Hummerston S. The effects of P6 acupressure in the prophylaxis of the chemotherapy-related nausea and vomiting in breast cancer patients. Complement Ther Med. 2007 Mar; 15(1):3-12. Epub 2006 Sep 27.
16. Pai, HJ. Efeitos da acupuntura sobre os pacientes com asma leve e moderada persistentes: um estudo randomizado controlado e cruzado. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Patologia. São Paulo, 2013.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

EPISIOTOMIA SELETIVA E INDICAÇÕES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SELECTIVE EPISIOTOMY AND INDICATIONS: A LITERATURE REVIEW

Clara M. P. Moura[1]; Ana Paula V. S. Esteves[2]

Descritores: Episiotomia, Indicação Terapêutica, Períneo, Benefício
Keywords: Episiotomy, Therapeutic Indication, Perineum, Benefit

RESUMO

Introdução: Episiotomia é uma incisão cirúrgica no períneo realizada para ampliar a abertura da vagina. É uma intervenção cirúrgica muito prevalente na sala de parto. No entanto, evidências indicam ineficiência, além de apontar exacerbação de complicações como consequência. **Objetivo:** Revisar a literatura científica sobre o tema, buscando o estado da arte no que diz respeito à indicação, riscos e benefícios da realização de episiotomias. **Métodos:** Foram incluídos nessa revisão, estudos publicados nos últimos 15 anos, utilizando a plataforma indexadora Medline e Cochrane, selecionando filtros como: Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados (ECCR), Metanálises e Revisões Sistemáticas. As seguintes palavras-chave foram empregadas: Episiotomia, Indicação Terapêutica, Períneo. Após aplicados critérios de inclusão e exclusão, quinze estudosforam escolhidos. **Resultados:** As indicações prevalentes para realização de episiotomia são: intervenção instrumental, segundo estágio ativo do parto prolongado, distócia do ombro, laceração grave iminente, sofrimento fetal e decisão profissional do médico. Quatro estudos obtiveram taxa de realização de episiotomia maiores que 10%, apenas um estudo obteve taxa de 1,7% de realização do procedimento. **Discussão:** Os efeitos adversos da episiotomia incluem: extensão do corte até esfíncter anal ou reto, resultados anatômicos insatisfatórios, cicatriz, assimetria ou estreitamento excessivo do introito, prolapso vaginal, fístula reto-vaginal, aumento da perda de sangue e hematoma, dor, edema na região, infecção, deiscência e disfunção sexual. **Conclusões:** O uso seletivo de episiotomias é apoiado, mas é necessários mais estudos para construção de indicações concretas para sua realização, visto que muitos ainda utilizam critérios dependentes de condutas pessoais.

ABSTRACT

[1] Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Introduction: Episiotomy is a surgical incision in the perineum made to enlarge the opening of the vagina. It is a very prevalent surgical intervention in the delivery room. However, evidence indicates inefficiency, in addition to pointing to exacerbation of complications consequently. **Objective:** To review the scientific literature on the topic, seeking the state of the art about the indication, risks and benefits of performing episiotomies. **Methods:** This review included studies published in the last 15 years, using the Medline and Cochrane indexing platform, selecting filters such as: Controlled and Randomized Clinical Trials (ECCR), Meta-analyzes and Systematic Reviews. The following keywords were used: Episiotomy, Therapeutic Indication, Perineum. After applying inclusion and exclusion criteria, fifteen studies were chosen. **Results:** The prevalent indications for episiotomy are instrumental intervention, second active stage of prolonged delivery, shoulder dystocia, imminent severe laceration, fetal distress and the physician's professional decision. Four studies had an episiotomy performance rate greater than 10%, only one study obtained a 1.7% performance rate for the procedure. **Discussion:** The adverse effects of episiotomy include extension of the cut to anal or rectal sphincter, unsatisfactory anatomical results, scar, asymmetry or excessive narrowing of the introitus, vaginal prolapse, rectovaginal fistula, increased blood loss and hematoma, pain, edema in the region, infection, dehiscence and sexual dysfunction. **Conclusions:** The selective use of episiotomies is supported, but further studies are needed to construct concrete indications for its performance, since many still use criteria dependent on personal conduct.

INTRODUÇÃO

Episiotomia é uma incisão cirúrgica no períneo feita durante o segundo estágio do parto vaginal para ampliar a abertura da vagina. É uma das intervenções cirúrgicas mais prevalentes na sala de parto, variando em frequência de 5% em países como Dinamarca, mas podendo chegar a 90% em alguns países da Asia.[1,2] Alguns benefícios que são presumidos na realização desse procedimento são: evitar laceração perineal avançada (terceiro e quarto grau), diminuição de lesão de órgãos pélvicos no pós-parto e no trabalho de parto, em casos de sofrimento fetal, dentre outros. No entanto, evidências indicam fortemente a ineficiência da episiotomia, além de indicar o potencial de exacerbação do número de mortalidade materna por complicações de sangramento pós-parto.[2]

Apesar de evidências sugerirem o uso seletivo da episiotomia[1,2,] e, embora o uso

rotineiro do procedimento seja contraindicado, as indicações reais para episiotomia na prática obstétrica moderna ainda precisam ser esclarecidas, visto não se tratar de um procedimento isento de complicações a curto prazo e longo prazo como: infecção e deiscência de ferida, formação de hematoma, dor perineal, laceração estendida do esfíncter anal e retal, dispareunia, disfunção anorretal e sexual. [3,4,5,6] Além disso, segundo o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG*) não há situação específica em que a episiotomia seja essencial, e a decisão de realizar uma episiotomia deve ser baseada em considerações clínicas*. O recomendado seria uma taxa de realizações de episiotomiasmenor ou próximo de 10%, sendo essa uma meta a ser alcançada.[2]

Dessa forma, algumas das indicações seletivas que são sugeridas na rotina clínica, quanto às necessidades para episiotomias incluem parto prematuro, apresentação pélvica, macrossomia fetal, distócia do ombro, parto instrumental (fórceps ou extração a vácuo), frequência cardíaca fetal não tranquilizadora, períneo rígido ou lacerações perineais iminentes.[2] No entanto, é questionado se essas situações realmente representam indicações para episiotomia e, claramente, essa questão merece mais investigação em ensaios clínicos randomizados. Embora seja óbvio que a episiotomia de rotina deva ser evitada, não há evidências cientificas sólidas que corroborem qualquer indicação concreta, sendo muitas vezes, essa prática reproduzida mecanicamente sem fundamentação de qualidade. [3,4] Além disso, como qualquer procedimento cirúrgico, complicações após episiotomias podem ocorrer, devendo ser evitadas e indicadas com mais certeza da necessidade de realização.[4]

OBJETIVO

Encontrar o estado da arte no que diz respeito à indicação, riscos e benefícios da realização de episiotomias.

MÉTODOS

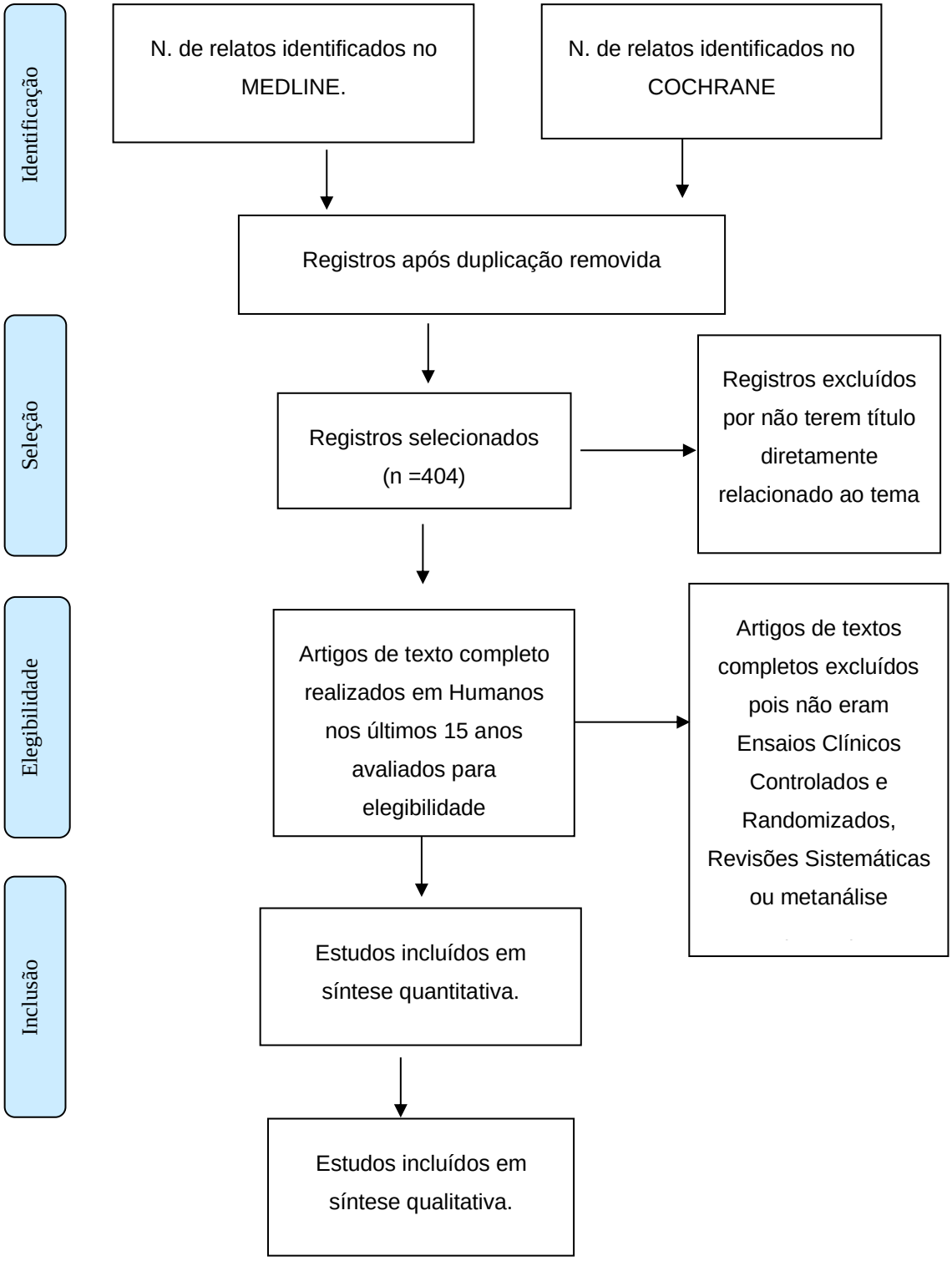
Para realização dessa revisão de literatura foi feita uma consulta ao Descritor em Ciências da Saúde (DeCS) e ao Medical Subject Headings (MeSH) para achar as palavras chave utilizadas nessa revisão e auxiliar na construção da seguinte frase de pesquisa: (Episiotomies OR Episiotomy OR “perineal trauma”) AND (Risks OR benefits OR Indications OR indication), que posteriormente foi empregada nas bases de dados indexadoras Pubmed e Cochrane.

No Pubmed foram encontrados 1622 artigos e após busca de artigos que

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

continham em seus títulos os termos da frase de pesquisa os resultados obtidos foram reduzidos para 404. Após seleção do filtro “humans” foram excluídos 46 estudos e após seleção dos filtros “Randomized Controlled Trial”, “Meta-Analysis” e “Systematic Review” restaram 62 artigos e para abordagem mais atual do tema foram selecionados estudos que foram publicados a partir de 2005.

Figura 01: Fluxograma do processo de seleção dos artigos revisão.



Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

RESULTADOS

Foram analisados cinco Ensaios Clínicos Controlados que descreveram complicações decorrentes de episiotomias. Nesses estudos foi obtida amostra de 4.778 mulheres, que foram divididas entre grupos que deveriam submeter a paciente a um protocolo de realização de episiotomia como procedimento de rotina ou que seguiriam o protocolo hospitalar que aplicava critérios seletivos para o procedimento e o outro grupo era constituído de mulheres que não deveriam ser submetidas à episiotomia ou que deveriam evitar ao máximo a realização desse procedimento e mesmo fazendo parte desse último grupo, quatro estudos obtiverem taxa de realização de episiotomia maiores que 10%[1,3,4,7]e apenas um estudo obteve taxa de 1,7% do procedimento [2]. Os critérios de indicação que levaram a realização do procedimento nos estudos são descritos na seguinte tabela:

Tabela 01: Critérios de realização de episiotomia

Estudo	Critério de realização de episiotomia
Fritel X, et al. 2007[3]	- Episiotomia restritiva: As políticas e protocolos do hospital recomendavam fortemente contra a episiotomia. Sendo as episiotomias associada a mulheres com parto vaginal submetidas à anestesia peridural (53% episiotomias em comparação com 38% sem epidural, p = 0,01), com intervenção instrumental (71% episiotomia versus 39% para parto espontâneo, p <0,0001), e com segundo estágio ativo empurrando por mais de 20 minutos (78% episiotomias versus 45% por menos de 20 minutos, p <0,0001). -Episiotomia de rotina: era fortemente recomendado para primeiros partos.
Rodriguez A, et al. 2008[7]	-Episiotomia seletivas: apenas nos casos de parto com pinça, doença fetal, distensão do ombro ou quando o médico considerou que uma laceração grave era iminente e só poderia ser evitado realizando uma episiotomia. -Episiotomia de rotina: todos os pacientes no grupo foram submetidas ao procedimento quando a cabeça do feto estavam no introito vaginal.
Amorim MM, et al. 2017[2]	-Sem episiotomia (grupo experimental): os profissionais de saúde foram orientados a basear seu manejo no princípio de que a episiotomia é desnecessária mesmo em situações em que a literatura sugere que possa trazer algum benefício. Portanto, nenhuma episiotomia deveria ser realizada neste grupo, exceto em circunstâncias excepcionais, ou seja, aquelas em que o julgamento clínico consideraria o procedimento absolutamente necessário. -Episiotomia seletiva: (grupo controle), os profissionais de saúde devem realizar a episiotomia de forma seletiva de acordo com o seu julgamento clínico, ou seja, de acordo com a rotina do instituto.
Sagi-Dain L, et al. 2018[4]	- Episiotomia seletiva: (Grupo controle) no qual a decisão de realizar episiotomias baseou-se no atendimento de rotina (por exemplo a critério do médico assistente).

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

	-Sem episiotomia: (Grupo de estudo) no qual não foi realizada episiotomia, desvio do protocolo e desempenho da episiotomia nesse grupo era permitido apenas a critério do médico responsável pela entrega e apenas nos casos debenefício inequívoco para o feto (principalmente em momentos de sofrimento fetal significativo).
Sangkomkamhang U, et al 2020.[1]	-Episiotomia seletivas: apenas entre aqueles com indicação fetal (isto é, distócia do ombro, sofrimento fetal), parto vaginal instrumental ou quando o obstetra considerou que uma episiotomia poderia impedir laceração. -Episiotomia de rotina: Mulheres com dilatação total com a cabeça na altura do períneo.

Fonte: Moura CMP

Além das indicações de episiotomia abordadas nos ECC, as complicações decorrentes delas são descritas nos estudos, podendo ser observadas a seguir:

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Tabela 02: Resultados ECR

Estudo	Característica da amostra	N	Randomização	Medida utilizada para avaliação	Resultado	Conclusão
Fritel X, et al. 2007[3]	Mulheres nulíparas que deram à luz em 1996, no período de 37 a 41 semanas, a feto nascido vivo em apresentação cefálica	774	-320 mulheres para episiotomia restritiva e -307mulheres para episiotomia de rotina.	Surgimento de incontinência urinária, incontinência anal, dor perineal e dor durante a relação sexual sendo analisados por meio de questionário enviado 4 anos após o parto.	No grupo restritivo, 186 (49%) partos incluíram episiotomias mediolaterais e no grupo de rotina 348 (88%). Quatro anos após o primeiro parto, os grupos não diferiram na prevalência de incontinência urinária (82 mulheres no grupo de episiotomia restritiva vs 99 no grupo de episiotomias de rotina), dor perineal (17 mulheres no grupo de episiotomia restritiva vs 23 no grupo de episiotomias de rotina) ou dor durante a relação sexual (54 mulheres no grupo de episiotomia restritiva vs 62 no grupo de episiotomias de rotina) e a prevalência de incontinência anal foi de 10% (29/291) no grupo restritivo e 17% (46/269) no grupo de rotina (p = 0,01).	A política de episiotomia não afetou o risco de incontinência urinária quatro anos após o primeiro parto, também confirma que a episiotomia não está associada a um risco aumentado de dor perineal ou dispareunia. Por outro lado, uma política rotineira de episiotomia quase dobrou o risco de incontinência anal.
Rodriguez A, et al. 2008[7]	Mulheres nulíparas com parto após 28 semanas de gravidez	446	-223 mulheres para episiotomias de rotina -222 mulheres para episiotomias seletiva	O desfecho foi laceração grave (definida comolaceração de terceiro grau quando a extensãoda lesão incluiu o esfíncteranal externototal ou parcial e laceração de quarto grauquando a mucosa retalestava envolvida)	Cinquenta e quatro pacientes (24,3%) no grupo de episiotomia seletiva foram submetidos aoprocedimentocommotivo principal laceração iminente;46 pacientes (85,2%), sofrimento fetal; 4(7,4%), fórceps; 3 pacientes (5,5%), outras razões. Além disso, periuretral, pequenos lábios e lacerações vaginais superficiais foram significativamente mais frequentes no grupo da episiotomia seletiva; 32 (14,3%) pacientes submetidos a episiotomia de rotina, apresentaram lacerações perineais de terceiro ou quarto grau, em comparação com 15 (6,8%) no grupo pacientes submetidos a episiotomia seletiva (risco relativo, 2,12; Intervalo de confiança de 95%, 1,18-3,81). Somente a redução nas lacerações de terceiro grau foi significativa quando analisada separadamente.	A política de realizar episiotomia seletiva da linha média em pacientes nulíparos resulta em redução do risco de lacerações de terceiro grau.
Amorim MM, et al. 2017[2]	Mulheres em trabalho de parto com feto vivo a	241	-115 mulheres designadas para	Taxas de episiotomia; duração do segundo estágio; frequência de lacerações espontâneas (grau da	Não houve diferença entre os dois grupos em relação aos resultados maternos ou perinatais. A taxa de episiotomia foi semelhante (dois casos em cada	Um protocolo de não episiotomia parece ser seguro para mãe e filho e

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

	termo (37 a 41 semanas de gravidez), dilatação de 6 a 8 cm e apresentação cefálica (posição do vértice)		um protocolo de não episiotomia -122 para episiotomia seletiva.	laceração e localização: anterior ou posterior); frequência de trauma perineal (qualquer tipo: episiotomia ou laceração); perda de sangue pós-parto; necessidade de sutura. Os resultados perinatais primários foram 1º e 5º minutos na pontuação Apgar; necessidade de reanimação neonatal e pH do sangue do cordão umbilical.	grupo, cerca de 1,7%), assim como a duração do segundo estágio do trabalho de parto, a frequência de lacerações perineais, trauma perineal grave, necessidade de sutura perineal e perda de sangue no parto	destaca a necessidade de investigar se há, de fato, alguma indicação para esse procedimento.
Sagi-DainL, et al. 2018[4]	Mulheres primeiro parto vaginal, com gestação única de> 34semanas de gestações, apresentação de vértice, sem contraindicações absolutas para parto vaginal.	311	-156 mulheres para tratamento de rotina criteriosa (padrão) -155 casos para protocolo sem episiotomia	Duração da segunda fase de parto. Frequência de hemorragia pós-parto durante a primeira hora após o parto. Pontuações neonatais Apgar de 1 e 5 min. O pH do cordão umbilical. Necessidade de reanimação neonatal desde o nascimento até 1 h após parto. Frequência de internação em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Frequência e grau de ruptura perineal durante o vácuo. Frequência de episiotomia. Características do procedimento de sutura Sintomas pós-parto 2 dias após o parto, incluindoavaliação da dor perineal usando 11 pontos (0–10) deescala numérica, retenção urinária (por> 6 h apósextração de cateter urinário), infecção perineal,hematoma perineal que requer drenagem cirúrgica e sintomas de incontinência urinária/ anal Avaliação por telefone 2 meses após parto sobre sintomas deincontinência urinária / anal, complicações perineais (infecção-deiscência da cicatriz perineal), momento da retomada atividade sexual, dor perineal e avaliação da dispareunia. Avaliação por telefone 1 ano após o parto, usandoquestionários: Prolapso de	Em 1 ano, os grupos não diferiram em termos de características obstétricas basais. Seis rupturas perineais avançadas (3,9%) foram diagnosticadas no grupo de “tratamento padrão” vs. duas no grupo sem episiotomia; 33 episiotomias precisaram de ser realizadas no grupo atribuído a não realização de episiotomias e 41 episiotomias foram realizadas no grupo de “cuidados padrões” Houve maior taxa de lacerações anterioresespontâneas no grupo de partos sem episiotomia: cinco dos16 (31,3%) vs. nenhuma das dez lacerações no grupo controle.	Não houve diferença nas taxas de ruptura perineal avançada entre os grupos; no entanto, a principal limitação do nosso estudo foram inesperadamente altas taxas de episiotomia no grupo não-episiotomias. Assim, a principal conclusão é que o monitoramento e a educação do pesquisador devem ser praticados continuamente durante toda a duração do estudo, enfatizando a importância da adesão ao protocolo

				Órgão Pélvico / UrinárioQuestionário de Função Sexual para Incontinência (PISQ-12)e o Inventário de Socorro do Pélvico-20 (PFDI-20).		
Sangkomkamhang U, et al 2020.[1]	Gestantes em primeira gestação >18 anos, >37 semanas de gestação, apresentação cefálica, parto vaginal.	3006	-1502 episiotomias restritivas -1504 episiotomias de rotina	Laceração perineal grave, definido como terceiro grau (a extensão da lesão incluíaesfíncter anal externo parcial ou totalmente) e quartograu (mucosa retal envolvida). Os resultados secundáriosincluiram laceração da parede vaginal excluindo laceração perinealcervical e resultados maternos e neonatais. Os resultados maternos incluíram um segundo estágio prolongado de trabalho, hemorragia pós-parto, necessidade de sutura, dura-sutura, dor perineal, medicamentos para alívio da dor e complicações da ferida perineal. A dor perineal foi mensuradaem escala analógica visual e classificada como leve (<4), moderado (4-7) ou grave (> 7). 11 Hemorragia pós-partofoi definida como uma perda sanguínea estimada no momento do parto e nas primeiras 24 horas de ≥500 ml. Os desfechos neonatais incluíram asfixia no nascimento, definida comoApgar<7 aos 5 min após nascimento, juntamente com internação em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN).	As taxas de episiotomia foram 29,6 e 87,3% nos grupos restritivo e de episiotomia de rotina, respectivamente, uma diferença de 57,7% (por causa do nascimento rápido, 191 (12,7%) das mulheres designadas ao grupo de episiotomia de rotina não recebeu episiotomia). A episiotomia restritiva resultou em períneos mais intactos em mulheres multíparas (RR 3,09, IC 95% 2,10-4,56). A episiotomia restritiva aumentou o risco de laceração vaginal em mulheres primíparas (RR 1,96, IC 95% 1,62-2,37) e multíparas (RR 2,21, IC 95% 1,77-2,75), mas não levou a mais suturas. A incidência de hemorragia pós-parto, complicações da ferida, asfixia ao nascimento, e a admissão na UTIN foi comparávelentre os dois grupos.	A episiotomia restritiva resulta em períneo mais intacto em mulheres multíparas. Os riscos dos resultados maternos e neonatais foram comparáveis entre as duas práticas. Esses resultados reforçam a certeza da implementação de protocolos que realizam episiotomia de forma restritiva.

DISCUSSÃO

Um relatório que data de 1741 sugeriu a primeira abertura cirúrgica do períneo para prevenir rupturas perineais graves e depois, foi observado em todo o mundo, durante a primeira metade deste século queas taxas de episiotomia aumentaram substancialmente.[8,9] Naquela época, havia também um movimento crescente para as mulheres darem à luz em hospitais e para que os médicos se envolvessem no processo de parto normal sem complicações. Embora a episiotomia tenha se tornado um dos procedimentos cirúrgicos mais comumente realizados no mundo, ela foi introduzida e sua prática disseminada sem fortes evidências científicas de sua eficácia.[2,8,10] Hoje as taxas de episiotomia e lesões obstétricas do esfíncter anal são comumente usadas como indicadores de qualidade dos sistemas de saúde e da atenção à saúde.[6] O procedimento consiste no alargamento cirúrgico do orifício vaginal por uma incisão do períneo durante a última parte do segundo estágio do trabalho de parto. Este procedimento é feito com tesoura ou bisturi e dessa forma, requer reparo por sutura.[8,11]

O trauma perineal relacionado ao parto (BPT) pode ocorrer espontaneamente ou resultar da incisão cirúrgica no períneo. É classificado como de primeiro grau quando envolve apenas a pele perineal; de segundo grau as rupturas que envolvem os músculos perineais e a pele; rupturas de terceiro grau envolvem o complexo do esfíncter anal (classificado como 3a, quando menos de 50% do esfíncter anal externo está lacerado; 3b quando mais de 50% do esfíncter anal externo está rompido; 3c onde o esfíncter anal interno e externo está lacerado); as lacerações de quarto grau envolvem o complexo do esfíncter anal e o epitélio anal.[6,8,12]Os principais fatores de risco para BPT incluem idade materna, paridade, uso de fórceps, peso ao nascer e segundo estágio de trabalho de parto prolongado.[6]

O manejo inadequado do BPT pode levar a complicações graves. As complicações agudas incluem hemorragia e sepse puerperal, que são as principais causas de morte em países de baixa e média renda, enquanto complicações crônicas incluem distúrbios do assoalho pélvico, como incontinência urinária e fecal, dor persistente, dispareunia e prolapso.Além disso, o risco de complicações associadas ao BPT também tende a aumentar em ambientes mais pobres devido ao acesso limitado aos recursos adequados, como materiais de sutura ideais, condições ambientais e domésticas precárias, falta de saneamento e desnutrição.[6]Embora não exista evidências de alto nível, continuam sendo utilizadas algumas indicações obstétricas de praxe para

realização de episiotomias, como: macrossomia presumida, apresentações distócicas, partos instrumentais, gemelaridade, iminência de laceração perineal, sofrimento fetal, prematuridade, frequência cardíaca fetal não tranquilizadora e períneo rígido.[2,8,13]

Entretanto, existem os efeitos benéficos maternos sugeridos da episiotomia, pela prática clínica que compreende seguintes itens: redução na probabilidade de rupturas de terceiro grau, preservação do relaxamento muscular do assoalho pélvico e períneo levando à melhora da função sexual e risco reduzido de incontinência fecal e/ou urinária, quando é realizada uma incisão reta e limpa, além disso, a episiotomia é mais fácil de reparar e cura melhor do que uma laceração. Já para o recém-nascido, é sugerido que o segundo estágio prolongado do trabalho de parto (um segundo estágio do parto com mais de 120 minutos, pode causar asfixia fetal, trauma craniano, hemorragia cerebral e retardo mental e também é sugerido que a episiotomia pode ser necessária para abrir mais espaço se manobras de rotação forem necessárias em caso de distócia de ombro fetal. Dessa forma se explicam algumas das indicações para a realização desse procedimento.[8, 14]

Por outro lado, os efeitos adversos do uso rotineiro de episiotomia incluem: extensão da episiotomia por corte do esfíncter anal ou do reto, ou por extensão inevitável da incisão, resultados anatômicos insatisfatórios, como marcas de pele, assimetria ou estreitamento excessivo do introito, prolapso vaginal, fístula reto-vaginal,aumento da perda de sangue e hematoma, dor e edema na região da episiotomia, infecção e deiscência e disfunção sexual.[8, 15] Além disso, existe evidência científica que corrobora que a prática rotineira de episiotomias não impede a ocorrência de rupturas de terceiro e quarto grau ou a ocorrência de incontinência urinária e anal e ainda revela que essa prática pode representar risco de incontinência anal nos primeiros três meses pós-parto.[13]

Entretanto, existe comprovação, em casos específicos, de um benefício que tende a reduzir o risco de lacerações anais em partos com instrumental a vácuo realizado em primíparas.[15]Ainda consegue-se observar um ensaio clínico que aponta uma pesquisa de satisfação, entre os grupos que são submetidos à episiotomia seletiva e não realização de episiotomia, índices de satisfação pessoal que não mostram diferença significativa entre os grupos, alcançando valores acima de 95%, mas é preciso salientar que em tal ensaio clinico tanto no grupo restritivo e o grupo de não realização de episiotomia o número de procedimentos realizados foram extremamente baixos

permeando 2% em ambos os grupos.[2]

Além disso, pode-se notar insistência na realização das episiotomias mesmo nos grupos que não deveriam realizá-las ou realizá-las de forma seletiva, contrariando o que sedeveria esperar, que esses números se encontrassem, pelo menos, abaixo dos 10% recomendado pela OMS.[2,4] Um estudo, ao perceber essa característica, desenvolveu um questionário buscando investigar, junto aos médicos assistentes, o que levava a essas altas taxas de episiotomias no braço restritivo e foi apontado que essa conduta era baseada na crença de que o períneo fosse incapaz de se distender o suficiente, apresentando tendência de se rasgar no decorrer da descida.[4]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aplicação da medicina baseada em evidências no campo obstétrico nos permite estudar práticas profissionais mecanizadas com o objetivo de reduzir a morbidade materna e infantil, melhorando a conforto da parturiente eas práticas existentes, minimizando a ocorrência de intervenções consideradas como ineficientesou evitáveis. Como resultado, numerosas recomendações sugeriram redução do número de episiotomias realizadas, havendo ainda estudos afirmando que a prática de episiotomia profilática teria pouca ou nenhuma utilidade. Entretanto, para chegar a essa conclusão é necessário maior número de ensaios clínicos que consigam comprovar tal afirmação e que consigam manter seus números de procedimentos realizados dentro do estipulado pela OMS sem causar prejuízo materno ou fetal, provendo melhor qualidade de vida e privando as pacientes das consequências desagradáveis e por vezes iatrogênicas que a episiotomia mal indicada pode trazer a mesma e a sua prole.

Porém, a questão principal a ser respondida sobre o dever de se usar ou não a episiotomia rotineiramente fica ainda com alguns pontos a serem resolvidos. A grande maioria das evidências apoiam o uso restritivo de episiotomia em comparação com o uso rotineiro, procedimento que ainda é frequente, principalmenteem primíparas que experimentam o parto natural em países com essa prática médica difundida. À luz das evidências disponíveis, o uso restritivo de episiotomia é recomendado. No entanto, deve-se levar em consideração que os resultados de longo prazo foram avaliados por estudos com perda de seguimento e estudos que não dispunham de práticas ou medidas alternativas associadas ao parto humanizado e natural que ainda precisam ser estudadas e comprovadas sua eficácia no auxílio da paridade para melhorar, por exemplo, a distensão perineal alcançada sem laceração do mesmo ou a velocidade de

expulsão fetal durante o parto.

Além disso, fica evidente a necessidade de se elaborar um protocolo especificando as reais indicações para a realização da episiotomia, tendo visto a variedade percentual de episiotomia realizadas nos diferentes estudos, fica claro que muitos procedimentos são dependentes da escolha dos médicos assistentes, levando a números que são considerados muito altos e números muito baixos, mesmo dentro dos grupos de mulheres que não deveriam ser submetidas ao procedimento ou submetidas seletivamente. Há critérios que são prevalentes na grande maioria dos estudos como: intervenção instrumental, segundo estágio ativo do parto prolongado, distócia do ombro, laceração grave iminente, sofrimento fetal. Porém, muitos estudos deixam o critério de seletividade nas mãos do médico assistente, apenas recebendo a orientação de que episiotomias deveriam ser evitadas. Logo, torna-se inconclusivo a listagem de indicações para esse procedimento, mas de todas as formas são claras as complicações decorrentes dele, e algumas vezes contraditório os benefícios e os malefícios causados, uma vez que podemos encontrar benefícios e malefícios similares, como sendo a episiotomia fator de prevenção e fator de risco para prolapso de órgãos pélvicos em ambos os tópicos, devendo ser um ato de extrema ponderação e não apenas mecanização.

CONFLITO DE INTERESSE

Não houve conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Sangkomkamhang U, Kongwattanakul K, Kietpeerakool C, et al. Restrictive versus routine episiotomy among South east Asian term pregnancies: a multicenter randomized controlled trial. BJOG. 2020;127(3):397-403.
2. Amorim M, Coutinho IC, Melo I, Katz L. Selective episiotomy vs. Implementation of a non-episiotomy protocol: a randomized clinical trial. Reprod Health. 2017 24;14(1):55.
3. Fritel X, Schaal JP, Fauconnier A, Bertrand V, Levet C, Pigné A. Pelvic floor disorders 4 years after first delivery: a comparative study of restrictive versus systematic episiotomy. BJOG. 2008 Jan;115(2):247-52.
4. Sagi-Dain L, Bahous R, Caspin O, et al.. No episiotomy versus selective lateral/mediolateral episiotomy (EPITRIAL): an interim analysis. Int Urogynecol J. 2018;29(3):415-423.
5. Hudelist G, Gelle'n J, Singer C, et al. Factors predicting severe perineal trauma during

child birth: role of forceps delivery routinely combined with mediolateral episiotomy. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(3):875-881.

6. Aguiar M, Farley A, Hope L, Amin A, Shah P, Manaseki-Holland S. Birth-Related Perineal Trauma in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. Matern Child Health J. 2019;23(8):1048-1070.

7. Rodriguez A, Arenas EA, Osorio AL, Mendez O, Zuleta JJ. Selective vs routine midline episiotomy for the prevention of third- or fourth-degree lacerations in nulliparous women. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(3):285.

8. Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD000081.

9. Vendittelli F, Gallot D. What are the epidemiologic data in regard to episiotomy? J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2006; 35(1):12-23.

10. Riethmuller D, Courtois L, Maillet R. Liberal versus restrictive practice of episiotomy: do there exist specific obstetrical indications for episiotomy?. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2006; 35(1):32-9.

11. Clesse C, Lighezzolo-Alnot J, De Lavergne S, et al. Factors related to episiotomy practice: an evidence-based medicine systematic review. J Obstet Gynaecol. 2019; 39(6):737-47.

12. Aasheim V, Nilsen ABV, Reinar LM, Lukasse M. Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 13;(6):6672.

13. de Tayrac R, Panel L, Masson G, et al. Episiotomy and prevention of perineal and pelvic floor injuries. J Gynecol Obstet BiolReprod. 2006;350:24-31.

14. Lund NS, Persson LK, Jangö H, et al. Episiotomy in vacuum-assisted delivery affects the risk of obstetric anal sphincter injury: a systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016: 207:193-9.

15. Verghese TS, Champaneira R, Kapoor D, et al. Obstetric anal sphincter injuries after episiotomy: systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2016; 27 (10): 1459-67.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

EFICIÊNCIA DO DISTANCIAMENTO SOCIAL NA PANDEMIA DO COVID-19

EFFICIENCY OF SOCIAL DISTANCING IN THE PANDEMIC OF COVID-19

Daniel de C Machado[1]; José Roberto B Costa[2]

Descritores: Infecções por Coronavirus; Epidemia; Transmissão; Medidas Preventivas
Keywords: Coronavirus Infections; Epidemiology; Transmission; Prevention & Control

RESUMO

Introdução: O novo coronavírus (SARS CoV-2) é o agente causador de uma doença infectocontagiosa denominada COVID-19 que causa infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves, apresentando grandes desafios ao sistema de saúde mundial. Essa doença se alastrou rapidamente, transmitindo o vírus de uma pessoa. Nesse contexto, medidas de contenção da doença foram implementadas no mundo, sendo uma delas o distanciamento social. **Objetivo:** avaliar a eficácia do distanciamento social na pandemia do COVID-19. **Método:** Revisão integrativa nas bases de dados: Scielo, LILACS, Medline, Pubmed. Foram selecionados 15 artigos para compor a revisão. **Resultados:** Os artigos selecionados demonstram que o maior distanciamento social foi associado a reduções marcantes na incidência e mortalidade de COVID-19. O distanciamento vertical é tão ruim quanto a situação sem nenhum distanciamento, devendo, portanto, ocorrer o distanciamento horizontal na mesma intensidade, em todos os grupos etários e em combinação com identificação de casos, isolamento/quarentena e assim reduzir o total de infectados e achatar a curva de crescimento da doença. **Conclusão:** O distanciamento social é essencial para aumentar a capacidade dos serviços de saúde prestarem assistência aos infectados e depende da credibilidade das autoridades de saúde pública, líderes políticos e instituições, e tais ações devem ocorrer em sincronia.

ABSTRACT

Introduction: The new coronavirus (SARS CoV-2) is the causative agent of an infectious disease called COVID-19 that causes asymptomatic infections to severe respiratory conditions, presenting great challenges to the world health system. This disease spread rapidly, transmitting a person's virus. In this context, measures to contain the disease

[1] Aluno do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

have been implemented worldwide, one of which is social distance. ***Aim:*** to evaluate the effectiveness of social detachment in the COVID-19 pandemic. ***Methods*****:** Integrative review in the databases: Scielo, LILACS, Medline, Pubmed. 15 articles were selected to compose the review. ***Results*****:** The selected articles demonstrate that the greater social distance was associated with marked reductions in the incidence and mortality of COVID-19. Vertical distance is as bad as the situation without any distance, therefore horizontal distance should occur at the same intensity, in all age groups and in combination with case identification, isolation / quarantine and thus reduce the total number of infected and flatten the disease. growth curve of the disease. ***Conclusion:*** Social detachment is essential to increase health capacity and depends on the credibility of public health authorities, political leaders and institutions, and such actions must occur in sync with the whole world.

INTRODUÇÃO

O novo agente infectocontagioso coronavírus (SARS-CoV-2) causa uma doença respiratória denominada Covid-19, que provoca infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves, apresentando grandes desafios ao sistema de saúde mundial[1]. Sabe-se que tal doença se alastra pela transmissão do vírus de uma pessoa para outra rapidamente como nas epidemias de influenza[2].

Os coronavírus são grandes vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, positivos, que infectam humanos, mas também uma grande variedade de animais. O SARS-COV-2 pertence a linhagem β dos beta-coronavírus e está intimamente relacionado ao vírus SARS-COV, disseminada entre 2002 e 2003, bem como a dois coronavírus semelhantes a síndrome respiratória aguda derivada do morcego, sendo 96% idêntico no nível de genoma[3]

Os primeiros casos de COVID-19 surgiram na China, em Wuhan,em 31 de dezembro de 2019 [4], no mercado público de frutos do mar, sendo transmitido para animais e seres humanos[5-6] . A confirmação de sua circulação foi dada em 9 de janeiro de 2020, em 16 de janeiro houve a notificação do primeiro caso importado no Japão, chegando aos Estados Unidos em 20 de janeiro[7-8].

Em 30 de janeiro, SARS-CoV-2 apresentava status de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) sendo declarada como como sexta emergência de saúde pública de interesse internacional e caracterizado como uma pandemia em 11 de março de 2020[9]. Em abril

de 2020, COVID-19 espalhou para mais de 181 países em todo o mundo, e mais de 1 milhão de casos confirmados de COVID-19 e mais 50.000 óbitos foram relatados nesse período[8]. Em 21 de maio de 2020, a SARS-CoV-2 causou mais de 5 milhões de casos de COVID-19 em mais de 200 países[10]. No mundo, 50.459.886 casos foram confirmados e 1.257.523 óbitos foram registrados pelo COVID-19. Na região das Américas, a região mais atingida, 21.842.460 casos foram confirmados e 660.506 óbitos até 10 de outubro de 2020[11].

No Brasil, em fevereiro de 2020, havia 9 casos em investigação no dia 7, o primeiro caso confirmado ocorreu no dia 26. Já, dados recentes de 04 de março de 2021, o Brasil apresenta 10.718.630 casos confirmados e 259.271 óbitos por COVID-19[11].

A transmissão ocorre por meio de gotículas ou contato direto, sendo os sinais clínicos mais comuns a febre, tosse, falta de ar e dificuldade em respirar, além de poder causar insuficiência renal e evoluir para um quadro de pneumonia. Entretanto, em alguns casos, podem ter sintomas gastrointestinais, bem como possuir infecções assintomáticos. A linfopenia parece ser comum e os marcadores anti-inflamatórios (proteína C - reativa e pró-inflamatórias) estão elevados[12].

Não há tratamento antiviral recomendado para COVID-19, o tratamento é sintomático e a oxigenioterapia representa o primeiro passo para tratar comprometimento respiratório e cuidados intensivos são necessários para lidar com as formas complicadas da doença[13].

Existem atualmente mais de 50 vacinas em ensaios candidatas ao combate da COVID-19. A OMS está trabalhando em colaboração com cientistas, empresas e organizações globais de saúde. O Reino Unido começou no dia 8 de dezembro de 2020 a vacinar sua população contra a Covid-19 com a vacina da farmacêutica norte-americana Pfizer da empresa alemã de biotecnologia BioNTech. Essa vacina apresentou eficácia de 95% na prevenção à Covid -19[11].

Atualmente, a abordagem dessa doença é fortalecer a detecção dos casos, rastrear e monitorar os contatos, controlar a fonte de infecção, usar precauções de proteção pessoal para reduzir o risco de transmissão, diagnóstico precoce, tratamento de suporte para os pacientes afetados, uma vez que as vacinas ainda não estão disponíveis para toda população e não há agentes terapêuticos eficazes contra o vírus, praticar o isolamento dos contatos próximos e isolar os casos, bem como implementar o controle de tráfego e suspender grandes reuniões com finalidade de diminuir o

alastramento da doença[1-6-14].

O Brasil, mesmo antes da confirmação do primeiro caso, declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional, em 3 de fevereiro de 2020, por meio da Portaria n. 188/2020. Além disso, Ministério da Saúde (MS) adotou práticas de informação e comunicação a população por meio da imprensa como estratégia fundamental para enfrentar a pandemia com emissão de boletins diários, e entrevistas coletivas para transparência das informações e agilidade de comunicação; além de elaboração de um plano de contingência[15-18].

Outras ações foram voltadas a capacitação dos profissionais de saúde, pois os profissionais devem estar capacitados para monitoramento dos casos e ter à disposição um sistema de informação ágil que possibilite a tomada de decisão oportunamente[19] bem como a expansão da cobertura do Sistema Único de Saúde (SUS), especialmente na atenção terciária, com o aumento de leitos de UTIs, respiradores, equipamentos de proteção individual, pois o novo coronavirus possui importância no que tange as infecções hospitalares, demandando medidas de isolamento, infraestrutura adequada e medidas de proteção individual cuja manipulação e armazenamento devem seguir as recomendações do seu fabricante[20-22].

Portanto, dentre as recomendações para contenção do SARS-COV-19 e proteger as pessoas, é o distanciamento social, principalmente das pessoas idosas ou com doenças crônicas como, doenças respiratórias, asma, diabetes, distúrbios hepáticos e hipertensos, que deve ser seguido por serem esses grupos os mais vulneráveis e, correrem maior risco de contaminação e desenvolverem sintomas graves[23]. O distanciamento social, também chamado de “distanciamento físico”, significa manter espaço entre qualquer pessoa e outras pessoas fora de casa[24]. O distanciamento social evita os contatos diretos entre as pessoas e também reduz o potencial de transmissão cruzada de gotículas produzidas pela tosse, espirro ou fala forçada das portadoras de vírus da respiração humana - dois mecanismos primários de infecção respiratória[6-24]. Essa medida é essencial, especialmente na ausência de uma vacina eficaz e de tratamentos eficazes neste momento[25].

OBJETIVO

Compreender a utilização de medidas não farmacológicas para o enfrentamento da pandemia de Covid 19, em particular o distanciamento social.

MÉTODOS

Este estudo baseia-se em uma revisão bibliográfica sob uma análise lógica, sistemática e rigorosa, seguindo critérios metodológicos específicos.

Optou-se como estratégia metodológica deste estudo, seguir as seguintes etapas: 1ª) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa, 2ª) Determinação de critérios de inclusão e exclusão de estudos ou busca na literatura, 3ª) Escolha das informações a serem retiradas, categorização dos estudos, 4ª) Análise das informações ou estudos incluídos na revisão integrativa, 5ª) interpretação dos resultados obtidos e 6ª) Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Na primeira etapa elaborou-se a pergunta de pesquisa: O distanciamento social é realmente eficiente na pandemia do COVID-19?

Já para a segunda etapa, ao delimitar os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, definiu-se como critérios de inclusão: publicações em formato de artigo, em periódicos nacionais e internacionais, em português e inglês, publicados no ano de 2020, com textos completos e disponíveis de forma gratuita, que demonstrem resultados relevantes e que respondam à pergunta da pesquisa. Como critérios de exclusão, publicações que não se direcionam ao tema.

A busca literária foi feita nas bases de dados científicos disponíveis: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e Centro Latino Americano e do caribe de Informações em Ciências da Saúde (LILACS), além bases governamentais como dados do Organização Mundial da Saúde (OMS), Ministério da Saúde (MS). Utilizou-se os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual de Saúde e os descritores em língua inglesa *Medical Subject Headings* (MeSH): novo coronavirus *e* distanciamento social (new coronavirus and social distance).

A terceira etapa apoiou-se na definição das informações dos estudos selecionados, que foram categorizados em uma tabela, com as informações de identificação do periódico selecionado. A análise das informações, contempladas na quarta etapa, a partir dos artigos tabulados, foram descritas por meio de análise crítica, semelhanças e, pelas diferenças entre os estudos. Os resultados foram interpretados na quinta etapa, avaliando a eficiência do distanciamento social nos desfechos e considerando as evidências científicas mais importantes sobre o assunto. Na última e sexta etapa, construiu-se uma síntese, em forma de resumo sobre tais evidências

encontradas, que identificaram de forma clara e relevante o objetivo do trabalho.

A busca foi realizada no período de outubro e novembro de 2020 e os resultados estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1- Resultados da busca na base de dados

Base de dados	nº
Pubmed	2389
SCieLo	105
LILACS	6
Medline	118

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

Foram recuperados 2618 artigos, dos quais 525 foram excluídos por não se aplicarem aos critérios de inclusão, e 319 excluídos devido a duplicidade dos artigos em diferentes plataformas, além de 1757 foram excluídos por não se direcionam ao tema. O material da pesquisa ficou constituído por 17 artigos científicos selecionados (Tabela 2), que responderam a pergunta principal, somados a 41 artigos sobre o tema COVID 19, totalizando 58 artigos usados na discussão.

RESULTADOS

Tabela 2 – Principais resultados encontrados nos artigos selecionados.

Autor e ano	Título	Objetivo	Resultados
VoPham et al. (2020)[28]	Effect of social distancing on COVID-19 incidence and mortality in the US	Avaliar as associações entre políticas estaduais e medidas objetivas de distanciamento social, e a relação entre distanciamento social e incidência e mortalidade por COVID-19.	Políticas estaduais - redução da mobilidade em 37% em aproximadamente 2 semanas após sua implementação. Maior distanciamento social = redução de 29% e 35% na incidência e mortalidade, respectivamente.
Du et al. (2020)[29]	Effects of Proactive Social Distancing on COVID-19 Outbreaks in 58 Cities, China	Estimar a velocidade com que essas medidas continham a transmissão nas cidades	Estimou-se que para cada atraso de 1 dia na implementação da primeira intervenção prolongue um surto em 2,41 dias.
Matrajt; Leung, (2020)[8]	Evaluating the effectiveness of Social Distancing Interventions to Delay or Flatten the Epidemic Curve of Coronavirus Disease	Investigar a eficácia das intervenções de distanciamento social em uma cidade de médio porte	Intervenções iniciadas mais cedo na epidemia retardam a curva epidêmica e as intervenções iniciadas posteriormente achatam a curva epidêmica.
Thu et al. (2020)[9]	Effect of the social distancing measures on the spread of COVID-19 in 10 highly infected countries	Apresentar o efeito da promulgação de medidas de distanciamento social na disseminação da COVID-19 nos casos de 10 países altamente infectados	A eficácia das medidas de distanciamento social na disseminação da COVID-19 foi diferente entre os 10 países em foco. Essa variação se deve à diferença nos níveis das medidas de distanciamento social promulgadas, bem como à diferença na situação da

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

			propagação da COVID-19 no momento da promulgação entre os países impedindo assim resultados conclusivos.
Islam et al. (2020)[30]	Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries	Avaliar a associação entre intervenções de distanciamento físico e incidência de COVID-19	A implementação de qualquer intervenção de distanciamento físico foi associada a uma redução geral na incidência de covid-19 de 13%
Siedner et al. (2020)[31]	Social distancing to slow the US COVID-19 epidemic: Longitudinal pretest–posttest comparison group study	Estimar a mudança no crescimento de casos COVID-19 antes e depois da implementação de medidas de distanciamento social em todo o estado nos EUA.	A taxa de crescimento de casos diminuiu aproximadamente 1% por dia começando 4 dias após a implementação da primeira medida de distanciamento social em todo o estado. 7 dias após o distanciamento social, a taxa de crescimento da mortalidade atribuída a COVID-19 diminuiu 2,0% por dia
Lai et al. (2020)[2]	Effect of non-pharmaceutical interventions for containing the COVID-19 outbreak: an observational and modelling study	Avaliar a eficácia dos diferentes candidatos a intervenções não farmacológicas	Intervenções não farmacológicas se realizadas uma semana, duas semanas ou três semanas antes na China, os casos poderiam ter sido reduzidos em 66%, 86% e 95%, respectivamente, juntamente com a redução significativa do número de áreas afetadas.
Duczmal et al. (2020)[32]	Vertical social distancy policy in ineffictive to contain the COVID-19	Comparar esses dois cenários a um cenário controle, sem nenhuma intervenção para distanciar as pessoas umas das outras.	**REDUÇÃO MÉDIA DE 288,57 EM NOVOS CASOS CONFIRMADOS E 24,67 MORTES APÓS A INTERVENÇÃO POLÍTICA**
Ghambari et al (2020)[33]	The impact of the social distancing policy on COVID-19 new cases in Iran: insights from an interrupted time series analysis	Avaliar os efeitos da implementação da política de distanciamento social no Irã, um dos países mais afetados pela COVID-19.	A distância mínima de segurança para atividades sociais regulares (por ex, respirar e falar) foi 1,6-3 m. A distância máxima de transmissão pode ser de até 8,2m e sua probabilidade foi de 5% nessa distância.
Sun, Zhai (2020)[24]	The efficacy of social distance and ventilation effectiveness in preventing COVID-19 transmission	Avaliar a eficácia do distanciamento social e da eficácia da ventilação na prevenção da transmissão de COVID-19	Decréscimo substancial do número de infecções pela doença
Cruz (2020)[34]	Social distancing in São Paulo State: demonstrating the reduction in cases using time series analysis of deaths due to COVID-19.	Demonstrar os resultados das Estratégias de Distanciamento Social (SDS)	Distanciamento social reduz a taxa de crescimento diário de casos confirmados de COVID-19: - 5,4 pontos percentuais após 1 a 5 dias - 6,8pontos percentuais após 6 a 10 dias - 8,2 pontos percentuais após 11 a 15 dias - 9,1pontos percentuais após 17 a 20 dias.

Courtemanche et al. (2020)[35]	Strong social distancing measures in the United States reduced the COVID-19 growth rate	Avaliar o impacto dessas medidas na taxa de crescimento de casos confirmados de COVID-19 nos condados dos EUA entre 1º de março de 2020 e 27 de abril de 2020.	A implantação de intervenção combinada de quarentena de indivíduos infectados e seus familiares, distanciamento do local de trabalho e fechamento de escolas assim que a transmissão na comunidade foi detectada reduziu substancialmente o número de infecções por SARS-COV-2
Koo et al (2020)[36]	Interventions to mitigate early spread of SARS-COV-2 im Singapure: a modelling study	Estudar a probabilidade de transmissão humana para humano de SARS-COV-2 na população de Cingapura	A redução diária do risco relativo em casos foi de 6,43% em um cenário com 17 dias em Hubei. Na província de Guangdong, essa redução foi de 8,43% em um cenário com 7 dias. A redução do risco relativo diário na mortalidade em Hubei foi de 7,88% em um cenário com um intervalo de tempo de 10 dias.
Figueiredo et al. (2020)[37]	Impact of lockdown on COVID-19 incidence and mortality in China: an interrupted time series study	Avaliar a eficácia de medidas rígidas de distanciamento social aplicadas na China na redução da incidência e mortalidade por COVID-19 em duas províncias chinesas	Depois do lockdown = uma queda estatisticamente significativa em novos casos confirmados, em todas as capitais.
Silva, Figueiredo e Fernandes (2020)[38]	The effect of lockdown on the COVID-19 epidemic in Brazil: evidence from an interrupted time series design	Estimar os efeitos dos lockdowns na diminuição de casos por COVID-19	Redução de 47% nos casos diários comparando os períodos pré e pós-intervenção, análises de tendência linear foram avaliadas usando a função itsa com coeficientes de regressão de mínimos quadrados ordinários em Stata® produzindo erros padrão de Newey-West.
Molefi et al. (2020)[39]	The impact of China's lockdown policy on the incidence of CoVID-19: an interrupted time series analysis	Estudar o impacto do bloqueio na incidência de COVID-19	Medidas de autoproteção, cancelamento de reuniões em massa e quarentena domiciliar espontânea pelos cidadãos foi simulado o impacto de diferentes medidas de controle do governo sobre o número de infectados e suscetíveis, ajustando a frequência de exposição foi associada a uma taxa mais lenta de infecção na população suscetível e a uma taxa mais lenta de aumento na população infectada, indicando a possível eficácia das medidas de intervenção.
Fang , Nie, Penny (2020)[40]	Transmission dynamics of the COVID-19 outbreak and effectiveness of government interventions: A data-driven analysis.	Simular a dinâmica de disseminação do surto de doença coronavírus 2019 (COVID-19) e o impacto de diferentes medidas de controle	

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

DISCUSSÃO

Na ausência de cura em tempos de pandemia, para o enfrentamento da doença COVID-19 o distanciamento social tem sido adotado como uma das medidas básicas de proteção contra a SARS-COV-19. As intervenções não farmacológicas incluem ações para mitigar a disseminação de vírus respiratórios: proibições de entretenimento e

reuniões públicas; amplas restrições ao serviço público, incluindo saúde, escola, compras e restaurantes; inclui também início de uma resposta de nível 1 que envolve testes sistemáticos e isolamento de casos confirmados; suspensão do transporte público intercidades; suspensão de viagens entre cidades; notificação de casos confirmados; recrutamento de funcionários governamentais e voluntários para fazer cumprir a quarentena e o distanciamento social[41].

Uma vez que a transmissibilidade ocorre por meio de gotículas-contato interpessoal íntimo (< 2 m) e por fômites e as cargas virais de SARS-COV-2 são elevadas no trato respiratório humano e existe um potencial de transmissão em pacientes assintomáticos com COVID-19 enfatiza-se a aplicação de medidas não farmacológicas para o controle da transmissão de SARS-COV-2[13].

A definição de isolamento social ou distanciamento físico varia entre os estudos e em diferentes períodos de tempo, dificultando as comparações tanto entre países quanto entre grupos ou indivíduos de um mesmo país[42]. A Organização Mundial da Saúde recomenda que as pessoas mantenham pelo menos 1 m (3 pés) de distância[25]. Feng (2020)[43] descobriu que 1,83 m é o requisito mínimo para a prevenção de contrair a SARS-COV-2. Alguns estudos recomendaram que pelo menos 2 m (6 pés) (cerca de 2 braços de comprimento) devem ser mantidos de outros, enquanto outros acreditaram que 6 pés ou 2 m podem não ser adequados durante este surto de COVID-19[44].

Além disso, a velocidade do vento em espaço aberto pode afetar significativamente a distância de viagem de gotículas transportadoras de doenças no ar. Quando a velocidade do vento aumenta de 4 km/h para 15 km/h, a gota de saliva pode viajar até 6 m com uma diminuição correspondente de suas concentrações e tamanho da gota de líquido[45].

Na política de distanciamento vertical, apenas os idosos se distanciam, enquanto na política de distanciamento horizontal todas as faixas etárias aderem ao distanciamento social. No Brasil, ocorreu a discussão de que a chamada política de saúde de distanciamento social vertical, apenas restringindo o contato social com os idosos - e indivíduos de maior risco -, seria suficiente para conter a propagação da doença coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19). Essa ideia pressupõe que as pessoas com menos de 60 anos sofreriam apenas sintomas leves e poderiam sair de casa para trabalhar e estudar durante a epidemia. No entanto, observamos um elevado número de

internações, com casos graves e óbitos atingindo também pessoas com menos de 60 anos e sem doenças de base [32].

A eficácia do distanciamento social de indivíduos conscientes da doença é descrita pela redução em sua taxa de contato, que varia de 0% (sem distanciamento social ou eficácia zero) a 100% (auto-isolamento completo ou eficácia total). Como os contatos podem não ser totalmente eliminados (por exemplo, os contatos domiciliares permanecem), os valores realistas da eficácia do distanciamento social auto-imposto podem estar próximos, mas nunca podem chegar a 100%[46].

Koo et al. (2020)[36] avaliaram o efeito potencial de tais intervenções de distanciamento social na propagação do SARS-CoV-2 e na carga do COVID-19 em Cingapura e relataram que o isolamento de pessoas infectadas e a quarentena de membros da família reduziram o número de indivíduos infectados em comparação com o cenário de linha de base em 95,8%, inclui já a quarentena mais fechamento de escolas e distanciamento do local de trabalho reduziram o número cumulativo médio de infecções em 96,4% e 98,57%, respectivamente. A combinação de todas as intervenções reduziu a contagem de infecção cumulativa média em 99,3% do cenário de linha de base.

O aumento do distanciamento social (por exemplo, reduzir pela metade a densidade de ocupação) pode reduzir significativamente a taxa de infecção (20–40%) durante os primeiros 30 minutos, mesmo sob as práticas de ventilação atuais[24,28] e reduz 35% na mortalidade[28]. Um estudo experimental envolvendo 149 países, Islan et al. (2020)[30] descobriram que a aplicação de qualquer medida de distância social reduziu em 13% a incidência de COVID-19. Em relação ao bloqueio, os autores afirmam que a implementação rápida dessas medidas promove uma redução ainda mais significativa em comparação com uma implementação tardia. Corroborando com os estudos de Pandey (2020)[47] no qual o distanciamento físico por um ano após um bloqueio de um mês que reduz as taxas de contato em 35% reduziria a mortalidade em 33% e as estratégias de controle que se concentram na localização ativa de casos e no isolamento / quarentena de indivíduos (expostos e infecciosos) após um mês de bloqueio reduziriam a mortalidade em 27%, e de Hamidouche (2020)[48] que estimaram que a estratégia implementada (isolamento de casos e quarentena de 14 dias de contatos e viajantes, distanciamento físico, restrição de movimento e bloqueio) restringiu em 1914 casos (1914 em vez de 4.907 casos, ou seja 39%) em 7 dias.

No Brasil, estudo de série temporal de óbitos pela COVID-19 realizado no Estado

de São Paulo demonstrou que as estratégias de distanciamento social implementadas no estado entre os dias 16 e 22 de março de 2020 resultaram em decréscimo substancial do número de infecções pela doença, sendo a redução mais evidente na cidade de São Paulo entre os dias 5 e 20 de abril. O autor justifica que a diferença de tempo entre a implementação das medidas e a redução do número de óbitos foi cerca de 17 dias, tempo equivalente ao início dos sintomas e ao óbito por COVID-19[34]. Um atraso de 1 dia na implementação da primeira intervenção prolonga um surto em 2,41[29] dias; portanto, intervenções iniciadas mais cedo na epidemia retardam a curva epidêmica e as intervenções iniciadas posteriormente achatam a curva epidêmica[8].

Um estudo de simulação da de COVID-19 nas cidades da China Continental estimou que, se uma série de intervenções não farmacológicas, incluindo o distanciamento social, tivesse sido implementada em uma, duas ou três semanas antes do início da epidemia, o número de casos de COVID-19 poderia ter sido reduzido em 66%, 86% e 95%, respectivamente, além de restringir significativamente o número de áreas afetadas[3]. Nos Estados Unidos, estudo realizado entre março e abril de 2020 concluiu que a adoção de medidas de distanciamento social impostas pelo governo reduziu a taxa de crescimento diário em 5,4 pontos percentuais após 1 a 5 dias, 6,8 após 6 a 10 dias, 8,2 após 11 a 15 dias e 9,1 após 16 a 20 dias. Mantendo a quantidade de distanciamento social voluntário constante, esses resultados implicam que teria havido uma propagação dez vezes maior de COVID-19 até 27 de abril sem pedidos de abrigo no local (dez milhões de casos) e uma propagação mais de trinta e cinco vezes maior sem qualquer uma das quatro medidas que foram fechamento das escolas, proibição de grandes reuniões sociais, ficar em casa e fechamento de bares e restaurantes. (trinta e cinco milhões)[35].

Portanto, vários estudos relataram uma deflexão na taxa de crescimento diária de casos COVID-19 em áreas selecionadas após intervenções políticas visando o distanciamento social, embora as evidências não tenham sido inteiramente consistentes. Outros estudos relataram que tais intervenções em todo o estado apenas estabilizaram, em vez de reduzirem a transmissão da doença[49].

Com relação às políticas de medidas mais restritivas de distanciamento social (lockdown) apresentaram em São Luís-MA, uma redução de 37,85%. Em Fortaleza-CE a queda foi de 33,4% na diferença média em óbitos diários, comparado com uma eventual não implementação de *lockdown*. Além disso, a intervenção diminuiu a

mortalidade em Recife-PE em 21,76%, e em Belém-PA em 16,77%[38].

Avaliando-se o impacto das políticas de bloqueio no SARS-CoV-2 no Irã, seus resultados indicam uma redução significativa de -288 novos casos confirmados após a implementação da política de distanciamento social, correspondendo a uma redução diária de -8,10 novas mortes e uma diminuição significativa de -24,78 novas mortes após a implementação da política de distanciamento social[33]. Estimou-se também o impacto das políticas de lockdown na incidência e mortalidade da COVID-19 na China, que relatou redução diária de 6,43% no número de casos e de 7,88% nas mortes registradas[37]. Foi identificado a redução de 47% nos casos diários comparando os períodos pré e pós-intervenção, demonstrando que a política de lockdown conseguiu diminuir significativamente a incidência de COVID-19 na China, ou seja, o lockdown fornece um meio eficaz de reduzir a incidência de COVID-19[39].

Avaliando-se o efeito das políticas de distanciamento social nos Estados Unidos, encontraram uma redução diária estatisticamente significativa de 0,8% no crescimento médio da epidemia de COVID-19 em nível estadual[31]. Na maioria dos países, levou de 1 a 4 semanas desde o ponto de maior nível de promulgação das medidas de distanciamento social até que o número de casos confirmados diários e mortes diárias mostrassem sinais de diminuição[9].

Considerando que a maioria das cidades implementaram várias medidas de forma rápida e simultânea, não há como separar as eficácias dos modos individuais de distanciamento social (DU et al., 2020). O mais eficiente seria a combinação de distanciamento físico e identificação de casos + isolamento / quarentena após um mês de bloqueio, diminuindo o número de mortes projetadas em 99,6%[47]. No entanto, nenhuma evidência foi encontrada de um efeito adicional do fechamento do transporte público quando as outras quatro medidas de distanciamento físico (fechamento de escolas, fechamento de locais de trabalho, restrições a reuniões em massa e lockdown) estavam em vigor[30].

Em termos de custos, o distanciamento social também economiza recursos médicos, como máscaras, desinfetantes para as mãos, desinfetantes à base de álcool, etc. Isso dá aos nossos profissionais de saúde, hospitais e outras instituições um tempo mais valioso para se preparar, prevenir a doença e ajudar as pessoas portadoras de coronavírus[6].

No entanto, sustentar intervenções de distanciamento social por vários meses

pode não ser viável econômica e socialmente. Portanto, uma combinação de intervenções de distanciamento social, teste, isolamento e rastreamento de contato de novos casos é necessária para suprimir a transmissão de SARS-CoV-2[50-51].

Um estudo conduzido em Stanford descobriu que cerca de 4 em cada 10 americanos não estavam cumprindo as recomendações de distanciamento social em meados de março de 2020[52]. Embora o motivo mais comum para o não cumprimento de ordens fossem requisitos de trabalho para indústrias não essenciais (28,2%), preocupações com a saúde mental e física (20,3%), a crença de que outras atitudes como lavar as mãos, são suficientes (18,8%), o desejo de continuar as atividades cotidianas (13,9 %) e a crença de que a sociedade está exagerando (12,7%) foram também consideradas como justificativas para não cumprirem o distanciamento social. Da mesma forma, uma pesquisa mostrou que uma minoria não desprezível de americanos ainda frequentava locais públicos (11%) e não evitava pequenas reuniões (16%) nem viajar de avião, ônibus, metrô ou trem (22%)[53].

Para comportamento de distanciamento social, as mulheres relatam níveis mais elevados de distanciamento social do que os homens. Por outro lado, encontramos alguns indícios de que os homens podem se ver permanecendo isolados por mais semanas do que as mulheres. Uma possível explicação é que os homens tendem a se preocupar menos com as relações interpessoais do que as mulheres ou que os homens tendem a ter redes sociais menores e menos variadas, com menos amigos e menos frequência de contato[54].

Idosos de ambos os sexos eram muito mais propensos a ficar em casa em comparação com os mais jovens. Para os idosos, sair de casa por necessidade explica quase a totalidade dos casos. Isso sugere que, com o avançar da idade, há maior necessidade e recebimento de ajuda de terceiros para a compra de itens básicos como alimentos e remédios, o que pode permitir que os idosos evitem ter que sair de casa[42].

Thomas Abel relatou que o distanciamento social pode levar à depressão e ansiedade em algumas pessoas[55] e que as medidas de distanciamento social não são adequadas nesta situação porque causarão mais pânico e ansiedade entre as pessoas, o que também terá impacto sobre Estabilidade social. É claro que essa crise tem impactos psicológicos nos pacientes, profissionais de saúde e na população, portanto, o distanciamento social desafia os indivíduos e a sociedade a promover modos de coesão para minimizar os impactos na saúde mental[56].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O distanciamento social pode fornecer tempo crucial para aumentar a capacidade de saúde, mas deve ocorrer em conjunto com testes e rastreamento de contato de todos os casos suspeitos para mitigar a transmissão do vírus[8]. Estima-se que a implementação antecipada do distanciamento social de curto prazo imposto pelo governo por si só atrasará (no máximo 7 meses para uma intervenção de 3 meses), mas não reduzirá o pico. O atraso pode ser ainda maior e a altura do pico pode ser adicionalmente reduzida se essa intervenção for combinada com medidas autoimpostas que são continuadas depois que o distanciamento social imposto pelo governo for levantado[46].

A eficácia e o impacto social da quarentena e do distanciamento social dependerão da credibilidade das autoridades de saúde pública, líderes políticos e instituições. É importante que os formuladores de políticas mantenham a confiança do público por meio do uso de intervenções baseadas em evidências e comunicação totalmente transparente e baseada em fatos[57]. No entanto, as desigualdades sociais nos países, com grande contingente de indivíduos em situação de rua, além de pessoas privadas de liberdade acabam facilitando a transmissão e dificultando a implantação do distanciamento social[58].

Portanto, políticas mais rígidas de distanciamento social, bem como políticas de proteção social[58] podem ser justificadas, especialmente na ausência de vacinas e tratamentos eficazes. Além disso, é necessária mais atenção às medidas de distanciamento social com alta viabilidade e alta aceitabilidade, e espera-se que políticas de distância social mais precisas e direcionadas (em um ambiente interno ou externo) sejam exploradas no futuro[25]. E, principalmente, essas intervenções devem acontecer em sincronia em todo o mundo, pois um novo caso importado pode desencadear um novo surto em qualquer região[8].

CONCLUSÃO

O distanciamento social é essencial para aumentar a capacidade de saúde e depende da credibilidade das autoridades de saúde pública, líderes políticos e instituições para sua implementação, e tais ações devem ocorrer em sincronia com todos os setores da sociedade, uma vez que o distanciamento vertical é tão ruim quanto a situação sem nenhum distanciamento, devendo portanto, ocorrer o distanciamento horizontal na mesma intensidade, em todos os grupos etários e em combinação com identificação de casos, isolamento/quarentena e assim reduzir o total de infectados e

achatar a curva de crescimento da doença.

Embora as bases de evidências demonstrem que o distanciamento social é eficiente na pandemia do COVID-19, a maioria dos estudos sobre COVID-19 são estudos de modelagem matemática que fazem suposições diferentes sobre parâmetros de modelo importantes do distanciamento social e, nenhum dos estudos observacionais sobre COVID - 19 tem um grupo de controle.

REFERÊNCIAS

1. Almeida DQ, Leão T, Barros H. Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença - Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19).Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto.2020:1-6.

2. Lai S, Ruktanonchai NW, Zhou L, Prosper O, Luo W, Floyd JR, et al. Effect of non-pharmaceutical interventions for containing the COVID-19 outbreak: an observational and modelling study. medRxiv. 2020:1-29.

3. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. TMIH. 2020;25(3):278-280.

4. Qian M, Jiang J. COVID-19 and social distancing. Z Gesundh Wiss. 2020 May 25 : 1–3.

5. Cavalcante JR, Cardoso-dos-Santos AC, Bremm JM, Lobo AP, Macário EM, Oliveira WK et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. Epidemiol. Serv. Saúde. 2020;29(4):e2020376.

6. Lana RM, Coelho FC, Gomes MFC, Cruz OG, Bastos LS, Villela DAM et al .Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. Cad. Saúde Pública. 2020;36(3):e00019620.

7. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al.; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020;382:929–36.

8. Matrajt L, Leung T. Evaluating the Effectiveness of Social Distancing Interventions to Delay or Flatten the Epidemic Curve of Coronavirus Disease. Emerg Infect Dis. 2020 Aug; 26(8): 1740–1748.

9. Thu TPB, Ngoc PNH, Hai NM, Tuan LA. Effect of the social distancing measures on the spread of COVID-19 in 10 highly infected countries. Sci Total Environ. 2020 Nov 10; 742: 140430.

10. Lonergan M, Chalmers JD. Estimates of the ongoing need for social distancing and control measures post-“lockdown” from trajectories of COVID-19 cases and mortality. Eur Respir J. 2020 Jul; 56(1): 2001483.

11. OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. Disponível em: https://www.paho.org/pt/covid19. Acesso em: 09 dezembro 2020.

12. Belasco AGS, Fonseca CD. Coronavirus 2020. Revista Brasileira de Enfermagem, 2020;73(2): 1-2

13. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. StatPearls [Internet]. 04 out. 2020.

14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 2020:1-9.

15. Croda JHR, Garcia LP. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da COVID-19. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 2020;29(1): e2020002.

16. Ministério da Saúde (BR). Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública COE-COVID-19. Plano de contingência nacional para infecção humana pelo novo coronavírus COVID-19 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020

17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV). Diário Oficial da União, Brasília, Seção Extra:1, 4 fev 2020.

18. Oliveira WK, Duarte E, França GVA, Garcia LP. Como o Brasil pode deter a COVID-19. Epidemiol. Serv. Saúde. 2020; 29(2): e2020044.

19. Luna EJA. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. Rev. bras. epidemiol, São Paulo, 2002;5(3):229-243.

20. Rodrigues WP. Coronavírus:um problema de saúde pública? Scire Salutis, 2020;10(2):18-25.

21. Oliveira WK, Duarte E, França GVA, Garcia LP. Como o Brasil pode deter a COVID-19. Epidemiol. Serv. Saúde. 2020; 29(2): e2020044.

22. Oliveira AC, Lucas TC, Iquiapaza RA. O que a pandemia da covid-19 tem nos ensinado sobre adoção de medidas de precaução?. Texto contexto - enferm., Florianópolis, 2020; 29: e20200106.

23. Alves JS. Recomendações sobed para retomada dos procedimentos endoscópicos durante a pandemia por coronavirus. 15 jun. 2020.

24. Sun C, Zhai Z. The efficacy of social distance and ventilation effectiveness in preventing COVID-19 transmission. Sustain Cities Soc. 2020 Nov; 62: 102390.

25. Zhao T. Is one- or two-meters social distancing enough for COVID-19? Evidence for reassessing. Public Health. 2020 Aug; 185: 87.

26. Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. Res Nurs Health 1987;10(1):1-11.

27. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005;52(5):546-53.

28. VoPham T, Weaver MD, Hart JE, Ton M, White E, Newcomb PA. Effect of social distancing on COVID-19 incidence and mortality in the US. medRxiv, 12 jun. 2020.

29. Du Z, Xu X, Wang L, Fox SJ, Cowling BJ, Galvani AP, Meyers LA. Effects of Proactive Social Distancing on COVID-19 Outbreaks in 58 Cities, China.Emerg Infect Dis. 2020 Sep; 26(9): 2267–2269.

30. Islam N, Sharp SJ, Chowell G, Shabnan S, Kawachi I et al. Physical distancing

interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries. BMJ. 2020; 370: m2743.

31. Siedner MJ, Harling G, Reynolds Z, Gilbert RF, Haneuse S et al. Social distancing to slow the US COVID-19 epidemic: Longitudinal pretest–posttest comparison group study. PLoS Med. 2020 Aug; 17(8): e1003244.

32. Duczmal Luiz Henrique, Almeida Alexandre Celestino Leite, Duczmal Denise Bulgarelli, Alves Claudia Regina Lindgren, Magalhães Flávia Costa Oliveira, Lima Max Sousa de et al . Vertical social distancing policy is ineffective to contain the COVID-19 pandemic. Cad. Saúde Pública. 2020 ; 36(5): e00084420.

33. Ghanbari MK, Behzadifar M, Imani-Nasab M, Behzadiifar M, Bakhitiari A et al. The impact of the social distancing policy on COVID-19 new cases in Iran: insights from an interrupted time series analysis. Research Square. 2020:1-17.

34. Cruz CHB. Social distancing in São Paulo State: demonstrating the reduction in cases using time series analysis of deaths due to COVID-19. Rev Bras Epidemiol. 2020; 23:e200056.

35. Courtemanche C, Garuccio J, Le A, Pinkston J, Yelowitz A. Strong social distancing measures in the United States reduced the COVID-19 growth rate. Health Aff (Millwood) 2020; 39:1237-46.

36. Koo JR, Cook AR, Park M, Sun Y, Sun H, Lim JT et al. Interventions to mitigate early spread of SARS-COV-2 im Singapure: a modelling study. The lancet. 2020;20(6):678-688.

37. Figueiredo AM, Codina AD, Figueiredo D, Saez M, León AC. Impact of lockdown on COVID-19 incidence and mortality in China: an interrupted time series study. Bull World Health Organ 2020.

38. Silva L, Figueiredo Filho D, Fernandes A. The effect of lockdown on the COVID-19 epidemic in Brazil: evidence from an interrupted time series design. Cad. Saúde Pública. 2020 ; 36(10): e00213920.

39. Molefi M, Tlhakanelo J, Phologolo T, Hamda SG, Masupe T, Tsima B, et al. The impact of China's lockdown policy on the incidence of CoVID-19: an interrupted time series analysis. Research Square 2020; 2 jun.

40. Fang Y, Nie Y, Penny M. Transmission dynamics of the COVID-19 outbreak and eKectiveness of government interventions: a data-driven analysis. Journal of Medical Virology 2020;06:06.

41. Tian H, Liu Y, Li Y, Wu C-H, Chen B, Kraemer MUG, et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. Science. 2020;368:638–42.

42. Lima-Costa MF et al. Distanciamento social, uso de máscaras e higienização das mãos entre participantes do Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros: iniciativa ELSI-COVID-19. Cadernos de Saúde Pública. 2020;36(Suppl 3):e00193920.

43. Feng Y., Marchal T., Sperry T., Yi H. Influence of wind and relative humidity on the social distancing effectiveness to prevent COVID-19 airborne transmission: a numerical study. J Aerosol Sci. 2020:105585.

44. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M et al. Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could

Not Be Enough. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020;17:2932.

45. Dbouk T., Drikakis D. On coughing and airborne droplet transmission to humans. Phys Fluids. 2020;32.

46. Tesyla A, Pham TM, Godijk NG, Kretzchmar ME, Bootsma MCJ, Rozhnova G. Impact of self-imposed prevention measures and short-term government-imposed social distancing on mitigating and delaying a COVID-19 epidemic: A modelling study. PLoS Medicine. 2020; 17(7):e1003166.

47. Pandey KR, Subedee A, Khanal B, Koirala B. COVID-19 control strategies and intervention eKects in resource limited settings: a modeling study. medRxiv 2020.

48. Hamidouche M. COVID-19 epidemic in Algeria: assessment of the implemented preventive strategy. medRxiv 2020

49. Wagner AB, Hill EL, Ryan SE, Sun Z, Deng G, Bhadane S, et al. Social Distancing Has Merely Stabilized COVID-19 in the US. medRxiv. 2020.

50. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dörner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. Science. 2020;eabb6936.

51. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–16 March 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---16-march-2020

52. Moore, Ryan C., Angela Lee, Jeffrey T. Hancock, Meghan Halley, and Eleni Linos. 2020. Experience with Social Distancing Early in the COVID-19 Pandemic in the United States: Implications for Public Health Messaging. medRxiv. Preprint. 2020 Apr 11.

53. McCarthy, Justin. 2020. Social Distancing Efforts Have Cemented into U.S. Life. Gallup, April 13. https://news.gallup.com/poll/308252/social-distancing-efforts-cemented-life.aspx.

54. Pedersen MJ, Favero N. Social Distancing during the COVID-19 Pandemic: Who Are the Present and Future Noncompliers? PAR. 2020;80(5):805-814.

55. Abel T, McQueen D. The COVID-19 pandemic calls for spatial distancing and social closeness: not for social distancing! Int J Public Health. 2020 Apr 1 : 1.

56. Lima RC. Distanciamento e isolamento sociais pela Covid-19 no Brasil: impactos na saúde mental. Physis: Revista de Saúde Coletiva. 2020;30(2):e300214.

57. Lewnard, Joseph A.; Lo, Nathan C. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020 Jun;20(6):631-633.

58. Aquino EML, Silveira IH, Pescarini JM, Aquino R, Souza-Filho JA, Rocha AS et al. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. Ciênc. saúde coletiva. 2020;25(suppl.1):2423-2446.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

SÍNDROME DE MAY-THURNER: ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICA ENDOVASCULAR

MAY-THURNER SYNDROME: CLINICAL ASPECTS AND ENDOVASCULAR THERAPY

Ludmila C. Mendes[1]; Bruno Demier[2]; Carlos P. Nunes[3]

Descritores: Síndrome de May Thurner, Obstrução Venosa Profunda e Stents.
Descriptors: May Thurner Syndrome, Deep Venous Obstruction and Stents.

RESUMO

Introdução: A Síndrome de May-Thurner é descrita como uma variação anatômica, caracterizada pela compressão mecânica da veia ilíaca comum esquerda pela artéria ilíaca comum direita contra o promontório, o que acarreta restrição do retorno venoso. Os sintomas de congestão venosa oscilam de acordo com o grau e extensão da compressão venosa ou até mesmo podem nem se manifestar. A presença de edema exuberante, dor contínua, e varizes decorrentes da estase venosa, podem comprometer grandemente a qualidade de vida dos pacientes. A alta suspeita diagnóstica e o tratamento endovascular bem indicado reestabiliza a hemodinâmica venosa de forma eficiente levando a baixos índices de complicações. **Objetivos**: Apresentar o quadro clínico, critérios de diagnósticos da Síndrome de May Thurner e discutir os benefícios e técnica do tratamento endovascular no paciente sintomático em relação ao tratamentos convencionais. **Métodos**: O presente trabalho foi construído através de um relato de caso de um paciente com Síndrome de May- Thurner atendido no ambulatório da UNIFESO. Foram selecionados 15 artigos nas plataformas Pudmed, Scielo e Cochrane para realizar a revisão bibliográfica. **Resultados:** A terapêutica endovascular com introdução de stent em pacientes sintomáticos sem obstrução trombótica, portadores de SMT, possibilita altas taxas de sucesso em relação aos métodos convencionais e baixos índices de complicações **Conclusões:** A intervenção endovascular em pacientes portadores da Síndrome de May-Thurner é eficaz e resolutiva por promover melhor retorno venoso através da veia ilíaca comum esquerda, amenizar e reverter a sintomatologia e por reduzir a incidência do desenvolvimento de trombose venosa profunda. Além de ser um procedimento de baixo risco e de rápida recuperação.

[1] Aluno da graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos -Unifeso. ludcmendes@gmail.com
[2] Cirurgião Vascular do Ambulatório do Centro Universitário Serra dos Órgãos;
[3] Professor do Centro Universitário Serra dos Órgãos

ABSTRACT:

Introduction: May-Thurner Syndrome is described as an anatomical variation, characterized by mechanical compression of the left common iliac vein by the right common iliac artery against the promontory, which leads to restriction of venous return. Symptoms of venous congestion fluctuate according to the degree and extent of venous compression or may not even manifest. The presence of exuberant edema, continuous pain, and varicose veins resulting from venous stasis, can greatly compromise the quality of life of patients. The high diagnostic suspicion and the well-indicated endovascular treatment efficiently stabilize venous hemodynamics leading to low rates of complications. **Objectives:** To present the clinical picture, diagnostic criteria for May Thurner Syndrome and discuss the benefits and technique of endovascular treatment in symptomatic patients in relation to conventional treatments. **Methods**: The present work was constructed through a case report of a patient with May-Thurner Syndrome seen at the UNIFESO outpatient clinic. Fifteen articles were selected on the Pudmed, Scielo and Cochrane platforms to perform the bibliographic review. **Results:** Endovascular therapy with stenting in symptomatic patients without thrombotic obstruction, with SMT, allows high success rates compared to conventional methods and low complication rates. **Conclusions:** The endovascular intervention in patients with May-Thurner Syndrome is effective and resolute because it promotes better venous return through the left common iliac vein, soothes and reverses the symptoms and reduces the incidence of the development of deep venous thrombosis. In addition to being a low risk and fast recovery procedure.

INTRODUÇÃO

A síndrome de May-Thurner - (MTS) ou Cockett, também mencionada como síndrome de compressão da veia ilíaca é uma patologia ocasionada em função da compressão da veia ilíaca comum esquerda (VICE) sobre promontório pela artéria ilíaca comum direita (AICD), acarretando diversas manifestações clínicas, que variam de acordo com o grau de compressão e obstrução venosa.[1,2] Dentre os quais, podemos destacar dor, edema assimétrico em membro inferior esquerdo, varizes, úlceras e trombose venosa ilíaco-femoral esquerda.[3,2]

Nota-se que 2 a 5% dos pacientes com doença venosa dos membros inferiores, apresentam esta síndrome. Quando essa variação anatômica é investigada em indivíduos com trombose venosa profunda em membro inferior esquerdo, a síndrome de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

May-Thurner é observada em 18-49% dos casos.[4,2]

Costuma ser mais prevalente em mulheres entre a segunda e quarta década de vida.[4,5] Existem fatores de risco que influenciam diretamente no desenvolvimento da trombose venosa profunda ílíaco-femoral esquerda em pacientes portadores dessa síndrome, tais como gravidez, repouso prolongado e cirurgias.[1]

A compressão mecânica da artéria ilíaca comum direita sobre a veia ilíaca comum esquerda promove uma hipertrofia intimal, em decorrência da pulsatilidade arterial sobrejacente, levando a deformação e fibrose da parede da veia podendo chegar a oclusão.[2,7] Durante o processo de evolução, verifica-se uma alteração morfológica a nível endovascular, na qual o acúmulo de elastina e colágeno lesiona e modifica a parede endotelial, ocasionando a divisão do lúmen venoso.[6,7]

O diâmetro anteroposterior da veia ilíaca comum esquerda torna-se estreito e o diâmetro transversal aumenta, propiciando uma tendência à estase venosa, favorecendo o desenvolvimento da Trombose Venosa Profunda.[8,9]

O diagnóstico demanda o conhecimento da síndrome e um alto grau de suspeição clínica, visto que a etiologia do quadro pode ser multifatorial e associar-se a entidades clínicas como linfedema primário, refluxo venoso superficial e síndrome pós-trombótica primária.[6] Os exames de imagem possuem um importante papel para auxiliar na detecção de pacientes que possivelmente tenham a MTS, tendo o eco Doppler colorido como a escolha inicial, por ser não invasivo e permitir visualizar a presença da obstrução venosa e velocidade do fluxo sanguíneo.[3,9] Porém o padrão ouro para o diagnóstico, seria a flebografia femoral comum e ilíacas esquerda, para avaliar a hemodinâmica e, ao mesmo tempo, orientar o tratamento.[10]

O eco Doppler transabdominal é um importante instrumento para a investigação do quadro, identificando uma possível TVP e detectando sintomas de síndrome pós-trombótica.[11]

O tratamento endovascular realiza uma abordagem resolutiva na maioria dos casos sintomáticos e em manifestações agudas como a trombose extensa pode-se realizar trombectomia mecânica associada, ou não, a trombólise *in situ* por cateter seguido do implante de *stents* e nos casos crônicos sem trombose o implante do *stent,* por si só, viabiliza a restauração do fluxo sanguíneo local reduzindo, significativamente, o quadro de edema no membro inferior, reduzindo a intensidade da dor e melhorando a estase venosa.[1]

A intervenção cirúrgica é necessária para realizar a descompressão mecânica extrínseca da veia ilíaca comum esquerda pela artéria ilíaca comum direita através da angioplastia transluminal percutânea com a colocação de um *stent* auto expansível.[4] Estudos revelam que a implantação do *stent* venoso possui baixo índice de complicações e uma alta taxa de sucesso, de cerca de 98%, sendo assim um método seguro, eficaz e resolutivo.[12,13]

A justificativa para o presente trabalho está pautada na importância de avaliar os aspectos clínicos e os critérios de diagnósticos como métodos para auxiliar na escolha terapêutica mais adequada. Além de discutir os benefícios e a necessidade de utilizar a abordagem endovascular em pacientes portadores da Síndrome de May-Thurner, que desenvolvem compressão venosa com refluxo pélvico resultando em complicações hemodinâmicas expressivas e comprometendo a qualidade de vida do paciente.

OBJETIVO

Primário: Apresentar o quadro clínico e critérios de diagnósticos da Síndrome de May Thurner.

Secundário: Discutir os benefícios e técnicas do tratamento endovascular em pacientes sintomáticos.

MÉTODOS

O presente trabalho foi construído através de um relato de caso de um paciente com Síndrome de May-Thurner atendido no AMBULATÓRIO - UNIFESO e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa - CEP Unifeso. Foi realizada também revisão bibliográfica na plataforma Pudmed, Scielo e Cochrane. Foram usados os descritores: May Thurner Syndrome, Deep Venous Obstrutction e Stents e selecionados os artigos dos últimos cinco anos a fim preencher as demandas para este trabalho. A coleta de dados para o caso clínico foi realizada através de uma detalhada anamnese, acesso ao prontuário e exames do paciente sob seu consentimento e autorização, conforme apresentado pela assinatura no termo de consentimento livre esclarecido.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 29 anos, branca, natural de Minas Gerais, atualmente residente da cidade de Teresópolis – RJ, sem comorbidades prévias, procura o serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do AMBULATÓRIO - UNIFESO relatando que durante uma viagem internacional em agosto de 2019, apresentou subitamente um

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

edema bilateral dos membros inferiores que se estendia até raiz da coxa.

Retornando ao Brasil, apresentou quadro de anasarca tendo utilizado furosemida sob orientações médicas. Porém, após o uso da medicação, apenas o membro inferior esquerdo permanecia edemaciado. Ao final do dia apresentava agravo sintomatológico com dor intensa que dificultava a deambulação. Ainda assim, foi liberada da unidade de pronto atendimento (UPA) e informada que seu problema poderia ser linfático e que deveria fazer uso de Daflon, utilizar meias compressivas e fazer atividade física. Porém, o quadro não foi solucionado.

Ao realizar o exame físico no serviço ambulatorial, notou-se que a mesma apresentava de fato, aumento da circunferência do membro inferior esquerdo comparado ao membro contralateral. Além disso, detectou-se a presença de pequenas telangiectasias em MIE. As panturrilhas não apresentavam sinais de empastamento, porém a panturrilha esquerda tinha um diâmetro 3 cm maior que a direta. Os pulsos estavam presentes bilateralmente e com boa amplitude. (Figura 1)

Foi solicitado a realização do eco Doppler do membro inferior esquerdo que identificou acometimento da veia femoral comum, profunda e superficial, por espessamento da parede e refluxo moderado. Seguindo a investigação diagnóstica, foi solicitado uma angiorressonância onde se constatou a síndrome de compressão da veia ilíaca comum esquerda pela artéria ilíaca comum direita, assimetria do calibre das veias ilíacas comuns, bem como o evidente estreitamento venoso em seu diâmetro anteroposterior e aumento do diâmetro transversal, sugerindo a Síndrome de May-Thurner.

Devido ao risco de complicações secundárias e do comprometimento da realização de atividades cotidianas, que interferiam na qualidade de vida da paciente, foi indicada a intervenção endovascular através da angioplastia venosa por balão seguido do implante do stent.

Iniciou o tratamento Endovascular através da punção venosa ecoguiada da veia femoral comum com introdução de uma bainha 5 french (Fr), seguida de angiografias diagnósticas em posição anteroposterior, oblíquas direita e esquerda.

Nas flebografias foi identificado um refluxo venoso importante levando a densificação por contraste da veia ilíaca interna e comum direitas através da veia ilíaca interna esquerda que caracteriza a circulação colateral pélvica, impressão da artéria ilíaca comum direita cruzando a veia ilíaca comum esquerda e discreta dilatação venosa

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

à montante. (Figura 2)

Realizou-se a recanalização endoluminal com fio guia hidrofílico 0,035x260mm associado ao cateter reto H1 e em seguida a troca para um fio de sustentação denominado amplatz 0,035x260mm. Na sequência utilizou-se um cateter centimetrado para melhor definição do *stent* a ser implantado.

O objetivo foi a utilização de um oversize de 20% e o implante do stent auto expansível por visualização direta em *road map* cerca de 5 mm dentro da veia cava e de forma que o mesmo não oclua a veia hipogástrica esquerda. Após implante do stent com *pull back,* foi realizado uma angioplastia endoluminal com balão apropriado, neste caso 16x120mme, e fixação do *stent.* (Figura 3)

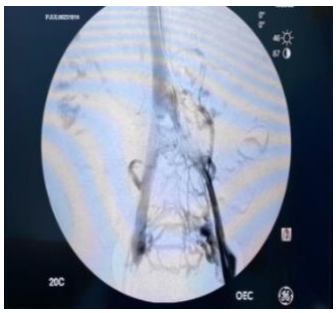
Realizado as angiografias de controle que evidenciou adequado posicionamento do stent com perda da circulação colateral, da marca da artéria ilíaca direita e melhora do fluxo troncular. Após retirada de todo sistema foi realizado compressão no local de punção.

No pós operatório imediato foi iniciado dupla antiagregação plaquetária com AAS, clopidogrel e anticoagulação plena pelo período mínimo de 6 meses.

FIGURA: FOTO DA PACIENTE COM EDEMA ASSIMÉTRICO DE MIE EM RELAÇÃO AO MID.

Fonte: Foto da paciente

FIGURA 2: COMPRESSÃO DA AICD SOBRE A VICE; REFLUXO PÉLVICO IMPORTANTE.



Fonte: Exame da paciente

FIGURA 3: IMAGEM DE EXAME DA PACIENTE APÓS INSERÇÃO DE STENT

Fonte: Exame da paciente

DISCUSSÃO

A SMT foi inicialmente descrita em 1851 por Rudolph Virchow, que observou a existência de uma maior prevalência da Trombose Venosa Profunda ílíaco-femoral à

esquerda.[6] Em 1956, May e Thurner apresentaram um estudo feito em cadáveres, onde foi possível detectar modificações histológicas na porção íntima da parede venosa, que encontrava-se hipertrofiada em função do impacto mecânico contínuo provocado pelas pulsações da artéria ilíaca comum direita sobre a veia ilíaca comum esquerda.[5] Em 1957, quando sua fisiopatologia foi estudada por May e Thurner, a síndrome ficou conhecida como síndrome de compressão de veia ilíaca ou íleocaval, ou de Cockett, mas em homenagem a May eThurner, foi denominada Síndrome de May-Thurner.[3,4]

Por volta de 1965 Cockett e Thomas mencionaram a correlação entre os achados clínicos como dor, edema, varizes unilaterais e trombose venosa profunda aos estudos obtidos por May e Thurner. [6]

A existência de sintomas em pacientes com compressão da veia ilíaca não costuma ser tão frequente, porém tem um elevado risco de desenvolver trombose venosa profunda.[1,7] O predomínio pelo gênero feminino na faixa de 34,4 anos se destaca.[4] Existem também fatores de risco que se correlacionam com o desenvolvimento de TVP, tais como cirurgias prévias, traumas, reposição hormonal e variações anatômicas como a Síndrome de May-Thurner.[4]

Existem três formas de apresentação clínica na SMT, a primeira seria a forma não complicada, sendo mais comum e de difícil diagnóstico, pois pode variar desde sintomas brandos e comuns a outras patologias venosas como dor, edema, cansaço, alterações cutâneas até sintomas incapacitantes como claudicação venosa e úlceras em região supra maleolar interna.[6] A forma complicada trombótica aguda e crônica pós-trombótica, são associadas a contextos diferentes em suas manifestações, sendo a primeira caracterizada pela presença súbita de edema em MIE e desenvolvimento de TVP após situações promotoras de estase venosa, como longas viagens, cirurgias complexas e gravidez, já a segunda tende a se expressar após um quadro estabelecido de trombose venosa profunda associada a sequelas obstrutivas e de disfunção valvular.[5,6]

No caso acima, muito provavelmente, como a paciente não apresentou trombose venosa profunda, o caso foi classificado como forma não complicada, porém incapacitante, visto que, a mesma apresentou restrição para deambular, franco edema e dor contínua.

Em relação aos critérios de base para estabelecer o diagnóstico, pode-se elencar a importância dos exames de imagem para confirmar a presença da síndrome, tais como:

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Eco Doppler colorido, angiorressonância, Angiotomografia computadorizada e Angiografia por cateterismo.[5,14]

O Eco-Doppler, é um recurso não invasivo, que possibilita visualizar o grau de compressão, velocidade do fluxo sanguíneo e presença de obstrução.[1] Porém existem algumas limitações em identificar se há compressão em veia ilíaca em até 20%, porque as veias pélvicas são mais difíceis de serem visualizadas por conta da sua profundidade e por estarem localizadas atrás de tecido adiposo, bexiga e intestino.[2] O Doppler também é útil para monitorar uma possível evolução de TVP e manifestações clínicas da síndrome pós-trombótica.[11]

Atualmente, o padrão ouro para estabelecer estenose hemodinamicamente significativa é a flebografia e a ultrassonografia intravascular, no entanto, são exames de alto custo e invasivos, que normalmente são utilizados durante o tratamento cirúrgico.[1,11,12] A ultrassonografia com doppler é o método mais utilizado para rastreio, por ser mais acessível, menos invasivo e por identificar o nível de compressão e dinâmica de fluxo sanguíneo.[1]

A angiotomografia de abdome e de pelve desempenha um importante papel no processo de definição do diagnóstico ao apresentar a compressão da veia ilíaca e possibilitar excluir outras etiologias de compressão como tumores, fibrose retroperitoneal e hematomas, porém é de alto custo e necessita de radiação, tem sido mais indicada em pacientes com clínica de alta compatibilidade para SMT.[1,6,14]

A angioressonância apesar de não ser tão disponível em rotina, é capaz de verificar não apenas a compressão e obstrução da veia ilíaca como também de detectar e avaliar outras estruturas pélvicas, e a presença de circulação colateral.[2,6] A angiorresonância revelou esporas ilíacas intraluminais em pacientes com ultrassom normal.[5] A ultrassonografia intravascular (USIV) é apontada como o melhor método de investigação diagnóstica, apesar de ser invasivo e de alto custo, pois é capaz de evidenciar mais detalhadamente o grau das lesões de estenose em veias ilíacas do que os achados da flebografia, sendo esta menos sensível do que a USIV em identificar a síndrome de May-Thurner.[2]

No caso apresentado é possível compreender a importância de ter sido solicitado, inicialmente, o ultrassom com doppler para averiguar o comprometimento da hemodinâmica, bem como se havia a presença de estenose/obstrução. Em seguida a angiorresonância desempenhou papel fundamental para visualizar de forma mais

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

precisa o grau de compressão, o estreitamento da parede venosa e, também, descartar compressões extrínsecas em locais que a ultrassonografia não seria capaz de detectar. A paciente deste caso apresentava compressão, sem a presença de trombose venosa, mas estava sintomática e não respondia ao tratamento conservador. Após a realização da terapêutica endovascular, a angiografia de controle no pós-operatório foi utilizada para monitorizar a evolução do quadro, realçando assim, a necessidade dos exames no pós-operatório.

O tratamento conservador através das medidas de compressão, como meias elásticas, conjugado com fármacos flebotónicos, analgésicos e anti-inflamatórios, muitas vezes não são suficientes para tratar os pacientes com SMT e assim a intervenção cirúrgica seja ela aberta ou endovascular se faz necessário.[6] As técnicas endovasculares, estão cada vez mais presentes como alternativa a cirurgia aberta, constituem uma opção de tratamento eficaz para melhorar a qualidade de vida dos pacientes sintomáticos, tratar TVP ílieo-femoral e corrigir a variação anatômica através da inserção do stent.[1]

Para ilustrar os benefícios da utilização do Stent, frente ao tratamento conservador em paciente sintomáticos portadores da SMT, apresentamos alguns estudos comparativos, que sinalizam a sua eficácia.

Ao analisar os dados de 23 pacientes com SMT, sendo 21 mulheres e dois homens na faixa etária de 44 ± 15 anos. Dezoito apresentaram TVP e cinco sintomas relacionados à hipertensão venosa crônica (CHV).[12] Os pacientes com TVP foram tratados com tromboaspiração, trombólise dirigida por cateter e angioplastia seguida pela colocação do stent, enquanto os pacientes com CHV foram tratados apenas com angioplastia e colocação de stent. sendo acompanhados posteriormente por USG com doppler e tomografia computadorizada.[12]

Dentre os resultados neste primeiro estudo, foi possível constatar que a permeabilidade completa da veia ilíaca comum esquerda foi alcançada em 21 dos 23 pacientes (taxa de sucesso de 91,3%), a regressão sintomática completa foi observada em 19 dos 23 pacientes (82,6%).A patência do stent foi completa em 19 dos 21 pacientes, o que representa uma taxa de 90,4% , ocorreram apenas 2 casos de reestenose e nenhuma mobimortalidade foi detectada, conforme mostra a figura 4.[12]

FIGURA 4: RESULTADOS DO ESTUDO

Symtomatic status	Número de pacientes (n: 23)	Porcentage (%)
Resolução completa	19	82.6

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Improvement	3	13
No change	1	4.4
Patência do Stent	Número de pacientes (n: 21)	Porcentage (%)
Completa	19	90.4
Reestenose	2	9.6

Outro estudo interessante que mostra a superioridade do tratamento endovascular em relação aos métodos convencionais nos pacientes sintomáticos com SMT, ainda que sem obstrução venosa, ocorreu no serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital de Santo António- Portugal, onde foi realizado uma análise retrospectiva baseada nos prontuários de 21 pacientes portadores de SMT não complicada e que foram submetidos ao tratamento endovascular e tiveram uma patência primária assistida de 100% no tratamento e uma taxa de complicação de 0%, o que demonstra o sucesso da angioplastia percutânea com uso de stent.[16]

É importante mencionar, que os estudos acima citados, apenas reforçam nossa conduta acertiva em pacientes portadores de SMT, que não desenvolveram obstrução trombótica, mas que possuem comprometimento significativo da sua qualidade de vida em função das consequências da estase venosa e do seu reflexo nas manifestações clínicas encontradas, como por exemplo, na paciente do nosso relato de caso, onde o tratamento conservador não foi resolutivo.

As cirurgias convencionais como venoplastia com patch, reconfigurações das veias íleo-cava, da aorta e artérias ilíacas, além de serem muito mais agressivas, tinham resultados pouco satisfatórios e portanto foram cada vez mais descartadas da rotina, o que acarretou o desenvolvimento de técnicas endovasculares menos invasivas, eficientes e com uma taxa de complicação menor que 2%.[16]

Em 1994, o primeiro relato de angioplastia transluminal percutânea com introdução de stent foi descrito como tratamento da Síndrome de May-Thurner.[2] A inserção percutânea do stent como escolha terapêutica para pacientes ilíacos não trombóticos com lesões venosas e obstruções ílíaco-femorais pós-trombóticas é eficiente e seguro com taxas de recanalização venosa satisfatórias.[15] Ultimamente é pouco frequente que os pacientes portadores de SMT sejam submetidos a cirurgias venosas invasivas em decorrência de melhores resultados e menor risco operatório pelas técnicas Endovasculares.[12] A anticoagulação isolada em pacientes que apresentam sintomas não tem sido eficaz para o controle das manifestações clínicas.[2]

Em casos de TVP em pacientes com SMT a terapia com anticoagulantes não remove os trombos de forma adequada e assim os esporões venosos continuam a formar

os trombos crônicos. A terapêutica endovascular de trombólise guiada por cateter é mais eficiente para retirar coágulos e amenizar a sintomatologia do que o tratamento isolado com anticoagulantes, além disso, a taxa de recorrência em pacientes com TVP ilíaco-femoral foi em torno de 73% quando a oclusão não foi tratada com inserção do stent.[6]

A angioplastia transluminal percutânea com colocação de stent autoexpansível além de agir nas trabéculas e em esporões intraluminais é capaz de aliviar a compressão mecânica extrínseca, e por isso avança como método de primeira linha no manejo dos pacientes com SMT.[2] É recomendado uso de anticoagulantes por pelo menos seis meses após a introdução do stent, a menos que o indivíduo tenha alguma contraindicação.[1,2]

No relato de caso, foi realizada a intervenção Endovascular com anticoagulação pós-operatória obtendo expressiva redução dos sintomas que afetavam a qualidade de vida do paciente, evidenciando assim os benefícios da terapia endovascular em pacientes sintomáticos com Síndrome de May-Thurner, ainda que não tenham desenvolvido trombose venosa profunda.

CONCLUSÃO

Compreende-se que o diagnóstico precoce proporciona um melhor desfecho ao paciente. O reconhecimento das manifestações clínicas persistentes e incapacitantes como edema exuberante em membro inferior esquerdo, dor intensa, “sensação de peso” e dificuldade para deambulação, são altamente sugestivos da Síndrome de May–Thurner e muitas vezes, a investigação dessa patologia acaba sendo negligenciada, mascarando a real prevalência dessa síndrome.

Os métodos de diagnósticos não invasivos como ultrassonografia com Doppler possibilitam verificar presença de compressão, obstrução e velocidade do fluxo sanguíneo. Porém a angiotomografia e angiorresonância são os métodos de escolha para confirmação diagnóstica, pois avaliam as estruturas pélvicas podendo identificar ou não compressões extrínsecas.

A ultrassonografia intravascular é superior a flebografia, sendo reconhecida como padrão ouro, porém a sua realização é limitada em função do alto custo.

A abordagem Endovascular se faz cada vez mais presente no manejo dos pacientes portadores de Síndrome de May-Thurner, incluindo tanto os sintomáticos que apresentam prejuízos para realizar suas atividades laborais em decorrência da persistência e intensidade dos sintomas, quanto os demais que desenvolvem TVP.

O fato da intervenção Endovascular ser menos invasiva do que as técnicas

cirúrgicas convencionais, apresentar resultados mais satisfatórios e demandar menor tempo de internação, tem tornado esse método como promissor em pacientes com SMT. A recanalização venosa possui baixos índices de complicações e podem resolver total, ou parcialmente, os efeitos que a compressão mecânica da artéria ilíaca direita exerce sobre a veia ilíaca comum esquerda.

Dessa forma, a escolha da terapêutica endovacular com implantação do stent na paciente do relato de caso, confirmou sua eficácia e resolutividade dos sintomas apresentados pela mesma, melhorando não apenas a sua qualidade de vida, mas evitando danos secundários que a estase venosa pode ocasionar.

Os autores concluem que técnicas menos invasivas estão tornando-se tratamento de primeira linha em pacientes portadores dessa síndrome, em função dos benefícios aqui apresentados.

REFERÊNCIAS

1. Santos RV, Moraes ACF, Silva JPMe, Jambor GN, Amato ACM, TCBC-SP . Síndrome da compressão da veia ilíaca. Relatos Casos Cir.2019;(2):e2112
2. Cavalcante LP, Souza JES, Pereira R M, Bernardes MV, Amanajás AMS, Parisati MH et al . Iliac vein compression syndrome: literature review. J. vasc. bras. [Internet]. 2015 Mar [cited 2020 Oct 25] ; 14(1): 78-83. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script= sci_arttext&pid=S1677-54492015000100078&lng=en. https://doi.org/10.1590/1677-5449.20140027.
3. Santiago ID, Gorbea II, Gaztelu MM, et al. LILACS-Síndrome de May-Thurner, diagnóstico e tratamento: relato de caso; Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2019; 42 (1):79-82. DOI: 10.23938 / assn.0393.
4. Cristine Y, Sarubi T, Cuollo M, Okuhara A, Endovascular treatment of deep venous thrombosis related to May-Thurner syndrome. Rev. méd. Minas Gerais. 2017*;27:[1-5].*
5. Hameed M, Onida S, Davies AH. What is pathological May-Thurner syndrome? Phlebology. 2017;32(7):440-442. doi: 10.1177/0268355516680458. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27864560.
6. Machado M, Machado R, Mendes D, Almeida R, Primary May-Thurner Syndrome. Clinical And Endovascular Surgical Results. Our Experience. Angiol Cir Vasc 2018;14(1):22-37. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2018000100006&lng=pt.
7. Harbin MM, Lutsey PL. Síndrome de May-Thurner: História de compreensão e necessidade de definição de prevalência na população. J Thromb Haemost 2019. doi: 10.1111 / jth.14707.
8. Machado M, Machado R, Mendes Dl, Almeida R. Sindrome de may-thurner associado a um sindrome de nutcracker: caso clinico e revisão da literatura. Angiol Cir Vasc [Internet]. 2017 Jun;13(2):52-57. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2017000200011&lng=pt.

9. Knuttinen MG, Naidu S, Oklu R, Kriegshauser S, Eversman W, Rotellini L, Thorpe PE. May-Thurner: diagnosis and endovascular management. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Dec;7(Suppl 3):S159-S164. doi: 10.21037/cdt.2017.10.14. PMID: 29399519; PMCID: PMC5778514.
10. Stuck AK, Kunz S, Baumgartner I, Kucher N. Patency and Clinical Outcomes of a Dedicated, Self-Expanding, Hybrid Oblique Stent Used in the Treatment of Common Iliac Vein Compression. J Endovasc Ther. 2017 Feb;24(1):159-166. doi: 10.1177/1526602816676803. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27831483.
11. Barry A. Sonography's role in the diagnosis of May-Thurner syndrome. J Diagn Med Sonogr. 2018;34:65-70
12. Bozkaya H, Cinar C, Ertugay S, Korkmaz M, Guneyli S, Posacioglu H, Parıldar M. Endovascular Treatment of Iliac Vein Compression (May-Thurner) Syndrome: Angioplasty and Stenting with or without Manual Aspiration Thrombectomy and Catheter-Directed Thrombolysis. Ann Vasc Dis. 2015;8(1):21-8. doi:10.3400/avd.oa.14-00110. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25848427; PMCID: PMC4369562.
13. van Vuuren TM , van Laanen JHH , de Geus M , et al Um ensaio clínico randomizado comparando implante de stent venoso com tratamento conservador em pacientes com obstrução venosa profunda: protocolo de pesquisa BMJ Open 2017; 7: e017233. doi: 10.1136 / bmjopen-2017-017233
14. Soares TR., Tiago J, Manuel V, Amorim P, Leitão J, Martins C et al . May-Thurner Syndrome: a case report after two years of endovascular treatment. Angiol Cir Vasc [Internet]. 2018 Set [citado 2020 Out 26] ; 14(3): 208-211. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php? script=sci_arttext&pid=S1646-706X2018000300009&lng=pt.
15. van Vuuren TMAJ, de Wolf MAF, Arnoldussen CWKP, Kurstjens RLM, van Laanen JHH, Jalaie H, de Graaf R, Wittens CHA. Editor's Choice - Reconstruction of the femoro-ilio-caval outflow by percutaneous and hybrid interventions in symptomatic deep venous obstruction. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017 Oct;54(4):495-503. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.023. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778457.
16. Machado M, Machado R, Mendes D, Almeida R. Síndrome de may-thurner primário, resultados clínicos e seu tratamento endovascular: A nossa experiencia TT - Primary may-thurner syndrome, clinical and endovascular surgical results: Our experience. Angiol e Cir Vasc. 2018;

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

INTERNAÇÕES EM PEDIATRIA POR DOENÇAS RESPIRATÓRIAS PELA COVID-19

PEDIATRIC HOSPITALIZATIONS FOR RESPIRATORY DISEASES IN THE COVID-19 PANDEMIC

Deborah R. Salgado[1]; Izabel Cristina de S. Drummond[2]

Descritores: Pediatria; Doenças respiratórias; COVID-19; Epidemiologia;
Keywords: Pediatrics; Respiratory Tract Diseases; COVID-19;Epidemiology.

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 trouxe diversos desafios e impactos importantes para a sociedade e para os serviços de saúde. Nesse cenário, foi imperativa a adaptação à rápida alteração epidemiológica para o ano de 2020, em todo o Brasil. **Objetivo:** Avaliar o número de internações pediátricas por doenças do trato respiratório, nos anos de 2017, 2018, e 2020. **Metodologia:** Estudo retrospectivo e descritivo através de coleta de dados do livro de internação da enfermagem do setor de pediatria do HCTCO nos anos de 2017, 2018 e 2020. **Resultados:** Foi observada a redução do número de internações de crianças por doenças respiratórias no serviço de Pediatria do Hospital das Clínicas de Teresópolis CostantinoOttaviano (HCTCO) no ano de 2020, em relação aos anos anteriores. **Conclusão:** A redução dos casos está aparentemente associada principalmente ao distanciamento social e demais medidas sanitárias adotadas no período de pandemia.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic has brought important challenges and impacts to society and health services. In this scenario, it was imperative to adapt to the rapid epidemiological change for the year 2020, throughout Brazil. **Aims:** Evaluate the number of pediatric hospitalizations for diseases of the respiratory tract, in the years 2017, 2018, and 2020. **Methodology:** Retrospective and descriptive study through the collection of data from the hospital admission book of the nursing pediatrics sectorof HCTCO in the years 2017, 2018 and 2020. **Results:** A reduction in the number ofhospitalization to children with respiratory diseases was observed in the Pediatrics service of Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO) in 2020, in relation to the previous

[1] Graduanda do curso de medicina UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos -deborahrsq@gmail.com
[2] Docente, pneumologista pediátrica do HCTCO.

years. **Conclusion:** The reduction in cases is mainly associated with social distance and other sanitary measures adopted in the pandemic period.

INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias, são aquelas que acometem órgãos do sistema respiratório; como pulmão, faringe, fossas nasais, laringe, brônquios, traqueia, diafragma, bronquíolos e alvéolos pulmonares. Pode comprometer desde as vias aéreas superiores até as vias aéreas inferiores[1]. As infecções do trato respiratórios superiores são as mais comuns e na sua maioria contagiosas, destacando as virais, as do trato respiratório inferiores que acometem os brônquios e pulmões, geralmente são mais graves e atingem, principalmente, crianças e idosos. As patologias do aparelho respiratório, são as mais causadoras de incapacidades no mundo, sendo responsáveis por 59% dos 56,5 milhões de registros anuais[2]. Segundo Azevedo e colaboradores[3], as infecções respiratórias agudas constituem a principal causa de mortalidade em crianças até cinco anos em todo o mundo.

Os principais fatores de risco que levam a internação hospitalar por doenças respiratórias em crianças são exposição a poluentes ambientais, aglomeração, o déficit no estado nutricional, a sazonalidade climática, os esquemas de imunização incompletos e baixa condição socioeconômica[4,5].

As crianças na fase pré-escolar ainda são biologicamente mais vulneráveis e com isso tornam-se mais suscetíveis a adquirir doenças infectocontagiosas. Fatores como a aglomeração e contato muito próximo com outras crianças, favorece a disseminação de doenças[3].

As doenças respiratórias agudas e síndromes gripais apresentam um importante percentual no número total de atendimentos nos setores de pediatria, principalmente nos meses de inverno, pois neste período prevalecem os vírus respiratórios como os principais agentes, causadores das síndromes gripais[6,7].

Em dezembro de 2019, foi identificada uma nova doença causada por um vírus da família Coronaviridae, em Wuhan, China. O vírus, causador de uma síndrome respiratória aguda grave foi batizado de SARS-CoV-2. Trata-se de um vírus RNA simples, o qual acomete váriossistemas, porém apresentando como principal alvo o sistema respiratório, recebendo a doença o nome de COVID-19[8].

O primeiro caso no Brasil foi registrado em São Paulo, no início de fevereiro de 2020. Logo após, em março, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou a COVID-

19 como uma pandemia[9], mesmo mês em que diversos estados do Brasil, incluindo o Rio de Janeiro, aderiram ao isolamento social em virtude do aumento do número de casos no Estado do Rio de Janeiro e transmissão comunitária do SRAS-COV-2[10]. As medidas preventivas adotadas no período de pandemia, como suspensão de aulas, eventos e atividades públicas, fechamento de estabelecimentos comerciais e restrição de viagens intermunicipais impactaram sobre os atendimentos emergenciais em pediatria[4,5].

Dessa forma, o presente estudo visa avaliar o impacto das medidas preventivas adotadas no período de pandemia do coronavírus influenciando na redução do número de internações no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO) por infecções respiratórias em pediatria, população habitualmente afetada pela sazonalidade das doenças respiratórias.

OBJETIVOS

Primário: Realizar uma comparação quantitativa do número de internações na enfermaria pediátrica do HCTCO, considerando o ano de 2020, período de tempo no qual vigoravam medidas de distanciamento social e restrição de mobilidade urbana, com o mesmo período de anos anteriores (2017 e 2018), em que não havia medidas de restrição.

Secundários: Analisar os dados obtidos e comparar o número de internações pediátrica por doenças respiratórias no período pré-pandemia (2017 e 2018) com o período de pandemia (2020); estudar os principais fatores de risco para doenças respiratórias; identificar as medidas preventivas adotadas no período da pandemia.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo através de coleta de dados do livro de internação da chefia de enfermagem do setor de pediatria do HCTCOnos anosde 2017, 2018 e 2020.O livro de registros identifica idade, diagnóstico de admissão e tempo de hospitalização e sexo dos clientes.

Foram excluídas internações da clínica cirúrgica pediátrica e ortopedia pediátrica, além de recém-nascidos advindos do alojamento conjunto e puérperas.

Também foi realizada uma revisão bibliográfica sobre os temas em base de dados da Scielo, Lilacs e Biblioteca Virtual de Saúde com escolha deartigos afim de contextualizar os dados obtidos com publicações atuais referentes às mudanças

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

observadas no perfil das hospitalizações pediátricas.

Os descritores escolhidos para a seleção dos artigos foram: pediatria, infecções respiratórias, COVID-19 e epidemiologia. Fatores utilizados para exclusão de artigos foram o ano de publicação e disponibilidade de artigo completo em base de dados.

O presente estudo está sendo realizado mediante a ciência da Coordenação do Curso e aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição - CAAE:40979120.8.0000.5247.

RESULTADOS

Foram avaliados os registros de dados de todas as internações hospitalares na enfermaria pediátrica do HCTCO, no período de janeiro a agosto dos anos de 2017, 2018 e 2020. Os dados de 2019 foram excluídos da análise devido a inconsistências encontradas nas planilhas.

No ano de 2017, foram registradas718 hospitalizações pediátricas e, no ano de 2018,514 no período selecionado. Ao longo dos anos de 2017 e 2018 a distribuição das internações apresentou elevação acentuada entre os meses de abril e junho, sendo mais prevalentes no intervalo entre março e julho. A distribuição das doenças relacionadas às internações nos anos de 2017 e 2018 encontram-se nos gráficos 1 e 2, a seguir:

Gráfico 1 - Internação por diagnóstico de admissão em 2017

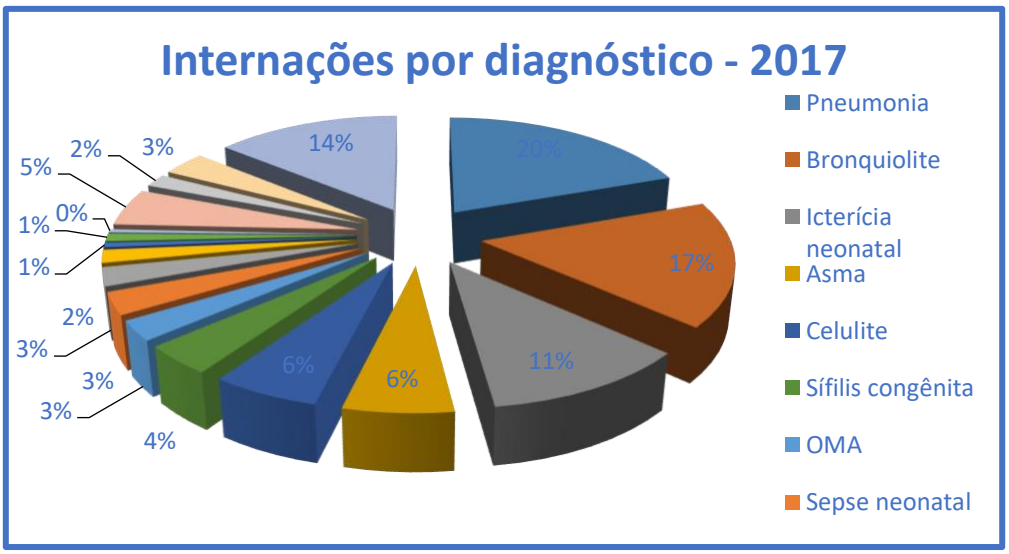
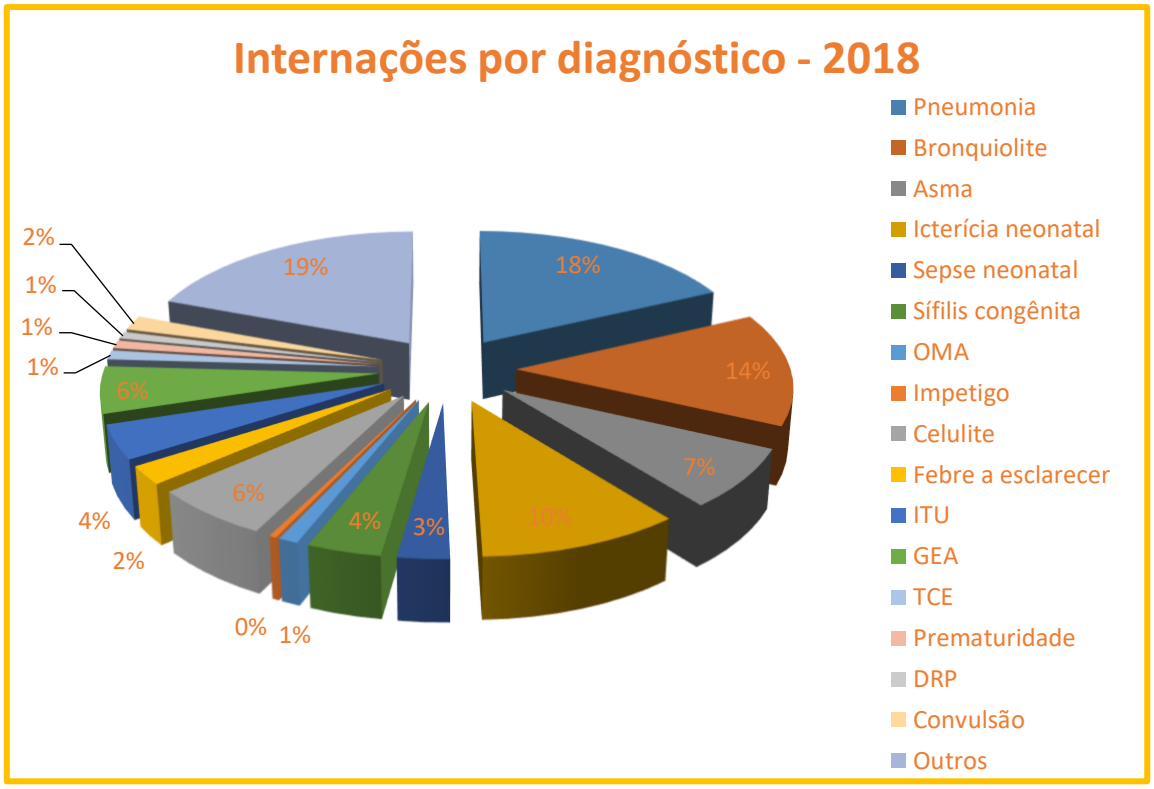


Gráfico 2 - Internação por diagnóstico de admissão em 2018

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9



Em 2017, 323 das internações pediátricas foram por doenças respiratórias infecciosas agudas, o equivalente a aproximadamente 45% do total. Como pode ser visualizado no gráfico 3, a pneumonia foi responsável por 47% (152 casos), a bronquiolite por 42% (134 casos) e a asma por 11% (37 casos).

Gráfico 3 – Distribuição das patologias respiratórias no ano de 2017

Já no ano de 2018, cerca de 38% das internações corresponderam as doenças respiratórias acima citadas. A distribuição manteve-se equivalente ao achado do ano anterior, podendo ser conferida no gráfico 4, no qual a pneumonia foi responsável por 44% com 87 casos, bronquiolite por 42% das respiratórias com 82 casos e asma por

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

14% com 27 casos.

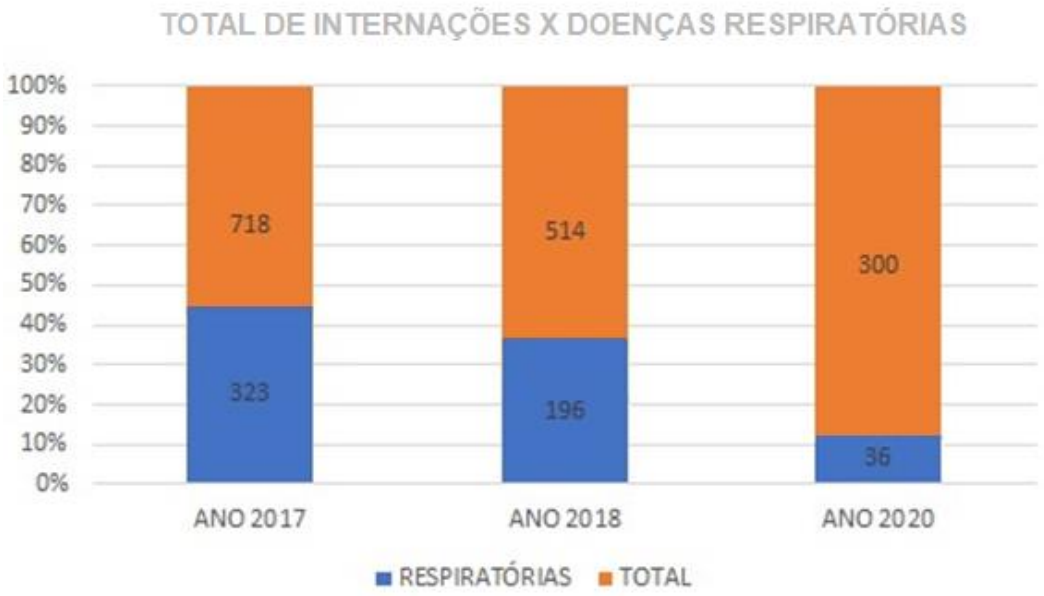
Gráfico 4 - Distribuição das patologias respiratórias no ano de 2018

No mesmo período no ano de 2020, foram registradas 300 internações, sendo 12% delas devido a patologias respiratórias. Dessas, conforme o gráfico 5, 17 casos de pneumonia (47%), 5 casos de bronquiolite (14%), 10 casos de asma (28%) e 4 casos de COVID (11%).A distribuição dos dadosde internação comparativamente com os dados de doenças respiratórias encontra-se no gráfico 6.

Gráfico 5 - Distribuição das patologias respiratórias no ano de 2020

Gráfico 5 – Doenças respiratórias pediátricas do HCTCO.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9



Comparativamente, pode-se inferir que as internações pediátricas por pneumonia aproximadamente89% em 2020 em relação ao ano de 2017 e 80% em relação a 2018. As internações por asma diminuíram 73% em relação a 2017 e 63% em relação a 2018. Enquanto houve uma queda de 96% no número de hospitalizações por Bronquiolite comparado a 2017 e 94% em relação a 2018, em números aproximados.

DISCUSSÃO

As doenças respiratórias agudas e as síndromes gripais colaboram com um importante quantitativo do total de atendimentos em serviços de pediatria. A primeira metade do ano corresponde ao maior montante de internações, visto que prevalecem os vírus respiratórios como os principais agentes, principalmente das síndromes gripais[6,7].

Os dados obtidos neste estudo estão em conformidade com os encontrado na literatura, nas quais as infecções respiratórias agudas foram mais frequentes na primeira metade do ano. Comparativamente, de acordo com Kuhn e colaboradores[11], a asma desenha uma prevalência de aproximadamente 20% na população pediátrica e constitui a quarta causa de internações hospitalares, fato evidenciado em nosso hospital.

Com a avaliação do percentual de casos de doenças respiratórias agudas registrados no HCTCO, percebemos que houve redução estatisticamente relevante em comparação com os anos estudados, evidenciando com clareza a redução do número de internações por doenças respiratórias no setor pediátrico no ano de 2020, em relação aos anteriores.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente aos desafios impostos pelo novo Coronavírus e sua doença, aprincipal estratégia para achatar a curva de contágio foi o distanciamento social, bem como a adoção de medidas sanitárias mais restritas, como a higienização das mãos e uso de máscaras.

As medidas como suspensão de aulas, eventos e atividades públicas, fechamento de estabelecimentos comerciais e restrição de viagens intermunicipais impactaram sobre os atendimentos emergenciais em pediatria, uma vez que as crianças em fase pré-escolar constituem uma parcela da população mais vulnerável à aquisição de doenças, sobretudo infecciosas[4].

Os resultados obtidos nas análises do setor de pediatria do HCTCO corroboram com os achados em literatura, na qual evidenciaram uma redução substancial dos atendimentos por doenças respiratórias[12, 13].

Segundo Kutter[14], há o indicativo de que a redução do percentual de doenças respiratórias agudas e síndromes gripais esteja associada principalmente à interrupção das aulas presenciais, o que reduz drasticamente o contato próximo das crianças, fonte importante de transmissão de vírus respiratórios.

Conclui-se, portanto, que esses dados, associados a uma revisão da literatura, indicam que as medidas sanitárias e de isolamento parecem ser as responsáveis pela diminuição de doenças respiratórias nas crianças e bem como um menor número de internações hospitalares.

REFERÊNCIAS

17. Hall JE, GUYTON AC. Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Médica. Elsevier Brasil; 2011. 3355 p.
18. Campos CM, Nogueira LCD, Barboza EF. Monitoramento de vírus respiratórios na região metropolitana de Belo Horizonte, 2011 a 2013. EpidemiolServ Saúde. junho de 2016;25(2):1–2.
19. Azevedo JVV, Santos CAC, Alves TLB, Azevedo PV, Olinda RA. Influência do clima na incidência de infecção respiratória aguda em crianças nos municípios de Campina Grande e Monteiro, Paraíba, Brasil. Revista Brasileira de Meteorologia, v30n4. 2015.
20. Cuervo MRM, Aerts DRG de C, Halpern R. Vigilância do estado nutricional das crianças de um distrito de saúde no Sul do Brasil. J Pediatr (Rio J). agosto de 2005;81(4):325–31.
21. Fisberg RM, Marchioni DML, Cardoso MRA. Estado nutricional e fatores associados ao déficit de crescimento de crianças freqüentadoras de creches públicas do Município de São Paulo, Brasil. Cad Saúde Pública. junho de 2004;20(3):812–7.
22. Machado CM, de Souza ACMF, Romano CM, dos Santos Freire W, Costa ÂA,

Figueiredo WM, et al. Influenza A and B in a cohort of outpatient children and adolescent with influenza like-illness during two consecutive influenza seasons. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. Janeiro de 2020;24(1):73–80.

23. Alonso WJ, Tamerius J, Freitas ARR. Respiratory syncytial virus causes more hospitalizations and deaths in equatorial Brazil than influenza (including during the 2009 pandemic). AnAcadBras Ciênc. 2020;92(1):e20180584.
24. Organização Mundial da Saúde, OMS. Pneumonia ofunknown cause – China. World Health Organization. Disponível em: https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/ Acesso em 22 de junho de 2020.
25. Organização Mundial da Saúde, OMS. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization. Disponível em: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 Acesso em 22 de junho de 2020.
26. Rio de Janeiro. Decreto n.46.973 de 16 de março de 2020. Reconhece a emergência na saúde pública do Estado do Rio de Janeiro em razão do contágio e adota medidas enfrentamento da propagação decorrente do novo coronavirus (COVID-19); e dá outras providências. Governo do Estado do Rio de Janeiro. Diário Oficial do Estado– RJ. De março de 2020. Disponível em :https://pge.rj.gov.br/comum/code/MostrarArquivo.php?C=MTAyMTk%2C. Acesso em 22 de junho de 2020.
27. Kuhn IM. Asma brônquica – Conduta na emergência pediátrica. Acta méd. (Porto Alegre). 37(7) 2016.
28. Pier WS. Hospitais registram queda significativa de internações pediátricas — Setor Saúde [Internet]. Disponível em: https://setorsaude.com.br/hospitais-registram-queda-significativa-de-internacoes-pediatricas/. Acesso em 15/10/2020.
29. Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Disponível em http://www.datasus.gov.br. Acesso em 15 de outubro de 2020.
30. Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, Fouchier RA, Herfst S. Transmission routes of respiratory viruses among humans. CurrOpinVirol. 2018 Feb;28:142-151

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

VIDEOLAPAROSCOPIA NO TRAUMA HEPÁTICO - RELATO DE CASO

VIDEOLAPAROSCOPY IN LIVER TRAUMA - CASE REPORT

Rafael C. Amaral[1]; Luís Gustavo Azevedo[2]

Descritores: fígado; trauma; tratamento; laparoscopia;
Keywords: liver; trauma; treatment; laparoscopy;

RESUMO

Introdução: O fígado é um dos órgãos intra-abdominais mais acometidos no trauma pelo seu tamanho e sua localização anatômica. Dentre as principais causas de morte violenta o trauma é a principal causa de morte em pessoas jovens, e a causa mais comum de morte após lesão abdominal. A literatura sobre cirurgia afirma que diante um trauma hepático associado à instabilidade hemodinâmica e/ou sinais de irritação peritoneal a laparotomia é o procedimento de escolha. Porém existe o questionamento sobre quando se deve operar e qual a melhor via de acesso cirúrgico a um paciente que sofreu uma lesão no fígado, mas que não apresenta alterações hemodinâmicas. **Objetivos**: Relatar a realização de uma abordagem minimamente invasiva realizado no HCTCO em um paciente vítima de trauma hepático fechado e discutir as condutas preconizadas no trauma hepático fechado. **Métodos**: O presente trabalho foi realizado através de um relato de caso a partir da análise de prontuário de um paciente vítima de trauma abdominal fechado atendido no HCTCO. Foi realizada uma revisão bibliográfica com 24 artigos selecionados na PubMed e Scielo. **Conclusões:** A clássica recomendação de laparotomia exploratória no trauma vem sendo questionada para os pacientes com estabilidade hemodinâmica. Estratégias menos invasivas como conduta expectante, embolização e videolaparoscopia tem se mostrado com bons resultados sendo recomendadas como primeira linha de tratamento nos pacientes com estabilidade hemodinâmica.

ABSTRACT

Introduction The liver is one of Organs intra-abdominal organs most affected by trauma due to its size and anatomical location. Among the main causes of violent death, trauma is the main cause of death in young people, and the most common cause of death after

[1] Aluno da graduação de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Médico cirurgião geral, professor do Centro Universitário Serra dos Órgãos.

abdominal injury. The surgery literature states that in the face of liver trauma associated with hemodynamic instability and / or signs of peritoneal irritation, laparotomy is the procedure of choice. However, there is a question about when to operate and what is the best way of surgical access to a patient who has suffered a liver injury, but who does not have hemodynamic changes. **Aims**: To report the realization of a minimally invasive approach performed at HCTCO on a patient suffering from blunt hepatic trauma and to discuss the procedures recommended in blunt hepatic trauma. **Methods**: The present study was carried out through a case report based on the analysis of the medical records of a patient suffering from blunt abdominal trauma treated at the HCTCO. A bibliographic review was carried out with 24 articles selected from PubMed and Scielo. **Conclusions**: The classic recommendation for exploratory trauma laparotomy has been questioned for patients with hemodynamic stability. Less invasive strategies such as expectant management, embolization and laparoscopy have been shown to have good results and are recommended as the first line of treatment in patients with hemodynamic stability.

INTRODUÇÃO

O fígado é uma importante víscera maciça com funções endócrinas e exócrinas sendo ricamente vascularizada.[1] É um dos órgãos intra-abdominais mais acometidos no trauma pelo seu tamanho e sua localização anatômica.[1,2,3] Dos lobos hepáticos, o direito é o mais comumente afetado em virtude de ser a porção do parênquima mais volumoso.[2,3] É comum que essa lesão venha acompanhada de lesão em outros órgãos no abdome.[1]

Trauma é a principal causa de morte em pessoas jovens e está entre as três principais causas de morte violenta em todas as faixas etárias e é mais prevalente no sexo masculino.[4,5] De uma forma geral, o trauma abdominal é uma importante causa de morte no paciente politraumatizado, principalmente devido as hemorragias decorrentes de lesões vasculares ou rupturas de vísceras maciças como fígado e baço.[6]

Para se direcionar a busca pelos possíveis locais de lesão abdominal é necessário entender a cinética do trauma.[6] Sabe-se que as lesões abominais são divididas em dois principais grupos, as lesões penetrantes e as contusões, e quando se refere às contusões, os órgãos mais acometidos são fígado e o baço que se tornam fonte importante de sangramento abdominal.[1,6,7] Nestes casos, o comprometimento destes órgãos pode ser atribuído a lei da inércia, onde ocorre um impacto entre partes móveis e partes imóveis do abdome durante um processo de desaceleração, causando lesão

hepática.[6] Das origens de trauma os de maior incidência são por veículo automotor, seguido pelos atropelamentos e em menor proporção por agressão.[2]

O paciente com trauma abdominal pode apresentar diferentes quadros clínicos, como dor a palpação do abdome, sinais de distensão abdominal, sinal do cinto e alterações hemodinâmicas.[8] Deve ser feito um exame físico minucioso, alguns exames laboratoriais podem auxiliar na confirmação de lesão hepática, quando um hematócrito menor que 30% associado à história clinica e ao exame físico são preditivos de lesão vascular abdominal.[8] O exame de transaminases hepáticas também se mostrou como importante indicador de lesão do fígado no trauma abdominal contuso.[9] Um importante método de diagnóstico por imagem muito utilizado no trauma é o FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma), com boa acurácia no diagnóstico de sangramento intra-abdominal.[8]

Um fator que aumenta a mortalidade nesses casos é a avaliação descuidada do paciente, já que vítimas de traumatismo abdominal não necessariamente apresentarão alterações hemodinâmicas ou sinais de acometimento peritoneal, corroborando a necessidade de uma completa e minuciosa avaliação destes pacientes ao chegarem à unidade hospitalar. [6,10]

Existe uma variedade de apresentações que podem ser encontradas no trauma hepático desde hematomas no parênquima, lacerações, até lesões em vasos sanguíneos e no sistema biliar que são classificados pela Associação Americana de Cirurgia do Trauma em graus de I a VI de acordo com a sua gravidade.[11,12] A incidência por graus mostra que a grande maioria se enquadra nos graus I e II, seguidos do grau III e IV e uma parcela muito menor é classificada como graus V e VI.[2]

As literaturas sobre cirurgia afirmam que diante um trauma hepático associado à instabilidade hemodinâmica e/ou sinais de irritação peritoneal a laparotomia é o procedimento de escolha.[13] Porém, o questionamento relacionado à lesão abdominal e mais especificamente ao dano hepático está em quando se deve operar e qual a melhor via de acesso cirúrgico a um paciente que sofreu uma lesão no fígado mas que não apresenta alterações hemodinâmicas.[13] Isto se deve ao fato de cada vez mais existirem métodos de tratamento minimamente invasivos e até mesmo condutas observacionais que têm demonstrado resultados satisfatórios.[14]

JUSTIFICATIVA

A justificativa para este trabalho está pautada no fato do trauma abdominal ser

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

um quadro de alta prevalência e mortalidade. Este estudo visa discutir a possibilidade de métodos menos invasivos no trauma abdominal fechado que propiciam bons resultados terapêuticos.

OBJETIVO

Primário: Relatar a realização de uma abordagem minimamente invasiva realizado no HCTCO em um paciente vítima de trauma hepático fechado.

Secundário: Compreender as condutas preconizadas no trauma hepático fechado.

MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado através de um relato de caso a partir da análise de prontuário de um paciente vítima de trauma abdominal fechado atendido no HCTCO. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa – CEP. De maneira complementar foi realizada uma revisão bibliografica. Para tal foram selecionados descritores no DeCs, são eles: fígado, trauma, tratamento, laparoscopia. Esses descritores foram utilizados na base de dados PubMed e Scielo, fazendo combinações entre os descritores. Foram escolhidos 24 artigos, pois ajudavam na resposta da seguinte questão: Quais as condutas preconizadas para o tratamento do trauma hepático fechado?

RELATO DE CASO

Paciente M.C.G. admitido no pronto socorro do Hospital das Clínicas de Teresópolis no dia 13/03/19, foi trazido pela ambulância após traumatismo abdominal fechado decorrente de colisão auto X anteparo (proteção de concreto da rodovia). Paciente referia dor abdominal, e relatava etilismo.

No exame físico o paciente se encontrava lúcido e orientado no tempo e espaço, eupneico, hipocorado (++/+4), anictérico, e afebril ao toque. Aparelho cardiovascular com ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas em dois tempos e sem sopros; Aparelho respiratório com murmúrio vesicular universalmente audível e sem ruídos adventícios. O abdome se apresentava levemente distendido, doloroso a palpação superficial e profunda em hipocôndrio direito, apresentando peristalse diminuída.

Foi realizado USG de abdome que evidenciou, fígado aumentado de volume com ecotextura do parênquima heterogênea, notadamente em lobo direito com áreas de hematoma intraparenquimatoso, além disso, foi identificado grande quantidade de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

líquido livre na cavidade peritoneal. O paciente foi diagnosticado com uma lesão hepática grau 2, porém diante da estabilidade hemodinâmica foi internado em CTI para realização de conduta expectante com acompanhamento seriado dos exames laboratoriais, Não foi realizada TC abdominal por não estar disponível no serviço neste dia.

O paciente foi acompanhado sendo percebida queda progressiva no hematócrito ao longo dos dias de internação e, foi optado por se fazer uma cirurgia videolaparoscópica. No dia 15/03/19 foi feita abordagem cirúrgica por videolaparoscopia. Durante a cirurgia foram encontradas duas lesões no segmento sete do fígado, uma de aproximadamente 7 cm que apresentava pouco sangramento, e que já mostrava sinais de coagulação; outra de aproximadamente 3cm com sangramento ativo; além de um hematoma também no segmento VII. Foi realizada cauterização das lesões sangrantes, além de colocação de malha hemostática sobre as mesmas. Após isto se procedeu uma inspeção da cavidade abdominal em busca de novos focos de lesão, onde não foi visto nenhum órgão apresentando comprometimento. A cavidade foi lavada e aspirada sendo retirado aproximadamente 2000 ml de sangue e lavado. A cirurgia ocorreu sem complicações e o paciente retornou ao CTI para acompanhamento. Evoluiu sem intercorrências, sendo transferido para a enfermaria no dia 21/03/19 e recebeu alta hospitalar no dia 28/03/19.

Abaixo, na tabela 1, os resultados dos exames laboratoriais

Tabela1: resultados de exames.

	14/03/19 (manha)	**14/03/19 (noite)**	**15/03/19**	**21/03/19**	**28/03/19**
Hemácias	2,93	2,48	2,8	2,81	3,08
Hemoglobina	9	7,8	8,7	8,4	9,5
Hematócrito	27,7	23	26	25,4	28,1
AST	3140				
ALT	3026				

DISCUSSÃO

Um paciente com história de trauma deve ser atendido seguindo os critérios do Advanced Trauma Life Support (ATLS).[6] No caso acima o paciente se apresentava ao exame físico hipocorado e com queixas álgicas abdominais no quadrante superior direito.

Após o exame físico deve se seguir a solicitação dos exames complementares de imagem para definir se há lesão e sua gravidade. Os exames mais solicitados são o FAST e a tomografia computadorizada (TC) de acordo com o status hemodinâmico.[5]

O ultrassom FAST é o estudo de imagem de escolha na presença de instabilidade hemodinâmica permitindo diagnóstico e o tratamento rápido.[15,16] O ultrassom é útil, pois é rápido e pode ser realizado à beira do leito sendo um bom teste de triagem.[15] O desenvolvimento de avaliação focada no trauma o FAST permite com boa capacidade identificar liquido livre na cavidade que indica hemoperitonio e lesões viscerais. [15,16] A ultrassonografia tem limitações para detectar gravidade e extensão das lesões o que é particularmente importante nos pacientes que irão necessitar de procedimentos cirúrgicos.[15] Outra limitação importante é que se trata de um exame examinador dependente.[16] Um FAST negativo não exclui lesão de víscera sólida ou oca.[15]

Pacientes estáveis tem como padrão ouro de investigação a TC.[5] Idealmente essas TC devem ser feitas com contraste permitindo uma melhor avaliação da lesão.[17] A crescente sensibilidade diagnóstica da TC em trauma reduziu consideravelmente a taxa de lesões não detectadas.[18]A ausência de métodos de imagens disponível acarreta em um maior numero de laparotomias desnecessárias que poderiam ser tratadas conservadoramente ou por estratégias menos invasivas.[3]

A gravidade das lesões hepáticas é universalmente classificada de acordo com a Escala de classificação de trauma da American Association for the Surgery (AAST).[3,5] As lesões hepáticas podem ser classificadas quanto à gravidade de dois modos: pré-operatoriamente por métodos de imagem (TC) ou operatoriamente por avaliação anatomopatológica.[3]

As lesões hepáticas são divididas em seis graus.[3] No grau I o hematoma é subcapsular, não expansivo em menos de 10% do órgão e a laceração não sangra e tem menos de 1 cm de profundidade.[3] O grau II tem o hematoma subcapsular, não expansivo entre 10% e 50% da superfície do órgão a laceração tem entre 3 e 5 cm de profundidade e menos de 10 cm de extensão. [3] Grau III o hematoma passa a ser expansivo em mais de 50% da superfície ou maior que 2 cm intraparenquimatosamente a laceração tem mais de 3 cm de profundidade.[3] O grau IV tem hematoma intraparenquimatoso sangrante e laceração acometendo entre 25 e 50% do lobo. [3] Grau V a lesão parenquimatosa envolve mais de 50% do lobo e ocorrem alterações vasculares nas veias justa hepáticas,

hepáticas principais ou cava retrohepática. [3] O grau VI tem avulsão hepática. [3]

Após uma correta avaliação do trauma pode ser pensada as melhores condutas a serem traçadas. Com a evolução dos exames de imagem se tornou mais fácil classificar a gravidade das lesões pré-operatoriamente permitindo assim condutas menos agressivas para casos mais simples.[2] O paciente candidato a terapia conservadora deve apresentar estabilidade hemodinâmica, estado neurológico normal, a ausência de uma indicação clara para laparotomia, ausência de sinais de peritonite, ausência de outras lesões abdominais que necessitem de conduta cirúrgica, lesão de baixo grau e necessidade de menos que 2 bolsas de sangue.[18,19,20]

Outro critério de extrema importância para a conduta conservadora é a disponibilidade imediata de recursos incluindo uma sala de cirurgia com equipe completa caso se torne necessario.[20] A conduta expectante quando necessitou de intervenção foi menos invasiva que quando feitas na admissão permitindo hemostasia simples, hepatorafia, ressecção segmentar e lobectomia.[20]

Os pacientes selecionados para conduta conservadora devem estar em um ambiente da unidade de terapia intensiva em repouso no leito com monitoramento cuidadoso tanto clínico quanto do nível de hemoglobina nos primeiros dias após a lesão.[20] Pacientes com graus maiores de lesão devem ser avaliados para fatores de coagulação e se necessário esses devem ser otimizados.[20] Alguns estudos perceberam que mais de 50% das lesões hepáticas param de sangrar espontaneamente nos graus I e II.[20]

O tratamento conservador do trauma hepático fechado apresenta vantagens em relação ao operatório, como a menor necessidade de transfusão sanguínea, menor ocorrência de sepse intra-abdominal, menor necessidade de cuidados intensivos e menor mortalidade.[2,3] O manejo não operatório pode diminuir os riscos de uma laparotomia, tanto em curto prazo (complicações anestésicas ou iatrogênicas, infecções abdominais, necessidades de transfusão, hospital e internação na unidade de terapia intensiva) e em longo prazo (risco de obstrução intestinal ou hérnia por cicatrizes).[11]

O quadro descrito no nosso relato se apresentou com estabilidade hemodinâmica e os achados de ultrassonografia não indicavam laparotomia imediata. O achado de hemoperitonio na ultrassonografia não é uma indicação imediata de laparotomia já que a ferida pode coagular e cessar o sangramento espontaneamente.[12] Como o paciente se apresentava estável hemodinamicamente a TC poderia ter sido feita

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

para tentar elucidar a extensão da lesão hepática e excluir lesões associadas, que poderiam indicar um procedimento cirúrgico imediato. Foi optado pela conduta conservadora com observação laboratorial conforme indicam os estudos mais recentes.

Os traumas de abdômen frequentemente estão associados a lesões em outros órgãos sendo o principal o baço. Outros como rim e pâncreas são atingidos em menor proporção.[19] Como já discutido anteriormente para que se tenha uma conduta conservadora hepática é necessário que os demais órgãos não estejam lesados ou possam ser tratados conservadoramente.[18]

É definido como falha da terapia conservadora a necessidade de recorrer à operação ou angioembolização após um período de observação. [19] O motivo pode estar relacionado ao próprio fígado, lesões associadas ou demonstração de novo sangramento.[19] Essa falha terapêutica é mais comum em graus mais elevados de lesão hepática.[1]

Uma importante alternativa à conduta cirúrgica são as técnicas radiológicas com angioembolização.[20] Com elas é possível prevenir cirurgias desnecessárias ou tratar complicações que permanecem mesmo após a técnica cirúrgica.[20] O avanço dessas técnicas tem garantidos altas taxas de sucesso mesmo em lesões com graus altos.[18] A angiografia se mostrou eficaz na redução de hemorragias e complicações por extravasamento de bile.[18]

A utilidade da intervenção com angioembolização apoia o gerenciamento de lesões hepáticas principalmente como um adjunto a terapia conservadora.[19] As indicações de angioembolização incluíram: Presença de rubor arterial na tomografia computadorizada para o fígado ou baço, se o paciente estiver hemodinamicamente estável; pós-operatório para lesão hepática de alto grau instável; quando a bandagem peri-hepática de controle de danos é usada, seguida de angioembolização ; Evidência de sangramento arterial de outro foco associado às lesões hepáticas; Tratamento para pseudoaneurisma e arteriovenoso; fístulas diagnosticadas no acompanhamento; ressangramento ou hemobilia que ocorre em algum paciente como complicação de lesões hepáticas de alto grau.[19]

Casos de rubor arterial na TC devem ter como primeira linha de tratamento a angiografia com embolização.[19] Essa também pode ser feita em paciente com grande necessidade de ressuscitação volêmica.[19]

A cirurgia videolaparoscopica apresenta vantagens de menor taxa de

complicações e menor tempo de internação.[22] Tem como desvantagens a necessidade de equipamentos próprios e de alto custo e a necessidade de um profissional treinado.[22] Existem poucos relatos na literatura justificando seu uso específico no trauma hepático. No nosso relato essa foi a estratégia adotada já que os outros métodos não invasivos não estavam disponíveis.

Apesar de estar descrita em poucos relatos, os que o fazem mostram resultados satisfatórios. As cirurgias minimamente invasivas têm algumas desvantagens como, a menor área de movimentação, e a dificuldade de operação diante de sangramentos volumosos, porém mesmo assim tem demonstrado superioridade em alguns aspectos quando comparadas à laparotomia; É possível elencar o menor tempo de recuperação pós cirúrgica, formação de aderências e infecções[11]. A escolha desde procedimento foi possível neste caso porque mesmo havendo um sangramento ativo, o paciente não apresentava nenhum tipo de descompensação hemodinâmica.

Com o avançar das técnicas de imagem tem se reduzido as laparotomias exploratórias que pioram o sangramento e agravam o caso muitas vezes sem gerar resultados benéficos[5], mas, a cirurgia aberta ainda tem seu importante papel no tratamento do trauma hepático.[23,24] A operação é indicada em caso de instabilidade hemodinâmica e falha do tratamento não cirúrgico.[23]

Outra alternativa menos invasiva que a cirurgia definitiva de urgência é a cirurgia para controle de danos.[5] A técnica de tamponamento peri-hepático tem sido amplamente adotado nas últimas décadas por cirurgiões de trauma, tornando-se a maneira mais rápida de se obter uma rápida e eficaz controle da hemorragia e a melhor alternativa às radicais ressecções hepáticas.[5]

A associação da estratégia de cirurgia de controle de danos seguida de angioembolização em pacientes com lesões hepáticas graves, resultou em uma diminuição significativa da taxa de mortalidade em comparação com a imediata cirurgia definitiva.[5]

CONCLUSÃO

Após realização do presente trabalho, podemos compreender quais as possíveis estratégias para tratamento do trauma hepático. A clássica recomendação de laparotomia exploratória no trauma vem sendo questionada, principalmente nos

pacientes com estabilidade hemodinâmica. baseado na eficiência e riscos aos quais o paciente é submetido.

Uma das estratégias que mais vem sendo relatada nos estudos é a conduta expectante. Os pacientes com estabilidade hemodinâmica e lesões de baixo grau; devem ser mantidos em UTI e exames de imagem e hemogramas seriados devem ser solicitados a fim de acompanhar a evolução. Esta conduta tem apresentado altas taxas de sucesso e sem os riscos de complicações dos tratamentos invasivos.

A embolização tem sido outra estratégia relatada em alguns estudos sendo menos invasiva que a laparotomia. Isso acarretando menor taxa de complicações. As taxas de sucesso desse tipo de procedimento têm sido altas.

A videolaparoscopia é pouco estudada como indicação para o paciente vítima de trauma. Havendo com relatos de maior vantagem e menor risco de complicações e tempo de recuperação.

Em nosso relato de caso a videolaparoscopia foi a estratégia selecionada. O declínio da série vermelha do paciente fez com que a terapia conservadora tivesse sua continuidade impossibilitada. No serviço do HCT não está disponível o tratamento por embolização.

Diante desses cenários os médicos a frente do caso optaram por evitar a laparotomia e substituindo pela videolaparoscopia. Isso foi possível graças à estabilidade hemodinâmica apresentada pelo paciente.

Concluímos que as estratégias menos invasivas têm se tornado a indicação de terapia inicial nesses pacientes pelos bons resultados que vem apresentando. Mais estudos são necessários para discutir o uso da videolaparoscopia com esse objetivo.

REFERÊNCIAS

1. Von bahten, LC, Nicoluzzi JE, Olandoski M, Pantanali CAR, Silva RFKC. Trauma abdominal fechado: análise dos pacientes vítimas de trauma hepático em um Hospital Universitário de Curitiba. Rev. Col. Bras. Cir., Rio de Janeiro , v. 32, n. 6, p. 316-320, Dec. 2005 .
2. Bahten LC, Nicoluzzi JE, Olandoski M, Pantanali CAR, Silva RFKC. Trauma abdominal fechado: análise dos pacientes vítimas de trauma hepático em um Hospital Universitário de Curitiba. Rev. Col. Bras. Cir. [Internet]. 2005 Dec [cited 2020 Nov 26] ; 32(6): 316-320. https://doi.org/10.1590/S0100-69912005000600006.
3. Neto OCLF, Ehrhardt R, Miranda AL. Estudo da morbimortalidade em pacientes com trauma hepático. ABCD, arq. bras. cir. dig. [Internet]. 2013 June [cited 2020 Nov 26] ; 26(2): 129-132. http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202013000200012.

4. Roy P, Mukherjee R, Parik M. Splenic trauma in the twenty-first century: changing trends in management. Ann R Coll Surg Engl. 2018 Aug 16;100(8):1-7. doi: 10.1308/rcsann.2018.0139. Epub ahead of print. PMID: 30112955; PMCID: PMC6204520.
5. Tarchouli M, Elabsi M, Njoumi N, Essarghini M, Echarrab M, Chkoff MR. Liver trauma: What current management? Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2018 Feb;17(1):39-44. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.01.013. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29428102.
6. Advanced Trauma Life Supportl Student Course Manual. Nona edição. 2012 American College of Surgeons 633 N. Saint Clair Street Chicago, IL 60611-3211
7. Amaral IMA., Kalil M.; Avaliação epidemiológica de vítimas de trauma hepático submetidas a tratamento cirúrgico. Rev. Col. Bras. Cir. 2016; 43(1): 022-027
8. Nishijima DK, Simel DL, Wisner DH, Holmes JF. Does this adult patient have a blunt intra-abdominal injury?. JAMA. 2012;307(14):1517–1527. doi:10.1001/jama.2012.422
9. Koyama T, Hamada H, Nishida M, Naess PA, Gaarder C, Sakamoto T. Defining the optimal cut-off values for liver enzymes in diagnosing blunt liver injury. BMC Res Notes. 2016;9:41. Published 2016 Jan 25. doi:10.1186/s13104-016-1863-3
10. Parreira JG, Rondini G., Abaixo C., Tanaka G., Pelluchi J., Arantes, Perlingeiro J.; ET AL. O mecanismo do trauma prediz a frequência e a gravidade das lesões em pacientes com traumatismo contuso. Rev. Col. Bras. Cir. [Internet]. Agosto de 2017 [citado em 2019 de maio de 2005]; 44 (4): 340-347.
11. Lucchesi FR; Laguna CB; MONTEIRO CR; Prado CE. Diagnóstico por imagem no trauma abdominal. Medicina, Ribeirão Preto, 32: 401-418, out./dez. 1999
12. Rassian S, Monteiro RP; Tratamento não operatório no trauma hepático. Revista do Colégio Brasileiro dos cirurgiões, vol. XXVI, n° 6 – 379
13. Sabiston tratado de cirurgia / Courtney M. Townsend, Jr. ... [et al.] ; [tradução Alexandre Maceri Midão ... et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2015
14. Leite S; Taveira AG; Sousa H. Lesão Visceral no Trauma Abdominal: Estudo Retrospectivo. **Acta Médica Portuguesa**, [Sl], v. 26, n. 6, p. 725-730, dec. 2013. ISSN 1646-0758.
15. Waheed KB, Baig AA, Raza A, Ul Hassan MZ, Khattab MA, Raza U. Diagnostic accuracy of Focused Assessment with Sonography for Trauma for blunt abdominal trauma in the Eastern Region of Saudi Arabia. Saudi Med J. 2018 Jun;39(6):598-602. doi: 10.15537/smj.2018.6.22031. PMID: 29915855; PMCID: PMC6058749.
16. Nashiki H, Miyate Y, Terui Y, Otani M. Focused assessment with sonography for trauma (FAST) identifies liver injury following cardiopulmonary resuscitation. BMJ Case Rep. 2017 Jul 19;2017:bcr2017221421. doi: 10.1136/bcr-2017-221421. PMID: 28724601; PMCID: PMC5535084.
17. Coccolini F, Catena F, Moore EE, Ivatury R, Biffl W, Peitzman A, Coimbra R, Rizoli S, Kluger Y, Abu-Zidan FM, Ceresoli M, Montori G, Sartelli M, Weber D, Fraga G, Naidoo N, Moore FA, Zanini N, Ansaloni L. WSES classification and guidelines for liver trauma. World J Emerg Surg. 2016 Oct 10;11:50. doi: 10.1186/s13017-016-0105-2. PMID: 27766112; PMCID: PMC5057434.
18. Brooks A, Reilly JJ, Hope C, Navarro A, Naess PA, Gaarder C. Evolution of non-

operative management of liver trauma. Trauma Surg Acute Care Open. 2020 Nov 3;5(1):e000551. doi: 10.1136/tsaco-2020-000551. PMID: 33178894; PMCID: PMC7640583.

19. Afifi I, Abayazeed S, El-Menyar A, Abdelrahman H, Peralta R, Al-Thani H. Blunt liver trauma: a descriptive analysis from a level I trauma center. BMC Surg. 2018 Jun 19;18(1):42. doi: 10.1186/s12893-018-0369-4. PMID: 29914487; PMCID: PMC6006727
20. Kaptanoglu L, Kurt N, Sikar HE. Current approach to liver traumas. Int J Surg. 2017 Mar;39:255-259. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.02.015. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28193544.
21. Carlotto JRM, Lopes GJF, Colleoni R. Main controversies in the nonoperative management of blunt splenic injuries. ABCD, arq. bras. cir. dig. [Internet]. 2016 Mar [cited 2020 Nov 26] ; 29(1): 60-64. http://dx.doi.org/10.1590/0102-6720201600010016.
22. Heinrich S, Mittler J, Tripke V, Lang H. Technische Aspekte der laparoskopischen Leberchirurgie : Transfer von der offenen zur laparoskopischen Leberchirurgie [Technical aspects of laparoscopic liver surgery : Transfer from open to laparoscopic liver surgery]. Chirurg. 2018 Dec;89(12):984-992. German. doi: 10.1007/s00104-018-0684-4. PMID: 29971460
23. Vyčítal O, Horský O, Rosendorf J, Liška V, Skalický T, Třeška V. Treatment of liver injuries at the Trauma Centre of the University Hospital in Pilsen. Rozhl Chir. 2019 Winter;98(12):488-491. English. doi: 10.33699/PIS.2019.98.12.488-491. PMID: 31958962.
24. Pismensky SV, ZZ Kalzhanov, Eliseeva MY, Kosmas IP, Mynbaev OA. A reação inflamatória severa induzida pelo trauma peritoneal é o principal mecanismo de condução da formação de aderências pós-operatórias. BMC Surg . 2011, 11:30. Publicado 2011 Nov 14. doi: 10.1186 / 1471-2482-11-30

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

FERTILIDADE FEMININA APÓS TRATAMENTO DO CÂNCER

FEMALE FERTILITY AFTER CANCER TREATMENT

Laura V. R.Hoffmann[1]; Marcus José do A. Vasconcellos[2]

Descritores: Tratamento do câncer; Fertilização assistida; Células germinativas; Ética; Fertilização.
Keywords: Cancer treatment; Fertilization in vitro; Germs cells; Ethics; Fertilization.

RESUMO

Introdução: os tratamentos para o câncer têm o potencial de acelerar a atresia folicular, trazendo infertilidade, mas procedimentos para criopreservação de oócitos são atuais em ginecologia. **Objetivos**: revisar as condutas no processo de preservação de gametas femininos após radio e quimioterapia e discutir as questões sociais e éticas dessas estratégias. **Método**: revisão bibliográfica usando descritores: tratamento de câncer, fertilização assistida, células germinativas, Ética Médica. Os critérios foram artigos dos últimos 10 anos nas línguas portuguesa e inglesa. **Resultados**: criopreservação de oócitos é técnica bem dominada pela ciência, e realizada em qualquer momento da vida. Os trabalhos discutem as questões éticas, assegurando indicações comprovadas, abrindo óbices na fertilização social. Atualmente, os métodos de criopreservação que merecem investigação adicional são a vitrificação e a liofilização. A vitrificação é barata, se os reagentes são preparados no país, e rápida. Foi aplicada com sucesso em gametas e embriões (diferentes estágios de desenvolvimento) e células / tecidos reprodutivos, células somáticas e células-tronco. A vitrificação, mais exigente tecnicamente, requer operação e armazenamento em temperaturas abaixo de zero. A liofilização é a forma de criopreservação com armazenamento de criostato à temperaturas acima de 4° C, inclusive à temperatura ambiente. **Conclusões**: em mulheres jovens, crianças e adolescentes que desenvolvem o câncer, não são impedidas, na presença da cura definitiva, da preservação de sua fertilidade. As modernas técnicas envolvem a conservação de gametas, tecido ovariano e embriões com a utilização da técnica de crioconservação. Importante relatar que estes procedimentos devem obedecer rigorosas normas éticas que variam para cada país.

[1] Discente do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Educacional Serra dos Órgãos. laura_rosestalato@hotmail.com
[2] Professor Titular da UNIFESO – Centro Educacional Serra dos Órgãos. marcusav240916@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: procedures for cryopreservation of oocytes are current in gynecology. Cancer treatments have the potential to accelerate follicular atresia, bringing infertility. **Aims:** review to update conducts in the preservation of female gametes after radio and chemotherapy. Discuss the necessary ethics of. **Method:** literature review using descriptors: cancer treatment, assisted fertilization, germ cells, Medical Ethics. The criteria were articles from the last 10 years in Portuguese and English. **Results:** cryopreservation of oocytes is a technique well dominated by science, and performed at any time in life. The papers discuss ethical issues, ensuring proven indications, opening up issues in social fertilization. Currently, the methods of cryopreservation that deserve further investigation are vitrification and lyophilization. Vitrification, cheap if the reagents are prepared procedures in the country, and fast. It has been successfully applied to gametes and embryos (different stages of development) and reproductive cells / tissues, somatic cells and stem cells. Glazing, which is more technically demanding, requires operation and storage at sub-zero temperatures. Lyophilization is the cheapest form of cryopreservation with cryostat storage at temperatures above 4 ° C, even at room temperature. **Conclusions:**in young women, children and adolescents, who develop cancer, they are not prevented, in the presence of the definitive cure, the preservation of their fertility. Modern techniques involve the conservation of gametes, ovarian tissue and embryos, using the cryopreservation technique. It is important to report that these procedures must obey strict ethical standards that vary for each country.

INTRODUÇÃO

Os avanços tecnológicos das últimas décadas na área da oncologia têm proporcionado às mulheres a esperança de uma vida melhor. Jovens que tinham muitas vezes um futuro sombrio podem agora olhar com esperanças concretas a cura de sua doença. Entretanto, esta evolução nem sempre tem evitado o prejuízo da saúde reprodutiva causado pelas cirurgias, quimioterapias ou radioterapias, comuns a estas pacientes.[1]

Os especialistas em hematologia e oncologia conhecem a existência de técnicas que podem preservar a fertilidade do ser humano, e tornaram-se aptos a conversar sobre este tema com os seus pacientes.As novas técnicas de preservação da fertilidade, como congelamento de óvulos, espermatozóides e embriões, fragmentos de ovário e testículo, associadas às técnicas de fertilização assistida, abriram a

perspectiva para que o desejo de ter filhos, após o término do tratamento para o câncer,não se torne uma frustração e sim uma realidade viável. [1]

Na maioria das sociedades industriais, as pessoas adiam sua decisão de ter filhos para período mais estável na vida. Embora não seja problemático para os homens terem um filho biológico em idade avançada, as mulheres enfrentam limites devido ao período de fertilidade feminina. [2]

A expectativa de vida está aumentando constantemente. Atualmente, uma mulher européia comum vive quase o dobro do que há um século atrás. Considerou-se há muito tempo que uma mulher não seria capaz de conceber e gerar seus próprios filhos genéticos a partir dos 45 anos. No entanto, os avanços tecnológicos na medicina reprodutiva tornaram possível prolongar esse período de fertilidade. [2]

As mulheres jovens podem congelar seus óvulos para fertilizá-los e, assim, cumprir seu desejo de ter um filho posteriormente mesmo após a menopausa. A técnica de congelamento de óvulos serviu também, para proporcionar às mulheres em terapia gonadotóxica a oportunidade de realizar seu desejo de ter um filho apesar da quimioterapia e de danos tóxicos aos ovários. No entanto, essa técnica inicialmente produziu baixas taxas de sucesso devido ao alto teor de água em ovos não fertilizados. [2]

Em 2013, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e a Sociedade de Tecnologia Reprodutiva Assistida (SART) publicaram um documento conjunto sobre a Criopreservação de Oócitos Maduros.Tratava-se de uma Diretriz, que abordava avanços nas técnicas de congelamento de óvulos humanos que resultaram em melhorias significativas no sucesso da gravidez. Com base no estado atual das evidências, os procedimentos modernos para a criopreservação de oócitos não devem mais ser considerados experimentais. [3]

O tempo de vida reprodutivo de uma mulher é finito e depende do número de ovócitos com os quais ela nasceu. O potencial tratamento com drogas quimioterápicas e radioterapia pélvica para câncer ou outras doenças médicas graves tendem a acelerar acentuadamente a atresia folicular, colocando as mulheres com dificuldades para gestar após a cura.[3]

As estratégias de preservação da fertilidade feminina em pacientes oncológicas atualmente aceitas para prática rotineira são a criopreservação de embriões e de oócitos maduros, uma técnica que usa o congelamento através de temperaturas

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

muito baixas para preservar materiais biológicos, como células e tecidos. Isso faz com que a atividade biológica pare, incluindo as reações que levam à morte celular e à degradação do DNA.[3, 4]

Ocorre que, para execução de ambos, a indução de ovulação é obrigatória e, com ela, vêm os riscos teóricos de estimulação do crescimento de tumores estrogênio dependentes e a postergação do início do tratamento antineoplásico. [4]

Os protocolos de estimulação ovariana de início aleatório contemplam a intenção de se minimizar o atraso no início da quimioterapia ou radioterapia e o bloqueio ao crescimento tumoral e oferecem resultados satisfatórios, semelhantes aos obtidos em protocolos de início habitual. A Sociedade Brasileira de Reprodução Humana apresenta protocolo próprio para indução de ovulação em pacientes com tumor estrogêniodependente.[4]

A oncofertilidade é um campo de interesse interdisciplinar de desenvolvimento recente que busca mesclar os conhecimentos em oncologia e medicina reprodutiva, com a contribuiçãodas técnicas de reprodução assistida, para o desenvolvimento de estratégias de preservação da função gonadal e oferecer a possibilidade da procriação biológica aos sobreviventes de câncer.[4]

OBJETIVOS

Primário: Realizar uma revisão na literatura sobre as condutas no processo de preservação de gametas femininos após tratamento de câncer.

Secundários: Discutir estes procedimentos sob o ponto de vista ético.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica nas principais fontes de pesquisa usando os seguintes descritores: "tratamento de câncer", "fertilização assistida", "células germinativas", "Ética Médica", "gestação planejada". Utilizou-se o operador boleano "AND" para confeccionar a chave de busca. Os critérios utilizados foram artigos dos últimos 10 anos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa nas principais fontes de pesquisa médica: MedLine, PubMed, Bireme, Lilacs, Biblioteca Cochrane. Foram encontrados um total de 264 artigos, sendo selecionados 16 bases bibliográficas que deram embasamento para que este trabalho fosse produzido.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

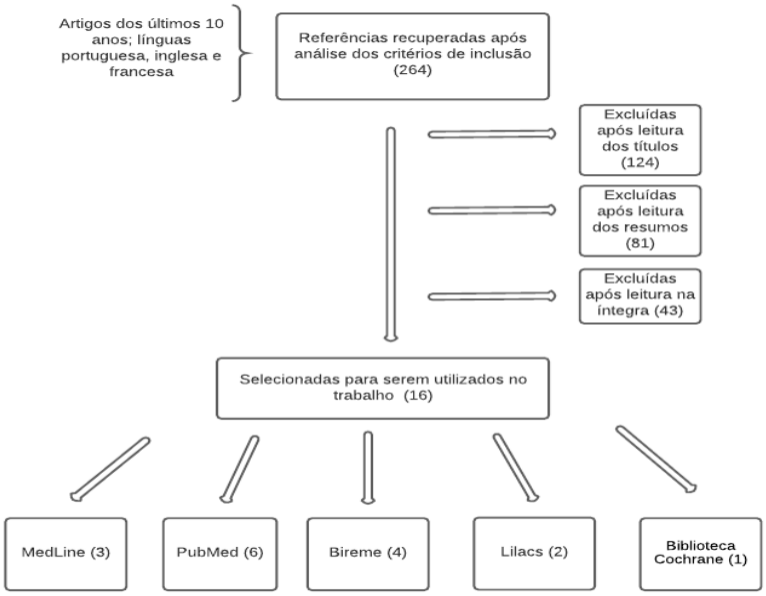


Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos

RESULTADOS

Para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica, foram utilizadas as bases de dado MedLine, PubMed, Bireme, Lilacs e Biblioteca Cochrane com as seguintes palavras-chave: "tratamento de câncer", "fertilização assistida", "células germinativas", "Ética Médica", "gestação planejada". Na plataforma MedLine foram encontrados 19 artigos e após a leitura do título e resumo de cada artigo, foram selecionados 3 publicações. Já no PubMed foram obtidos 210 artigos após a busca, já com o filtro de busca de publicações dos últimos 10 anos e após leitura dos títulos, dos resumos e dos trabalhos na íntegra, foram selecionados 6 artigos, pois o restante não dava enfoque nos assuntos desta revisão. Na base de dados Bireme, também utilizando o filtro de publicações nos últimos 10 anos, a busca encontrou 28 artigos, dos quais 4 foram selecionados após leitura dos títulos e dos resumos. Na plataforma Lilacs, a busca resultou em apenas dois artigos, sendo estes selecionados para uso nesta revisão. Na Biblioteca Cochrane foram encontrados 5 artigos e após leitura de títulos e resumos, foi selecionada uma publicação.

Quantos oócitos criopreservados são suficientes para obter um nascimento vivo?[5]

Esta resposta é difícil de ser encontrada pela falta de amostras apropriadas para aconselhar as mulheres, presumivelmente férteis, sobre o número ideal de oócitos para a criopreservação eletiva. Algumas práticas que oferecem preservação eletiva de ovócitos sugerem que as pacientes congelem pelo menos 10 a 20 ovócitos com base na

idade, embora haja poucos dados concretos para apoiar recomendações sobre o número ideal de ovócitos a armazenar.[5]

Congelar pelo menos seis oócitos deveria teoricamente produzir com facilidadeum embrião de alta qualidade capaz de suportar uma gravidez viável. Extrapolando ainda mais essa suposição, 20 oócitos congelados devem permitir até três ciclos de descongelamento de seis a sete oócitos cada, com cada um tendo a capacidade de resultar em um nascimento. [5]

No entanto, mesmo entre mulheres jovens com idade semelhante, o número e a qualidade de oócitos obtidos por ciclo são heterogêneos. Além disso, como o aumento das anormalidades cromossômicas aumenta com a idade materna, aparece uma diminuição da viabilidade embrionária. É razoável supor que quanto mais idosas, as mulheres precisarão de mais oócitos congelados para obter um nascimento vivo, em comparação com as mulheres mais jovens. [5]

Embora os dados que corroboram as taxas de sucesso dos ciclos de fertilização *in vitro* congelados versus ovócitos frescos não sejam, normalmente confrontáveis, estudos mais recentes concluíram que os resultados são comparáveis, particularmente com o aumento do uso de vitrificação quando comparado com técnicas de congelamento lento. [3]

Curiosamente, uma análise retrospectiva recente dos dados da Sociedade de Tecnologia de Reprodução Assistida (SART) desafia a noção de que os ciclos congelados são tão bons quanto frescos, descobrindo que entre os pacientes que usam oócitos de doadores, uma gestação a termo era 19% mais provável para aqueles que usavam os gametas frescos em comparação aos congelados.[5]

Goldman et al. [5] procuraram responder esta questão através estudo clínico com 54 ciclos de doação de óvulos. Este modelo preditivo de nascimento vivo foi projetado usando uma população de pacientes com reserva ovariana presumivelmente normal para servir como um guia para mulheres que consideram a criopreservação eletiva de ovócitos. Como este estudo se baseia em dados retrospectivos, o modelo deve ser validado no futuro com um estudo prospectivo de mulheres que criopreservaram eletivamente e depois voltaram a usar oócitos para a construção da família.

Essa validação seria valiosa à luz dos custos envolvidos não apenas no processo de criopreservação de oócitos, mas também no armazenamento anual de oócitos congelados. No entanto, até que esses dados prospectivos estejam disponíveis, os

autores esperam que aobservação forneça um recurso valioso para médicos e pacientes.[5]

Camargoset al.[6]avaliaram se as características morfométricas de oócitos maduros antes da vitrificação, e após o aquecimento, estão relacionadas ao sucesso da fertilização por injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI). Este foi um estudo de coorte prospectivo, incluindo 28 mulheres inférteis e 71 oócitos. As avaliações morfométricas incluíram diâmetro de oócitos, espaço perivitelino (PS), zona pelúcida (ZP) e primeiro corpo polar (PB). Dos 49 oócitos aquecidos, 27 (55%) sobreviveram à criopreservação e suas medidas de pré-vitrificação foram semelhantes às dos 22 oócitos que pereceram.

Entretanto, os oócitos que não foram fertilizados sofreram maior aumento do diâmetro total ($p = 0,029$) e encolhimento do PS ($p = 0,033$) após a criopreservação, em comparação aos ovócitos que foram fertilizados com sucesso. Esses achados sugerem que as características morfométricas dos oócitos frescos não predizem sua sobrevivência à vitrificação, enquanto a falha na fertilização está associada ao aumento dos ovócitos e ao encolhimento da PS após a criopreservação.[6]

A análise sugere que os resultados específicos de fertilização in vitro e ICSI (taxas de fertilização e gravidez) são semelhantes entre oócitos frescos e oócitos vitrificados. Um importante preditor clínico de resultados nos estudos observacionais de criopreservação de ovócitos e fertilização *in vitro* é a idade do oócito quando congelado ou vitrificado.[6]

Vários estudos indicaram que a idade mais avançada do oócito quando congelado ou vitrificadoreduz as chances de sucesso da fertilização in vitro ou ICSI. Coletivamente, os estudos fornecem boas evidências de que as taxas de fertilização e gravidez usando oócitos vitrificados são semelhantes aos ciclos frescos de fertilização in vitro ou ciclos frescos de ICSI, e são consistentes com a experiência clínica com relação ao efeito da idade do oócito quando congelado ou vitrificado.[3]

Embora o número de gestações concebidas a partir de fertilização in vitro ou ICSI com oócitos vitrificados seja pequeno em relação a ciclos de transferência de embriões congelados e fertilização in vitro ou ICSI de oócitos frescos, atualmente não há evidências de aumento do risco neonatal desse tratamento em comparação com outras tecnologias de reprodução assistida. [3]

O ponto principal de nosso trabalho nos leva a outra abordagem sobre a

preservação de gametas no artigo de Fossa &Magelssen[7]que citam que as tentativas de preservar ou restaurar a fertilidade em mulheres que recebem quimioterapia para câncer apresentaram piores resultados do que esforços análogos em homens.

A Tabela 1 resume as técnicas disponíveis para mulheres e homens; a maioria deles ainda é investigativa ou pouco prática em pacientes com uma neoplasia recém-diagnosticada, para os quais a estimulação hormonal de várias semanas não é justificável. Além disso, esse tratamento hormonal pode até ser prejudicial em mulheres com neoplasias dependentes de hormônios (por exemplo, câncer de mama).

Tabela 1 – Métodos de preservação e restauração da função e fertilidade gonadal. [7]

Procedimento	Momento atual	Problemas
MULHERES		
Transposição de gônadas	Em uso	Invasivo / risco de isquemia
Crioconservação tecido ovariano e reimplante	Fase investigação	Invasivo com laparoscopia
		malignização
Supressão ovariana	Fase investigação	interromper quimio 2 semanas

Fonte: Fossa SD[7]

No entanto, para pacientes com um parceiro, a criopreservação de óvulos maduros fertilizados *in vitro* é eficaz e está disponível na maioria dos centros de câncer. A coleta pré-quimioterapia de tecido ovariano por laparoscopia e criopreservação foi introduzida na prática oncológica durante a última década, embora ainda existam numerosos problemas técnicos e éticos a serem resolvidos.[7]

Houve alguns relatos de casos de restauração da função endócrina após o autotransplante de oócitos pós-quimioterapia e casos ocasionais de gravidez bem-sucedida. A supressão da função ovariana por agonistas ou contraceptivos do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH), criando assim uma situação pré-puberal, parece ser uma maneira promissora de prevenir a infertilidade, mas nenhum grande estudo randomizado comprovou isso.[7]

As temperaturas abaixo de zero combinadas com agentes crioprotetores adequados preservam as funções fisiológicas e reprodutivas das células, possibilitando o armazenamento a longo prazo sem perda de viabilidade. Com o uso de agentes

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

crioprotetores, tornou-se possível o desenvolvimento de técnicas de criopreservação, como o congelamento convencional lento e vitrificação que estão em uso nos tempos atuais.[8]

Na taxa controlada, cristais de gelo extracelulares convencionais são formados, enquanto na vitrificação não são formados cristais de gelo. A formação de vidro é compatível com a sobrevivência da célula e a preservação de suas estruturas intracelulares, desde que o (s) tipo (s) e as concentrações de crioprotetor usado não sejam quimio ou osmotóxicos.[8]

No entanto, independentemente do tipo de método de resfriamento empregado, a crio-sobrevivência das células e tecidos é influenciada pelo tamanho e maturidade das células, quantidades de água intracelular, qualidade e quantidade de lipídios intracelulares, tipo de células, função e morfologia. O meio intracelular de células e tecidos criopreservados permanece menos compreendido.[8]

O câncer de mama, de acordo com Teles[9] et al,representam 30% dos tumores malignos que ocorrem na idade reprodutiva e em 2008, segundo Marinho[10]et al, foram constatados aproximadamente 30.000 casos de câncer em mulheres com menos de 44 anos e estima-se que em 2012 foram 52.680 novos casos dessa neoplasia. Nas últimasdécadas, houve uma melhora nas taxas desobrevidadevido ao aumento de consciência sobre doenças da mama e programas de triagem bem estabelecidos, o que levou à detecção precoce e ao melhor tratamento, que inclui o uso liberal de quimioterapia citotóxica adjuvante.

Entretanto, o uso de regimes quimioterápicos adjuvantes, juntamente com o aumento do número de mulheres que retardam o primeiro filho para além dos 35 anos, tem resultado numa ampla proporção de pacientes com câncer de mama enfrentando infertilidade, levando à maior procura de ajuda para preservação da fertilidade.[9]

Isso se reflete na proliferação de técnicas de reprodução assistida, as quais vão desde as bem estabelecidas clinicamente, como a criopreservação de embriões, até as mais experimentais, como a criopreservação de oócitos e de tecido ovariano. O artigo em tela reforça o avanço que a fertilização assistida apontou na última década, tirando do pensamento do casal que passa por esta situação, a preocupação com sua prole.[9]

Protocolos de estimulação ovariana desenvolvidos recentemente com letrozol e tamoxifeno, inibidor da aromatase, parecem fornecer uma estimulação segura com

níveis de estrogênio endógeno comparáveis aos alcançados no ciclo natural. O congelamento de oócitos pode ser considerado em mulheres solteiras e naquelas que não desejam um doador de esperma. O congelamento do tecido ovariano também pode ser uma opção em pacientes com câncer de mama que não desejam ou não têm tempo para um ciclo de fertilização in vitro, que requer de 10 a 14 dias de estimulação ovariana.[1]

Outras técnicas ainda são consideradas experimentais, como a criopreservação e posterior autotransplante de tecido ovariano. Já foram relatados 24 nascimentos com o seu uso, persistindo, entretanto, dúvidas que motivam o seu estudo. A maturação de folículos ovarianos in vitro é alternativa atual e promissora para preservação da fertilidade nessas pacientes e tem apresentado resultados positivos em roedores, macacos e humanos. Muita cautela deve ser tomada com o uso de técnicas experimentais, especialmente quando oferecidas para pacientes diante de fragilidade emocional. Por isso, é importante transmitir corretamente informações sobre chances de gravidez com tratamentos existentes e as limitações das técnicas experimentais. [11]

O último ponto a ser tocado neste trabalho é a visão ética inerente a preservação de gametas. Em 1978, nasceu na Inglaterra, Louise Brown, o primeiro bebê gerado através do procedimento de fertilização *in vitro* (FIV). Este foi um marco importante para o surgimento de uma nova área na medicina chamado hoje de Reprodução Humana Assistida. São consideradas Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) todos os procedimentos clínicos e laboratoriais que visam obter uma gestação, substituindo ou facilitando etapas deficientes do processo reprodutivo natural.[12]

No Brasil, o primeiro bebê gerado por FIV data de 1984 e surgiram diversos conflitos éticos, antes impossíveis com a reprodução natural. Os principais conflitos discutidos à época e nos dias de hoje dizem respeito à manipulação, criopreservação (congelamento de gametas e embriões), doação e descarte de gametas e embriões, cessão de útero (“barriga de aluguel”), sexagem embrionária (técnicas de seleção do sexo do embrião), redução embrionária (procedimento de retirada de embriões do útero materno geralmente utilizado com o objetivo de evitar gestações múltiplas), reprodução *post mortem* (quando ocorre utilização de gametas previamente estocados ou embriões de uma pessoa falecida) , e mais recentemente, o direito de casais homoafetivos à reprodução assistida.[12]

Na falta de uma regulamentação legislativa, o Conselho Federal de Medicina

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

(CFM) publicou em 1992 a resolução CFM nº 1.358/1992 com o objetivo de adotar normas éticas para utilização das TRA. Esta resolução foi atualizada em 2010 (CFM nº 1.957/2010), em 2013 (CFM Nº 2.013/13) e teve sua última atualização em 2015 (CFM nº 2.121/2015), sempre revogando a anterior.[12]

Nas figuras 2, 3 e 4, é possível observar detalhadamente o texto original das resoluções dos anos de 1992, 2010, 2013, 2015.[12]

FIGURA 2 – Comparação da resolução que regulariza TRA no Brasil nos anos de 1992, 2010, 2013 e 2015 para os quesitos “Princípios gerais” e “Pacientes alvo de TRA

	1992	2010	2013	2015
		Princípios gerais		
Termo de consentimento	Pacientes e doadores			
Seleção de sexo	Proibido. (exceções são previstas)			
Idade máxima da mulher receptora	Sem limitação		**50 anos**	50 anos **(podem ocorrer exceções a critério do médico responsável)**
Transferência embrionária	No máximo 4 embriões sem restrições por idade	No máximo 4 embriões **com restrições** por idade	No máximo 4 embriões com restrições por idade. **Em casos de doação, a idade da doadora define o número de embriões a serem transferidos para a receptora**	
Redução fetal	Proibido			
		Pacientes-alvo das técnicas de Reprodução Assistida		
Público alvo	Mulheres	**Todas as pessoas capazes**		
Estado civil	Estando casada ou em união estável, será necessária a aprovação do cônjuge ou do companheiro, após processo semelhante de consentimento informado.	**Não mencionado**		
Homoafetivos	Não mencionado		**É permitido o uso das técnicas de RA para relacionamentos homoafetivos e pessoas solteiras, respeitado o direito da objeção de consciência do médico.**	
Homoafetivos femininos	Não mencionado			**É permitida a gestação compartilhada em união homoafetiva feminina em que não exista infertilidade.**

Fonte: LeiteTH[12]

FIGURA 3 - Comparação da resolução que regulariza TRA no Brasil nos anos de 1992, 2010, 2013 e 2015 para os quesitos “Doação e criopreservação de gametas e embriões”.

	1992	2010	2013	2015
Doação de gametas e embriões				
Comercialização	Sem caráter lucrativo ou comercial			
Identificação	anônima para doadores e receptores			
Idade limite para a doação de gametas	Não mencionado		**A idade limite para a doação de gametas é de 35 anos para a mulher e 50 anos para o homem**	
Registros	Na região de localização da unidade, o registro das gestações evitará que um doador tenha produzido mais de 2 (duas) gestações, de sexos diferentes, numa área de um milhão de habitantes.	**As clínicas, centros ou serviços que empregam a doação devem manter, de forma permanente, um registro de dados clínicos de caráter geral, características fenotípicas e uma amostra de material celular dos doadores.** Na região de localização da unidade, o registro dos nascimentos evitará que um(a) doador(a) venha a produzir mais **do que uma gestação de criança de sexo diferente** numa área de um milhão de habitantes.	As clínicas, centros ou serviços que empregam a doação devem manter, de forma permanente, um registro de dados clínicos de caráter geral, características fenotípicas e uma amostra de material celular dos doadores, **de acordo com a legislação vigente.** Na região de localização da unidade, o registro dos nascimentos evitará que um(a) doador(a) tenha produzido **mais de duas gestações** de crianças de sexos diferentes, numa área de um milhão de habitantes.	
Doação compartilhada	Não mencionado		Permitido	
Criopreservação de gametas e embriões				
Criopreservação	As clínicas, centros ou serviços podem criopreservar espermatozoides, óvulos e pré-embriões. Embriões excedentes devem ser criopreservados, não podendo ser descartados ou destruídos.	As clínicas, centros ou serviços podem criopreservar espermatozoides, óvulos e embriões. Do número total de embriões produzidos em laboratório, **os excedentes viáveis, serão criopreservados.**	As clínicas, centros ou serviços podem criopreservar espermatozoides, óvulos e embriões e **tecidos gonádicos.** Embriões excedentes viáveis devem ser criopreservados.	
Destino dos embriões	No momento da criopreservação, os cônjuges ou companheiros devem expressar sua vontade, por escrito, quanto ao destino que será dado aos pré-embriões criopreservados, em caso de divórcio, doenças graves ou de falecimento de um deles ou de ambos, e quando desejam doá-los.			
Descarte	Embrião não pode ser descartado ou destruído	**Os embriões criopreservados com mais de 5 (cinco) anos poderão ser descartados se esta for a vontade dos pacientes, e não apenas para pesquisas de células-tronco, conforme previsto na Lei de Biossegurança.**		Os embriões criopreservados com mais de cinco anos poderão ser descartados se esta for a vontade dos pacientes. **A utilização dos embriões em pesquisas de células-tronco não é obrigatória,** conforme previsto na Lei de Biossegurança.

Fonte: LeiteTH[12]

FIGURA 4 - Comparação da resolução que regulariza TRA no Brasil nos anos de 1992, 2010, 2013 e 2015 para os quesitos " diagnóstico genético pré-implantacional", "Doação temporária de útero" e "Reprodução Assistida *Post-mortem*".

	1992	2010	2013	2015
Diagnóstico genético pré-implantacional de embriões				
Finalidade diagnóstica do PGD	Toda intervenção sobre pré-embriões "in vitro", com fins diagnósticos, não poderá ter outra finalidade que a avaliação de sua viabilidade ou detecção de doenças hereditárias, sendo obrigatório o consentimento informado do casal.		**As técnicas de RA podem ser utilizadas acopladas à seleção de embriões submetidos ao diagnóstico de alterações genéticas causadoras de doenças.**	As técnicas de RA podem ser utilizadas aplicadas à seleção de embriões submetidos ao diagnóstico de alterações genéticas causadoras de doenças – podendo nessés casos serem doados para pesquisa ou descartados.
Finalidade terapêutica do PGD	Toda intervenção com fins terapêuticos, sobre pré-embriões "in vitro", não terá outra finalidade que tratar uma doença ou impedir sua transmissão, com garantias reais de sucesso, sendo obrigatório o consentimento informado do casal.		**As técnicas de RA também podem ser utilizadas para tipagem do sistema HLA do embrião, com o intuito de seleção de embriões HLA-compatíveis com algum filho(a) do casal já afetado por doença, doença está que tenha como modalidade de tratamento efetivo o transplante de células-tronco ou de órgãos.**	As técnicas de RA também podem ser utilizadas para tipagem do sistema HLA do embrião, no intuito de selecionar embriões HLA-compatíveis com algum(a) filho(a) do casal já afetado pela doença e cujo tratamento efetivo **seja o transplante de células-tronco, de acordo com a legislação vigente.**
Doação temporária de útero				
Cessão de útero	Permitido		**Permitido, inclusive para casais homoafetivos**	
Grau de parentesco	Até segundo grau da doadora genética		**Até quarto grau de um dos parceiros que compõem o casal**	
Comercialização	Sem caráter lucrativo ou comercial			
Documentação exigida	Não mencionado		**Termo de Consentimento Informado assinado pelos pacientes (pais genéticos) e pela doadora temporária do útero, relatório médico atestando capacidade psicológica da doadora de útero, descrição pormenorizada do caso clínico, contrato dos pais genéticos com a doadora de útero estabelecendo claramente a filiação da criança, questões referente ao custeio de despesas médicas e registro civil da criança entre outros e se a doadora de útero for casada ou viver em união estável, apresentar por escrito aprovação do cônjuge.**	
Reprodução Assistida Post-Mortem				
Reprodução assistida post-mortem	Não mencionado	**Não constitui ilícito** ético a reprodução assistida *post mortem* desde que haja autorização prévia específica do(a) falecido(a) para o uso do material biológico criopreservado, de acordo com a legislação vigente.	**É possível** desde que haja autorização prévia específica do(a) falecido(a) para o uso do material biológico criopreservado, de acordo com a legislação vigente.	**É permitida** a reprodução assistida *post-mortem* desde que haja autorização prévia específica do(a) falecido(a) para o uso do material biológico criopreservado, de acordo com a legislação vigente.
Como tratar exceções	Não mencionado		**Casos de exceção, não previstos nesta resolução, dependerão da autorização do Conselho Regional de Medicina.**	

Fonte: LeiteTH[12]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

DISCUSSÃO

Podemos começar esta discussão abordando o termo "congelamento social", que pode ser definido como a escolha, por parte das mulheres férteis que recebem terapia gonadotóxica, pelas técnicas de fertilização na expectativa de futuramente virem a ter um filho. Críticas foram feitas nos casos em que mulheres mais velhas, algumas com mais de 60 anos, deram à luz uma criança após uma doação de óvulos. Alguns criticam o uso da técnica em mulheres saudáveis em geral, enquanto outros apóiam uma idade máxima legalmente definida para as mulheres no momento da transferência do embrião.[2]

Em muitos países, incluindo a Alemanha, ainda não existe nenhum vínculo legal com umaidade limite para o uso desta técnica. Na Dinamarca, por outro lado, existe uma proibição direta da reprodução tecnicamente assistida para mulheres com 45 anos ou mais. A lei estipula um período máximo de armazenamento para ovos congelados de cinco anos. Isso representa uma séria invasão da autonomia reprodutiva das mulheres afetadas.[2]

Os argumentos citados com frequência se referem à segurança do procedimento para o nascimento da criança. São discutidos os benefícios e riscos para a criança e para a mulher, caso ela engravide em idade avançada. Outro ponto de discussão é a autonomia da mulher. As mulheres são capazes de tomar uma decisão autônoma ou estão expostas a pressões sociais que minam sua liberdade? [2]

Muitos autores críticos adotam uma perspectiva de gênero nesse sentido - ou seja, eles também analisam a fertilização assistida sob o aspecto da posição social da mulher na sociedade e criticam mecanismos implícitos e explícitos de opressão. [2]

A transposição ovariana é um procedimento cirúrgico que permite a mobilização gonadal de um foco de radiação para um local livre de terapia agressiva em pacientes recebendo radioterapia abdominal ou pélvica. Embora alguns autores tenham relatado bons resultados na preservação da fertilidade com essa técnica, não há estudos de longo prazo na população pediátrica.[13]

Costa-Roiget al. [13] apresentaram resultados com esse procedimento em uma unidade de cirurgia oncológica pediátrica de 2008 a 2018. A técnica variou dependendo da idade, zona de irradiação e ressecções oncológicas concomitantes.

Um total de 21 transposições ovarianas foram realizadas com sucesso em 13 pacientes. A criopreservação do córtex ovariano foi realizada em todos os pacientes.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Onze procedimentos foram realizados laparoscopicamente e o ligamento suspensor ovariano foi utilizado em dezesseis casos. A trompa de Falópio foi o local escolhido em um caso e uma transposição ovariana simples foi realizada em cinco casos.[13]

Os autores concluíram que a transposição ovariana é uma técnica viável e segura. Esses pacientes necessitam de um acompanhamento prolongado para avaliar a função ovariana após tratamento oncológico.[13]

Também são alternativas para preservação da fertilidade de pacientes que serão submetidas ao tratamento de algum câncer, e desejam conservar sua fertilidade, a criopreservação de embriões e a de oócitos. Esse método é reservado às pacientes em idade reprodutiva e que antes do início da terapêutica podem ser submetidas à estimulação ovariana.[10]

Se após o tratamento do câncer o organismo da mulher indicar que foi eficaz e há um bom prognóstico, os embriões podem ser descongelados e levados para o útero posteriormente a um período de preparo hormonal. No caso do congelamento de oócitos, os mesmos devem ser descongelados e fertilizados com os espermatozoides do parceiro.[10]

A criopreservação de embriões é técnica bem estabelecida e a possibilidade de gravidez futura será diretamente proporcional à idade da paciente no momento do congelamento, podendo variar de 20 a 50% em mulheres com menos de 35 anos. Vale ressaltar que esta só se aplica ao sexo feminino na menacme, quando há função ovariana estabelecida e é proibida de ser utilizada em crianças.[10]

Uma outra possibilidade de tratamento é a criopreservação de tecido ovariano é uma técnica promissora, que consiste no congelamento de tecido ovariano proveniente da paciente que deve ser retirado antes do início do tratamento para posteriormente ser autotransplantado. No ano de 1996 foi registrada a primeira criopreservação de ovário em humanos, em paciente que já havia sido submetida à quimioterapia. O reimplante de tecido ovariano pode ser feito no local original (tecnicamente chamado de ortotópico) ou em outras locais, como parede abdominal ou antebraço.[10]

Perduram-se inúmeras dúvidas em relação ao procedimento, tais como: quantidade de tecido a ser criopreservado; melhor técnica de criopreservação; riscos de transplantar células tumorais; melhor local para se realizar o transplante; maneiras de diminuir a isquemia tecidual e melhorar a implantação e função do tecido ovariano; por quanto tempo a função ovariana perdurará; quanto o tecido pode permanecer

criopreservado; e qual a chance de se ter uma gestação viável.[10]

Através da videolaparoscopia é possível coletar fragmentos do tecido ovariano, sendo um procedimento pouco invasivo e com baixos índices de morbi-mortalidade. Comumente a paciente tem boa recuperação no período do pós-operatório e, assim, é encaminhada para início da quimioterapia. É viável a excisão e o congelamento de um ovário inteiro, porém esse tipo de procedimento é laborioso e passível de complicação, como prejudicar a fertilidade caso o tratamento do câncer não cause falência ovariana. Na atualidade, opta-se pela criopreservação de fragmentos do córtex ovariano, que pode ser transplantado de volta ao corpo da paciente após a recuperação e restabelecimento da saúde da mesma após o término da terapêutica contra o câncer.[10]

A maturação in vitro de folículos e fertilização in vitro consiste no isolamento de folículos pré-antrais a partir do córtex do tecido ovariano e a maturação in vitro dos mesmos, até que estes alcancem o estágio antral e seja possível adquiriroócitos maduros a partir deles, podendo ser fertilizados em laboratório com o sêmen do companheiro.[10]

Essa técnica ainda está em fase experimental e a evolução das condições ideais de cultivo folicular é um dos maiores desafios para se alcançar o êxito. É preciso maior entendimento da fisiologia dos oócitos, das células da granulosa, da teca e das células estromais, o que é complexo e pouco compreendido.[10]

O uso de análogos do GnRH, que causam supressão ovariana temporária durante o tratamento do câncer, tem sido recomendado para precaver falência ovariana prematura, no entanto, o seu valor é questionável. O motivo para a utilização dessa técnica é a maior resistência dos ovários pré-puberais à quimioterapia observada em animais e em humanos.[10]

Em relação à doação de gametas e embriões, não houve alterações em relação à comercialização, garantida pela Constituição Federal, artigo 199, 4º parágrafo e o anonimato dos doadores nas quatro resoluções analisadas no capítulo relacionado com os resultados obtidos.[12]

O anonimato dos doadores oferece vantagem no sentido de facilitar o processo de doação de gametas devido falta de vínculo com os doadores. Por consequência problemas em relação à filiação da criança entre doadores e receptores também são evitados. O Brasil é considerado bastante conservador nesse aspecto.[12]

Nos Estados Unidos, por exemplo, a comercialização de gametas e embriões é

livre, pode ser feita por comunidades na internet, prevendo, inclusive, vários arranjos familiares. Ainda nesse país é comum remunerar o doador dos gametas ou embriões com quantias que dependem desde do material doado (espermatozoide, oócito ou embrião) até a qualidade desse material.[12]

Nos Estados Unidos, o doador tem autonomia para escolher se ele deseja ou não ser identificado. Na Suécia, toda doação é necessariamente identificada, não havendo possibilidade de ser feita de forma anônima. O entendimento para tal "ousadia" vai muito além do desejo do doador e do receptor. Nesse país vigora a concepção que todo ser humano tem o direito de saber a sua ancestralidade, tornando a doação anônima de gametas e embriões ato inconcebível.[12]

Apesar das dificuldades com as doações de gametas e embriões impostas por todas as resoluções, inclusive a vigente, não há como negar que a partir da resolução de 2013 a doação de oócitos foi facilitada através da doação compartilhada. Esse procedimento consiste na doação de metade dos oócitos de uma mulher para outra mulher mediante o custeio do tratamento pela receptora.[12]

No Brasil, a questão do anonimato entre doadores e receptores gera um paradoxo com as legislações vigente. A lei 8.069 que dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente dispõe no artigo 27 que " O reconhecimento do estado de filiação é direito personalíssimo, indisponível e imprescritível, podendo ser exercitado contra os pais ou seus herdeiros, sem qualquer restrição, observado o segredo de Justiça." Ainda na mesma lei, o artigo 48, em relação a crianças adotadas, dispõe: " O adotado tem direito de conhecer sua origem biológica, bem como de obter acesso irrestrito ao processo no qual a medida foi aplicada e seus eventuais incidentes, após completar 18 (dezoito) anos." Dessa forma, a resolução, ao manter o caráter anônimo das doações como um dos princípios éticos que norteiam a prática, contradiz o que a lei do Estatuto da Criança e do Adolescente determina como legal.[12]

Em relação à idade para doação, nas resoluções mais antigas (1992 e 2010) não havia restrição de idade para fazer doação de gametas. A partir de 2013 essa restrição foi feita tanto para homens (50 anos) quanto para mulheres (35 anos). Essa limitação é bastante bem-vinda, pois é consenso na literatura que gametas provenientes de homens e mulheres com idades superiores às mencionadas têm maior probabilidade de gerar embriões com anomalias genéticas. Entretanto, a resolução de 2015, em vigor atualmente, não faz restrição à doação de embriões provenientes de doadores genéticos

acima dessas faixas etárias. [12]

A resolução mais recente do Conselho Federal de Medicina foi publicada no Diário Oficial da União em 21 de setembro de 2017. Esta resolução traz novos parâmetros para os profissionais da área de saúde e para os que atuam no campo da Reprodução Assistida, tentando ao máximo amenizar as lacunas existentes na legislação brasileira.[14]1. As clínicas, centros ou serviços podem criopreservar espermatozoides, oócitos embriões e tecidos gonádicos. 2. O número total de embriões gerados em laboratório será comunicado aos pacientes para que decidam quantos embriões serão transferidos a fresco conforme determina esta Resolução. Os excedentes, viáveis, devem ser criopreservados. 3. No momento da criopreservação, os pacientes devem manifestar sua vontade, por escrito, quanto ao destino a ser dado aos embriões criopreservados em caso de divórcio ou dissolução de união estável, doenças graves ou falecimento de um deles ou de ambos, e quando desejam doá-los. 4. Os embriões criopreservados com três anos ou mais poderão ser descartados se esta for a vontade expressa dos pacientes. 5. Os embriões criopreservados e abandonados por três anos ou mais podem ser descartados. Parágrafo único: Embrião abandonado é aquele em que os responsáveis descumpriram o contrato pré-estabelecido e não foram localizados pela clínica.[14]

Um ponto muito interessante para este capítulo de discussão, é a possibilidade de criopreservação de gametas femininos em crianças acometidas pelo câncer. O tratamento de crianças e adolescentes com câncer resulta cada vez mais na cura, mas para várias pacientes isso ocorre às custas da infertilidade. Para meninas com câncer e com desejo de ter filhos no futuro, a criopreservação do tecido ovariano pode ser uma solução.[15]

Devido à eficácia e segurança incertas da criopreservação do tecido ovariano, a diretriz nacional holandesa *"Criopreservação do tecido ovariano"* aconselha a remoção e congelamento do tecido ovariano mas o reembolso deste procedimento pelas empresas de seguro de saúde, e o financiamento das pesquisas relevantes e necessárias ainda não foram acertados pelos órgãos governamentais. [16]

Abir et al. [15] publicaram artigo abordando este ponto, e afirmam que o tecido ovariano que contém folículos, bem como os oócitos que podem sofrer maturação in vitro, podem ser obtidos de pacientes pediátricos (incluindo meninas pré-púberes) antes e depois da terapia do câncer.

Os oócitos de pacientes logo após a quimioterapia podem estar danificados, e recomenda-se cautela ao usá-los para fins de restauração da fertilidade. A viabilidade, a capacidade de desenvolvimento e o potencial de fertilização de oócitos de pacientes pediátricos, especialmente pré-púberes e após quimioterapia, são desconhecidos, em particular os oócitos recuperados do meio após a etapa de dissecção do tecido.[15]

Implicações mais amplas dos resultados: embora mais oócitos tenham sido coletados e amadurecidos de pacientes pediátricos virgens de quimioterapia, tecido ovariano e oócitos imaturos também foram recuperados de meninas nas quais a terapia contra o câncer já foi iniciada. Oócitos maturados in vitro vitrificados podem servir como uma fonte importante de gametas em pacientes pediátricas do sexo feminino com câncer, pois o risco de propagação da doença é evitado. Mais estudos são necessários sobre o potencial de restauração da fertilidade de oócitos de pacientes pediátricos e pré-púberes especialmente após exposição à quimioterapia.[15]

CONCLUSÕES

As técnicas de conservação de gametas femininos, nas suas diversas fases, avançaram bastante na última década, permitindo uma possibilidade bem significativa de fertilização assistida que hoje está bem desenvolvida.

A grande indicação para esta abordagem da medicina moderna está relacionada com mulheres, que submetidas a terapêuticas para o câncer, podem gestar após a remissão/cura do processo maligno.

Esta conclusão anterior aplica-se, com resultados ainda em análise, a crianças e adolescentes. Estes resultados são alentadores para o futuro da espécie humana.

REFERÊNCIAS

1. Castelotti DS, Cambiaghi AS. Preservação da fertilidade em pacientes com câncer. RevBrasHematol Hemoter.2008;30(5):406-410. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000500014
2. Bernstein S, Wiesemann C. Article Should Postponing Motherhood via “Social Freezing” Be Legally Banned? An Ethical Analysis. Laws.2014;3:282–300. Disponívelem: https://www.mdpi.com/2075-471X/3/2/282
3. Paramanantham, Janani; Talmor, Alon J; Osianlis, Tiki; Weston, Gareth C. Cryopreserved oocytes: update on clinical applications and success rates.2015;70(2):97-114. Disponívelem: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671372/
4. Carvalho BR, Caetano JPJ, Cavagna M, Marinho RM, Silva AA, Nakagawa N et al. Indução de ovulação em pacientes com tumor estrogêniodependente: diretrizes clínicas da Sociedade Brasileira de Reprodução Human. ReprodClim. 2017; 32(1): 31-38.

Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-882438?src=similardocs

5. Goldman RH, RacowskyC, Farland LV, Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients, Human Reproduction.2017;32(4):853–859. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166330/

6. Camargos MGRS, Rodrigues JK, Lobach VN, El-Cury T, Nunes MEG, Camargos AF et al. Human oocyte morphometry before and after cryopreservation: A prospective cohort study. Cryobiology.2019;88:81-86.Disponívelem: https://europepmc.org/article/med/30904561

7. Fossa SD, Magelssen H. Fertility and reproduction after chemotherapy of adult cancer patients: malignant lymphoma and testicular câncer. Annals Oncology.2004;15(4):259–265.

8. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Options on Fertility Preservation in Female Cancer Patients. CancerTreat Rev.2012;38(5):354-6.Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078869/

9. Teles JS, Brandes A, Christofolini DM, Bianco B, Basbosa CP. Insuficiência ovariana precoce em mulheres submetidas a tratamento contra câncer de mama: alternativas para preservação da fertilidade. Reprod Clim.2009; 24(4): 132-139. Disponível em: https://www.sbrh.org.br/files/2009/2009_vol24-n4-reproducao-e-climaterio.pdf

10. Marinho RM, Rodrigues JK, Lamaita RM, Miranda AM, Waistein AJA, Waisntein APDL et al. Preservação da fertilidade em mulheres com câncer: atualização e perspectivas. RevMéd Minas Gerais.2013; 23(4):34 9. Disponível em: http://rmmg.org/artigo/detalhes/414

11. Mendonça M, Santos CRM, Oliveira GS, Soares GG, Silva IL, Guerra MBB et al. Repercussões do tratamento quimioterápico sobre a função ovariana. J BrasMed.2014;102(2):234-9. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n2/a4203.pdf

12. Leite TH. Análise crítica sobre a evolução das normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida no Brasil. Cienc. Saúde Coletiva.2019;24(3):Disponível em https://doi.org/10.1590/1413-81232018243.30522016

13. Costa-Roig A, Moreno MA, Vazquez MB, Sáez JC, Samaniego MP, Gomez-Chacon J et al. La transposición ovárica como técnica de preservación de lafertilidadenedadpediátrica:10 años de experienciaenun centro de tercer nível. Cir Pediatr.2020;33(1):25-29. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-186134

14. Brasil. Diário Oficial da União. Resolução CFM Nº 2168 DE 21/09/2017: Disponível em 10 de novembro de 2017.https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19405123/do1-2017-11-10-resolucao-n-2-168-de-21-de-setembro-de-2017-19405026

15. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, Yaniv I, Ash S, Bem-AHaroush A et al. Cryopreservation of in Vitro Matured Oocytes in Addition to Ovarian Tissue Freezing for Fertility Preservation in Paediatric Female Cancer Patients Before and After Cancer

Therapy. Hum Reprod.2016;31(4):750-62. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26848188/

16. Heineman MJ, Beerendonk CCM, Kaandorp CJE. National Guideline 'Cryopreservation of Ovarian Tissue. Ned TijdschrGeneeskd. 2008:152(45):2452-5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19051796/

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

ANÁLISE DOS ÍNDICES DE PTERÍGIO RECIDIVADO ENTRE AS TERAPIAS DISPONÍVEIS

ANALYSIS OF RECIDIVED PTERYGIUM INDEXES BETWEEN THE AVAILABLE THERAPIES

Laura Stella Z. Mello[1]; Renato Almeida[2], Mário Motta[3]

Descritores: pterígio; tratamento adjuvante; transplante conjuntival
Key-words: pterygium; adjuvant treatment; conjunctival autografting

RESUMO

Introdução: O pterígio se apresenta como uma banda de tecido triangular que avança sobre a córnea. A despeito da ampla literatura disponível ao longo dos anos sobre pterígio, tendo se dirigido para a indagação casual e patogênica desta afecção, bem como para a forma de combatê-la, pouco se afirma sobre essa entidade nosológica. Apesar de todos os avanços na cirurgia de exérese de pterígio, o risco de uma posterior recorrência permanece significativamente alto. **Objetivos:** Conduzir uma revisão de literatura a fim de identificar as intervenções terapêuticas mais efetivas e com menor índice de recidiva para o pterígio. **Métodos:** O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica, sendo utilizados artigos oriundos das bases de dado PubMed e Scielo e livros-texto de referência do objeto de estudo. **Resultados:** O tratamento essencial para pterígio segue sendo a sua excisão cirúrgica. Diversas modalidades de tratamento têm sido desenvolvidas devido à elevada taxa de recorrências pós-cirúrgicas, tendo disponíveis portanto, diferentes técnicas cirúrgicas e associações com diferentes terapias adjuvantes, com taxas de sucesso variadas, para fechar o defeito córneo-limbo-conjuntival que se forma após a remoção do pterígio. **Conclusão:** Embora se tenha diferentes condutas no tratamento do pterígio, cada um tem suas vantagens e desvantagens. O tratamento de escolha deve ser decidido de acordo com a clínica do pterígio. Sugere-se mais estudos controlados e randomizados para serem realizados, de preferência com uma amostra maior e com maior período de seguimento.

[1] Discente do curso de graduação de Medicina, UNIFESO. laurastella18@hotmail.com.
[2] Docente do curso de Fisioterapia e Medicina, UNIFESO.
[3] Médico Oftalmologista, Hospital Federal dos Servidores do Estado.

ABSTRACT

Introduction: The pterygium appears as a triangular tissue that advances over the cornea. Despite the extensive literature available about it´s etiology, pathogenesis and how to treat it, little is known about the pterygium. Regardless of all the advantages in pterygium exeresis surgery, the risk of a subsequent recurrence is high. **Aims:** To establish a therapeutic for the pterygium which has the lowest rate of pterygium recurrence. **Methods:** This study consists of a bibliographic review, using articles from the PubMed and Scielo databases and reference textbooks of the objects of study. **Results:** The main treatment for pterygium remains being surgical excision. Several treatment modalities have been developed due to the high rate of post-surgical recurrences, therefore having different surgical techniques and associations with different adjuvant therapies, with differents success rates, to close the corneal-limbo-conjuntival defect that forms. **Conclusion:** Although there are different conducts in the treatment of pterygium, each one has its advantages and disadvantages. The treatment of choice should bem decided according to the pterygium clinic´s. More controlled and randomized studies are suggested to be carried out, preferably with a larger sample and with a longer follow-up period.

INTRODUÇÃO

O pterígio é uma afecção ocular conhecida desde os tempos antigos. Susruta (Índia, Século II A.C.) pode ter sido o primeiro a mencioná-lo, tendo descrito o pterígio e a sua excisão como melhor tratamento disponível à época. A derivação do termo pterígio advém do grego pterygion, que significa asa.[1] O pterígio consiste em um crescimento irregular e progressivo de tecido fibrovascular[2] que se apresenta como uma banda triangular ou em formato de asa que avança sobre a córnea, em direção ao seu centro.[1]

Possui uma distribuição global.[3] que varia de 0.7 a 31%, sendo maior em regiões tropicais, em razão da sua etiopatogenia.[4] Um estudo conduzido por Cameron et. al em 1965 relatou que o pterígio é frequente entre o paralelo 37º a norte e paralelo 37º ao sul e que sua incidência cresce em áreas que se aproximam do equador. Tendo em vista a exposição solar direta, propõe-se que o ângulo de incidência da radiação ultravioleta dessas regiões desenvolve um papel importante na etiologia do pterígio.[5] Entende-se que a luz ultravioleta altera o ácido desoxirribonucleico (DNA) dos fibroblastos[1], levando a um estresse oxidativo e aumento da liberação de citocinas e fatores de crescimento na conjuntiva epitelial[4], que então se multiplicam e invadem a córnea. Ainda há casos em

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

regiões equatoriais com alta umidade e proteção solar por áreas de vegetação, porém, com menores taxas de incidência.[1] O fato do pterígio também ser encontrado nestas regiões, sustenta que há outros fatores envolvidos na etiologia, além da radiação ultravioleta direita. Considera-se que vento e poeira, assim como o período de exposição a esses agentes, são fatores que possuem um papel na patogênese do pterígio. Apesar de também poder ser visto na região temporal, o pterígio é comumente localizado na região nasal[5], sendo este fato explicado pela incidência natural da radiação ultravioleta nos olhos quando os mesmos estão entreabertos, incidindo-se mais na região bulbar nasal. Ainda em relação à etiopatogenia, há registros de baixa de vitamina A em pacientes com pterígio.

A aparência do pterígio, ao microscópio óptico e eletrônico, é bem descrita. A primeira mudança microscópica são as vesículas da membrana de Bowman na região na qual os fibroblastos crescem por cima da superfície corneana, no ápice do pterígio avançado. Essa massa fibrosa se insinua por baixo do epitélio corneano, destrói a membrana de Bowman conforme avança através da córnea. O epitélio conjuntival estratificado recobre o corpo do pterígio, enquanto o epitélio cilíndrico recobre as dobras, onde há numerosas células caliciformes. Cistos são formados quando células epiteliais crescem por dentro do corpo do pterígio. Imediatamente à frente da cabeça do pterígio, forma-se uma linha pigmentada devido a depósito de hemosiderina, que ocorre com frequência, chamada de linha de Stocker. Uma pequena área da córnea, no ápice da cabeça do pterígio se cora com fluoresceina.[1] No tecido do pterígio, as fibras de colágeno perdem a sua estrutura normal, a formação elástica normal é interrompida e é substituído então pela formação anômala do colágeno. Foi demonstrado que os mastócitos, encontrados em taxas baixas no tecido conjuntival normal, são encontrados em taxas maiores no tecido do pterígio. Essas células se multiplicam no estroma das áreas perivasculares e com degeneração elastóide.[5] Tem sido demonstrado que fatores angiogênicos como CD31 e fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) são altamente expressados quando comparado à conjuntiva normal. O VEGF induz à mitose e à migração de células endoteliais, aumento da permeabilidade vascular e estímulo à secreção de proteases.[6] Em adição, foi demonstrado que várias citocinas, assim como interleucinas, fator de necrose tumoral também se elevam. Ademais, os raios ultravioleta causam mutação no p53, um gene de supressão tumoral, o que leva a formação de células epiteliais anormais do pterígio.[5] Histologicamente, portanto, o pterígio é

composto por epitélio e uma rede de neoformação vascular consistindo em arteríolas, vênulas e com um número elevado de capilares encontrados no tecido conectivo.[6] Em termos conceituais, atentar-se para a diferença entre pinguécula e pterígio, já que as características histológicas de ambos são iguais, a diferença entre eles reside no comprometimento ou não da córnea, já que no pterígio há comprometimento da córnea e na pinguécula não há tal comprometimento.[7] O exame de biomicroscopia na lâmpada de fenda é de suma importância para a avaliação do pterígio.[8] Em relação a evolução do crescimento irregular, a porção epiescleral geralmente se desenvolve aceleradamente, em menos de 2 a 3 meses, enquanto a porção corneana se desenvolve durante muitos anos.[9] Nas fases iniciais é espesso e vascularizado, e ao cessar seu crescimento progressivo torna-se delgado, mas não desaparece a não ser que seja excisado.[10] O vértice do triângulo se denonima cabeça do pterígio e a base, o corpo; cabeça e corpo estão aderidos ao epitélio corneano.[11] Enquanto o corpo do pterígio permanece na esclera, a cabeça avança adentro da córnea afetando a visão em muitos casos, além de poder causar desconforto estético.

O método predominante de tratamento do pterígio é por excisão cirúrgica. Tratamento conservador de qualquer ordem foca em tratar os sintomas e é sabidamente temporário, sendo somente para os estágios iniciais.[12] O tratamento cirúrgico é indicado se o pterígio afetar a acuidade visual, através de astigmatismo elevado ou envolvimento do eixo visual, se causar restrição do movimento ocular, razões estéticas, ou sintomas irritativos[4], tais como fotofobia, congestão, epífora, sensação de corpo estranho, diplopia.[9] Recorrência após tratamento cirúrgico é o principal resultado a ser evitado[4], já que os casos de pterígio recorrente são mais agressivos que os casos de pterígio primário, sendo portanto de suma importância que se determine qual estratégia terapêutica possui menor taxa de recorrência.[5] A taxa de recorrência é considerada maior em pterígio recorrente do que em pterígio primário.[13] A recorrência pode ser identificada pelo crescimento de vasos epiesclerais em direção ao limbo levando ao crescimento de tecido fibroso para a córnea. As terapias adjuvantes focam em estratégias que modulam esses mecanismos para que se previnam as recorrências.[4]

A despeito da ampla literatura disponível ao longo dos anos sobre pterígio, tendo se dirigido para a indagação casual e patogênica desta afecção, bem como para a forma de combatê-la, pouco se afirma sobre essa entidade nosológica. Ferreira et al aponta o caráter enigmático da natureza do pterígio, vide a sua comum refratariedade. A grande

inquietude em relação ao tratamento do pterígio reside na recidiva que no geral é uma lesão mais agressiva, cosmeticamente mais desfigurante, com maior presença de sintomais irritativos, distúrbios visuais, e mais comumente afeta a mobilidade ocular devido a formação de cicatriz, estendendo-se sobre o tendão do reto medial.[14]

Apesar de todos os avanços na cirurgia de exérese de pterígio, o risco de uma posterior recorrência permanece significativamente alto.[13]

OBJETIVO

Conduzir uma revisão de literatura a fim de identificar as intervenções terapêuticas mais efetivas e com menor índice de recidiva para o pterígio.

MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica, sendo utilizados artigos oriundos das bases de dados PubMed e Scielo com termos em inglês e português, respectivamente. Na plataforma PubMed foram utilizados os termos, os quais fazem parte da lista MeSH (Medical Subject Headings) pterygium, adjuvant treatment, conjunctival transplantation separados pelo operador booleano “AND”. Foram encontrados 8 resultados, sendo 7 incluídos nesta revisão. Os artigos inclusos correspondiam aos critérios estabelecidos, sendo eles: 1. Abordar no mínimo 2 terapêuticas para o pterígio; 2. Referir-se à recidiva do pterígio. Os descritores de saúde, presentes no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde), utilizados na plataforma Scielo foram pterígio, recidiva, transplante autólogo, separados pelo mesmo operador booleano. Foram encontrados 11 artigos, nos quais 8 destes já se encontravam inclusos no estudo, pela pesquisa através do PubMed. Dos 3 resultados restantes, somente 1 respeitou os critérios de inclusão e, desse modo, foi inserido nesta revisão. Nenhum filtro foi aplicado. Ademais, foram utilizados livros-textos de referência no assunto e de referência da especialidade médica em questão. Um artigo utilizado nesta revisão foi encontrado em revista médica física e por respeitar os critérios de inclusão, foi incluído.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar do grande número de técnicas cirúrgicas distintas apresentadas para o tratamento do pterígio, ainda não há consenso sobre a técnica mais adequada para restaurar a área de retirada da lesão e diminuir a possibilidade de recorrência.[15] O tratamento essencial para pterígio segue sendo a sua excisão cirúrgica.[5] Efetua-se a exérese apreedendo-se o colo perto da borda corneana com uma pinça de fixação,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

levantando-o, delaminando-o e dissecando-o da córnea, manobra que se inicia a partir de seu vértice. Deve-se ter cuidado de não progredir muito profundamente. Libera-se então o pterígio da esclera, aproximadamente até a metade da distância ao canto. Duas incisões convergentes são então feitas com uma tesoura, para extirpar a maior quantidade possível do pterígio. Depois libera-se a conjuntiva da esclera, acima e abaixo de maneira que as bordas da ferida possam ser suturadas.[10] Diversas modalidades de tratamento têm sido desenvolvidas devido à elevada taxa de recorrências pós-cirúrgicas[5], tendo disponíveis, portanto, diferentes técnicas cirúrgicas e associações com diferentes terapias adjuvantes, com taxas de sucesso variadas, para fechar o defeito córneo-limbo-conjuntival que se forma após a remoção do pterígio.[13]

A técnica da esclera nua, método em que a área escleral fica descoberta, ou seja, sem cobertura conjuntival ou de qualquer gênero após a excisão do tecido do pterígio, pode chegar a taxas de recorrência tão altas quanto 40%.[16] Desse modo, entende-se que a técnica da esclera nua deve ser utilizada em conjunto com tratamento adjuvante, vide as altas taxas de recorrência quando esta técnica é utilizada isoladamente.

A técnica do autoenxerto conjuntival, realizada pela primeira vez em 1985, consiste em um procedimento com maior tempo cirúrgico quando comparado à técnica da esclera nua. A fixação do enxerto pode ser realizada por mais de um método, sendo que o tempo cirúrgico será menor, caso seja utilizado cola de fibrina ou autocolante ao invés de sutura. O método de fixação escolhido afeta diretamente o tempo cirúrgico e o pós-operatório do paciente, sendo o tempo cirúrgico mais breve e o pós-operatório mais confortável quando a cola de fibrina é utilizada na fixação do enxerto. Os dados reportados em estudos quanto às taxas de recorrência em relação às diferentes formas de fixação do enxerto são divergentes. Há estudos em que se apresentam mais casos de recorrência do pterígio quando há uso da cola de fibrina para tecido, enquanto em outros estudos ocorreu o contrário, a taxa de recorrência foi maior quando havia sutura. De acordo com o que foi visto em estudos realizados nos últimos anos, a técnica do autoenxerto conjuntival pode ser a escolhida como tratamento primário do pterígio devido a menores taxas de complicações e taxas de recorrência, essencialmente quando comparado a técnica da esclera nua.[5] O autoenxerto conjuntival é acessível em termos econômicos, possui poucos efeitos colaterais e pode ser associado com a redução da recorrência, embora se tenha um aumento do tempo cirúrgico, a não ser que cola de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

tecido seja utilizada.[16]

Ainda em relação ao autoenxerto conjuntival, propõe-se que um resultado mais anatômico e funcional é alcançado ao incluir o epitélio límbico no enxerto conjuntival. Desse modo a barreira funcional do limbo estará presente novamente, sendo a função límbica restaurada, e a recorrência do pterígio minimizada. Na etiopatogenia do pterígio, descreve-se que a progressão das células conjuntivais em direção à córnea não é impedida devido a uma insuficiência das células troncos do limbo. Autoenxerto conjuntival límbico contém aproximadamente 0.5mm de limbo e tecido corneano periférico. A taxa de recorrência no autoenxerto conjuntival límbico varia de 0 a 15%.

O transplante de membrana amniótica é um método proposto para cobertura do leito escleral exposto após excisão do pterígio. A membrana amniótica é a camada mais íntima da entre feto e placenta. Ela possui funções anti-inflamatórias, anti-angiogênicas, neurotróficas e efeito de redução da inflamação devido a presença de inibidores de protease, bem como reduz a neovascularização com proteínas antiangiogênicas. O efeito neurotrófico se deve a síntese de diversos neurotransmissores e neuropeptídeos. A membrana amniótica regula o nível de citocinas e fatores de crescimento, possuindo vantagens em caso de cicatrizes em que os enxertos conjuntivais não podem ser realizados e também, em pacientes em que nenhum tipo de enxerto pode ser realizado em termos de pós-cirurgia de glaucoma. As taxas de recorrência após a aplicação da membrana amniótica são maiores do que as do autoenxerto conjuntival, tornando-se mais apropriado a técnica de aplicação de membrana amniótica, sendo esta reservada para casos particulares de pterígio recidivado nos quais nenhum autoenxerto conjuntival é possível, e naqueles que necessitam de cirurgia para glaucoma e em áreas extensas de reparação do leito escleral.

As terapias adjuvantes são tratamentos realizados em associação ao tratamento cirúrgico com objetivo de prevenir recorrências. Embora eles comumente acompanhem a esclera nua ou métodos primários de fechamento da esclera, eles podem ser combinados com todos os métodos cirúrgicos.

O uso da tiotepa, um agente de alquilação análogo à nitrogênio de mostarda, foi uma das primeiras propostas de tratamento adjuvantes do pterígio. Este agente inibe a mitose e a divisão rápida da multiplicação dos tecidos. Após a excisão cirúrgica do pterígio, ele é usado 4 vezes ao dia por 6 a 8 semanas em forma de gotas na concentração de 0.05%. A taxa de recorrência observada em estudos varia de 0 a 28%.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Atualmente, a tiotepa não está entre os elegíveis para uso por provocar deposição de pigmento preto nas pálpebras e alterar a pigmentação da pele da região orbitária, além de reações alérgicas e irritações locais desencadeadas por esta substância.[5]

Mais comumente utilizados nos dias atuais[5], a Mitomicina C (MMC) é um agente quimioterápico, presente no filtrado da cultura de Streptomycins caeptosis[16], que possui efeito de alquilação que inibe a replicação de DNA e leva a morte celular. Diferentes concentrações têm sido usadas tanto por aplicação tópica como subconjuntival.[4] A MMC age inibindo a síntese de DNA por (reticulação com DNA de fita dupla)[16], prevenindo assim a agressividade do processo cicatricial, reduzindo a recorrência do pterígio após a sua ressecção.[2] Este agente inibe a proliferação de fibroblastos e reduz a formação de cicatrizes. Efeitos adversos, que incluem o amolecimento corneoescleral, podem ser reduzidos se doses mais baixas de MMC forem utilizadas e quando combinado com autoenxerto conjuntival.[16] É utilizado na cirurgia do pterígio para combater a proliferação de tecido subconjuntival e cessar também a atividade fibroblástica. Sua aplicação ocorre tanto de modo intraoperatório como no pós-operatório da cirurgia de pterígio. Quando aplicado intraoperatoriamente se dá após a remoção do tecido do pterígio, quando peças de esponja banhadas em MMC, em uma concentração de 0.01 a 0.05% são mantidas na esclera exposta por 03 a 05 minutos. A mitomicina C quando usada em forma de gotas no pós-operatório, se apresenta em concentração de 0.01 a 0.05%, sendo usada de 2 a 4 vezes ao dia por 5 a 14 dias de acordo com os diferentes protocolos de tratamento. Publicações a respeito das excisões de pterígio, incluindo o uso de MMC foram revisadas por Hacioglu et al, e diferentes taxas de recorrência chamam a atenção. Enquanto em algumas práticas, as taxas de recorrência caem para 0%, também consta na literatura que também chegam a 40% quando aplicada em conjunto com a técnica da esclera nua. Embora não haja consenso em relação à quanto tempo e em que dose a MMC deve ser utilizada, a taxa de sucesso se eleva à medida que aumentam-se as doses e concentrações, embora também aumente-se o risco de complicações. Quando a MMC é utilizada isoladamente, altas taxas de recorrência são reportadas. No entanto, quando utilizada juntamente com a técnica do autoenxerto conjuntival, resultados de mais sucesso são alcançados. Devido ao uso de MMC, complicações como necrose escleral, perfuração corneana, catarata, glaucoma, fotofobia e dor podem se desenvolver. Quando se considera o risco de sérias complicações, se torna mais razoável fazer uso de MMC somente em pterígios recidivados.[5]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A 5-fluoruracila (5-FU), análogo da piramida que inibe a proliferação de fibroblastos por inibição competitiva com timidilato sintetase, conhecida originalmente como uma droga anti-câncer, tem a habilidade de reduzir a proliferação de fibroblastos e consequentemente o processo de cicatrização. É uma droga relativamente barata e de fácil administração.[16] Após a excisão do pterígio, a 5-FU usualmente é mantida na esclera nua de 3 a 5 minutos, sendo impregnada por um esponja, na concentração de 25 mg/mL. Na literatura as taxas de recorrência variam entre 5 a 25%.[5]

Bekibele et al conduziu um ensaio em que o objetivo foi comparar a eficácia entre 5-fluoruracila (5-FU) e mitomicina C (MMC) na prevenção da recorrência do pterígio quando usado como terapia adjuvante após a excisão do pterígio por técnica de autoenxerto conjuntival. O ensaio inclui 80 olhos de 80 pacientes sendo utilizados ou 50 mg/mL de 5-FU ou 0.01% de MMC. A cabeça (ápice) do pterígio é retirada da córnea com lâmina Bard Parker, em microscopia com consequente dissecção por camadas. O uso de eletrocautério foi minimizado. Todos os procedimentos cirúrgicos foram supervisionados por cirurgiões experientes. Seguindo a excisão inicial do pterígio, os pacientes com o leito de área escleral nua era exposto a uma esponja Weck-cel 2x5mm mergulhada em 50 mg/mL de 5-FU por 5 minutos, enquanto a cada minuto se coloca mais uma gota de 5-FU na esponja. Ao final dos 5 minutos, a esponja era removida e o olho era irrigado (copiosamente) com 30mL de solução salina. Um enxerto conjuntival do tamanho equivalente ao defeito da esclera era excisado da conjuntiva bulbar ipislateral na região superior, às 12 horas, tendo cuidado para incluir a conjuntiva limbal e 0.5mm de conjuntiva sem limbo. O enxerto conjuntival era então suturado, no respectivo leito de esclera nua, com vicryl 8-0, tomando cuidado para garantir uma orientação adequada na terminação da sutura. Pacientes do grupo de MMC foram submetidos aos mesmos procedimentos descritos acima, exceto que ao invés de 5-FU, era utilizado MMC a 0,01%, sendo 2 mg diluído em 5 mL para injeção e 0,5mL era rediluido em 20mL e esta solução final era então aplicada. No pós-operatório ambos os grupos receberam antibiótico e corticoide tópicos durante 6 a 10 semanas, dependendo do grau da inflamação. Os pacientes também foram orientados a usar óculos escuros para reduzir a exposição solar e a outros fatores ambientais. O seguimento geral de todos os pacientes foi entre 6 a 120 semanas. A taxa de recorrência do grupo de 5-FU foi de 8.7% comparado a 11.8% do grupo de MMC. Ambas a MMC e 5-FU têm demonstrado que causam uma redução da taxa de recorrência do pterígio, mas os dois são potencialmente

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

tóxicos aos tecidos oculares e têm sido associados com algumas complicações. Desse modo, são necessários mais estudos que avaliem o efeito à longo prazo após o uso de ambos. Estudos que combinam baixas doses de MMC com autoenxerto conjuntival reportaram baixa recorrência e poucas complicações quando comparado tanto com MMC ou o autoenxerto conjuntival sozinhos. MMC é, entretanto, caro e não está disponível de modo prático em vários países em desenvolvimento.[16]

A ciclosporina (CsA) é um agente imunossupressor que atua inibindo a síntese de linfócitos T e inibindo a secreção de interleucinas, reduzindo assim a intensidade da resposta inflamatória. Tem sido usado como colírio para doenças da superfície ocular.[4]

O fato do nível de VEGF no tecido do pterígio ser maior que na conjuntiva normal, sugere que o uso de drogas anti-VEGF pode ser efetivo.[5] Agentes anti-crescimento endotelial vascular (anti-VEGF), tais como bevacizumab ou ranibizumab são anticorpos monoclonais recombinantes capazes de se ligarem ao VEGF para neutralizar suas ações e reduzir a proliferação de células endoteliais. Eles podem ser injetados no globo ocular ou instilado em gotas.[4] Ranibizumab e Bevacizumab são aplicáveis no olho de modo subconjuntival ou em gotas. Demonstrou-se que a vascularização no tecido do pterígio foi diminuída após a aplicação do Bevacizumab subconjuntival. Em um estudo no qual Bevacizumab e MMC subconjuntivais foram comparados, encontrou-se que a taxa de recorrência no grupo que o Bevacizumab foi administrado foi de 66.7%, enquanto o grupo com MMC foi de 26.7%. Em vários estudos conduzidos até então têm apontado que bevacizumab tópico pós-operatório minimiza a recorrência do pterígio, no entanto, há uma necessidade de mais estudos para determinar a eficácia a longo prazo do uso dessas drogas anti-VEGF.[5] Bevacizumab ainda precisa ser bem avaliado para se provar como um bom adjuvante. Além de alto custo, não foram apresentados bons resultados.[4]

A beta-terapia é o método de tratamento em que substâncias de alta energia, de emissão beta são utilizados.[5] É realizada através de um aplicador oftalmológico de Strontium-90 que ajuda a diminuir a recorrência do pterígio.[4] A radiação utilizada exerce um efeito de suspensão da obliteração das arteríolas assim como a proliferação dos fibroblastos. É um dos métodos mais antigos utilizados como tratamento adjuvante, e rutênio 106 e estrôncio 90 são frequentemente utilizados como as substâncias radioativas. É quase sempre utilizado em conjunto com a esclera nua. Há inúmeros protocolos de tratamento e esquemas de doses recomendadas para esse método. As taxas de recorrência variam de 0 a 50%. Nessa prática, raras, mas sérias complicações

podem ocorrer como necrose escleral, catarata, perfuração corneana, endoftalmite.[5] No entanto, é efetiva e pode ser uma boa alternativa, quando disponível. Estudos recentes demonstram que uma única aplicação de 1000 a 2500 cGy pode reduzir a recorrência com poucos efeitos colaterais e com baixo custo.[4] O melhor momento para realizar o tratamento radioterápico com beta-terapia é no pós-operatório recente, com até 48 horas após a cirurgia.[8]

Fonseca et al em uma metánalise em rede, envolvendo 24 estudos que somam um total de 1815 olhos de 1668 pacientes, conclui que a ordem de tratamento do menos efetivo para o mais efetivo é: (1) técnica da esclera nua; (2) técnica da esclera nua associado a bevacizumab 0.05% gotas; (3) autoenxerto conjuntival associado a bevacizumab 0.05% gotas; (4) técnica da esclera nua associado a MMC subconjuntival a 0.02% intraoperatória; (5) transplante de membrana amniótica; (6) técnica da esclera nua associado a 5-FU 5% intraoperatória; (7) técnica da esclera nua associado a MMC > 0.02%; (8) autoenxerto conjuntival ou autoenxerto conjuntival límbico; (9) técnica da esclera nua associado a MMC 0.02%; (10) autoenxerto conjuntival associado a MMC 0.02% gotas; (11) autoenxerto conjuntival associado a uma dose de beta-terapia a 1000 cGy; (12) técnica da esclera nua associado a MMC < 0.02%; (13) Autoenxerto conjuntival associado a ciclosporina 0.05%. O resultado alcançado por Fonseca et al aponta para resultados promissores com a ciclosporina mas, mais estudos bem desenhados são necessários para consolidar seu uso.[4]

CONCLUSÃO

Embora existam diferentes condutas no tratamento do pterígio, cada uma tem suas vantagens e desvantagens. A ressecção do pterígio sem a cobertura escleral apesar de, ao comparar com outros métodos, ser simples de executar, eleva a taxa de recorrência a níveis inaceitáveis. Desse modo, esclera nua tem se provado como a pior maneira de se tratar o pterígio. Baixa dose de MMC combinada com autoenxerto conjuntival foi considerada uma conduta terapêutica efetiva para a prevenção da recorrência, porém a segurança, custo e disponibilidade limitam o seu uso em países em desenvolvimento.

Dentre os diferentes estudos vistos na literatura, há uma dificuldade de comparar os resultados encontrados devido ao fato de critérios de recorrência, dose e duração das medicações administradas diferirem. Ensaios clínicos randomizados (RCT) e meta-análises são considerados métodos ideais para avaliar a eficácia de tratamentos e

intervenções, por permitirem comparação direta entre as intervenções, sendo necessários novos estudos nessa linha. Estudos futuros devem considerar parâmetros geográficos e seguimentos de longo prazo, para assim, melhorar o entendimento do tratamento do pterígio.

Sugere-se, entretanto, mais estudos controlados e randomizados para serem realizados, de preferência com uma amostra maior e com maior período de seguimento.

REFERÊNCIAS

1. Small RG. Pterygium. In: Hornblass A. Oculoplastic, Orbital and Reconstructive Surgery. Baltimore. Williams & Wilkins. 1998. 693-701.
2. Paula CC, Julio G, Campos P, Pujol P, Asaad M. Effects of Mitomycin C in Early Conjunctival Inflammation after Pterygium Surgery. Curr. Eye Res. 2016 Nov; 42 (5):1-5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854142/
3. Kheirkhan A, Hashemi H, Adelpour M, Nikdel M, Rajabi M, Behrouz M. Randomized Trial of Pterugium Surgery with Mitomycin C Application Using Conjunctival Autograft versus Conjunctival-Limbal Autograft. American Academy of Ophthamology. 2012 Feb;119(2):227-32. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153864/
4. Fonseca EC, Rocha EM, Arruda GV. Comparison Among Adjuvant Treatments For Primary Pterygium: A Network Meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2017 Nov; 119(2):227-32. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153864/
5. Hacıoğlu D, Erdöl H. Developments and Current Approaches in the Treatment of Pterygium. Int Ophthalmol. 2017 Aug;37(4):1073-1081. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664148/
6. Castañeda AN, Morales OO, Castellon CR, Hayashi LG, Garfias Y. Randomized, Controlled Trial of Conjunctival Autografting Combined with Subconjunctival Bevacizumab for Primary Pterygium Treatment: 1-Year Follow-up. Clin Exp Ophthalmol. 2014 Apr;42(3):235-41. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23777441/
7. Grayson M. Enfermedades de la córnea. Buenos Aires: Editoral Médica Panamericana; 1985.
8. Brightbill FS. Corneal Surgery. St. Louis: Mosby; 1986.
9. Langston DP. Manual de Oftalmologia: Diagnóstico e Tratamento. 4ª ed. Medsi; 2001.
10. Miller SJH. Enfermidades dos Olhos. 16ª ed. Artes Médicas; 1981.
11. Hollwich F. Oftalmología. Barcelona: Salvat Editores; 1979.
12. Mohammed I. Treatment of pterygium. Annals of African Medicine. 2011 Jul; 10(3): 197-203. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21912002/
13. Assaad NN, Chong R, Tat LT, Bennett MH, Coroneo MT. Use of Adjuvant Hyperbaric Oxygen Therapy to Support Limbal Conjunctival Graft in the Management of Recurrent Pterygium. 2011 Jan;30(1):7-10. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20847683/
14. Ferreira LE, José NK. Patologia e Cirurgia da Córnea. XXI Congresso Brasileiro de Oftalmologia. 1981; 1(1): 75-98.
15. Cunha RN. Transplante Autólogo de Conjuntiva Com e Sem Tecido Límbico no

Tratamento do Pterígio Primário. Tese [Doutorado em Medicina, na área de Oftalmologia. Ribeirão Preto: Contexto & Arte Editorial; Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2004.

16. Bekibele CO et al. 5-Fluorouracil versus Mitomycin C as Adjuncts to Conjunctival Autograft in Preventing Pterygium Recurrence. Int Ophthalmol. 2012 Feb;32(1):3-8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22246200/

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

ANÁLISE DO PAPEL DA FITOTERAPIA NA ABORDAGEM DE ÚLCERAS DE PELE

ANALYSIS OF THE ROLE OF PHYTOTHERAPY IN THE APPROACH OF SKIN ULCERS

Gabriela F. M. de Oliveira[1]; José R. B. Costa[2]

Descritores: Fitoterapia, úlcera cutânea, cicatrização
Keywords: Phytotherapy, skin ulcer, wound healing

RESUMO

Introdução: As úlceras de pele são lesões muito frequentes na realidade médica brasileira e sua correta abordagem por meio de agentes tópicos é extremamente importante para a obtenção de bons resultados e consequente cicatrização dessa lesão. Dentre os possíveis agentes a utilizados nesta patologia estão os fitoterápicos. **Objetivos:** Esclarecer papel dos fitoterápicos enquanto cicatrizantes de úlceras de pele. **Métodos:** Realizou-se uma revisão bibliográfica utilizando as bases de dados SciELo e PubMed, manuais do ministério da saúde, protocolos e teses de mestrado. **Resultados:** A promoção da cicatrização de úlceras de pele foi vista com o uso de diversos fitoterápicos, como papaína, *Calendula officinalis L.*, Bitter Melon, *Lycium depressum*, *Angelica dahurica*, Hamamélis, *Punica granatum L.* e uma preparação contendo *Aloe vera* e *olive oil*. **Conclusões:** Os agentes fitoterápicos demonstraram eficácia e segurança comprovadas na abordagem das úlceras de pele. Além disso eles permitem um barateamento do custo do tratamento dessas lesões e uma ampliação do leque de possibilidades terapêuticas. Há, no entanto a necessidade do desenvolvimento de mais estudos para melhor conhecer a atuação, indicação e limitações dos agentes fitoterápicos e desta forma poder sistematizar e melhor padronizar o uso dessas substâncias.

ABSTRACT

Introduction: Skin ulcers are very common injuries in the Brazilian medical reality and their correct approach through topical agents is extremely important for obtaining good results and consequent healing of this injury. Among the possible agents used in this

[1] Interna do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. gabifmaggioni@gmail.com

[2] Professor Titular do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos;

pathology are herbal medicines. **Aims:** To clarify the role of herbal medicines as healers of skin ulcers. **Methods:** A bibliographic review was carried out using the SciELo and PubMed databases, manuals from the Ministry of Health, protocols and master's theses. **Results:** The promotion of healing of skin ulcers was seen with the use of several herbal medicines, such as papain, Calendula officinalis L., Bitter Melon, Lycium depressum, Angelica dahurica, Hamamelis, Punica granatum L. and a preparation containing Aloe vera and olive oil. **Conclusions:** Phytotherapeutic agents have demonstrated proven efficacy and safety in addressing skin ulcers. In addition, they allow the cost of treating these injuries to be reduced and the range of therapeutic possibilities to be expanded. However, there is a need to develop more studies to better understand the performance, indication and limitations of herbal agents and thus be able to systematize and better standardize the use of these substances.

INTRODUÇÃO

No Brasil a incidência de indivíduos com lesões crônicas é extremamente elevada, sendo com isso responsável por um papel oneroso ao gastos do governo e por tornar a situação uma questão de saúde pública.[1] Essas lesões surgem enquanto o processo cicatricial da pele se desenvolve, levando, no caso das úlceras a uma solução de continuidade no tecido.[2] A pele é o órgão responsável pela manutenção da temperatura corporal, promoção de barreira em relação ao meio externo, síntese de vitamina D, secreção sebácea e geração de sensações por meio de suas fibras nervosas.[2] Frente a toda situação de agressão que afete a integridade da pele, o organismo reage com uma constante regeneração dessas células, ou seja, o processo de cicatrização, que por sua vez possui fases (inflamatória, de proliferação e maturação).[3]

Ao comprometer esse processo, surgem as feridas que possuem uma classificação abrangendo diversos fatores como a forma como foram produzidas, grau de contaminação e comprometimento tecidual.[1] A forma ulcerativa é uma das maneiras do surgimento das lesões crônicas, podendo elas ainda decorrerem de eventos cirúrgicos ou traumáticos.[1] Em relação ao grau de contaminação a injúria pode ser limpa, limpa contaminada, contaminada ou infectada.[1] Já no que diz respeito ao comprometimento tecidual, pode-se categorizar a ferida em quatro diferentes estágios a lesão, sendo o grau I aquele no qual a pele encontra-se íntegra e avermelhada e o grau IV aquele com acometimento de todas as camadas da pele e tecidos mais profundos.[1]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Para além dessa classificação, no que diz respeito as úlceras, elas podem ainda ser classificadas de acordo com seu tipo, podendo ser por exemplo, venosas, arteriais ou neuropáticas.[4] Independente do tipo de úlcera, a avaliação dessas lesões deve ser feita de maneira abrangente, incluindo anamnese, exame físico do indivíduo como um todo, e observação das características especificas da úlcera e sua aparência, averiguando se há presença de necrose, tecido de granulação e exsudatos.[1]

Seu tratamento se baseia na prescrição de adequado curativo visando facilitar o processo de cicatrização e tendo como principais propósitos a proteção da ferida, permissão de trocas gasosas, alívio de sintomas dolorosos, manutenção da umidade e manutenção da qualidade de vida do paciente em sua rotina.[3]

Um ponto importante na abordagem dessas lesões se dá sobre a presença ou não de área de necrose, visto que ela favorece o desenvolvimento de agentes patológicos no local, visando otimizar a cicatrização dessas áreas, pode-se realizar o desbridamento local.[5] Esta retirada de tecido inviável é essencial visto que a manutenção de áreas desvitalizadas dificulta o processo de cicatrização, à medida que, por exemplo, perpetuam a inflamação e favorecem a colonização da lesão.[6]

Após a etapa de desbridamento pode-se iniciar o uso de algum agente tópico, que deve ser adequado ao tipo de pele que está sendo abordada e ao nível de penetração do fármaco que se faz necessária para tratar a lesão em questão.[2] Se faz ainda necessária a utilização de alguma cobertura no local da lesão, podendo essa ser primária (contato direto com a lesão) ou secundária (recobre a primária) e em seguida deve-se realizar a fixação das coberturas.[7]

O espectro terapêutico tradicional abrange diversos agentes como uso de hidrocoloides, sulfadiazina de prata, colagenase, tecido de carvão ativado, bota de Unna, alginato de cálcio e ácido graxo essencial (AGE).[8] Para além dos agentes citados, existem diversas outras possibilidades para o tratamento das úlceras de pele, incluindo fitoterápicos, novas terapias e terapias adjuvantes que vem sendo descritas a todo momento. Foi baseado nesse contexto de diversidade terapêutica que surgiu o presente trabalho, com o intuito de analisar o papel da fitoterapia na abordagem das úlceras de pele.

OBJETIVOS

Esse trabalho possui como objetivo primário esclarecer o papel de fitoterápicos enquanto cicatrizantes de úlceras de pele. No que tange os objetivos secundários, são

eles compreender melhor os pilares da abordagem das úlceras de pele e seu tratamento ideal, destacando o importante papel da fitoterapia nesse contexto.

MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão de literatura, foram utilizadas as bases de dado PubMed e SciELO. As palavras-chave utilizadas foram “papaína”, “papain gel healing”, “skin ulcer phytoterapy”, “membrana de celulose bacterian”, “terapia de pressão negativa” e “hospital costs skin ulcer brazil”. A partir desse momento os artigos foram selecionados com base numa rápida leitura do título e do resumo de cada artigo para assim escolher aqueles que melhor responderam à pergunta inicial deste trabalho.

Utilizando esse método, ao utilizar as palavras-chave “skin ulcer phytoterapy” na plataforma PubMed foram obtidos 189 resultados, filtrando a busca mantendo apenas os artigos publicados nos últimos 05 anos, foram obtidos um total de 34 publicações. Após a rápida leitura do título e resumo de cada artigo foram selecionados nove artigos para construção do presente trabalho. Ainda nesta plataforma, ao utilizar “papain gel healing” na busca de artigos, foram obtidos 10 artigos, refinando a busca pelos últimos 05 anos, resultaram dessa pesquisa quatro artigos, sendo dois deles selecionados. Já quando utilizadas “hospital costs skin ulcer brazil” foram obtidos 16 resultados, reduzindo a busca para os últimos 05 anos restaram 12 resultados, sendo escolhidos então 02 artigos ao final.

Já na base de dados SciELo, ao realizar a pesquisa com “papaína” como palavra-chave, foram obtidos 65 artigos, filtrando a busca para os últimos cinco anos, foram obtidos ao total 21 artigos. Destes, quatro estudos foram selecionados. Ainda nesta mesma base de dados ao utilizar como descritores “membrana de celulose bacteriana” foram obtidos 11 artigos, ao filtrar pelos últimos 05 anos restaram 07 artigos, sendo apena um artigo escolhido. Por fim, ao aplicar “Terapia de pressão negativa” como palavras-chaves no SciELo foram obtidos 38 artigos, após refinar a busca para os últimos 05 anos restaram 14 artigos sendo escolhidos 02 destes artigos. Para além destas plataformas, foram utilizados também livros didáticos, manuais do ministério da saúde, protocolos e teses de mestrado de instituições reconhecidas.

RESULTADOS

A abordagem terapêutica tradicional das úlceras de pele pode ser feita com diversas coberturas, podendo ser citados os hidrocoloides, gaze umedecida com soro

fisiológico, alginato de cálcio, ácidos graxos essenciais, bota de unna e carvão ativado, como representantes.[9] Cada cobertura possui, por sua vez, indicações e contraindicações específicas e a depender do tipo de úlcera, tratamentos direcionados podem ser prescritos, como no caso das meias de compressão elástica indicadas no tratamento de úlceras venosas.[6]

O curativo com gaze umedecida em soro fisiológico a 0,9%, pode ser feito em todos os tipos de úlcera, visando manter a umidade local.[9] Essa abordagem, no entanto está contraindicada se a ferida for muito exsudativa ou apresentar saída de pus.[9] Outra forma de manter a umidade local é por meio do uso dos hidrocoloides que provém da celulose natural e atuam como barreira contra microrganismos externos, agindo ainda a favor do desbridamento, da angiogênese e da formação de tecido granular.[9]

Essa cobertura tem como indicação lesões ulceradas que não sejam muito exsudativas e possui como uma de suas contraindicações lesões infectadas.[9] Possui algumas apresentações, estando disponível sob as formas de gel, pasta e placa de hidrocoloides.[8] Uma vantagem de seu uso é o fato desse agente proporcionar ainda certo grau de analgesia por meio da sua atuação de barreira que mantém a lesão protegida, com adequada umidade e temperatura.[6]

O Alginato de Cálcio também se relaciona com a manutenção da umidade, possuindo ainda a capacidade de desbridamento e promoção da granulação.[10] Além disso, ele sorve fluidos, o que o torna indicado para feridas mais secretivas.[11] O Alginato de cálcio está indicado em lesões independente da presença de colonização, necrose ou sangramento, estando contraindicado em caso de lesões pouco profundas ou pouco secretivas.[6]

Um agente semelhante é o curativo com Carvão ativado que possui ainda ação da prata, esse conjunto possui uma boa atuação na abordagem de lesões secretivas e lesões com presença de patógenos.[9] Já em oposição a atuação do Alginato de Cálcio, existe a cobertura feita com Ácidos Graxos Essenciais (AGE), responsável por estimular a formação de novos vasos, preservar a umidade e atuar positivamente sobre o tecido de granulação.[12] O AGE não deve ser usado se presença de necrose ou infecção nas úlceras de pele.[9]

Ainda contraindicada nos casos de lesões infectadas, está a Bota de Unna, advinda da união de cinco componentes (óxido de zinco, goma acácia, glicerol, óleo de rícino e água deionizada) que geram um dispositivo capaz de propiciar um melhor retorno

venoso.[11] Este método está indicado para o tratamento de úlcera venosa de perna, a lesão arterial é uma contraindicação e em caso de úlcera mista, deve haver uma avaliação médica para melhor abordar essa lesão.[9]

No que diz respeito a úlceras de pele com necessidade de desbridamento esse processo pode ser desenvolvido com o auxílio de diversas coberturas, como a colagenase, que promove a desagregação do tecido desvitalizado daquele que possui viabilidade.[6] Deve-se ter cuidado, no entanto, pois sua atuação pode comprometer o tecido saudável e tem ainda como contraindicação úlceras com infecção concomitante.[6] Uma opção que promove esse desbridamento e não lesa o tecido saudável é a papaína, que apesar de já possuir essa atuação conhecida e relatada, não se encontra convencionada.[6]

A papaína, citada anteriormente, é extraída do mamoeiro, que se encontra difundido pela extensão territorial do país.[13] Essa substância é composta de enzimas proteolíticas que tem sua origem no látex do mamão papaia (Carica papaia).[3] Utilizada em medicamentos orais e tópicos, possui papel no desbridamento de lesões e auxilia no processo de cicatrização das mesmas.[14] Sua ação na cicatrização ocorre a medida em que seu papel anti-inflamatório se faz presente, reduzindo o edema e causando uma reparação mais rápida dos tecidos.[15]

Essa substância possui ação anti-inflamatória, bactericida e bacteriostática, agindo ainda sobre a força tensil do tecido, estimulando-a, e no processo de cicatrização, tornando-o mais rápido.[9] Localmente ela atua na angiogênese, de maneira a promove-la, e também na deposição de colágeno.[16] A papaína ao agir no colágeno promove organização dessa matriz que interfere diretamente na força de tensão e integridade local da reparação.[14] Agindo ainda no colágeno causando o alinhamento de suas fibra, favorecendo o acontecimento de uma cicatriz esteticamente melhor e retilínea.[14]

Ela é responsável pela criação de um microambiente hostil na área lesionada, a medida em que promove uma diminuição do pH e aumento de citocinas, o que faz com que agentes patológicos não mais ali se desenvolvam.[16] Apesar disso, sua atividade bactericida demanda o desenvolvimento de mais pesquisas para de fato embasar sua utilização como antimicrobiano.[17] Sua ação desbridante se inicia em curto período de tempo e não traumatiza a área lesada.[4] Seu uso promove redução do período de internação hospitalar e da abordagem cirúrgica de feridas, além disso, feridas como úlceras cicatrizam em um menor período de tempo.[14]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Entretanto, para ter uma ação eficaz que promova todas as suas ações, a papaína necessita que somada a sua aplicação, ocorra a colocação de curativo úmido.[4] Sua conservação deve ser feita em meio resfriado como geladeiras, e tem como objetivo final o acontecimento de desbridamento químico no local de sua aplicação.[9]

Ela se encontra indicada então na abordagem de úlceras infectadas e também na realização de desbridamento de tecidos desvitalizados ou com necrose.[9] Sua atuação desbridante é tamanha que está indicada ainda no tratamento de queimaduras e mesmo nas mais graves favorece a não intervenção cirúrgica para realização de desbridamento.[14] No que diz respeito a suas contraindicações, ela é contraindicada em situações como pele íntegra, ferida operatória fechada ou se a mesma possa entrar em contato com metais, tendo em vista que os mesmos podem oxidar a sustância.[3]

O uso da papaína em úlceras venosas demonstrou um aumento do tecido de epitelização, melhora da profundidade da lesão, do edema, do exsudato e uma redução do tecido inviável, o que corrobora com sua ação desbridante.[13] Nesse estudo, foi possível inferir ainda que a papaína tem maior benefício quando utilizada em lesões que possuem diâmetro de até vinte centímetros quadrados e que o tempo médio de cicatrização é de dois meses, aproximadamente.[13] Outro estudo importante demonstrou ainda que a papaína a 2% em gel quando comparada ao gel de carboximetilcelulose também a 2%, promoveu maior cicatrização da área lesionada.[18]

A papaína em suas apresentações, possui concentrações que variam de 2% a 10% quando veiculadas em silicato de magnésio e concentrações de 15% quando é associada a creme de ureia.[4]

Sob a forma de creme, é indicada em lesões com presença de necrose seca, já o gel aborda feridas com necrose úmida e tem sua indicação na presença de tecido viável na ferida, sendo esse tecido viável presente em mais de 50% da área da lesão.[9] Reações adversas podem ocorrer sendo os sintomas locais como dor ou desconforto.[4]

A definição de sua apresentação ideal é um dos desafios do uso da papaína havendo uma falta de consenso sobre a melhor maneira para sua utilização dentre os agentes de saúde.[13] Isto ocorre pois a papaína possui diversas concentrações e veículos e um princípio ativo fotossensível, o que explica a necessidade de sua aplicação ser rapidamente realizada após a preparação.[4] Deve-se ainda ter cuidado com sua inativação quando associada a certos agentes, entre eles estão altas temperaturas, ferro e derivados do iodo.[13]

Todavia, apesar de possíveis reações e de seus desafios, a papaína é indicada e utilizada por conta de todas as suas ações, pelo seu uso extremamente fácil e por ser uma droga bem tolerada na faixa etária infanto-juvenil.[14] Outra questão muito importante para sua escolha é que em um país como o Brasil no qual as úlceras são frequentes e parte da população possui baixo poder aquisitivo, a papaína possui reduzido custo facilitando a abordagem de toda a população.[14] Abordagens feitas com agentes como a papaína, ou seja, fitoterápicas, vem apresentando incremento em sua adesão, tendo no período de 2013-2015 por exemplo, aumento em torno de 161%.[19]

Já se observa, inclusive, outros fitoterápicos, com seu uso descrito como indicação para abordagem de úlceras de pele, por exemplo calêndula e Hamamélis.[9] O gel ou creme de Calêndula a 5% se encontra indicado para o tratamento de ferimentos abertos que podem ou não estar infectados, tendo ação cicatrizante e reepitelizante.[9] O extrato de *calendula officinalis L.* atua na angiogênese, no aumento da epitelização e na redução de necrose.[20] Foi demonstrada melhora do odor, eritema, edema e no número de colônias bacterianas com o uso do spray contendo extrato de *Calendula officinalis L*.[21] Esse spray facilita o processo de limpeza do local da ferida, favorece a regeneração tissular e a retirada de áreas desvitalizadas.[21]

O uso de *Calendula officinalis*, pode ser ampliado para associação a outras abordagens, como a terapia a Laser de Baixa intensidade.[22] Em um estudo envolvendo pacientes com úlcera em pé diabético, essa associação demonstrou papel ativo na redução do quadro álgico através de atuação anti-inflamatória e na redução da área total das úlceras, pelo estímulo da neovascularização e aceleração da regeneração do tecido.[22] É válido ressaltar que o método de terapia a Laser de Baixa Intensidade possui papel comprovado na abordagem de lesões como úlceras, promovendo uma cicatrização mais acelerada da área lesada, e por si só também reduz a dor local.[22]

Nos casos de feridas relacionadas a diabetes, outros fitoterápicos também se mostraram eficazes, como por exemplo o extrato de Bitter Melon, que quando aplicado localmente, atua no incremento do tecido de granulação e da angiogênese.[23] Para compreender melhor o mecanismo pelo qual esse extrato atua, são necessários novos estudos, tendo até o momento a especulação de que o mesmo simula a ação da insulina em diabéticos, sem, entretanto, atuar nos níveis de glicose do sangue periférico.[23]

Outro estudo abrangendo feridas induzidas por diabetes, utilizou o extrato de folhas de *Lycium depressum* como método de intervenção.[24] Foi demonstrado que essa

substância incrementa a hidroxiprolina, um importante componente do colágeno, da ferida e com isso houve uma redução do tempo de epitelização e uma melhora da contração da ferida.[24] Com isso, esse extrato sob a forma de pomada permitiu melhor cicatrização de feridas induzidas por diabetes.[24]

Já no que diz respeito ao uso de fitoterápicos na abordagem de úlceras de pressão, foi visto que o uso de *Angelica daurica* se demonstrou eficaz.[25] Além dela, esse tipo de úlcera pode também ser abordada com o uso de extrato Plenusdermax de *Calendula officinalis L.*, que se mostrou uma opção segura, com resultados como cicatrização completa de úlceras de pressão em mais de ¾ dos pacientes até o final do estudo, que durou 30 semanas.[21] Esse tratamento demorou em média um período de 12,5 +/- 7,8 semanas para cicatrização e após metade do estudo, mais de 50% das lesões por pressão estavam totalmente regeneradas.[21]

Encontra-se descrito ainda o uso de gel ou creme de Hamamélis 10% para o tratamento de úlceras de pressão e venosas, estando indicado em caso de lesões com perda da integridade cutânea, colonizadas ou não e devendo ser usado de maneira mais cuidadosa em pacientes com lesões maiores ou uma infecção crítica concomitante.[9] Hamamélis pode ainda ser utilizada em lesões que apresentam áreas de necrose somadas a granulação com exsudato moderado a abundante.[26]

Outra possibilidade para a abordagem fitoterápica de lesão cutânea, é a *Punica granatum L.* ou romã, reconhecida por sua atuação como agente antiinflamatório, antibacteriano, antifúngico, possuindo ainda papéis de destaque na imunomodulação, cardioproteção e atuação antidiabética.[27] Em lesões de pele, demonstrou um incremento no tecido de granulação a despeito da inflamação local, havendo ainda atenuação de quase 100% da extensão da lesão.[27]

Entretanto, para desempenhar esse papel, é necessário um mínimo de 0,49% de punicalaginas totais na formulação, somente assim, ela passa a apresentar eficácia na cicatrização de feridas.[27] *Punica granatum L.* apresenta ainda como ponto chave seu potencial bactericida e bacteriostático, atuando inclusive sobre S. aureus resistente a meticilina (MRSA).[28] Relata-se também um papel frente aos fungos.[28]

Por fim, uma substância que também demonstrou ação antibacteriana e antifúngica foi a preparação de *Aloe vera* e *olive oil*, que além de tudo estimula a produção de colágeno, a cicatrização, a neovascularização e acelera o período de epitelização.[29] É descrito ainda um papel antiinflamatório, analgésico e antioxidantes.[29]

Além das possibilidades terapêuticas abordadas, existem ainda terapias adjuvantes ao tratamento, como por exemplo a Oxigenoterapia Hiperbárica, que se encontra indicada nos casos de feridas não responsivas a abordagem tradicional, tendo como desvantagem seu elevado custo e a dificuldade no acesso a essa terapia.[30] Essa alcançabilidade obstaculizada ocorre principalmente por ser uma terapia que não se encontra incorporada ao Sistema Único de Saúde no que diz respeito ao tratamento específico de úlceras cutâneas.[30] Outra intervenção adjuvante possível é a Terapia por pressão negativa (TPN) que tem uma atuação local responsável por efeitos como surgimento de novos vasos, controle da colonização por microrganismos, controle de exsudato e melhora do edema. [31]

Além dos efeitos biológicos citados, a TPN possui ainda efeitos físicos que auxiliam na cicatrização da lesão, como o aumento do aporte de sangue local e confluência das extremidades da ferida.[32] Ademais as terapias já conhecidas, existem ainda as que estão em estudo como é o caso da Membrana de Celulose Bacteriana, que provém do melaço de cana de açúcar e se demonstrou uma possibilidade na abordagem de úlceras de origem venosa.[33]

Frente a todos os agentes descritos, percebe-se que muitas são as possibilidades para abordagem das úlceras, e a escolha da terapêutica mais adequada, deve ir além dos seus efeitos, incluindo também a questão econômica, principalmente por se tratar de uma afecção que gera elevado gasto para a saúde pública.[34] Esse fator econômico é importante pois ao saber o custo do tratamento necessário será possível criar estratégias que permitam uma abordagem mais sustentável no que diz respeito aos gastos das instituições.[35] E essa tentativa mais racional de administração é essencial quando se tem uma realidade na qual os recursos disponibilizados e os gastos não se equivalem, como é o caso da abordagem das úlceras.[34]

DISCUSSÃO

Com base na avaliação dos estudos citados, é possível compreender que as úlceras de pele podem ser de diversos tipos e que a depender de sua classificação e de suas características físicas, como presença ou não de necrose, secreções, tecido de granulação ou umidade excessiva, existe um tratamento mais adequado para cada uma. O tratamento tradicional dessas lesões é amplo e possui eficácia e indicações bem embasadas, entretanto, ele possui algumas limitações como alto custo e muitas contraindicações.

Se analisarmos lesões infectadas, por exemplo, apenas três dos agentes da terapêutica tradicional abordados neste trabalho se mostraram indicados nessas situações. Se somarmos áreas de necrose a infecção local, teremos apenas um agente indicado, que seria o Alginato de Cálcio. Nesse mesmo contexto, tendo em vista o tratamento de úlceras de pele infectadas, quatro substâncias fitoterápicas demonstraram papel antimicrobiano, sendo elas *Calendula Officinalis L.*, *Punica* granatum, Hamamélis e Papaína. Se ampliarmos as características da úlcera para infecção associada a necessidade de desbridamento, com exceção da *Punica* granatum, todos os outros agentes se encontrariam indicados.

A fitoterapia nesses casos permite uma ampliação das opções de escolha para abordar as úlceras de pele dando mais liberdade para o médico e para o paciente no momento de traçar um plano terapêutico. Ainda no que diz respeito a reduzir as limitações do tratamento dessa enfermidade, merece destaque a papaína pois ela possui diversas formulações e concentrações, o que facilita sua indicação mais específica para cada tipo de lesão. Para além disso, a papaína já apresenta seu uso mais difundido, principalmente pelo menor custo, sendo necessário apenas que seu uso seja padronizado e reforçado.

Outro ponto a favor do uso de fitoterápicos é a ampla biodiversidade que o Brasil apresenta, e a capacidade de explorar essa terapêutica baseada no uso de plantas medicinais. Com esse cenário, surge a possibilidade de baratear o custo do tratamento dessas lesões, visto que o país apresenta condições de cultivar as matérias primas necessárias. Esse ponto é muito importante quando pensamos que as úlceras de pele são extremamente prevalentes no contexto de saúde nacional e que além disso, existe uma disparidade no acesso a saúde. Essa abordagem auxiliaria então na ampliação do acesso a terapêutica adequada e no desenvolvimento de uma atuação mais sustentável para a economia do país.

Para que haja uma difusão desta terapia, no entanto, tem-se a necessidade da realização de mais estudos visando um melhor embasamento para a indicação dos novos agentes, como *Punica granatum L.*, *Angelica daurica* e os demais citados ao longo do trabalho, no que diz respeito ao seu papel como cicatrizantes no tratamento de úlceras de pele. Isto se faz fundamental para compreender e definir as melhores formulações e indicações dos mesmos frente aos tipos de úlceras e suas características. Contudo, apesar dessa primordialidade, já se sabe que todos os agentes neste trabalho

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

apresentados se demonstraram eficazes, com poucas contraindicações.

Abaixo se encontram os quadros um e dois que se referem, respectivamente, as terapias, já bem embasadas, na abordagem tradicional e fitoterápica. A análise dos quadros permite uma boa compreensão da atuação de cada agente e a comparação dos mesmos possibilita a percepção do importante papel dos agentes fitoterápicos nesse contexto de lesões ulcerosas de pele.

Quadro 01:

AGENTE	INDICAÇÃO	CONTRAINDICAÇÃO	DESBRIDANTE	INFECÇÃO	OBSERVAÇÃO
COLAGENASE	- DESBRIDAMENTO	- FERIDA INFECTADA	- SIM	- NÃO	- POSSIBILIDADE DE ACOMETER TECIDO VIÁVEL
FILME TRANSPARENTE	- ÚLCERAS SUPERFICIAIS - DRENAGEM MÍNIMA - PREVENÇÃO ÚLCERAS DE PRESSÃO	- MUITO EXSUDATIVA - PROFUNDA - INFECTADAS	- SIM	- NÃO	- BARREIRA BACTERIANA E VIRAL -VISUALIZA ÚLCERA - ESTIMULA EPITELIZAÇÃO
CURATIVO COM GAZE SF0,9%	- TODOS OS TIPOS - MANTER UMIDADE LOCAL	- MUITO EXSUDATIVAS - PURULENTAS	- NÃO	- NÃO	-------
HIDROCOLOIDE	- BAIXA A MODERADA EXSUDAÇÃO - COM OU SEM NECROSE	- INFECTADAS - MUITO EXSUDATO	- SIM	- NÃO	- NÃO CONSEGUE VISUALIZAR FERIDA E PODE TER ODOR DESAGRADAVEL QUANDO RETIRA - ALTO CUSTO - ESTIMULA ANGIOGÊNESE - PROTEGE DA CONTAMINAÇÃO -TEM GEL, PASTA PLACA
HIDROFIBRA SEM PRATA	- EXSUDATO MODERADO A ALTO	- POUCO EXSUDATO E SUPERFICIAIS	- NÃO	- NÃO	-------
HIDROFIBRA COM PRATA	- EXSUDATO MODERADO A ALTO - ALTAMENTE COLONIZADAS OU INFECTADAS	- POUCO EXSUDATO E SUPERFICIAIS - NECROSE SECA OU - TECIDO INVIÁVEL	- NÃO	- SIM	-------
HIDROPOLÍMERO	- SEM INFECÇÃO	- NECROSE SECA - POUCO EXSUDATO - HIPERGRANULAÇÃO	- NÃO	- NÃO	-------

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

	- EXSUDATO MODERADO A INTENSO - FERIDA ABERTA - COM OU SEM TECIDO DESVITALIZADO				
ALGINATO DE CÁLCIO	- INFECTADAS - EXSUDATIVAS - DESBRIDAMENTO - COM OU SEM NECROSE - COM OU SEM SANGRAMENTO	- SUPERFICIAIS - POUCO EXSUDATO	- SIM	- SIM	-REALIZA HEMOSTASIA, ABSORÇÃO DE LÍQUIDOS, RETEM BACTÉRIAS
CARVÃO ATIVADO	- EXSUDATIVAS - INFECTADAS - ODORES ACENTUADOS	-	- NÃO	- SIM	- RETEM EXSUDATO E BACTÉRIA - BACTERICIDA - AUMENTA CICATRIZAÇÃO
ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS	- PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE ÚLCERAS POR PRESSÃO, VENOSA E NEUROTRÓFICAS - ÚLCERA ABERTA	- TECIDO DESVITALIZADO - INFECTADA - HIPERGRANULAÇÃO - MUITO EXSUDATO	- NÃO	- NÃO	- PROMOVE QUIMIOTAXIA, ANGIOGÊNESE, ACELERA GRANULAÇÃO
BOTA DE UNNA	- ÚLCERA VENOSA DE PERNA E EDEMA	- ÚLCERA ARTERIAL OU MISTA	- NÃO	- NÃO	-AUXILIAR RETORNO VENOSO - REDUÇÃO DE EXSUDATO
BOTA GESSADA	- ÚLCERA NEUROTRÓFICA PLANTAR GRAU I E II	- INFECCÇAO AGUDA - FERIMENTO ESTREITO E PROFUNDO - EDEMA ACENTUADO - PELE FRÁGIL	- NÃO	- NÃO	-------

QUADRO 02

AGENTE	INDICAÇÃO	CONTRAINDICAÇÃO	DESBRIDANTE	INFECÇÃO	OBSERVAÇÃO
PAPAÍNA	- TRATAMENTO DE ÚLCERAS ABERTAS - INFECTADAS - DESBRIDAMENTO	- PELE ÍNTEGRA - FERIDA OPERATÓRIA FECHADA	- SIM	- SIM	- CICATRIZ ESTETICAMENTE MELHOR E RETILÍNEA
CALÊNDULA	- FERIMENTOS ABERTOS - INFECTADOS OU NÃO	- HIPERSENSIBILIDADE AOS COMPONENTES DA PLANTA. - NÃO USAR COM ANTIBIOTICOTERAPIA TÓPICA CONCOMITANTE	- SIM	- SIM	-------

HAMAMÉLIS	- INFECTADOS OU NÃO - SANGRAMENTO OU FRIÁVEIS. - LESÕES COM ÁREAS DE NECROSE SOMADAS A GRANULAÇÃO - EXSUDATO MODERADO A ABUNDANTE	- HIPERSENSIBILIDADE AOS COMPONENTES DO PRODUTO	- SIM	- SIM	- USO COM CUIDADO EM LESÕES EXTENSAS OU INFECÇÃO CRÍTICA CONCOMITANTE

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados apresentados, é possível inferir que a fitoterapia se demonstrou eficaz e segura com comprovado papel cicatrizante na abordagem das úlceras de pele. Esses agentes, além de eficazes possuem ainda a possibilidade de levar a um barateamento do custo do tratamento dessas lesões, tendo em vista a disponibilidade de suas matérias-primas. Estes insumos, principalmente em um país como o Brasil que possui grande biodiversidade, se encontram amplamente difundidos e permitem uma boa produção e distribuição destes fármacos. Com o incentivo adequado ao desenvolvimento de estudos visando buscar mais plantas medicinais com papéis na cicatrização de pele, seria possível uma ampliação ainda maior do leque de possibilidades terapêuticas. Tendo como base tudo que foi até aqui exposto, é possível inferir que a fitoterapia possui um importante papel na abordagem das úlceras de pele e mesmo frente ao surgimento de novas terapias se mantém como uma opção relevante. Entretanto, visando uma melhor padronização de formulação para estes agentes se fazem necessários mais estudos para melhor conhecer a atuação, indicação e limitações dos agentes fitoterápicos, que ainda não se encontram padronizados, citados neste trabalho.

CONFLITO DE INTERESSE

Não houve conflito de interesse durante o desenvolvimento do presente trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Prefeitura Municipal de Videira, Secretaria Municipal de Saúde, Atenção Básica à Saúde. Protocolo de Assistência aos usuários com lesões de pele. Videira (SC), 2018. Disponível em: https://static.fecam.net.br/uploads/834/arquivos/1311238_PROTOCOLO_FERIDAS_E_CURATIVOS.pdf
2. *Azulay*, R.D. Dermatologia. *7a* ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
3. Santos JB, Porto SG, Suzuki LM, Sostizzo LZ, Antoniazzi JL. Avaliaçao e tratamento

de feridas: orientaçoes aos profissionais de saúde. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre; 2011.

4. Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil, Subsecretaria de Promoção Atenção Primária e Vigilância Em Saúde, Superintendência de Atenção Primária, Coordenação de Linhas de Cuidado e Programa Especiais, Gerências dos Programas de Hipertensão e Diabetes. Protocolo curativos em Úlceras Crônicas de Membros Inferiores. Disponivel em: http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/4446958/4111918/curativos.pdf

5. Araújo IC, Defune E, Abbade LP, Miot HA, Bertanha M, de Carvalho LR, Ferreira RR, Yoshida WB. Fibrin gel versus papain gel in the healing of chronic venous ulcers: A double-blind randomized controlled trial. Phlebology. 2017 Aug [citado em 16 dez. 2020];32(7):488-495. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0268355516664808?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

6. Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis (BR), Protocolo de Enfermagem, Volume 06. Cuidado à pessoa com ferida. Florianópolis: Secretaria Municipal de Saúde, 2019. Disponível em: http://www.pmf.sc.gov.br/arquivos/arquivos/pdf/19_06_2019_14.54.48.a094a8bd10cad8fdad4c98021e73821a.pdf

7. EBSERH Hospitais Universitários Federais; Cuidados com a Integridade Cutânea. [Procedimento Operacional Padrão Assistência de Enfermagem]. POP NEPEN/DE/HU Versão 02. 2017 Nov.

8. EBSERH Hospitais Universitários Federais; Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas. [Procedimento Operacional Padrão Coberturas para Feridas]. POP ENF 8.2. 2018 Sep

9. Prefeitura Municipal de Campinas (BR), Secretaria de Saúde, Departamento de Saúde. Manual de Curativos. Campinas: Secretaria de Saúde, 2021. Disponível em: http://www.saude.campinas.sp.gov.br/saude/enfermagem/Manual_Curativos.pdf

10. Sousa LR. Organização do Processo de Trabalho na sala de curativos das Equipes de Estratégia de Saúde da Família do Município de Santo Antônio do Itambé-MG. Trabalho de Conclusão de Curso [Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família]. Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.

11. Secretaria de Saúde do Distrito Federal (BR), Diretoria de Enfermagem, Câmara Técnica de cuidados com a pele. Indicação dos curativos baseado nos produtos padronizados pela secretaria de saúde do Distrito Federal. Distrito Federal: Secretaria de Saúde, 2019. Disponível em: http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/04/INDICA%C3%87%C3%83O-DOS-CURATIVOS-2019.pdf

12. Secretaria Municipal de Saúde, Protocolo de prevenção e tratamento de feridas. Presidente Prudente: Secretaria de Saúde, 2018.Disponível em: http://www.saudepp.sp.gov.br/farmacia/documentos/protocoloferidas.pdf

13. Ribeiro APL, Oliveira BGRB, Soares MF, Barreto BMF, Futuro DO, Castilho SR. Eficácia dos géis de papaína a 2% e 4% na cicatrização de úlceras venosas. Rev. esc. enferm. USP [Internet]. Junho de 2015 [citado em 16 de dezembro de 2020]; 49 (3): 394-400. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-

62342015000300394&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420150000300006.
14. Capucho H.C. Desenvolvimento de formulações tópicas contendo papaína para tratamento de feridas. Tese [Mestrado em ciências farmacêuticas] – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2007
15. Porsani MYH, Carvalho LAR, Pereira CS, Paludetti M, Zangeronimo MG, Pereira LJ. The use of papain gel cream and sunflower oil in promoting healing in a wound in dogs: three case reports. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. [Internet]. 2016 Oct [citado em 10 de março de 2021]; 68 (5), 1201-1206.Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/abmvz/v68n5/0102-0935-abmvz-68-05-01201.pdf
16. Azevedo FF, Santanna LP, Bóbbo VC, Libert EA, Araújo EP, Saad MA, Lima MHM. Evaluating the Effect of 3% Papain Gel Application in Cutaneous Wound Healing in Mice. Wounds. [Internet] Abril de 2017 [citado em 10 de março de 2021]; 29 (4): 96-101. Disponível em: https://www.woundsresearch.com/article/evaluating-effect-3-papain-gel-application-cutaneous-wound-healing-mice
17. Mota VS, Turrini RNT, Poveda VB. Atividade antimicrobiana do óleo de Eucalyptus globulus, xilitol e papaína: um estudo piloto. Rev. esc. enferm. USP [Internet]. Abril de 2015 [citado em 10 de março de 2021]; 49 (2): 0216-0220. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342015000200216&lng=en.
18. Rodrigues ALS, Oliveira BGRB, Futuro DO, Secoli SR. Eficácia do gel de papaína no tratamento de úlcera venosa: ensaio clínico randomizado. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. Junho de 2015 [citado em 10 de março de 2021]; 23 (3): 458-465. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692015000300458&lng=en.
19. Marmitt DJ, Bitencourt S, Silva ACE, Rempel C, Goettert MI. The healing properties of medicinal plants used in the Brazilian public health system: a systematic review. J Wound Care. [Internet] Junho de 2018 [citado em 10 de março de 2021]; 1;27(Sup6):S4-S13. Disponível em: https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2018.27.Sup6.S4?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
20. Buzzi M, Freitas F, Winter MB. A Prospective, Descriptive Study to Assess the Clinical Benefits of Using Calendula officinalis Hydroglycolic Extract for the Topical Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Ostomy Wound Manage. [Internet] Março de 2016 [citado em 10 de março de 2021]; 62(3): 8-24. Disponível em: https://www.o-wm.com/article/prospective-descriptive-study-assess-clinical-benefits-using-calendula-officinalis
21. Buzzi M, Freitas F, Winter MB. Cicatrização de úlceras por pressão com extrato Plenusdermax® de Calendula officinalis L. Rev. Bras. Enferm. [Internet]. Abril de 2016 [citado em 10 de março de 2021] ; 69(2): 250-257. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672016000200250&lng=en.
22. Carvalho AFM, Feitosa MCP, Coelho NPMF, Rebêlo VCN, Castro JG, Sousa PRG et al . Low-level laser therapy and Calendula officinalis in repairing diabetic foot ulcers. Rev.

esc. enferm. USP [Internet]. Agosto de 2016 [citado em 10 de março de 2021] ; 50(4): 628-634. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342016000400628&lng=en.

23. Singh R, Garcia-Gomez I, Gudehithlu KP, Singh AK. Bitter Melon Extract Promotes Granulation Tissue Growth and Angiogenesis in the Diabetic Wound. Advances in skin & wound care [Internet] Janeiro de 2017 [citado em 10 de março de 2021] 30(1), 16–26. Disponível em: https://journals.lww.com/aswcjournal/Abstract/2017/01000/Bitter_Melon_Extract_Promotes_Granulation_Tissue.4.aspx
24. Naji SZL, Pourjabali M, Mohammadi R. The Extract of Lycium depressum Stocks Enhances Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Int J Low Extrem Wounds. [Internet] Junho de 2017 [citado em 10 de março de 2021]; 16(2): 85-93. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534734617700538?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
25. Gong F, Niu J, Pei X. Clinical effects of Angelica dahurica dressing on patients with I-II phase pressure sores. Pharmazie. [Internet] Novembro de 2016 [citado em 10 de março de 2021]; 2;71(11): 665-669. Disponível em: https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2016/00000071/00000011/art00010;jsessionid=fi5jbbrm273nd.x-ic-live-01
26. Secretaria Municipal de Saúde de Campinas (BR), Comissão de Tratamento de Feridas – Câmara Técnica de Enfermagem da SMS Campinas. Guia de Tratamento de Feridas. Campinas: Secretaria Municipal de Saúde, 2011. Disponível em: http://www.saude.campinas.sp.gov.br/enfermagem/Guia_Tratamento_Feridas_out_2011.pdf
27. Fleck A, Cabral PFG, Vieira FFM, Pinheiro DA, Pereira CR, Santos WC, Machado TB. Punica granatum L. Hydrogel for Wound Care Treatment: From Case Study to Phytomedicine Standardization. Molecules. [Internet] Agosto de 2016 [citado em 16 de dezembro de 2020]; 22;21(8):1059. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273428/
28. Trovão LO. Efeito protetor de Punica granatum L. (romã) em modelo murinho de sepse letal induzida por ligadura e perfuração cecal. Tese [Mestrado em Ciências da Saúde]. Maranhão: Universidade Federal do Maranhão; 2018.
29. Panahi Y, Izadi M, Sayyadi N, Rezaee R, Jonaidi-Jafari N, Beiraghdar F, Zamani A, Sahebkar A. Comparative trial of Aloe vera/olive oil combination cream versus phenytoin cream in the treatment of chronic wounds. J Wound Care. [Internet] Outubro de 2015 [citado em 10 de março de 2021]; 24(10): 459-60, 462-5. Disponível em: https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2015.24.10.459?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
30. Governo do Estado do Espírito Santo, Secretaria da Saúde. Protocolo de Oxigenoterapia Hiperbárica. Vitória, Espirito Santo: Secretaria da Saúde, 2017. Disponível em: https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Consulta%20P%C3%BAblica/Oxigenoterapia%20Hi

perb%C3%A1rica/PROTOCOLO%20DE%20USO%20DE%20OXIGENOTERAPIA%20HIPERB%C3%81RICA%20DA%20SESA-ES%2025-08-2017.pdf

31. Jones DA, Filho WVN, Guimarães JS, Castro DA, Ferracini AM. Aplicação da terapia por pressão negativa no tratamento de feridas infectadas. Estudo de casos. Revista Brasileira de Ortopedia. [Internet] Julho de 2016 [citado em 30 de março de 2021]; 51(6):646-651. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbort/v51n6/pt_0102-3616-rbort-51-06-00646.pdf
32. Lima RVKS, Coltro OS, Farina JJATerapia por pressão negativa no tratamento de feridas complexas. Rev. Col. Bras. Cir. [Internet]. 2017 Fev [citado em 10 de março de 2021]; 44(1): 81-93. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912017000100081&lng=pt.
33. Cavalcanti LM, Pinto FCM, Oliveira GM, Lima SVC, Aguiar JLA, Lins EM. Eficácia da membrana de celulose bacteriana no tratamento de úlceras venosas de membros inferiores: estudo randomizado e controlado. Rev. Col. Bras. Cir. [Internet]. 2017 Feb [citado em 30 de março 2021]; 44(1): 72-80. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912017000100072&lng=en.
34. Andrade CCD, Almeida CFSC, Pereira WE, Alemão MM, Brandão CMR, Borges EL. Custos do tratamento tópico de pacientes com úlcera por pressão. Rev. esc. enferm. USP [Internet]. 2016 Abr [citado em 30 de Março 2021]; 50(2): 295-301. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342016000200295&lng=en.
35. Lima AFC, Castilho V, Baptista CMC, Rogenski NMB, Rogenski KE. Custo direto dos curativos de úlceras por pressão em pacientes hospitalizados. Rev. Bras. Enferm. [Internet]. 2016 Abr [citado em 30 de Março 2021]; 69(2): 290-297. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672016000200290&lng=en.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MANEJO TERAPÊUTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THERAPEUTIC MANAGEMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Matheus R. N. do Rêgo[1]; Flavio Eduardo F. Morgado[2]

Descritores: Tratamento Alzheimer; Tratamento Combinado.
Keywords: Alzheimer's Treatment; Combined Treatment

RESUMO

Introdução: A temática abordada busca revisar as atualidades referentes a terapia farmacológica que envolve a doença de Alzheimer, visto que esta é a causa mais comum de demência em idosos e ainda não tem cura. É notório o crescimento em escala global da população de pacientes acometidos pela Doença de Alzheimer, o que justifica a preocupação pelo tema. **Objetivos**: Fundamentar os princípios da Doença de Alzheimer e verificar os tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis oriundos de artigos livres e gratuitos disponíveis na Internet. **Métodos**: Revisão bibliográfica nas bases de dados PUBMED e BVS para artigos com textos livres e gratuitos, publicados em português e inglês, contendo o descritor "Alzheimer Tratamento" e "Tratamento Combinado" (e seus equivalentes em inglês Alzheimer's Treatment; Combined Treatment). **Resultados**: As evidências encontradas não elegem uma terapia que leve à cura do Alzheimer, havendo estudos que informam e atualizam informações sobre a etiopatogenia da doença, capaz de levar ao desenvolvimento de novas abordagens de tratamento. **Conclusão**: A presente revisão forneceu uma visão geral a respeito da doença de Alzheimer e do manejo terapêutico farmacológico. Apesar dos grandes investimentos da indústria farmacêutica, não se tem uma cura. O grande obstáculo é decorrente da pluralidade do mecanismo patológico somado a dificuldade em projetar modelos de estudos que se adequem as particularidades exigidas para análise da eficácia do tratamento.

ABSTRACT

Background: The topic addressed seeks to review the news regarding pharmacological

[1] [1]Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. doc.mthsnapoleao@outlook.com
[2] [2]Professor Titular do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

therapy involving Alzheimer's disease, since this is the most common cause of dementia in the elderly and has no cure yet. The global population growth of patients affected by Alzheimer's Disease is notorious, which justifies the concern about the theme. **Objectives**: To substantiate the principles of Alzheimer's Disease and to verify the pharmacological treatments currently available and free articles available on the Internet. **Methods**: Bibliographic review in the PUBMED and VHL databases for articles with free and free texts, published in Portuguese and English, containing the descriptors “Alzheimer's Treatment” and “Combined Treatment”. **Results**: The evidence found was not able to elect a therapy that leads to a cure, however, there are still active studies that should inform and update the etiopathogenesis of the disease, and thus lead to the development of new treatment approaches. **Conclusions**: This review provided an overview of Alzheimer's disease and pharmacological therapeutic management. Despite major investments by the pharmaceutical industry, there is no cure. The major obstacle is due to the plurality of the pathological mechanism plus the difficulty in designing study models that are adequate to the particularities required for the analysis of the treatment effectiveness.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neuro-degenerativo complexo e progressivo que se manifesta por degeneração cognitiva, da capacidade motora e diversas alterações neuropsiquiátricas[1]. Seu nome oficial refere-se ao médico Alois Alzheimer, o primeiro a descrever a patologia, em 1906. Nesse contexto, ele acompanhou e documentou o caso de uma paciente mulher que aos 51 anos desenvolveu um quadro de perda progressiva de memória, desorientação e distúrbio de linguagem, tornando-se incapaz de cuidar de si. Após o falecimento dessa paciente 4 anos depois, o médico examinou seu cérebro e pôde identificar atrofia e deposições protéicas anômalas, as quais foram posteriormente denominadas placas senis e emaranhados neurofibrilares que hoje são conhecidas como características da doença.[1,2]

Os estudos epidemiológicos atuais estimam em torno de 50 milhões de pessoas sejam portadoras de algum tipo de demência, incluindo a doença de Alzheimer, que também é a causa mais comum em idosos e sua prevalência é projetada para mais que o dobro para o ano de 2050. No Brasil, a estimativa é que seja de 1,1 milhão de acometidos. Os fatores de risco incluem idade avançada, história familiar, genótipo da

apolipoproteína E 4, diabetes, hipertensão, obesidade, lesão cerebral traumática e baixo nível de educação. Embora a prevalência da patologia aumente com a idade, ela não é uma condição normal do envelhecimento. O aumento da expectativa de vida, da população idosa em escala global, dos avanços relacionados a longevidade e os altos gastos em saúde pública devido a enfermidade, a doença de Alzheimer tem instigado investimentos em pesquisas no campo da medicina por ser uma enfermidade incapacitante e atualmente sem fármacos capazes de deter efetivamente a progressão da doença.[1,2,3]

Essa demência pode se apresentar de duas formas distintas com relação ao tempo de início da doença: a DA tardia caracterizada por surgir após os 60 anos e que representa a forma mais comum e a DA familiar ou precoce que por sua vez pode se manifestar antes dos 60 anos de idade. Mesmo assim elas não se diferem em relação ao processo fisiopatológico.

OBJETIVOS

Primário: Revisar e apresentar as atualizações sobre o tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer (DA) e suas perspectivas.

Secundário: Buscar nas bases de dados eletrônicos a definição, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento não farmacológico da Doença de Alzheimer (DA).

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, feita entre os meses de agosto a dezembro de 2020. Foi realizada através da análise de dados que compreenderam estudos do tipo revisão sistemática, guia de prática clínica e síntese de evidência. Para tal, foram pesquisadas evidências nas bases de dados PubMed/MEDLINE e BVS através da verificação dos estudos completos publicados em português e inglês para chaveamento dos descritores Alzheimer Tratamento e Tratamento Combinado. Em ambas, foram selecionados os filtros para texto completo disponível, guia de prática clínica, revisão sistemática e síntese de evidência. Assim, foram encontrados 68 artigos, dos quais 55 provenientes do PUBMED e 13 da BVS. Ao final, foram selecionados 16 artigos, sendo estes examinados, com o intuito da coletar informações mais relevantes e atualizadas sobre o tratamento farmacológico da doença de Alzheimer e seus desafios. Os critérios de inclusão usados foram a disponibilidade gratuita e completa de artigos e a data de publicação compreendida entre os anos de 2015 e 2020, com conteúdo relacionado ao

tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Como critérios de exclusão, a base de dados de acesso pago, bem como obras incompletas ou publicadas antes do ano 2015 e aquelas com conteúdo de pouca ou nenhuma relevância com o tema relacionado a terapia medicamentosa. Também foram extraídas informações complementares disponibilizadas no site do Ministério da Saúde do Brasil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A etiologia da DA não é totalmente compreendida. Ao decorrer dos anos foram surgindo teorias a respeito das bases moleculares da doença, são elas: amiloide, colinérgica, metálica, glutaminérgica, diabética e oligomérica. Embora não tenha um consenso a respeito da sua etiologia devido o caráter fisiopatológico multifatorial, os aspectos neuropatológicos mais importantes que define a DA incluem placas senis extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína β-amiloide (Aβ), massas neurofibrilares intracelulares formadas principalmente pela proteína tau, um estado de neuroinflamação e por fim alterações nos neurotransmissores.

Essas placas e massas destacadas previamente, estão localizadas principalmente nas amídalas cerebelosas, no hipocampo, córtex entorrinal do lóbulo temporal enquanto as partes frontais e parietais do córtex associativos são menos acometidos. As alterações bioquímicas em condições patológicas consistem em estresse oxidativo, desequilíbrio do cálcio, função e organização alteradas das mitocôndrias, oligomerização do peptídeo Aβ, toxicidade sináptica, dificuldade na homeostasia metálica e modificações nos sistemas de neurotransmissores. O conhecimento e a compreensão desses fenômenos fisiopatológicas são fundamentais para projeção de novas abordagens terapêutica e diagnóstica no âmbito do manejo da DA.[2-5]

O diagnóstico clínico provável da doença de Alzheimer é feito a partir do diagnóstico sindrômico de demência seja qual for a etiologia, conforme os critérios estabelecidos por National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association (NIA/AA) que são: início insidioso (meses a anos), clara história de perda cognitiva referida pelo informante, o déficit cognitivo mais notável e inicial é evidente na história e exame em principalmente duas categorias denominadas apresentação amnésica (prejuízo no aprendizado e na evocação de informações recentemente aprendidas) e não amnésica (prejuízos na linguagem, habilidades visuoespaciais ou função executiva). Além disso não se estabelece o diagnóstico quando

há características proeminentes de outras demências primárias, outra doença neurológica ativa ou comorbidade médica não neurológica, uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição e presença de doença cardiovascular. A análise desses critérios é realizada com o auxílio de anamnese com paciente e informante e avaliação cognitiva por meio de testes neuropsicológicos.[2-5]

Para fins de exclusão e diagnóstico diferencial devem ser feitos exames complementares de imagem como tomografia computadorizada, ressonância magnética ou tomografia por emissão de pósitrons (PET- Positron Emission Tomography) que vão excluir lesões estruturais e exames laboratoriais como hemograma, tiroxina livre, hormônio tireo-estimulante, eletrólitos, glicemia, ureia e creatinina, enzimas hepáticas, vitamina B12, cálcio, ácido fólico, análise do líquido cefalorraquidiano e sorologias. Contudo, o diagnóstico de certeza só será possível com o exame histopatológico do tecido cerebral obtido por biópsia ou após a morte por necropsia. Atualmente, técnicas avançadas de imagem são associadas ao uso de biomarcadores como peptídeos Aβ, τ total e hiperfosforilados protéicos que são detectados nos fluídos cefalorraquidianos (CSF) que são capazes de fazer um rastreio das alterações neuropatológicas da DA antes da sua instalação, tendo ótimos resultados de sensibilidade e especificidade diagnóstica na prática clínica.[5,6,7]

Existem duas formas de tratar a DA: tratamento farmacológico (tabela 1) e não farmacológico (tabela 2). Investimentos significativos tem sido feito para desenvolver agentes terapêuticos eficazes, mas a farmacoterapia atual se mantém limitada a inibidores da colinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) e ao antagonista do N-metil-D-aspartato (memantina). Embora essas drogas tenham sido eficientes para desacelerar o declínio na progressão da doença, eles não são capazes de curar o paciente. As estratégias terapêuticas são basicamente categorizadas das seguintes maneiras: (I) tratamentos que previnem o aparecimento da doença sequestrando os precursores patológicos; (II) término de terapias modificadoras da doença, visto que o paciente não deve prosseguir com a terapia até o final da vida, ou a reversão da progressão da doença; e (III) sintomáticos para manutenção das alterações cognitivas causadas pela doença para proteger do declínio cognitivo adicional. Uma das limitações do uso desses medicamentos usados no manejo refere-se à tolerância, particularmente relacionada ao trato digestório, onde náuseas e vômitos são muitas vezes intoleráveis. Existe também uma limitação ao desenvolvimento de novos medicamentos, que pode

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

ser atribuída a complexidade da patologia, que se reflete nas falhas de medicamentos que foram testados e não avançaram de fase por não terem sucesso terapêutico. Assim, destaca-se necessidade de diferentes abordagens terapêuticas para o desenho de ensaios clínicos. Estudos de potenciais drogas modificadoras da doença têm sido realizados em pacientes com doença clinicamente detectável, embora as evidências sugiram que as alterações patológicas associadas à DA começam vários anos antes disso. É possível que a terapia farmacológica pode ser beneficial numa fase pré-clínica, ou seja, antes do processo neurodegenerativo avançado. Nesse intuito, técnicas de imagem associada a biomarcadores são essenciais para fornecer um diagnóstico precoce e testar essa teoria em ensaios clínicos, facilitando os ensaios em fases pré-sintomáticas. Considerando a multiplicidade fatorial envolvida nas teorias da patogênese, uma alternativa moderna tem sido o desenvolvimento de fármacos direcionados a múltiplos alvos terapêuticos que colaboram com o aparecimento e progressão da doença e uma terapia combinada (uso de mais de um medicamento associado com terapia não farmacológica). No momento existem várias abordagens terapêuticas sendo investigadas para o tratamento da AD.[8-11]

Tabela 1: Manejo do tratamento farmacológico (sintomático).

Medicamento	Dosagem Típica	Efeitos Adversos
Donepezil	Dosagem inicial: 5 mg/d; pode ser aumentado para 10 mg/d após 4-6 semanas. Antes de iniciar a dosagem 23 mg/d, os pacientes devem tomar 10 mg/d por pelo menos 3 meses.	Bloqueio atrioventricular, apetite diminuído, diarreia, tontura, dor de cabeça, hipertensão, náusea, síncope, vômitos e perda de peso.
Galantamina	Liberação prolongada: comece com 8 mg uma vez ao dia por 4 semanas; aumentar para 16 mg uma vez ao dia durante 4 semanas; aumentar para 24 mg uma vez ao dia. Genérico: comece com 4 mg duas vezes ao dia por 4 semanas; aumentar para 8 mg duas vezes ao dia por 4 semanas; aumentar para 12 mg duas vezes ao dia.	Bloqueio atrioventricular, diminuição do apetite, diarreia, tontura, dor de cabeça, náusea, vômitos e perda de peso.
Rivastigmina	Oral: dosagem inicial de 1,5 mg duas vezes ao dia; se bem tolerada, a dosagem pode ser aumentada para 3 mg duas vezes ao dia após 2 semanas; aumentos subsequentes para 4,5 e 6 mg	Dor abdominal, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular, diminuição do apetite, diarréia, tontura, dor de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

	duas vezes ao dia devem ser tentados após, no mínimo, 2 semanas com a dosagem anterior; dosagem máxima: 6 mg duas vezes ao dia; pode ser difícil de tolerar. Via transdérmica: o tratamento é iniciado com a dose diária do Exelon Patch 5. Após, se houver boa tolerância em pelo menos 4 semanas de uso, a dose deve ser aumentada para o Exelon Patch 10, que é a dose efetiva. Patch 5 (equivalência de dose oral: cápsulas de 3mg, 2x por dia). Patch 10 (equivalência de dose oral: cápsulas de 4,5mg, 2x por dia).	cabeça, infarto miocárdico, náusea, vômito. Náusea, vômito, diarreia, perda de peso, vertigem, perda de apetite, dor de cabeça, astenia.
Memantina	Liberação imediata: dosagem inicial 5 mg uma vez ao dia; aumentar a dosagem em incrementos de 5 mg até um máximo de 20 mg por dia (doses divididas tomado duas vezes ao dia) com um mínimo de 1 semana entre as doses aumenta; nas fases iniciais, pode-se considerar a dosagem diária de 10 mg; a dosagem máxima recomendada em casos de insuficiência renal grave é de 5 mg duas vezes ao dia. Liberação estendida (XR): para pacientes novos em memantina, a dosagem inicial recomendada de memantina XR é 7 mg uma vez ao dia, e a dosagem-alvo recomendada é 28 mg uma vez ao dia; a dosagem deve ser aumentada em incrementos de 7 mg a cada sete dias; o intervalo mínimo recomendado entre os aumentos de dosagem é de 1 semana, e somente se a dosagem anterior foi bem tolerada; a dosagem máxima recomendada em casos de insuficiência renal grave é de 14 mg uma vez ao dia.	Confusão, constipação, diarréia, tontura, vômito; raramente evento cerebrovascular ou lesão renal aguda.
(combinados) Memantina / Donepezil	A cápsula combinada consiste em 7–28 mg de memantina ou 10 mg de donepezila por via oral uma vez ao dia; pode ser iniciado em pacientes já em tratamento com donepezila estável 10 mg por dia (com titulação da dosagem de memantina) ou em pacientes que já estão em tratamento combinado com	Apetite diminuído, diarréia, bloqueio cardíaco, síncope, vômito.

	cada agente; a dosagem máxima recomendada no comprometimento renal grave é 14 mg de memantina XR ou 10 mg de donepezila uma vez ao dia.	

Fonte: Alireza Atri; disponível em http:///creativecommons.org/license/by-nc-nd/4.0

Tabela 2: Tratamento não farmacológico.

Modalidade	Grau de Demência	Evidência
Atividades de lazer agradáveis (preferência do paciente).	Comprometimento cognitivo leve; demência leve a moderada.	Diminuição dos sintomas neuropsiquiátricos e melhora da capacidade funcional, desaceleração da perda de memória.
Programas de estimulação mental.	Demência leve a moderada.	Melhora cognição e qualidade de vida.
Treinamento em terapia ocupacional.	Demência leve a moderada.	Estratégias de cognição e auxiliares cognitivos aprimoradas.
Programas estruturados de exercícios físicos.	Alzheimer leve a grave.	Melhoria da condição física, redução do declínio funcional neuropsiquiátrico, sem melhora na cognição.

Fonte: Teddy Epperly.[15] Disponível: www.aafp.org/afp .

O atual contexto dos testes clínicos de medicamentos anti Alzheimer abrange mais de 100 compostos diferentes sendo testados em várias fases de ensaios clínicos (Hara et al., 2019). Desde 2003, nenhum medicamento novo foi aprovado para o tratamento da DA. Mais de 20 compostos completaram estudos de fase 3, duplo-cegos, randomizados, de controle em coortes de pacientes em vários estágios da doença e nenhum demonstrou qualquer eficácia em retardar o declínio cognitivo ou melhorar o funcionamento global.[12] Ensaios clínicos de Fase III em andamento via imunoterapia passiva contra peptídeos Aβ (crenezumabe, e aducanumabe) parecem ser promissorores. No mesmo contexto de testes, inibindo a atividade BACE 1 (elenbecestat e verubecestat) também é um potencial alvo terapêutico. Essas investigações incluem inibidores da acetilcolinesterase, agonistas e antagonistas dos receptores dos

neurotransmissores, β-secretase (BACE) ou inibidores da γ-secretase, vacinas ou direcionamento da depuração de Aβ ou proteína tau, bem como anti-inflamatório.[12] Alguns estudos têm proposto novos mecanismos biomoleculares ligados à fisiopatologia da DA, que podem se tornar possíveis alvos terapêuticos no tratamento dessa doença. Muitos deles são chamados de alvos alternativos e são justificados porque estão intimamente ligados à neurorregeneração, redução da neurotoxicidade e promoção de efeitos positivos na homeostase neuronal. No entanto, tem sido relatado na literatura que apenas 30% dos compostos estudados para o tratamento da DA são moléculas com mecanismos de ação que estão diretamente relacionados às vias fisiológicas da patologia, ou seja, moléculas capazes de modificar o curso da doença. Dentro dessa porcentagem, quase 90% não têm um alvo terapêutico muito claro, enquanto cerca de 10% são direcionados para alvos alternativos que requerem mais elucidação sobre sua associação com a DA.[13]

Assim, novas propostas de terapias medicamentosas que vêm sendo estudadas para o tratamento da DA podem ser divulgadas, fortalecendo as pesquisas sobre novos medicamentos e atualizando a comunidade científica sobre tratamentos medicamentosos promissores. Além disso, o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da DA tem sido marcado pelo surgimento de novas possibilidades e seu posterior abandono. Essa dificuldade estimula a necessidade de busca de novos tratamentos que possam influenciar no curso da DA, por meio de uma revisão da literatura, uma vez que muitos ensaios clínicos têm mostrado que algumas drogas são promissoras, mas esses estudos foram inconclusivos.[13]

A maioria dos ensaios de fase 3 que falharam interveio em pacientes com DA sintomática leve a moderada. Embora isso represente uma fase intermediária da doença clínica, este é, na verdade, um estágio avançado da doença biológica, estudos sugerem que a patologia se acumula no cérebro com DA de 15 a 20 anos antes do início dos sintomas clínicos. Neste estágio da patogênese da doença, ocorreu perda sináptica e neuronal significativa e irreversível, e a cascata patológica provavelmente seria muito difícil de reverter. Em vez disso, as intervenções clínicas que modificam a doença, aplicadas o mais cedo possível na fase pré-clínica da doença em um desenho de estudo preventivo, podem ter uma chance melhor de alterar a trajetória da doença antes do início da neurodegeneração franca.[9]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Tabela 3: Quadro sinóptico; amostra de referências.

AUTOR	ANO	TÍTULO	RELEVÂNCIA
1.Cummings. J	2019	Combinações de tratamento para Alzheimer Doença: opções atuais e futuras de farmacoterapia.	Revisão
2.Falco. A	2015	Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento.	Revisão
3.Dias. K	2015	Aplicações Recentes da Abordagem de Fármacos Multialvo para o Tratamento da Doença de Alzheimer.	Revisão
4.Sung. P	2020	Neuroinflamação e neurogênese na doença de Alzheimer e abordagens terapêuticas potenciais.	Revisão
5.Saúde. M	2017	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para doença de Alzheimer.	Guia de Prática Clínica
6.Weller. J	2018	Conhecimento atual do diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer.	Revisão
7.Tiwari. S	2019	Doença de Alzheimer: patogênese, diagnóstico e terapêutica.	Revisão
8.Werner. J	2015	Farmacoterapia da doença de Alzheimer: tendências atuais e futuras.	Revisão
9.Long. J	2019	Doença de Alzheimer: uma atualização sobre patobiologia e estratégias de tratamento.	Revisão
10.Kumar. S	2016	Visão geral da doença de Alzheimer e alguns Abordagens terapêuticas visando Aβ usando Vários compostos sintéticos e fitoterápicos.	Revisão
11.Briggs. R	2016	Tratamentos medicamentosos na doença de Alzheimer.	Revisão
12.Hung. S	2017	Candidatos a medicamentos em ensaios clínicos para doença de Alzheimer.	Testes Clínicos

13. De Souza. M	2016	Perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sobre substâncias farmacológicas promissoras.	Revisão
14.Tan. E	2018	Abordagens atuais para o tratamento farmacológico da doença de Alzheimer.	Revisão
15. Epperly. T	2017	Doença de Alzheimer: terapias farmacológicas e não farmacológicas para sintomas cognitivos e funcionais.	Revisão
16.Bulck. M	2018	Novas abordagens para o tratamento da doença de Alzheimer e Parkinson.	Revisão

Tratamento Sintomático

Inibidores da acetilcolinesterase (*AChEIs*): diminuem a repartição de acetilcolina, reduzindo assim a deficiência aparente do neurotransmissor. Eles são indicados para o tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada. Os atualmente disponíveis incluem donepezil, galantamina e rivastigmina.[14] Eles diferem principalmente em seus perfis farmacocinéticos (o donepezila tem meia-vida muito mais longa do que os outros e é administrado uma vez ao dia) e na formulação (a rivastigmina está disponível como um adesivo transdérmico de liberação contínua), mas não na eficácia geral. Seu benefício sintomático na DA foi confirmado por meio de meta-análises que avaliam tanto o desempenho cognitivo quanto o funcionamento global. No entanto, o tamanho do efeito geral é modesto (diferença média no Mini-Exame do Estado Mental [MMSE] de 1,37 pontos após 6 meses de tratamento) e não há efeito na progressão da doença em longo prazo. Os dados disponíveis não apóiam o uso de ChEIs na DA muito leve (ou seja, comprometimento cognitivo leve) e, de fato, o ChEI pode piorar a cognição neste estágio clínico inicial.[9]

Antagonista do receptor de aspartato (NMDA): exerce um efeito protetor em neurônios corticais e hipocampais, limitando excitação glutaminérgica prejudicial ao receptor NMDA. Foi aprovada pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos da America em 2003 e é a única droga de sua classe. Ela foi estudada em pacientes com doença de Alzheimer, demência e demência mista. Em estudos, comparando memantina com placebo geralmente demonstra benefícios estratégicos em cognição,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

status global e estado funcional em pessoas com doença moderada a grave, embora os benefícios sejam pequenose não é visto de forma consistente naqueles com doença leve. Um crescente corpo de evidências descreve uso concomitante de inibidores da colinesterase e memantina em pacientes com demência moderada a grave, incluindo doença de Alzheimer e demência mista.[15]

Tratamento Modificadores da Doença

Terapêutica direcionada a deposição Beta-Amiloide: o objetivo é reduzir justamente o acúmulo dessa molécula em regiões do cérebro. As estratégias de imunização ativa e passiva e o uso de inibidores da secretase têm sido os principais modos de direcionar o Ab em ensaios clínicos. Inibidores de Secretase são uma alternativa para reduzir os níveis de Ab através da inibição das atividades da b e g-secretase. A etapa limitante da taxa para a produção de Ab é a clivagem enzimática pelo BACE1, então este parece ser um alvo particularmente atraente. No modelo de amiloidose de camundongos, a inibição do BACE1 limita o início da formação de novas placas, mas não impede o crescimento de placas estabelecidas. [9]

Terapia direcionada a proteína tau: considerada um alvo crítico para o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença. Múltiplas estratégias têm sido propostas para reduzir a patogenicidade do tau na DA. Um dos primeiros compostos testados em um ensaio clínico foi o azul de metileno. Qualquer benefício suposto atribuído ao azul de metileno tem sido considerado secundário à redução da fibrilização e agregação de tau e indução de autofagia, o que leva à redução da patologia do tau e morte de neurônios em modelos de tauopatia de camundongos. Uma segunda estratégia para reduzir a patogenicidade da tau é inibir a hiperfosforilação anormal através do uso de inibidores da tau quinase. Assim como no Ab, uma quantidade significativa de investimento foi feita no desenvolvimento de imunoterapias para facilitar a depuração da patologia tau do cérebro, incluindo imunização ativa e passiva.[9]

Terapia direcionada para a neuroinflamação: vista como um evento precoce na DA, e os agentes medicamentosos envolvidos no direcionamento desse processo podem retardar a progressão da doença. Recentemente, a minociclina, um antibiótico do grupo das tetraciclinas, que interfere nos sintomas do transtorno neuropsiquiátrico relacionado à DA demonstrou diminuir citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF-α) e a interleucina 1β (IL-1β), e aumentar as citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina 10 (IL-10). Este composto neuropsiquiátrico pode ser considerado uma nova

possibilidade de tratamento para agir contra os efeitos precoces da neuropatologia da DA, embora ainda tenha que passar por todas as fases de teste.[16]

Terapia Combinada: as combinações farmacodinâmicas para o tratamento da DA podem incluir agentes sintomáticos que abordam os sintomas comportamentais e cognitivos da DA sem alterar a biologia da doença subjacente ou terapias modificadoras da doença (DMTs) que alteram o curso, abordando a biologia subjacente que leva à morte das células nervosas. Os esquemas terapêuticos permitem a combinação de ≥ 2 agentes sintomáticos, ≥ 2 DMTs ou combinações complexas de terapias sintomáticas e DMTs para tratar a DA. O benefício desse tipo de terapia de combinação é que ela pode abordar ≥2 desses alvos (por exemplo, terapias de segmentação de amilóides e tau) ou abordar um único alvo de duas maneiras (por exemplo, duas terapias de segmentação de amilóides). Terapias combinadas também podem ser projetadas para usar >1 método de entrega (por exemplo, oral e intravenoso).[1]

Levando em consideração aos estudos e tratamentos destacados, percebe-se que as hipóteses moleculares da doença de Alzheimer mais estudadas diferem a respeito de qual característica fisiopatológica é a mais importante, levando a diferentes conclusões mecanísticas, e, consequentemente, a diferentes abordagens terapêutica. As pesquisas atuais abrangem cada vez mais a interdisciplinaridade, combinando estudos químicos, bioquímicos, biológicos e toxicológicos, permitindo uma compreensão mais completa dos mecanismos subjacentes e a formulação de terapias mais eficazes para compor o arsenal químico contra a doença de Alzheimer.

CONCLUSÕES

Dada a complexidade da DA, o tratamento dos pacientes continua desafiador. Os tratamentos atualmente aprovados são limitados aos inibidores da colinesterase e memantina ou à combinação desses agentes, um manejo sintomático da patologia. Além disso, apesar da promessa inicial de vários novos medicamentos, muitos falharam em estudos de fase III, não atingindo os objetivos finais de eficácia e segurança. A alta taxa de falha das terapias em desenvolvimento decorre em grande parte das complexas causas patológicas da doença, bem como de nossa compreensão incompleta das relações entre as numerosas vias envolvidas no seu desenvolvimento, da neurodegeneração subsequente, e a falta potencial da eficácia dos agentes disponíveis. Embora a combinação de inibidores da colinesterase e memantina tenha tido sucesso limitado no tratamento, é provável que o direcionamento de múltiplas vias possa ser

necessário para o sucesso do mesmo. Consequentemente, ensaios adicionais investigando combinações lógicas de agentes devem continuar a ser realizados.

Alguns ensaios clínicos em andamento estão investigando agentes sintomáticos como complementos à terapia padrão de base. A combinação de agentes terapêuticos pode permitir doses menores dos agentes individuais, reduzindo custos e efeitos colaterais. Desenhos de ensaios clínicos inovadores e adaptativos podem capturar o potencial de combinações terapêuticas ao longo do complexo curso de progressão da doença , com um conjunto de agentes apropriados para a DA pré-clínica , outro para a DA em estágio inicial e ainda outro para a demência na DA. Tomados em conjunto, os desafios do tratamento da DA direcionaram o atual cenário terapêutico para a investigação de novos medicamentos como um complemento ao tratamento padrão, reaproveitando os existentes indicados para outras condições terapêuticas, e também para a combinação com outros fármacos que têm alvos diferentes em vias diferentes afim de um efeito sinérgico, seguindo o exemplo de combinações de tratamento bem-sucedidas para outras doenças e condições graves.

Por fim, conclui-se que a prevalência e mortalidade crescentes da DA juntamente com os custos totais crescentes de saúde, levam a um senso de urgência na comunidade médica para desenvolver meios eficazes para o diagnóstico precoce e tratamento bem-sucedido desta doença neurodegenerativa progressiva e fatal.

REFERÊNCIAS

1. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. J Alzheimers Dis. 2019;67(3):779-794. doi: 10.3233/JAD-180766. PMID: 30689575; PMCID: PMC6398562.
2. De Falco A, Cukierman DS, Hauser-davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. Quím. Nova, São Paulo, 2016, vol.39, n.1, pp.63-80. Disponível em: https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152.
3. Sung PS, Lin PY, Liu CH, Su HC, Tsai KJ. Neuroinflammation and Neurogenesis in Alzheimer's Disease and Potential Therapeutic Approaches. Int J Mol Sci. 2020 Jan 21;21(3):701. doi: 10.3390/ijms21030701. PMID: 31973106; PMCID: PMC7037892.
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência e Tecnologia. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf
5. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. F1000Res. 2018 Jul 31;7:F1000 Faculty Rev-1161. doi: 10.12688/f1000research.14506.1. PMID: 30135715; PMCID: PMC6073093.
6. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. Int J Nanomedicine. 2019 Jul 19; 14:5541-5554. doi:

10.2147/IJN.S200490. PMID: 31410002; PMCID: PMC6650620.

7. Geldenhuys WJ, Darvesh AS. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: current and future trends. Expert Rev Neurother. 2015 Jan;15(1):3-5. doi: 10.1586/14737175.2015.990884. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25481975.

8. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. Cell. 2019 Oct 3;179(2):312-339. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.001. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31564456; PMCID: PMC6778042.

9. Singh SK, Srivastav S, Yadav AK, Srikrishna S, Perry G. Overview of Alzheimer's Disease and Some Therapeutic Approaches Targeting Aβ by Using Several Synthetic and Herbal Compounds. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016:7361613. doi: 10.1155/2016/7361613. Epub 2015 Dec 28. PMID: 27034741; PMCID: PMC4807045.

10. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. Clin Med (Lond). 2016 Jun;16(3):247-53. doi: 10.7861/clinmedicine.16-3-247. PMID: 27251914; PMCID: PMC5922703.

11. Hung SY, Fu WM. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. J Biomed Sci. 2017 Jul 19;24(1):47. doi: 10.1186/s12929-017-0355-7. PMID: 28720101; PMCID: PMC5516350.

12. Cazarim MS, Moriguti JC, Ogunjimi AT, Pereira LRL. Perspectives for Treating Alzheimer's Disease: A Review on Promising Pharmacological Substances. Sao Paulo Med. J. 2016, vol.34, n.4, pp.342-354. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01980112.

13. Tan EC, Hilmer SN, Garcia-Ptacek S, Bell JS. Current approaches to the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Aust J Gen Pract. 2018 Sep;47(9):586-592. doi: 10.31128/AJGP-05-18-4586. PMID: 30244564.

14. Epperly T, Dunay MA, Boice JL. Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms. Am Fam Physician. 2017 Jun 15;95(12):771-778. PMID: 28671413.

15. Van Bulck M, Sierra-Magro A, Alarcon-Gil J, Perez-Castillo A, Morales-Garcia JA. Novel Approaches for the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease. Int J Mol Sci. 2019 Feb 8;20(3):719. doi: 10.3390/ijms20030719. PMID: 30743990; PMCID: PMC6386829.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

ELETROCARDIOGRAMA NO DIAGNÓSTICO DA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

THE ELECTROCARDIOGRAM IN THE DIAGNOSIS OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY

João Victor V. R. Barros[1];Daniel P. Hernandez[2]

Descritores: Hipertensão; Eletrocardiografia; Ecocardiografia; Hipertrofia Ventricular Esquerda.
Keywords: Hypertension; Electrocardiography; Echocardiography; Hypertrophy Left Ventricular.

RESUMO

Introdução: A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) é uma manifestação de doença cardiovascular pré-clínica, com alto valor preditivo para morbidade e mortalidade cardiovasculares, sendo, portanto, fundamentalsua detecção precoce. O ECG, frequentemente, é o instrumento inicial de identificação de várias manifestações cardiológicas, tanto pelo fato de ser um exame mais barato quanto por sermais simples de se realizar. No cenário da HVE secundária à hipertensão arterial sistêmica (HAS) é, indiscutivelmente, o exame mais custo-efetivo. **Objetivos:** determinar a eficácia do eletrocardiograma para diagnosticar HVE, bem como determinaro critério eletrocardiográfico mais eficaz. **Métodos:** foi realizada revisão da literatura, nas bases de dados PubMed, LILACS, e SciELO, no período entre 2016 e 2020, utilizando as seguintes palavras-chave: “hipertensão”, “eletrocardiografia”, “ecocardiografia”, e “hipertrofia ventricular esquerda”, e suas correspondentes em inglês. A partir das pesquisas nessasbases de dados, foram encontrados 97 artigos, dos quais foram excluídos aqueles cujos títulos não se relacionavam, de forma direta, com o tema proposto, bem como aqueles estudos realizados em animais. Foram selecionados 14 artigos para a leitura. **Resultados:** o eletrocardiograma demonstrou-se um exame com baixa sensibilidade e alta especificidade. Comorbidades associadas podem diminuir ainda mais sua sensibilidade, como a idade avançada, insuficiência cardíaca congestiva, obesidade e bloqueio de ramo esquerdo. **Conclusão:** devido aos riscos associados à hipertrofia do ventrículo esquerdo e àbaixa sensitividade do ECG, em caso de suspeita clínica de HVE, um ecocardiograma deve ser realizado.

[1] [1]Estudante do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Educacional Serra dos Órgãos. joaovictorrbarros@gmail.com.
[2] [2]Médico e Professor do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Educacional Serra dos Órgãos

ABSTRACT

Introduction: Left ventricular hypertrophy (LVH) is a manifestation of preclinical cardiovascular disease, with a high predictive value for cardiovascular morbidity and mortality, therefore, its early detection is essential. ECG is often the initial instrument for identifying various cardiac manifestations, both because it is a cheaper test and because it is simpler to perform. In the scenario of LVH secondary to systemic arterial hypertension (SAH), it is arguably the most cost-effective test.**Objectives:** determine the effectiveness of the electrocardiogram to diagnose LVH, as well as determine the most effective electrocardiographic criterion.**Methods:** literature review was carried out in the PubMed, LILACS, and SciELO databases, between 2016 and 2020, using the following keywords: “hypertension”, “electrocardiography”, “echocardiography”, and “left ventricular hypertrophy”, and their English counterparts. From the searches in these databases, 97 articles were found, from which those whose titles were not directly related to the proposed theme were excluded, as well as those studies carried out on animals. 14 articles were selected for reading. **Results:** the electrocardiogram showed an examination with low sensitivity and high specificity. Associated comorbidities can further decrease its sensitivity, such as advanced age, congestive heart failure, obesity and left bundle branch block. **Conclusion:** Due to the risks associated with left ventricular hypertrophy and the low sensitivity of the ECG, in case of clinical suspicion of LVH, an echocardiogram should be performed.

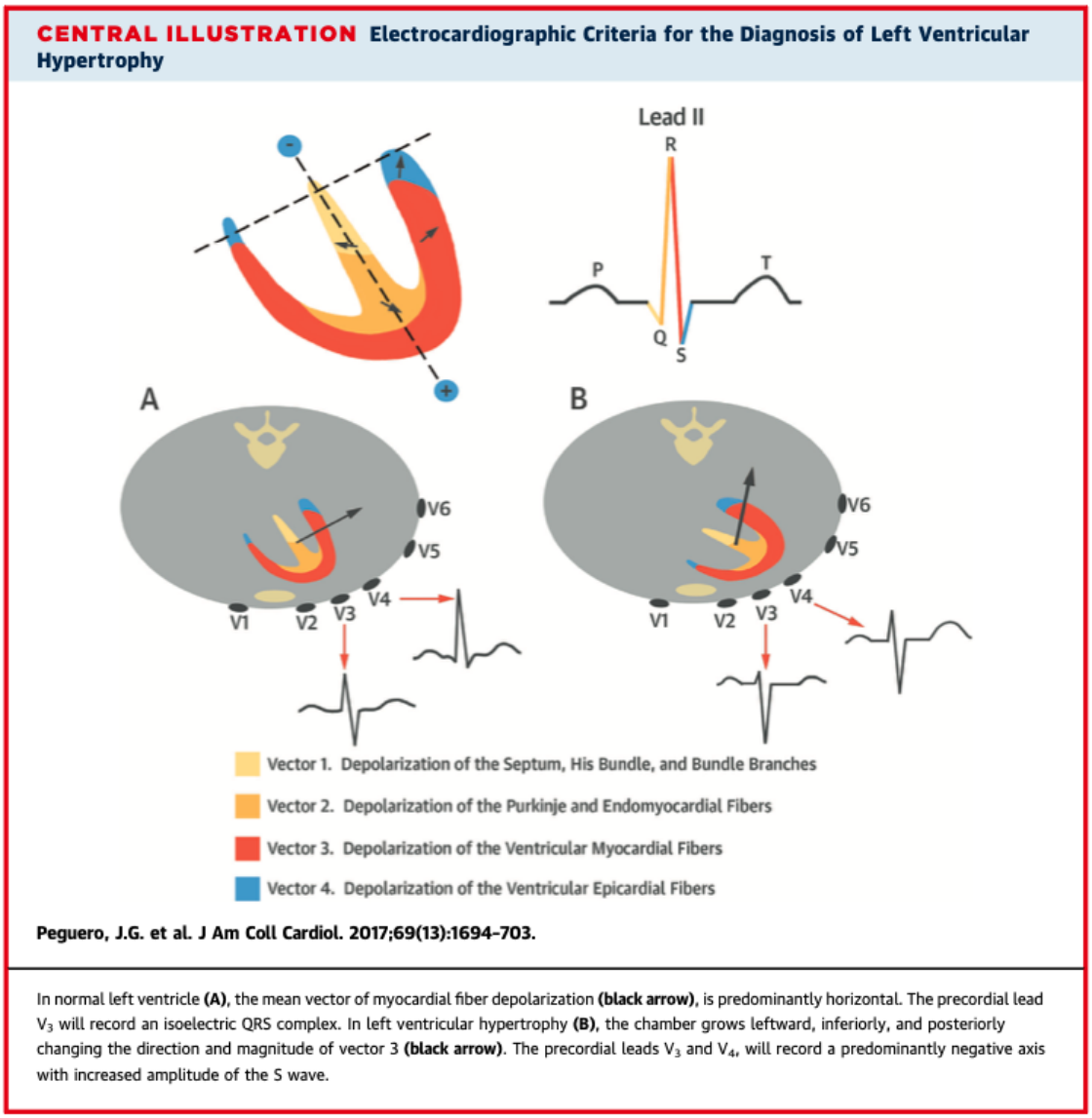
INTRODUÇÃO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) representa uma resposta adaptativa do coração à hipertensão arterial. Embora considerada compensatória, a HVE é um preditor independente de maior morbimortalidade cardiovascular[1]. A principal causa de HVE é a hipertensão arterial, no entanto a HVE é importante fator de risco cardiovascular independente[2]. O diagnóstico de HVE deve ser feito, preferencialmente, pela ecocardiografia, porém esse exame tem seu uso limitado pela dificuldade de utilizá-lo em uma grande parcela da população. Por outro lado, a eletrocardiografia é um exame mais difundido e com maior facilidade de acesso[3].

No ventrículo esquerdo normal o principal vetor de despolarização miocárdica é predominantemente horizontal, o que faz com que o complexo QRS seja isoelétrico na derivação precordial V3. Em pacientes com HVE, as câmaras cardíacas crescem para a para a esquerda, inferior e posteriormente, mudando a direção e magnitude do vetor. Isso faz com que as derivações

precordiais V3 e V4 demonstrem um eixo negativo com aumento da amplitude da onda S (Figura 1)[3].

Figura 1: Critério eletrocardiográfico para o diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda.



Fonte: Peguero JG. [6]

Muitos estudos têm sido feitos com o objetivo de melhorar os critérios eletrocardiográficos de identificação dessa condição[4]. Vários critérios têm sido propostos, mas, infelizmente, aqueles com alta especificidade têm uma sensibilidade relativamente baixa[5]. Critérios de ECG tradicionais, baseados na combinação de voltagens, têm baixa sensibilidade para HVE e, geralmente, falham na identificação de pacientes com aumento leve a moderado da massa ventricular[6].

Atualmenteexistem 37 critérios eletrocardiográficos diferentes de HVE, endossados pela American Heart Association, o que nos mostra falta de consenso e,

muitas vezes, leva à confusão entre os médicos. A especificidade do critério de voltagem de Cornell, o método considerado o mais preciso, é de aproximadamente 90%, com sensibilidade de apenas 20% a 40%[7].

Outros critérios de HVE envolvem o de voltagem de Lewis, voltagem de Gubner-Ungerleider, RaVL, escore de Romhilt-Estes, distensão ventricular esquerda, razão RV6:RV5, critério de Framingham, critério de Perugia etc. No entanto, apenas alguns deles ainda são usados na prática clínica. Por exemplo, Sokolow et al desenvolveram a voltagem de Sokolow para detectar HVE, usada pela primeira vez em 1949, e foi amplamente usada no passado. Posteriormente um novo método foi sugerido por Lyon e Rappaport. O índice de Sokolow-Lyon (SL) é uma abordagem clássica para definir HVE, calculando a soma da tensão QRS da onda S em V1 e da onda R em V5 ou V6. Alguns pesquisadores demonstraram que a duração do QRS é um preditor independente de HVE; como resultado, o critério de Cornell e o produto de duração-tensão (CP) de Cornell foram desenvolvidos. O critério de Cornell significa onda S em V3 mais onda R em aVL, e o critério CP significa o critério de Cornell multiplicado pela duração do QRS[8].Em alguns estudos, foi indicado que os critérios de Cornell e CP tiveram um desempenho melhor do que o índice SL, enquanto alguns estudos tendem a fornecer uma opinião diferente[9].

Considerando que a eletrocardiografia ainda é o principal meio para diagnóstico de HVE na maior parte dos serviços de saúde, principalmente na rede pública e na atenção primária, o objetivo deste estudo foi o de determinar qual critério eletrocardiográfico possui maior precisão no diagnóstico de HVE.

OBJETIVOS

Primário: Determinar a eficácia do eletrocardiograma para diagnosticar hipertrofia ventricular esquerda (HVE);

Secundário: Determinar o critério eletrocardiográfico mais eficaz para diagnosticar HVE.

MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado a partir de revisão da literatura, nas bases de dados PubMed, LILACS, e SciELO, de artigos publicados entre 2016 e 2020. As palavras-chave utilizadas foram “hipertensão”, “eletrocardiografia”, “ecocardiografia”,e “hipertrofia ventricular esquerda” e suas correspondentes em inglês.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A partir das pesquisas nas bases de dados citadas acima, foram encontrados 97 artigos, sendo que destes foram excluídosaqueles cujo título não se relacionavam de forma direta com o tema do trabalho proposto e aqueles estudos que foram realizados em animais. Foram selecionados 14 artigos para a leitura.

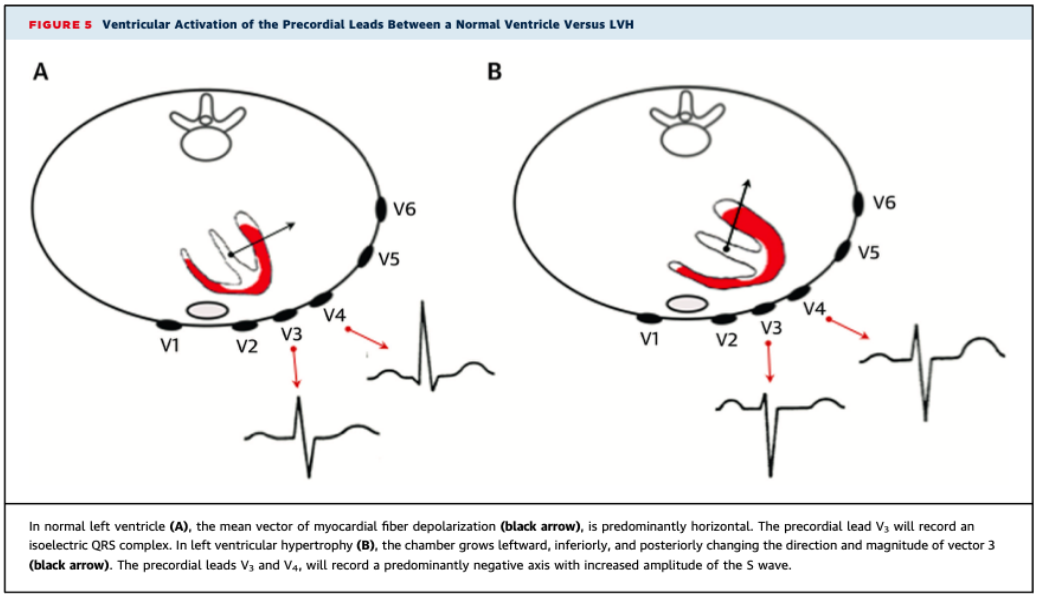
DESENVOLVIMENTO

A presença de HVE é indicativo importante de alto risco cardiovascular, independentemente de outras comorbidades, tendo diversos estudos clínicos e epidemiológicos já demonstrado a relação entre HVE e eventos cardiovasculares adversos. Portanto, é de suma importância sua detecção precoce e, se possível, por meio de métodos diagnósticos de baixo custo e amplo acesso[3].

O eletrocardiograma (ECG) é um dos métodos mais utilizados na detecção da HVE, tanto pelo baixo custo operacional quanto por sua disponibilidade. O ECG, frequentemente, constitui em instrumento inicial de identificação de várias manifestações cardiológicas. No cenário da HVE secundária à hipertensão arterial sistêmica (HAS) é, indiscutivelmente, o exame de melhor custo-efetivo. Sabe-se, no entanto, que diversos fatores interferem na precisão diagnóstica da HVE, especificamente a presença de distúrbios de condução, principalmente do tipo Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE), que é um dos mais conhecidos limitadores para o diagnóstico da HVE[6].

A HVE geralmente leva a um aumento da amplitude do complexo QRS, com consequente desvio de orientação das forças elétricas para a esquerda e região posterior, disso originando ondas S profundas nas derivações precordiais direitas (Figura 2). Por outro lado, a maior ativação ventricular transversa, resultado da HVE, acarreta aumento na duração do QRS e da deflexão intrinsecóide (intervalo entre o início da inscrição e o ponto máximo do complexo QRS nas derivações precordiais esquerdas)[7].

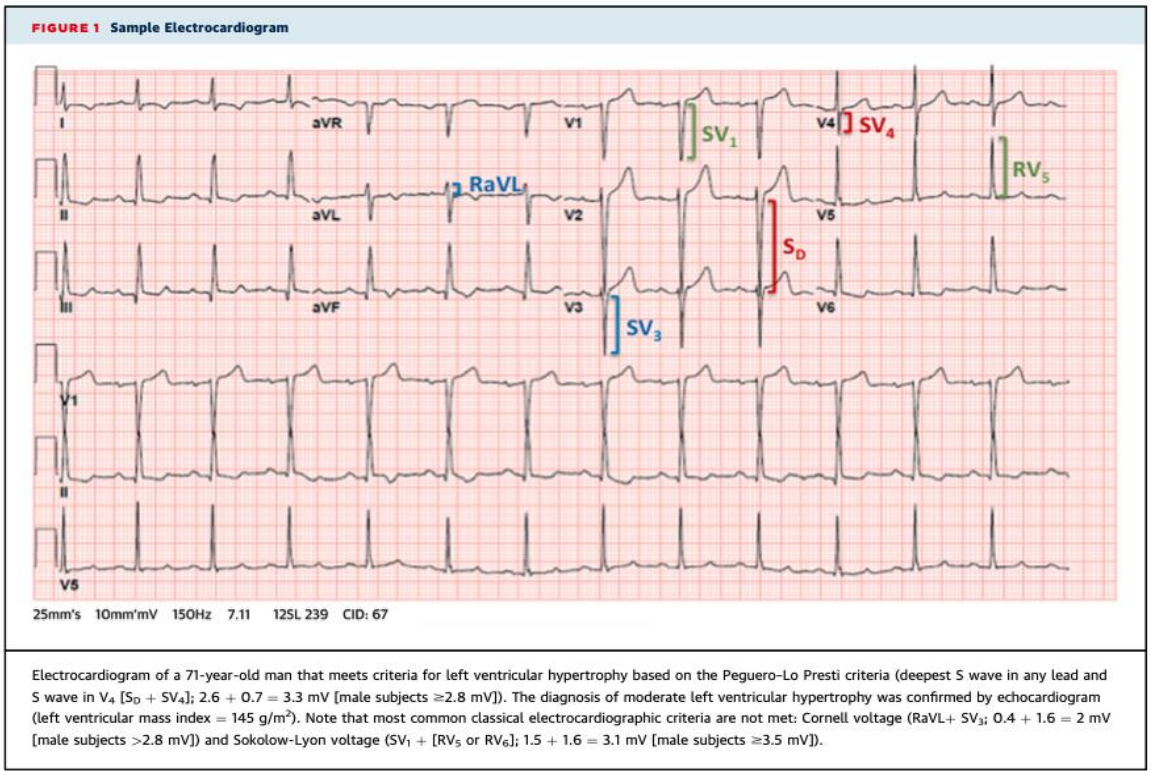
Figura 2: Ativação ventricular das derivações precordiais em um ventrículo normal comparado com um ventrículo hipertrofiado.



Fonte: Peguero JG. [6]

Colossimo et al investigaram a influência do gênero e da massa cardíaca na sensibilidade do ECG para diagnosticar HVE. No estudo foram avaliadas 12 derivações, nos eletrocardiogramas realizados entre 2006 e 2009, em 874 pacientes hipertensos. No que se refere aos valores de sensibilidade, observaram que quase todos os critérios eletrocardiográficos são mais eficazes em diagnosticar HVE na população masculina, à exceção do critério de Cornell voltagem que foi o único com melhor desempenho entre as mulheres nos três graus de HVE, embora estatisticamente significante apenas no grupo com HVE severa. Apenas os critérios [(S + R) X QRS] e Cornell voltagem apresentaram percentuais progressivos de sensibilidade, de acordo com o aumento do grau de HVE. Na população estudada, os critérios [(S + R) X QRS], Sokolow-Lyon, Romhilt-Estes, Perúgia e padrão *strain* mostraram alto poder discriminatório no diagnóstico de HVE entre homens e mulheres nos três graus de hipertrofia, com desempenho muito superior na população masculina e destaque para os escores [(S + R) X QRS] e Perúgia. Os autores concluíram que o ECG mostra melhor desempenho, no diagnóstico de HVE, na medida em que aumenta a massa ventricular esquerda (Figura 3). Além disso, para qualquer grau de HVE, o ECG, de um modo geral, é mais sensível para fazer seu diagnóstico no gênero masculino. Nessa mesma população os escores [(S + R) X QRS] e de Perúgia apresentaram melhor sensibilidade na amostra estudada[7].

Figura 3: Exemplo de eletrocardiograma demonstrando os critérios analisados para avaliar hipertrofia ventricular esquerda.



Fonte: Peguero JG. [6]

Matos et al avaliaram 107 pacientes que realizaram eletrocardiograma e ecocardiograma no mesmo dia, sendo 52 do sexo masculino e 55 do sexo feminino. Na população estudada, o critério de voltagem de Cornell demonstrou ser globalmente superior, não apresentando resultados categoricamente superiores, mas, no balanço global, mostrou ser o mais consistente, significando, portanto, que para a população do estudo, a inclusão da duração do QRS, ou a aplicação de escores de pontos, não resulta em aumento de acuidade diagnóstica. A aplicação de novos pontos de corte para o critério de voltagem de Cornell resulta em aumento significativo da sensibilidade, sem compromisso da especificidade. Concluíram, portanto, que todos os critérios eletrocardiográficos apresentam baixos valores de sensibilidade, embora altas especificidades[9].

Rodrigues et al realizaram estudo com 682 pessoas, das quais 43,5% eram homens, que foram submetidos a exame eletrocardiográfico, tendo, como critérios diagnósticos de HVE, o índice de Sokolow-Lyon e os critérios de Cornell. Foram excluídos aqueles pacientes que apresentaram bloqueio de ramo direito ou esquerdo, infarto do miocárdio, síndrome de Wolff-Parkinson-White, fibrilação atrial e uso de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

digitálicos. Objetivando uma análise mais elucidativa do desempenho dos critérios estudados, as sensibilidades foram comparadas em relação a uma especificidade fixa de 95% que, além de ser a mais usada na literatura, atende aos propósitos clínicos do método. O critério de Cornell apresenta sensibilidade similar à do critério de Sokolow-Lyon nos homens e superior nas mulheres (28% vs 20%). Os pontos de corte específicos para cada sexo, segundo o critério clássico de Cornell são baseados na evidência de que há diferença significativa na magnitude das voltagens do QRS entre sexos[3].

As diferenças relativas ao sexo, na magnitude da voltagem do complexo QRS, são, em parte, decorrentes do menor volume do miocárdio nas mulheres, bem como à maior distância entre a massa cardíaca e os eletrodos precordiais, por causa do tecido mamário, uma vez que o potencial elétrico registrado na superfície corporal pode ser atenuado por diversos fatores extra cardíacos, tais como a constituição física, a adiposidade, o volume pulmonar e a gordura epicárdica[10].

Rodrigues et al demonstraram a superioridade do critério de Cornell em relação ao de índice de Sokolow-Lyon para diagnóstico de HVE em ambos os sexos, principalmente em populações nas quais a miscigenação racial com a etnia negra é grande[3].

Domingos et al compararam a eficácia diagnóstica de quatro critérios eletrocardiográficos: índicies de Sokolov-Lyon, Gubner, Cornell e Romhilt na detecção de HVE em pacientes hipertensos. No estudo foram avaliados 30 adultos hipertensos, dos quais 12 (40%) eram homens e 18 mulheres, com idades variando entre 26 e 78 anos. Os pesquisadores encontraram resultados de sensibilidade e especificidade discordantes dos da literatura no que diz respeito ao melhor critério, porém houve concordância quanto à baixa sensibilidade do ECG. O índice de Sokolov, com sensibilidade de 40% e especificidade de 80% foi considerado como o mais eficaz. O índice de Gubner apresentou sensibilidade de 28% e especificidade de 80%, sendo que não houve diferença estatisticamente significante entre este índice e o índice de Sokolov em relação à sensibilidade (p=0,15)[11].

Peguero et al partiram do fato de que os critérios atuais para diagnosticar HVE pelo ECG tem pouca sensibilidade, e tentaram elaborar um novo método. Para isso realizaram um estudo que foi dividido em dois grupos, sendo um o grupo teste e, o outro, uma coorte de validação. No grupo teste, foram analisados 94 pacientes, incluindo 47 com diagnóstico de crise hipertensiva, e 47 com pressão arterial normal na admissão. Já

na coorte de validação participaram 150 pacientes que foram encaminhados ao Departamento de Medicina do Mount Sinai Medical Center, Miami, para realização de ecocardiografia e que fizeram eletrocardiografia para revisão, independentemente do diagnóstico admissional. A ecocardiografia foi usada para estimar o índice de massa ventricular esquerda. Os critérios de ECG propostos envolveram medir a amplitude da onda S mais profunda (SD) em qualquer derivação única, adicionando-a à amplitude da onda S da derivação V4 (SV4). Os critérios de ECG para diagnosticar HVE atualmente aceitos, como tensão de Cornell e índice de Sokolow-Lyon, foram usados para comparação. A coorte de validação consistiu em 122 pacientes consecutivos encaminhados para um ecocardiograma, independentemente do diagnóstico de admissão[12].

Os resultados da análise do ECG do grupo teste demostraram que as ondas S nas derivações V3 e V4 foram bons preditores para o diagnóstico de HVE. A SD foi a medida linear única contínua mais precisa para o diagnóstico de HVE (AUC: 0,80; p <0,001). Porém, a precisão diagnóstica da SD combinado com SV4 foi melhor do que qualquer derivação única quando analisado como variáveis contínuas (AUC: 0,85 vs. 0,80 vs. 0,78). Os critérios SD + SV4 propostos (Peguero – LoPresti) tinham nominalmente a melhor sensibilidade (70%; IC 95%: 51% a 85%), seguido pelos critérios de tensão Cornell com uma sensibilidade de 40% (IC 95%: 23% para 59%). A especificidade desses testes foi de 89% (IC 95%: 79% a 95%) e 91% (IC 95%: 89% a 96%), respectivamente. O único o critério que não apresentou discordância com o padrão-ouro foi o critério proposto SD + SV4. Além disso, em comparação com a voltagem de Sokolow-Lyon, RaVL e RL1, os critérios propostos tiveram uma sensibilidade significativamente maior com diferenças não significativas na especificidade com base nos intervalos de confiança[12].

Ao comparar a coorte de teste com a coorte de validação, o último grupo era uma população mais velha (idade 68 anos vs. 54 anos) com uma maior incidência de hipertensão (69% vs. 44%) e diabetes mellitus (30% vs. 16%). A análise ecocardiográfica revelou características semelhantes entre eles, com incidência de HVE de 42%. A análise do ECG da coorte de validação mostrou resultados semelhantes aos da coorte teste, demonstrando o melhor desempenho de derivação única contínua da onda SD. Da mesma forma, quando combinada e analisada como uma variável contínua, a precisão do diagnóstico de SD + SV4 foi semelhante a SD (AUC: 0,80 vs. 0,80). No

entanto, quando SD + SV4 foi aplicado às coortes de teste e validação, o desempenho geral foi melhor (AUC: 0,82 vs. 0,80), o que reforça as vantagens da combinação das duas medidas. Os critérios SD + SV4 propostos apresentaram a melhor sensibilidade (57%; IC 95%: 42% a 71%), seguido pela voltagem de Cornell (31%; IC 95%: 19% a 46%). A especificidade de ambos os testes foi de 90% (IC 95%: 81% a 96%) e 93% (IC 95%: 84% a 98%), respectivamente. Além disso, em comparação com a voltagem de Sokolow-Lyon, RaVL e RL1, os critérios propostos demonstraram uma sensibilidade significativamente maior, sem diferenças significativas na especificidade[12].

Combinando ambas as coortes de pacientes, a medição dos pesquisadores proposta superou a voltagem de Cornell com uma sensibilidade significativamente maior (62% [IC 95%: 50% a 72%] vs. 35% [IC 95%: 24% a 46%]). Com isso, a conclusão dos autores foi que este critério SD + SV4 fornece uma medida mais sensível no diagnóstico de HVE por ECG em comparação com os critérios atualmente existentes e deve ser considerado quando aplicável[12].

Burgos et al investigaram a eficácia do ECG em diagnosticar HVE em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE). Para tal, realizaram um estudo com 2.240 participantes, dos quais 2.054 constituíam o grupo dos pacientes sem BRE e 186 formavam o grupo de pacientes com BRE. No que diz respeito à especificidade dos critérios eletrocardiográficos para a HVE, os pacientes com bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) apresentaram alterações significantes, com diminuições expressivas de valores. Os critérios de Sokolow-Lyon (voltagem ≥3,0 mV e ≥3,5 mV), amplitude da onda R em aVL e aumento do átrio esquerdo) foram os que tiveram as menores reduções de especificidades. No entanto, isso ocorreu com inexpressiva alteração da sensibilidade. Nos critérios em que ocorreram aumentos substanciais dos índices de sensibilidade, como o de Cornell voltagem e Cornell voltagem produto, isso foi concomitante com a expressiva perda de especificidade, o que inviabiliza a aplicação desses critérios no cenário de ECG com presença de BRE. Concluíram, portanto, que, em pacientes com BRE, o melhor desempenho diagnóstico do ECG ocorreu com os critérios de Sokolow-Lyon voltagem e RaVL. Os demais critérios eletrocardiográficos apresentaram perdas expressivas da especificidade, tornando-os menos recomendáveis na presença desse distúrbio de condução[13].

Em um estudo coorte retrospectivo,Bressman et al analisaram os dados de 13.960 pacientes que fizeram ECG e ecocardiografia (ECO) em um intervalo de uma

semana, entre os anos 2000 e 2018, no Montefiore Medical Center, Estados Unidos. A sensitividade e a especificidade em diagnosticar HVE foi de 30.7%e 84.4%, respectivamente. Nesse estudo, sexo feminino e índice de massa corporal (IMC) elevados foram associados com diminuição da sensibilidade e aumento da especificidade, o que pode ser explicado pelo fato de o tecido adiposo ter um efeito isolante, diminuindo assim as voltagens precordiais e, portanto, diminuindo a detecção de HVE por critérios de voltagem. Hipertensão e Espessura Relativa de Parede (ERP) maior que 0.42 demonstraram aumento na sensibilidade e diminuição da especificidade para HVE. Idade avançada e presença de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) foram associadas com diminuição da sensibilidade, o que pode ser explicado pelo fato da voltagem do QRS diminuir com o passar dos anos devido a atrofia do músculo cardíaco. Os autores concluíram que, devido aos riscos associados a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a baixa sensitividade do ECG, em caso de suspeita clínica de HVE um ecocardiograma deve ser realizado[14].

CONCLUSÃO

A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) é uma manifestação de doença cardiovascular pré-clínica com alto valor preditivo para morbidade e mortalidade cardiovasculares, por esse motivo sua detecção precoce é fundamental para prevenir desfechos clínicos desfavoráveis nos pacientes acometidos pela condição.

O diagnóstico definitivo de HVE é dado através da medida da parede do ventrículo esquerdo por meio do ecocardiograma, porém devido ao fato desse exame possuir maior complexidade e custos envolvidos o torna de difícil acesso em grande escala. O eletrocardiograma, por sua vez, é um exame mais barato e simples de ser feito, o que faz com que ele seja fundamental para detecção precoce de HVE.

Tendo em vista as informações, verifica-se que o eletrocardiograma tem alta especificidade e baixa sensibilidade para diagnosticar HVE. Entre os critérios clássicos analisados, o critério de voltagem de Cornell se mostrou superior aos demais. O novo critério de onda S mais profunda somada a onda S em V4 proposto por Peguero-Lo Presti se mostrou superior aos critérios clássicos.

REFERÊNCIAS

1. Bestetti RB - Aspectos epidemiológicos da hipertrofia ventricular esquerda. RevSocCardiol Est SP 1994; 4: 313-9.

2. Mazzaro CL, Costa FA, Bombig MT, Luna Filho B, Paola AA, Carvalho AC, et al. Massa

ventricular e critérioseletrocardiográficos de hipertrofia: avaliação de um novo escore. ArqBrasCardiol. 2008;90:249-53.

3. Rodrigues SL, DAngelo L, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Revisão dos critérios de Sokolow-Lyon-Rappaport e cornell para hipertrofia do ventrículo esquerdo. Arq Bras Cardiol. janeiro de 2008;90(1):46–53.

4. Sokolow M, Lyon T. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. Am Heart J. 1949;37(2):161-86.

5. Kannel WB, Gordon T, Offutt D - Left Ventricular Hypertrophy by Electrocardiogram - Prevalence, Incidence and Mortality in the Framingham Study. Ann Intern Med 1969; 71: 89-101.

6. Petersen GV, Tikoff G. Left bundle branch block and left ventricular hypertrophy: electrocardiographic-pathologic correlations. Chest. 1971;59(2):174-7.

7. Colossimo AP, Costa F de A, Riera ARP, Bombig MTN, Lima VC, Fonseca FAH, et al. Sensibilidade do eletrocardiograma na hipertrofia ventricular de acordo com gênero e massa cardíaca. ArqBrasCardiol. setembro de 2011;97(3):225–31.

8. Zhang W, Zhou Y, Bai B, Yu S, Xiong J, Chi C, et al. Consistency of left ventricular hypertrophy diagnosed by electrocardiography and echocardiography: the Northern Shanghai Study. CIA. março de 2019;Volume 14:549–56.

9. Matos DIA. A acuidade do eletrocardiograma no diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda. Rev Bras Cardiol. Novembro/dezembro de 2010;23(6):307-314

10. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P - Improved sex-specific criteria of left ventricular Hypetrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. Circulation 1987; 75: 565-72.

11. Domingos H, Luzio JCE, Leles GN, Sauer L, Ovando LA. Correlação eletro-ecocardiográfica no diagnóstico da hipertrofia ventricular esquerda. ArqBrasCardiol. julho de 1998;71(1):31–5.

12. Peguero JG, LoPresti S, Perez J, Issa O, Brenes JC, Tolentino A. ElectrocardiographicCriteria for theDiagnosisofLeft Ventricular Hypertrophy. Journalofthe American CollegeofCardiology. abril de 2017;69(13):1694–703.

13. Burgos PFM, Luna Filho B, Costa F de A, Bombig MTN, Souza D de, Bianco HT, et al. Electrocardiogram Performance in the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients With Left Bundle Branch Block. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2016 [citado 28 de novembro de 2020];

14. Bressman M, Mazori AY, Shulman E, Chudow JJ, Goldberg Y, Fisher JD, et al. Determination of Sensitivity and Specificity of Electrocardiography for Left Ventricular Hypertrophy in a Large, Diverse Patient Population. The American Journal of Medicine. setembro de 2020;133(9):e495–500.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NA HEMORRAGIA PUERPERAL

USE OF TRANEXAMIC ACID IN PUERPERAL HEMORRHAGE: LITERATURE REVIEW.

Luiz Antonio F. Figueira[1]; Gustavo F. Gama[2]

Descritores: Ácido Tranexâmico; Hemorragia Pós-Parto; Prevenção; Parto.
Keywords: *Tranexamic Acid, Post-Partum Hemorrhage, Prevention, Delivery.*

RESUMO

Introdução: A hemorragia pós-parto (HPP) é uma complicação potencialmente fatal tanto do parto vaginal (PV) quanto do parto cesáreo (PC), sendo responsável por pelo menos 100.000 mortes a cada ano em todo o mundo. Uma vez que o diagnóstico de HPP foi estabelecido, o uso de uterotônicos já mostrou relevantes benefícios e agentes antifibrinoliticos como o AT demonstram também reduzir a perda de sangue nessas situações. **Objetivo:** Investigar e avaliar o tratamento e profilaxia da hemorragia puerperal com uso do ácido tranexâmico. **Métodos:** Realizou-se pesquisa na base de dados MEDLINE com variações das palavras chave obtidas através do MeSH. Os critérios de inclusão que foram seguidos são: ensaios clínicos controlados e randomizados, realizados em humanos, publicados nos últimos dez anos. Foram excluídos estudos não relacionados diretamente com o objetivo da revisão e estudos com intervenções pouco claras. Após a leitura na íntegra, 15 artigos foram selecionados. **Resultados:** Oito ensaios clínicos controlados e randomizados analisados, totalizando uma amostragem de 25.666 pessoas, chegaram a resultados favoráveis ao uso do AT tanto na abordagem de partos cesarianos quando em partos vaginais. Quatro desses estudos incentivam a prática do uso do ácido tranexâmico como profilaxia para HPP e diminuição da perda de sangue e dois estudos indicam que o uso do AT associado à ocitocina diminui a necessidade de agentes uterotônicos adicionais. **Conclusões:** O tratamento com AT para parto vaginal e parto cesáreo demonstrou ter eficácia clínica substancial, resultando em redução da perda de sangue total / pós-operatória e menor incidências de HPP.

ABSTRACT

[1] Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Médico e Professor do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Introduction: Postpartum hemorrhage (PPH) is a potentially fatal complication of both vaginal delivery (PV) and cesarean delivery (CP), accounting for at least 100,000 deaths each year worldwide. Once the diagnosis of PPH has been established, the use of uterotonics has already shown relevant benefits and antifibrinolytic agents such as TA have also been shown to reduce blood loss in these situations. **Objective:** To investigate and evaluate the use of tranexamic acid in the treatment of puerperal hemorrhage. **Methods:** Research was carried out in the MEDLINE database with variations of the keywords obtained through MeSH. The following inclusion criteria that were followed are: controlled and randomized clinical trials, conducted in humans, published in the last ten years. Studies not directly related to the purpose of the review and studies with unclear interventions were excluded. After reading in full, 15 articles were selected. **Results:** Eight controlled and randomized controlled trials analyzed, totaling a sample of 25,666 people, reached favorable results for the use of TA both in the approach of cesarean deliveries and in vaginal deliveries. Four of these studies encourage the practice of using tranexamic acid as prophylaxis for PPH and decrease blood loss and two studies indicate that the use of TA associated with oxytocin decreases the need for additional uterotonic agents. **Conclusions:** Treatment with TA for vaginal delivery and cesarean delivery has shown to have substantial clinical efficacy, resulting in reduced total / postoperative blood loss and lower incidence of PPH.

INTRODUÇÃO

A hemorragia pós-parto (HPP) é uma complicação potencialmente fatal tanto do parto vaginal (PV) quanto do parto cesáreo (PC).[1,2] A mortalidade materna é um indicador da saúde da mulher e a HPP é a principal causa de morte materna em países em desenvolvimento e desenvolvidos, sendo responsável por pelo menos 100.000 mortes a cada ano em todo o mundo, correspondendo a cerca de 25% das causas das mortes maternas, sendo que aproximadamente 12% dos sobreviventes após a HPP sofrem de anemia pós-parto grave.[3,4]

Embora a hemorragia pós-parto possa ser imprevisível, as causas mais comuns incluem atonia uterina, placenta acreta, tecido placentário retido e lacerações do trato genital inferior. Além disso, obesidade, gravidez múltipla e cesariana prévia foram reconhecidas como fatores de risco para HPP.[3] Para diminuir a taxa de ocorrência de morbidade e mortalidade importantes devido à HPP, é muito importante reduzir a perda de sangue em PC e PV, e descobertas recentes demonstraram que drogas

antifibrinolíticas como o ácido tranexâmico (AT), exercendo seu efeito de hemostasia por meio da inibição da ativação do plasminogênio em plasmina reduz a perda excessiva de sangue durante a cirurgia cardíaca, grandes traumas, transplante de fígado e assim por diante, diminuindo a fibrinólise.

Recentemente foi relatada a utilização do AT para reduzir a perda de sangue em doenças ginecológicas, como menorragia, histerectomia e foi capaz de reduzir a perda de sangue em um volume médio de 407 mL durante e após a miomectomia para pacientes com múltiplos miomas uterinos.[4] Além disso, se demonstrou ser seguro para uso clínico durante a gravidez e a amamentação.[1] Diferentes estratégias já foram descritas para prevenir a HPP, incluindo manejo ativo do terceiro estágio do parto. Uma vez que o diagnóstico de HPP foi estabelecido, o uso de uterotônicos já mostrou relevantes benefícios e agentes antifibrinoliticos como o AT demonstram reduzir a perda de sangue e a necessidade de transfusões em diversos procedimentos cirúrgicos e o estudo da utilização dele nesse cenário é de grande relevância, uma vez que pode diminuir os resultados negativos durante o parto.[5,6]

OBJETIVO

Investigar e avaliar o tratamento e a profilaxia da hemorragia puerperal com uso do ácido tranexâmico.

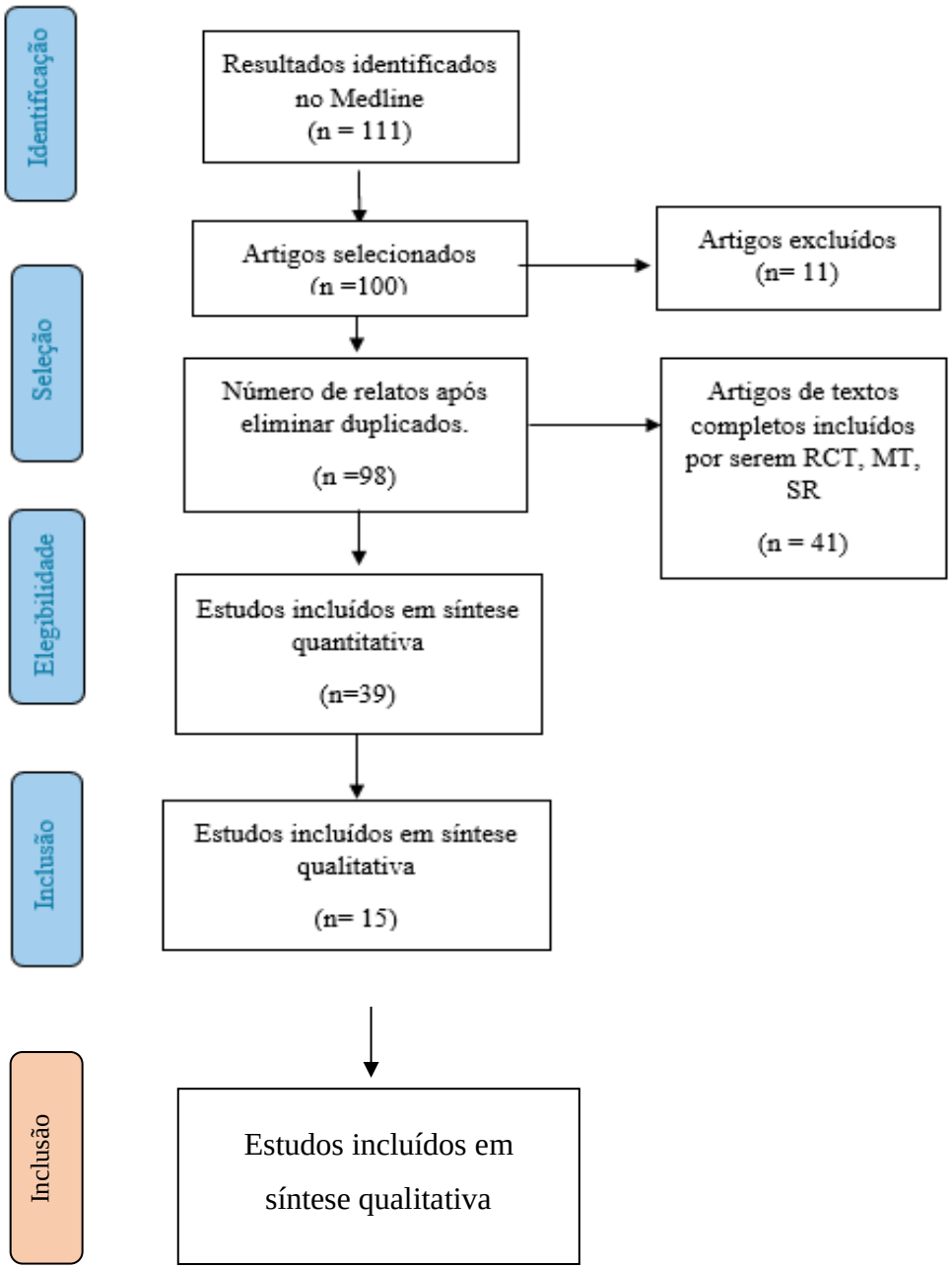
MÉTODOS

Nesta revisão de literatura foi feita uma consulta à lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), elaborada pela BIREME, a fim de encontrar as palavras chave. Em seguida foi feita uma busca no MeSH para encontrar suas possíveis variáveis para que uma maior abrangência de artigos sobre a temática da revisão pudesse ser atingida. Foram empregadas os seguintes termos e suas variáveis na base indexadora PubMed: *tranexamic acid, postpartum hemorrhage* e *disease prevention.* Um total de 111 resultados foram encontradas publicadas entre 1993 e 2020.

Para a construção da revisão foram selecionados estudos que fossem realizados apenas na espécie humana e em mulheres sendo excluídos 11 estudos do número inicial encontrado. Além desses critérios foram elegidos os filtros *randomized controlled trial (RCT), meta-analysis (MT) e systematic review (SR)* como os desenhos de artigos a serem estudados, restando apenas 41 artigos. Por fim, foi delimitado o período de busca de estudos do ano de 2010 até 2020 para que fosse possível atingir estudos mais atuais

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

sobre a temática restando 39 publicações, a partir dessas publicações, foi feita uma leitura dos seus títulos, sendo excluídos aqueles que fugiam do objetivo estudado, restando 39 dos quais apenas 15 tinham seus resumos claros e relacionados ao tema.



RESULTADOS

Nos últimos dez anos foram indexados no Pubmed 19 Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados (ECCR) que estudavam a relação do uso do ácido tranexâmico como prevenção para hemorragia puerperal ou como terapêutica para tal

condição. Foi feita a seleção de estudos que já tivessem sido concluídos que conseguiram expor claramente seus resultados. Além disso, foram excluídos os estudos que se repetissem ou artigos que utilizavam o mesmo ensaio clínico para fundamentação, sendo escolhido o artigo mais atual para registro nesse trabalho. Dessa forma, foram selecionados apenas oito ECCR. Os oito estudos analisados, com uma amostragem de 25.666 pessoas, chegaram a resultados favoráveis ao uso do AT tanto na abordagem de partos cesarianos quando em partos vaginais.

Um grande ensaio randomizado, duplo cego controlado por placebo recrutou 20.021 mulheres com mais de 16 anos diagnosticadas com hemorragia pós-parto vaginal/cesariana para serem aleatoriamente designadas para receber 1g de AT endovenoso ou placebo e caso o sangramento continuasse por mais de 30 minutos ou se estivesse reiniciado o sangramento dentro de 24 horas após ter pausado, seria aplicado uma segunda dose de 1g do AT com intuito de analisar como desfecho primário morte por todas as causas ou histerectomia dentro de 42 dias após o parto. Houve 10.036 mulheres aleatoriamente designadas para receber ácido tranexâmico e 9.985 para receber o placebo. A morte devido a sangramento foi significativamente reduzida em mulheres que receberam ácido tranexâmico (155 [1,5%] de 10.036 pacientes *vs* 191 [1,9%] de 9985 no grupo de placebo). A histerectomia não foi reduzida com ácido tranexâmico (358 [3,6%] em pacientes no grupo de ácido tranexâmico *vs* 351 [3,5%] no grupo de placebo). Os eventos adversos (incluindo eventos tromboembólicos) não diferiram significativamente no grupo do ácido tranexâmico versus placebo.[7]

Outro estudo buscou analisar o uso do AT administrado de forma profilática, além da ocitocina, como intervenção que objetiva reduzir a mortalidade por hemorragia pós-parto vaginal. Foi dividido aleatoriamente mulheres em trabalho de parto que tiveram um parto vaginal planejado de um feto vivo único em 35 ou mais semanas de gestação para receber 1 g de ácido tranexâmico ou placebo, administrado por via intravenosa, além de ocitocina profilática após o parto. O desfecho primário foi hemorragia pós-parto. Das 4.079 mulheres que se submeteram à randomização, 3891 tiveram parto vaginal. O desfecho primário ocorreu em 156 de 1921 mulheres (8,1%) no grupo de ácido tranexâmico e em 188 de 1918 (9,8%) no grupo de placebo. Mulheres no grupo de ácido tranexâmico tiveram uma taxa mais baixa de hemorragia pós-parto clinicamente significativa do que aquelas no grupo de placebo (7,8% vs. 10,4%) e também receberam agentes uterotônicos adicionais com menos frequência (7,2% vs. 9,7%). Entre as

mulheres com parto vaginal que receberam ocitocina profilática, o uso de ácido tranexâmico resultou em uma hemorragia pós-parto de pelo menos 500 ml menor, em média, do que naquelas pacientes do grupo placebo.[8]

Um estudo randomizado, triplo-cego e controlado por placebo foi conduzido em 248 mulheres grávidas com HPP devido à atonia uterina, sendo divididas aleatoriamente em dois grupos que utilizaram AT como intervenção (n = 124) e análogo de prostaglandina como controle (n = 124). O grupo de intervenção recebeu 4 g de AT por uma hora e depois 1 g por infusão por 6 horas por via intravenosa e o grupo controle recebeu um análogo de prostaglandina. O sangramento pós-operatório não diferiu significativamente entre os dois grupos (68,2 ± 6,1 ml e 69,1 ± 175,73 ml, respectivamente). Além disso, os declínios de hemoglobina foram de 1 ± 0,4 g / dl e 1,2 ± 0,5 g / dL no grupo AT e prostaglandina, respectivamente, indicando que a diferença não foi estatisticamente significativa.[9]

Houve também um estudo que recrutou mulheres submetidas a parto cesáreo eletivo ou de emergência com alto risco de hemorragia pós-parto para um ensaio clínico randomizado. Essas mulheres foram aleatoriamente designadas usando envelopes opacos selados para receber 10mg/kg de ácido tranexâmico ou solução salina normal 10 minutos antes da incisão na pele. O desfecho primário analisado nesse estudo foi a necessidade de drogas uterotônicas adicionais dentro de 24 horas após o parto. Trinta pacientes foram designados para cada grupo. Drogas uterotônicas adicionais foram necessárias em 7 (23%) pacientes designados para ácido tranexâmico e 25 (83%) pacientes no grupo controle. O ácido tranexâmico intravenoso, administrado antes da incisão na pele, reduziu significativamente a necessidade de uterotônicos adicionais entre as mulheres com risco aumentado de hemorragia pós-parto.[10]

Outro ensaio clínico estudado, objetivava avaliar o efeito do ácido tranexâmico oral profilático mais misoprostol oral sobre a quantidade de perda sanguínea após o parto vaginal em 360 mulheres com baixo risco de hemorragia pós-parto (HPP). Foram incluídas mulheres que tiveram parto normal com gravidez única. Eles foram randomizados em três grupos: grupo I (mulheres receberam 10 UI de ocitocina IV após o parto), grupo II (mulheres receberam 600 µg de misoprostol oral após o parto) e grupo III (mulheres receberam 1000 mg de AT oral em final do primeiro estágio do trabalho de parto mais 600 µg de misoprostol após o parto). Em cada grupo, foram avaliados a pulsação pré e pós-parto, a pressão arterial, a temperatura e o nível de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

hemoglobina. Além disso, a quantidade de sangue perdido, a necessidade de transfusão de sangue, a necessidade de uterotônicos adicionais e os efeitos colaterais dos medicamentos do estudo foram registrados. Houve um nível de hemoglobina inferior estatisticamente significativo e maior perda de sangue no grupo do misoprostol em comparação com o grupo da ocitocina e o grupo TA mais misoprostol. Houve um maior nível de hemoglobina estatisticamente significativo e menor perda de sangue no grupo AT mais misoprostol em comparação com o grupo ocitocina. HPP ocorreu em 16,7% das mulheres no grupo do misoprostol em comparação com 1,7% no grupo da ocitocina e nenhum caso de HPP no grupo AT mais misoprostol. A alternativa AT oral mais misoprostol via oral pode ser considerada uma linha eficaz na prevenção da HPP, além do uso da ocitocina.[11]

Neste outro estudo duplo-cego randomizado controlado, 120 mulheres com gravidez única foram alocadas aleatoriamente para receber 1g de AT intravenoso ou placebo, além de 10 UI de ocitocina após o parto. A perda de sangue calculada foi determinada com base no hematócrito antes do parto e 12-24 horas após o parto. A quantidade de sangue perdido foi medida durante dois períodos de tempo: desde o parto até a expulsão da placenta e desde a expulsão da placenta até o final da segunda hora após o parto. A perda total de sangue (519mL no grupo intervenção vs 659mL no grupo controle) e a medida da perda de sangue desde a expulsão da placenta até 2 h pós-parto (69mL no grupo intervenção vs 108mL grupo controle) foi significativamente menor no grupo de intervenção em comparação com o grupo de controle. Não houve diferença significativa entre os grupos em termos de perda de sangue desde o parto do feto até a expulsão da placenta. A frequência de perda de sangue calculada > 1000 mL foi menor no grupo TA (7% vs 18%). O AT profilático reduz a perda de sangue após o parto vaginal em mulheres com baixo risco de hemorragia pós-parto. O uso profilático de AT pode reduzir complicações de perda de sangue e melhorar a saúde materna.[12]

Em outro ensaio analisado, 223 pacientes com parto cesariana foram incluídos em um estudo duplo-cego, controlado por placebo que utilizaram o ácido tranexâmico ou solução de dextrose a 5% que foram injetados por via intravenosa nos pacientes; tanto o grupo de estudo (n=101) quanto o grupo de controle (n=122) 10 min antes do início da cesariana. Mediram o volume de perda sanguínea no pós-operatório, a diminuição dos níveis de hemoglobina e hematócrito após a cesariana. O ácido tranexâmico reduziu a perda sanguínea intra e pós-operatória, o valor da Hb pré-operatoria era de 11,66 ± 1,02

e o valor pós-operatorio foi obtido em média 10,55 ± 0,97 no grupo de estudo, enquanto no grupo controle foi obtido 11,86 ± 1,32 e 10,52 ± 1,24 respectivamente; A diferença média entre os valores de hemoglobina pré e pós-operatório foi 1,11 ± 0,62 no grupo de estudo e 1,27 ± 0,66 no grupo controle. Não sendo observadas complicações causadas pelo AT, como tromboembolismo venoso, problemas gastrointestinais e hipersensibilidade, confirmando que o ácido tranexâmico é eficaz na redução do sangramento intraparto e pós-parto em pacientes que deram à luz por cesariana.[13]

Por fim, um ensaio clinico objetivou avaliar o efeito do ácido tranexâmico na perda de sangue durante e após cesarianas eletivas, 743 mulheres grávidas com feto único planejado para ter cesariana eletiva em ≥37 semanas de gestação foram randomizadas para receber 1 g de ácido tranexâmico por via intravenosa 10 min antes da cesariana eletiva. A perda de sangue foi medida durante e por duas horas após a operação. Das mulheres randomizadas 373 no grupo de estudo e 367 no grupo de controle foi observado que a perda média total de sangue foi de 241,6 (± 6,77) ml no grupo de ácido tranexâmico versus 510 (± 7,72) ml no grupo de controle. A queda média nos níveis de hematócrito e hemoglobina foi significativamente menor no grupo de ácido tranexâmico do que no grupo de controle e não encontraram diferenças estatisticamente ou clinicamente significativas em outros resultados, concluindo que o uso pré-operatório de ácido tranexâmico está associado à redução da perda sanguínea durante e após a cesariana eletiva. Isso pode ser benéfico para mulheres anêmicas ou que recusam a transfusão de sangue.[14]

DISCUSSÃO

A hemorragia pós-parto é definida como perda de sangue ≥ 500 mL nas primeiras 24 horas após o parto. A prevalência de HPP (perda de sangue ≥ 500 mL) é de aproximadamente 6,0 –10,0%, e a prevalência de HPP grave (perda de sangue ≥ 1000 mL) é de aproximadamente 1,8 –3,0% em qualquer tipo de parto, mas varia de acordo com a região do mundo. Representando uma ameaça médica significativa em todo o mundo, estratégias eficazes para a prevenção da HPP são essenciais para diminuir as taxas de mortalidade materna. O período durante o parto do bebê e expulsão da placenta é definido como a terceira fase do trabalho de parto e é um momento crítico para a ocorrência de HPP.[2]

Após o terceiro estágio do trabalho de parto, os processos de hemostasia se iniciam. A contração dos músculos uterinos é o processo fisiológico primário para a

hemostasia pós-parto e resulta das ações da ocitocina e das prostaglandinas.[2,6] Os músculos lisos uterinos são estruturas espirais que se estendem em todas as direções. Os vasos espirais do útero são comprimidos pelas contrações dos músculos uterinos, o que leva à diminuição do fluxo sanguíneo.[2] Além disso, os fatores de coagulação sanguínea e fibrinolíticos aumentam em mulheres grávidas. A falha desses mecanismos fisiológicos durante a hemostasia pós-parto é uma das causas da HPP. Os eventos que podem influenciar a HPP incluem atonia uterina, lacerações cervicais ou vaginais, retenção da placenta e distúrbios de coagulação.[2,3,15] Entre estas, a causa mais proeminente de HPP é a atonia uterina (34,0%). HPP tem 19 fatores de risco identificados: idade ≥ 35 anos, índice de massa corporal ≥ 30 kg / m ^{2}, etnia asiática, paridade de três ou mais, primiparidade, nascimento múltiplo, história de HPP, distúrbios hipertensivos, pré-eclâmpsia, placenta prévia, descolamento prematuro da placenta, placenta retida, indução do parto, trabalho de parto prolongado, parto obstruído, episiotomia, trabalho de parto instrumental, cesariana e idade gestacional no parto <37 semanas.[2]

A HPP geralmente ocorre durante e após o terceiro estágio do trabalho de parto e as diretrizes recomendam o manejo ativo desse estágio, sendo o principal componente do manejo profilático eficaz da HPP a administração de uterotônicos. O manejo ativo é um conjunto de intervenções profiláticas que consiste nos seguintes componentes: administração de uterotônicos após o parto, clampeamento precoce do cordão umbilical, tração controlada do cordão para liberação precoce da placenta e, em certos casos, massagem uterina e em contraste com o manejo ativo, os manejos expectante e fisiológico são técnicas de intervenção que não envolvem a administração de agentes uterotônicos profiláticos e a liberação da placenta apenas por meio de esforços.[2] A eficácia de algumas técnicas de manejo profilático ativo para HPP no terceiro estágio do trabalho de parto já são consagradas, como o uso de ocitocina, que é um hormônio natural que estimula as contrações uterinas, entretanto algumas outras técnicas como o uso do AT ainda são estudadas para aplicação de formas profiláticas.[2, 13]

O ácido tranexâmico, é um agente antifibrinolítico, que exerce seu efeito de hemostasia por meio da inibição da ativação do plasminogênio em plasmina. Sua eficácia e segurança, na utilização em várias cirurgias eletivas, é bem estabelecida quanto a redução de hemorragia e na redução das necessidades de transfusão sanguínea.[4,7] Ainda é relatado que AT reduz a perda de sangue em doenças

ginecológicas, como menorragia, histerectomia e miomectomia. Na menorragia o AT se mostra eficaz e seguro e pode melhorar a qualidade de vida de pacientes com sangramento menstrual intenso. Além disso, o AT pode reduzir a perda total de sangue, e a necessidade de reoperações para pacientes que se submeteram à histerectomia e o uso da administração de AT em partos cesarianos e partos vaginais mostram resultados satisfatórios.[4]

A gravidez acarreta um risco aumentado de trombose venosa profunda (TVP), que deve ser levada em consideração para qualquer tratamento que afete a coagulação. Vários estudos descobriram que a administração de AT é segura durante a cirurgia, incluindo para mulheres grávidas.[1,4] Em situações de sangramento em pacientes com trauma foi confirmado que o ácido tranexâmico reduziu a mortalidade devido a hemorragia, sem aumento aparente de eventos oclusivos vasculares. A análise do efeito do ácido tranexâmico levando em consideração o tempo desde o início de formação da lesão até o início do tratamento mostrou que o tratamento precoce é essencial. Em pacientes que receberam tratamento dentro de três horas após a lesão, o ácido tranexâmico reduziu a mortalidade por sangramento em quase um terço. No entanto, quando administrado após três horas, não houve benefício. A ativação precoce da fibrinólise é comum após o trauma e está associada ao aumento da mortalidade. O trauma desencadeia a liberação do ativador do plasminogênio tecidual, a enzima que converte o plasminogênio na enzima fibrinolítica plasmina e essa ativação precoce da fibrinólise também é registrada após o parto. Dentro de uma hora após o parto, a concentração sérica do ativador do plasminogênio tecidual duplica, possivelmente devido a danos nos tecidos durante o parto; depois disso, a concentração cai.[7]Alguns resultados sugerem que se o ácido tranexâmico for usado no tratamento de hemorragia pós-parto, ele deve ser administrado logo após o início da hemorragia, juntamente com os uterotônicos.[7, 8, 12] Ainda há resultados mostram que uma proporção significativa de mães morre horas após o início da hemorragia e em tais circunstâncias, esperar para ver se os uterotônicos não conseguem estancar o sangramento pode colocar a vida de algumas delas em risco[7,10]

Além do uso do AT em situações já constatadas de HPP alguns dos ECCR relataram eficácia ao reduzir significativamente a quantidade de perda de sangue durante e após procedimentos de parto cesariano quando administrados dez minutos antes como profilaxia. [10, 14] Essa situação se mostra extremamente interessante e

benéfica especialmente para mães anêmicas ou com pouca disponibilidade de transfusão de sangue.[14]

Há, ainda, um estudo que realizou um ensaio duplo cego com mulheres submetidas a partos vaginais mostrando a eficácia da profilaxia com AT feita imediatamente após o parto, o estudo indicou que a perda de sangue foi significativamente menor no grupo que recebeu a administração do AT, dessa forma o artigo propõe que seria benéfico realizar essa profilaxia em mulheres que teriam sofrido intervenções invasivas durante o parto vaginal, como em caso de partos instrumentais ou realização de episiotomias.[8] Além desse último estudo que reforça o benefício em mulheres com partos vaginais de risco, outro estudo corrobora que essa profilaxia realizada em partos vaginais de baixo risco proveriam benefícios adicionais as parturientes, reduzindo possíveis complicações e melhorando a saúde da mulher, propondo e indicando que o uso do AT deveria ser associado ao uso rotineiro de ocitocina que já é realizado como hábito.[12]

É importante salientar, ainda, os riscos que a terapêutica com AT pode acarretar, sendo o tromboembolismo venoso (TEV) o evento mais perigoso descrito, além de ser um tratamento que se torna ameaçador quando é proposto usar AT em gestantes, pois o risco de TEV é maior nesse grupo de pacientes: a cada 1000 mulheres 0,3 a 0,5% estão em risco de ter um episódio de TEV sintomático durante a gravidez e deve se destacar que esse evento ainda tem ~~uma~~ possibilidade cinco vezes maior de ocorrer no período pós-parto do que durante a gestação.[13] Entretanto, o número de eventos de TEV não diferiram significativamente entre os grupos que sofreram intervenção e os grupos controle em nenhum dos ECCR analisados, o que propõe a segurança e ressalta os benefícios da terapêutica em detrimento das possíveis complicações.[7]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, o tratamento com AT para parto vaginal e parto cesáreo demonstrou ter eficácia clínica substancial, resultando em redução da perda de sangue total / pós-operatória e menor incidências de HPP. Os resultados do presente estudo mostraram que a administração intravenosa de TXA tem efeitos tão benéficos quanto os uterotônicos usados na prática clínica e ainda há evidência científica que comprova que o uso do AT de forma profilática pode diminuir a necessidade do uso adicional de tais fármacos.

Além disso, a adição de AT como profilaxia durante o manejo ativo se mostrou

benéfico em situações específicas como no caso de pacientes anêmicas, em que perdas menores de 500 ml de sangue fizessem impactos clinicamente negativos da saúde da mãe ou em situações que disponibilidade de transfusões sanguíneas fossem escassas.

Embora nossos resultados sugiram que o ácido tranexâmico é uma opção segura de tratamento para combater a HPP, estudos futuros precisam determinar se dosagens mais baixas podem alcançar efeitos semelhantes. Além disso, são necessários mais estudos sobre o efeito da administração de AT em neonatos, embora estudos preliminares que realizaram aplicação profilática 10 minutos antes do parto indiquem que é potencialmente seguro.

REFERÊNCIAS

1. Xia Y, Griffiths BB, Xue Q. Tranexamic acid for postpartum hemorrhage prevention in vaginal delivery: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(3):e18792
2. Masuzawa Y, Kataoka Y, Fujii K, Inoue S. Prophylactic management of postpartum haemorrhage in the third stage of labour: an overview of systematic reviews. Syst Rev. 2018;7(1):156
3. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, et al. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis. Blood Transfus. 2018;16(4):329-337.
4. Li C, Gong Y, Dong L, Xie B, Dai Z. Is prophylactic tranexamic acid administration effective and safe for postpartum hemorrhage prevention?: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(1):e5653.
5. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(6):CD007872.
6. Della Corte L, Saccone G, Locci M, et al. Tranexamic acid for treatment of primary postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(5):869-74.
7. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 2017; 27;389(10084):2104]. Lancet. 2017;389(10084):2105-16.
8. Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. N Engl J Med. 2018;379(8):731-742.
9. Zargar M, Nikbakht R, Ahmadi M. The Effect of Tranexamic Acid on Preventing Post-partum Hemorrhage Due to Uterine Atony: A Triple-blind Randomized Clinical Trial. Curr Clin Pharmacol. 2018;13(2):136-139.
10. Sujata N, Tobin R, Kaur R, Aneja A, Khanna M, Hanjoora VM. Randomized controlled trial of tranexamic acid among parturients at increased risk for postpartum hemorrhage undergoing cesarean delivery. Int J Gynaecol Obstet. 2016;133(3):312-5.
11. Shady NW, Sallam HF, Elsayed AH, et al. The effect of prophylactic oral tranexamic acid plus buccal misoprostol on blood loss after vaginal delivery: a randomized controlled

trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(11):1806-1812.

12. Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh S, Abbasalizadeh F, Shirdel M. The effect of prophylactic intravenous tranexamic acid on blood loss after vaginal delivery in women at low risk of postpartum haemorrhage: a double-blind randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015;55(1):53-8.
13. Sentürk MB, Cakmak Y, Yildiz G, Yildiz P. Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet. 2013;287(4):641-5.
14. Abdel-Aleem H, Alhusaini TK, Abdel-Aleem MA, Menoufy M, Gülmezoglu AM. Effectiveness of tranexamic acid on blood loss in patients undergoing elective cesarean section: randomized clinical trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(17):1705-9.
15. Faraoni D, Carlier C, Samama CM, Levy JH, Ducloy-Bouthors AS. Efficacy and safety of tranexamic acid administration for the prevention and/or the treatment of post-partum haemorrhage: a systematic review with meta-analysis. Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33(11):563-71.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O ACESSO À SAÚDE PÚBLICA LGBT COM FOCO EM PACIENTES TRANSGÊNEROS

THE ACCESS TO LGBT PUBLIC HEALTH FOCUSING ON TRANSGENDER PATIENTS

Letícia B. A. Cardoso[1]; Izabela D. R. Simão[2]

Descritores: transexuais, SUS, saúde básica, transgênero.
Keywords: transexual, SUS, basic health, transgender

RESUMO

Introdução: Pessoas trans são pessoas que a identidade de gênero é contrária ao sexo biológico do indivíduo, sendo o grupo mais vulnerável na comunidade LGBT. Políticas públicas no Brasil foram criadas afim de acabar com o preconceito e melhorar o atendimento na saúde pública. **Objetivos:** O objetivo foi analisar o acesso a saúde pública de pessoas transgêneros. **Métodos:** Foi feito uma revisão bibliográfica com artigos do PubMed, Lilacs e SCIELO. **Análise e Discussão dos resultados:** O despreparo dos profissionais da saúde e o preconceito que ainda existe na sociedade, são fatores que contribuem para que pacientes trans se distanciem da saúde pública. A falta de respeito, negando os direitos desses pacientes, foi algo bastante evidenciado nos artigos. **Conclusão:** Medidas devem ser tomadas para trazer esses pacientes de volta para o sistema único de saúde (SUS), como chamar pelo nome social. Além disso, a saúde pública necessita de capacitar seus médicos para atenderem o público trans.

ABSTRACT

Background: Transgender people are people who consider themselves of the opposite sex, being the most vulnerable group in the LGBT community. Public policies inBrazil were created in order to end prejudice and improve public health care. **Aims:** The objective was to analyze the access to public health of transgender people. **Methods:** A literature review was made with articles from PubMed, Lilacs and SCIELO. **Results:** The unpreparedness of health professionals and the prejudice that still exists in society are factors that contribute to trans patients distancing themselves from public health. The lack of respect, denying the rights of these patients, was quite evident in the articles. **Conclusion:** Measures should be taken to bring these patients back to the Unified Health

[1] Interna do curso de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – leticia-bac@hotmail.com
[2] Médica e preceptora do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos.

System (SUS), as called by social name. In addition, public health needs to empower its doctors to serve the trans public.

INTRODUÇÃO

Os transexuais, travestis e transgêneros, a letra T da sigla LGBT (lésbicas, gays, bissexuais e trans), ainda são pessoas dentro do movimento LGBT menos reconhecidas e com menos visibilidade no Brasil e no mundo.[1] Transexuais são pessoas que a identidade de gênero não corresponde ao sexo biológico; travestis são pessoas que usam roupas e acessórios associados ao sexo oposto; e transgêneros são pessoas que transgridem as normas de gênero impostas pela cultura, estão para além do feminino e para além do masculino, sendo o grande "guarda-chuva" que contempla os travestis, transexuais, não-binários, crossdressers e drag queens.[2,3] Dessa forma, a pessoa transexual é aquela que não se identifica com o sexo de nascimento concebendo à si próprio como pertencente do grupo oposto à eles designados socialmente e culturalmente optando em muitas das vezes, mas não necessariamente, por intervenções médicas, sejam elas hormonais, cirúrgicas ou ambas, na finalidade de adequar sua aparência físico-biológica com sua realidade psíquica, social e espiritual.

O movimento LGBT tem como principal objetivo inserir esse grupo na sociedade, tentando acabar com o senso comum que, ainda nos dias atuais e modernos, persiste levando o que é chamado de homofobia. Assim como homofobia é reconhecida no mundo como o preconceito sofrido pelo grupo LGBT, temos também termos específicos como lesbofobia para lésbicas, bifobia para bissexuais e transfobia para os trans.[1,4] A transfobia, que será o termo mais utilizado nesse estudo, é a repulsa e/ou o preconceito sofrido pelos transexuais, transgêneros e travestis, seja na escola, família, trabalho e/ou em ambientes sociais o que gera um sofrimento e discriminação que leva a negativas repercussões futuras, físicas, mentais e psicossociais, refletindo no serviço de saúde.[1,4-9] Ela é consequência do que é definido como "homem\mulher normal" para a sociedade além de levar a entender que a homossexualidade seria uma "opção" enquanto a heterossexualidade seria algo normal e inato ao ser humano.

Desestabilizar essa ideia é acabar com a cultura heteronormativa que tem o privilégio de dizer o que é "certo" e o que é "errado".[5,7,9] Os impactos desse preconceito são mostrados pelo fato de que pessoas trans são mais vulneráveis a ter ansiedade, depressão e comportamento suicida.[5,10] Além de tudo, o Brasil é o país do mundo com mais registros de assassinatos por homofobia, sendo que entre janeiro de 2008 e

dezembro de 2016, foram registradas 938 mortes no país, segundo pesquisa da organização não governamental *Transgender Europe* (TGEU)[9] e esse número está tendendo a subir cada vez mais.

A homossexualidade era tida antes no Catálogo Internacional de Doenças (CID) como patologia psiquiátrica, sendo retirada apenas em 17 de Maio de 1990 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que também retirou o termo "homossexualismo" e passou a usar "homossexualidade" afastando a idéia de doença nas pessoas homossexuais.[7,11] Este foi um grande passo para que o preconceito com a comunidade LGBT pudesse começar a ser combatido dentro do ambiente da saúde.

É considerado cidadão toda pessoa que tem reconhecimento social, ou seja, aquela que se apresenta com características humanas, no entanto, sabe-se que as características do conceito de cidadania assumem dimensão característica de cada época ou situação. Isso não significa que aquele que não tenha esses estereótipos não seja considerado ser humano, no entanto, nem sempre será considerado cidadão pela sociedade. O direito de todos indivíduos à saúde pública, de forma geral, está registrado na Constituição Federal de 1988 que além de garantir o acesso à saúde também cria o Sistema Único de Saúde (SUS).[1,8,11] Os princípios básicos do SUS é ser um sistema universal, integral e equitativo com atendimento humanizado livre de qualquer discriminação, como descrito na Carta dos Direitos dos Usuários do SUS[12], assegurando o acesso à saúde para todos cidadãos independente da cor, raça, idade, etnia, condições socioeconômicas, orientação sexual e/ou identidade de gênero.[1,7,11,9] Assim, é possível compreender que o direito à saúde de pessoas trans é o mesmo que todos brasileiros possuem.[5] Porém, na prática a realidade é outra, visto que ainda há exclusão e preconceito com esses pacientes, o que distancia esses usuários do sistema, negando, de forma direta ou indireta, o direito a saúde deste público.[8,9,11,13]

Em todo esse contexto político, em 2004 foi instituído o Brasil sem Homofobia, um programa de combate à violência e à discriminação contra LGBT (Lésbicas, Gays, Bissexuais e Transgêneros) e de Promoção da Cidadania de homossexuais visando a ampliação e fortalecimento do exercício da cidadania no Brasil estabelecendo diretrizes para o combate à violência e à discriminação, além do respeito às especificidades e da promoção da cidadania.[11,14]

Mais recentemente, foi criado em 1º de Dezembro de 2011, a Política Nacional de Saúde Integral de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Transexuais (PNSI-LGBT)

através da Portaria GM/MS nº 2.836. Foi um divisor de águas para as políticas públicas de saúde no Brasil e um marco histórico de reconhecimento das demandas desta população em condição de vulnerabilidade, visando diminuir o preconceito de profissionais do SUS com este público, estimulando mudanças em todos os níveis de saúde.[6-8, 11,13,15]

Levando em consideração que a porta de entrada para o SUS é a Atenção Primária de saúde, trazer a travestilidade e transexualidade na perspectiva da atenção primária é tornar visíveis questões que há pouco tempo eram desconhecidas pela população geral.[1] Neste estudo veremos a realidade desses pacientes, que está bem distante do ideal e diferente da teoria, quando incluídos no sistema de saúde pública no Brasil.

OBJETIVO

Primário: Analisar no cenário atual da saúde, principalmente brasileira e pública, como é a forma de atendimento, o preconceito existente dentro das instituições de saúde pública, as necessidades deste público no cenário da saúde e o acesso à saúde básica para pacientes LGBT, com foco em pacientes transgêneros, travestis e que estão iniciando ou irão iniciar o processo de transição.

Secundário: Descrever as principais medidas que devem ser tomadas para melhorar o cenário da saúde pública brasileira para pacientes LGBT, com foco em pacientes transgêneros.

MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa nas bases de dados LILACS, PubMed e SCIELO com os termos “transgender basic health”, “transgender SUS”, “transexuais”, “LGBT saúde básica“ utilizando-se do operador boleano “AND“. Os filtros utilizados foram artigos nos últimos dez anos com a linguagem português, inglês e espanhol.

Na base de dados LILACS foram encontrados 101 resultados dos quais 10 foram selecionados. No PubMed foram encontrados 65 resultados dos quais 6 foram selecionados. Na SCIELO foram encontrados 6 resultados dos quais 4 foram selecionados. De todos os artigos, 2 deles eram em inglês, 1 em espanhol e os outros em português. Pela escassez de estudos que trouxessem, especificamente, a transexualidade, foram aceitos também artigos que abordassem a saúde à população LGBT em geral mas que respondessem as perguntas norteadoras.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O presente estudo será feito através de uma revisão bibliográfica abordando o assunto acima proposto. Abaixo na figura 1 foi feito um fluxograma da seleção de artigos.

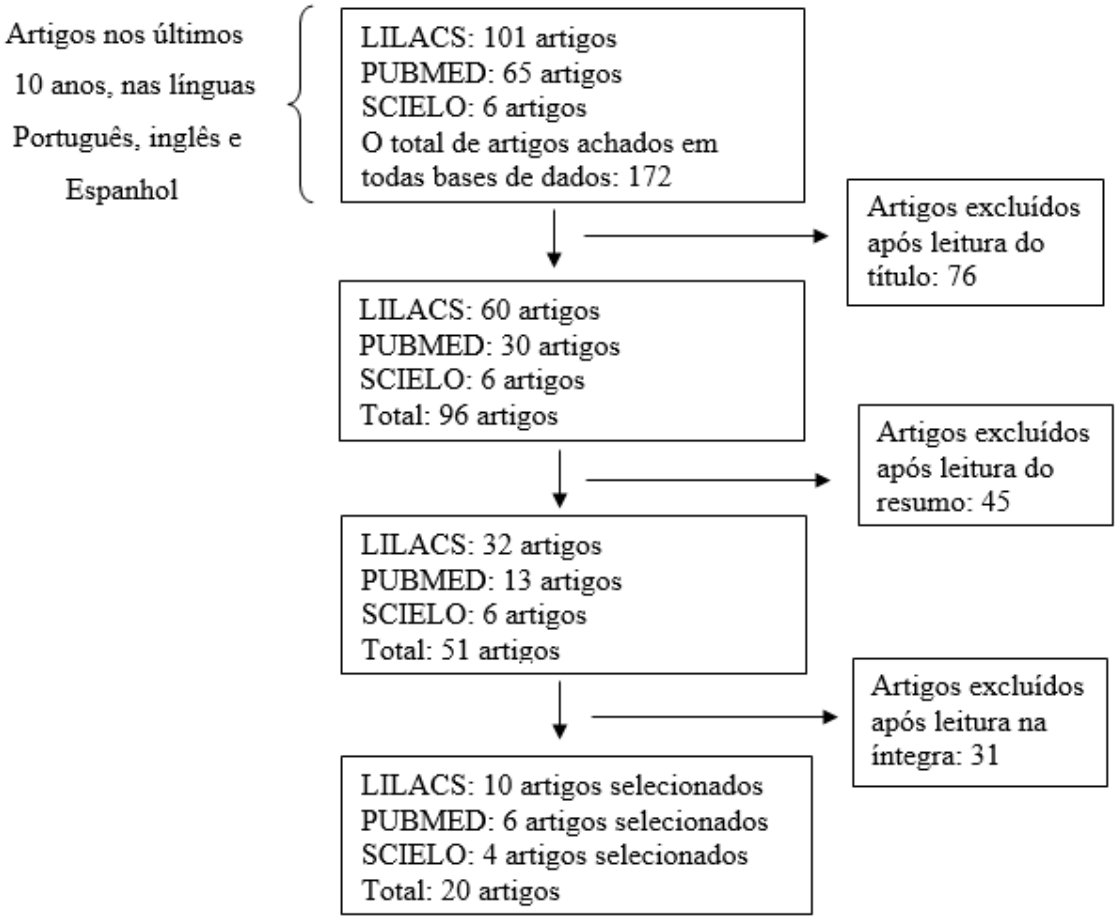


Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos nas bases de dados

RESULTADOS

Um estudo foi realizado em 2011 no município de Cuité na Paraíba com 12 profissionais dentre eles coordenadores da Atenção Básica (direção e coordenação), da Farmácia Básica, do Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF), do Centro de Especialidades Odontológicas (CEO), do Centro de Reabilitação, do Hospital Municipal (direção, coordenação e apoio), do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) e do programa “Melhor em Casa”. Foi demonstrado que a maioria desses profissionais não conheciam muito bem, nunca haviam ouvido falar ou lido as políticas públicas brasileiras voltadas ao público LGBT. Assim, esses pacientes passavam despercebidos dentro do sistema de saúde e suas demandas eram ignoradas.[13]

Entre 24 a 26 de novembro de 2013 foi realizado o I Seminário Nacional de Saúde LGBT onde, ao final do seminário, foi feito uma entrevista com os participantes. Ao analisar os dados obtidos, vemos que, entre os entrevistados que são da comunidade LGBT, 68,5% ao serem perguntados se já haviam sido vítimas de preconceito ao procurar os serviços públicos de saúde disseram que "sim", sendo que 4,5% não souberam/não quiseram responder. Dos entrevistados transexuais/travestis, 27,27% responderam "sim" ao serem perguntados se já sofreram algum constrangimento por não terem sido chamados pelo nome social, levando em consideração que 63,64% não souberam/não quiseram responder. Também foram perguntados se suas demandas são atendidas pelo Sistema Único de Saúde e apenas 9,1% responderam "sim". Outro ponto importante foi que, quando gestores foram perguntados quais são as maiores dificuldades para atendimento específico para essa população, 60% disse que isso ocorre por desconhecimento das demandas, 50% disse preconceito e 40% interferência religiosa.[16]

Uma entrevista foi feita no Distrito Federal com uma representante da União Libertária de Travestis e Mulheres Transexuais (Ultra) e um representante do Instituto Brasileiro de Transmasculinidades (Ibrat) em dezembro de 2017. Foi demonstrado que existem 3 unidades que o movimento transgênero entende como direito à saúde. A primeira unidade demonstrada foi o direito de existir, que seriam os direitos humanos básicos da sociedade. A segunda, foi o direito à equidade, já que o sistema de saúde público deve se adequar as demandas desse público. E a terceira, foi a conquista da implementação e a participação social do ambulatório trans existente no Distrito Federal, que não é algo comum de se achar dentro da saúde brasileira, principalmente pública.[5]

Em janeiro de 2018 foi feito um estudo no *East Tennessee State University* onde membros do corpo docente clínico e membros do corpo docente de ciências básicas escolheram assuntos sobre a saúde de pacientes transgêneros para 140 alunos do 1 e 2º ano de medicina. Essas palestras abordavam assuntos como o preconceito dentro das consultas, a criação de uma relação médico-paciente com pacientes transgêneros e a criação de ambientes seguros para esses pacientes. Além disso, um paciente transgênero estava respondendo perguntas feitas ao vivo pelos estudantes. Dos 140 alunos, 85 alunos (62%) responderam ao acompanhamento de 2 meses após a palestra. Dentre eles, 78% se sentiram confortáveis perguntando aos pacientes sobre sua identidade de gênero, 72% acreditavam que era apropriado fornecer hormônios para

pacientes transexuais, e 77% concordaram que a saúde transgênero deve ser incluída como parte do currículo geral do estudante de medicina. Além disso, 21% dos alunos buscaram informações adicionais ou treinamento sobre saúde transgênero.[10]

Em 2019 em uma capital do nordeste brasileiro, foi realizado um estudo com 14 médicos de sete Unidades Básicas de Saúde. Dentre esses médicos, nenhum realizou algum tipo de capacitação ou fez curso sobre a saúde LGBT, nem ao menos participou de simpósios ou palestras sobre o assunto. Todos entrevistados demonstraram não terem tido nenhum tipo de abordagem a esse assunto dentro de suas faculdades quando eram acadêmicos. Todos os relatos demonstraram que esses profissionais tem uma rejeição irracional à pessoas gays, lésbicas, transgêneros e travestis, mostrando que além da falta de conhecimento também existe um preconceito muito grande dentro das unidades de saúde. Os 14 médicos também demonstraram não ter nenhum conhecimento sobre a prescrição e a realização da hormonioterapia em pacientes transgêneros.[11] Esses mesmos problemas foram evidenciados em um estudo feito em outra capital do nordeste brasileiro com 15 profissionais da saúde em 2019.[4]

Um estudo trouxe um relato de caso de um homem transgênero que ao ser atendido em uma unidade de saúde foi cadastrado no sistema da unidade com seu nome de registro feminino mesmo após ter solicitado que usassem seu nome social.[9] Esse tipo de acontecimento também foi registrado em outro estudo com 12 entrevistados, dentre eles travestis e transgêneros. Um desses entrevistados relatou que o mesmo já havia acontecido com ele, sendo que na carteira do SUS está o nome social mas ao ser atendido na unidade o cadastro continuava com seu nome de registro e que, mesmo após pedir para chamarem com seu nome social, seu pedido não foi atendido.[17]

DISCUSSÃO

A Atenção Primária à Saúde atende o paciente levando em consideração a compreensão de seu local dentro de um contexto social, econômico e cultural na sociedade, envolvendo acolhimento, integralidade do cuidado, vínculo, compromisso e qualidade assistencial, com o dever de criar um elo entre a comunidade e o sistema de saúde.[1,4,9] A entrada ao SUS é de responsabilidade da Atenção Primária à Saúde, levando o usuário as modalidades de tratamento oferecidas pelo sistema.[9] Porém, ao analisar o atendimento nessas unidades básicas, é possível perceber que os profissionais da saúde não se envolvem com os processos de cuidado voltados a população trans, ainda tendo concepções tradicionais.[4] Um ponto observado por um dos

artigos foi a falta de responsabilidade da atenção primária à este grupo, jogando a obrigação para hospitais em cidades grandes, não o considerando como de responsabilidade municipal, além da não contrarreferência para a Atenção Primária à Saúde.[1] Em contrapartida, outros artigos trazem a desarticulação do sistema de saúde, criticando que a responsabilidade pelas ações é direcionada apenas para a atenção básica, eximindo a responsabilidade da gestão e excluindo outros serviços que compõem a Rede de Atenção à Saúde (RAS), nos diferentes níveis, e são importantes para a continuidade do cuidado dos indivíduos.[13]

Um ponto importante colocado na maioria dos estudos é o direito ao nome social assegurado na Carta dos Direitos ao Usuário de Saúde na Portaria nº 1.820, de 13 de agosto de 2009, do Ministério da Saúde.[11,12] O nome próprio expõe qualquer cidadão na cena pública, então, ser chamado por um nome social feminino enquanto se tem um documento de identidade com um nome masculino, ou vice-versa, acarreta discriminação e questionamentos pelas pessoas presentes nesses espaços públicos. Tudo isso leva a estranheza que gera constrangimento e sofrimento psicossocial. Dessa forma, respeitar esse direito básico que é concedido a pacientes transgêneros se mostra como uma ferramenta de importância indiscutível de inclusão e acolhimento.[18] Entrevistas feitas com pacientes transgêneros mostram que esse é um dos principais problemas enfrentados por eles quando vão à uma consulta, tanto pelo preconceito e olhares das pessoas em volta ao os chamarem pelos nomes do registro civil quanto pela falta de respeito ao negligenciarem um direito deles de terem seus nomes sociais.[1,2,9,17]

É necessário deixar claro que o direito ao nome social não tem relação alguma com a cirurgia de transexualização ou a hormonioterapia, uma vez que, apesar do senso comum que todos trans querem/precisam fazer cirurgia, apenas a identificação de gênero já basta para o paciente ter seu direito ao nome social respaldado.[1,5] Além disso, em 1º de março de 2018, o Supremo Tribunal Federal (STF) decidiu favoravelmente pela possibilidade de alteração de nome e de gênero no registro civil, sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos ou de laudos que “atestem” a transexualidade.[17] Apesar de dito isso, a cirurgia de redesignação de sexo e a hormonioterapia são procedimentos que muitos pacientes trans tem interesse em fazer. Esse direito é também introduzido pelo Ministério da Saúde pela Portaria nº 457, de 19 de agosto de 2008, e ampliado pela Portaria nº 2.803, de 2013, através do SUS.[19] Mas por desconhecimento dos profissionais da saúde e até mesmo preconceito, muitas vezes esse direito é negado

fazendo com que esses pacientes procurem atendimentos particulares ou, na maioria das vezes, atendimentos clandestinos, esse último colocando em risco a vida dessas pessoas por negligência do sistema público.

A discriminação que ocorre dentro das consultas nas unidades básicas, incluindo a não utilização do nome social, é o que mais afasta esses usuários do sistema. Muitos profissionais levam em consideração que quando um paciente trans procura tratamento, a sua doença está relacionada pelo fato de ser trans (conhecido como "síndrome do braço trans"), excluindo totalmente o processo de adoecimento normal que qualquer indivíduo passa, independente de sua orientação sexual ou identidade de gênero, contrariando o princípio de igualdade do SUS e levando esses pacientes a não voltarem às consultas.[1,4,5,7,8,11,13,17] Os estigmas criados ao longo do tempo na sociedade em cima de pessoas trans faz com que os médicos, enfermeiros e outros profissionais da saúde não atendam esses pacientes corretamente, negligenciando muitas doenças e atendendo com um olhar preconceituoso.[5,6-9,20]

Deve-se lembrar que os códigos de ética profissionais prescrevem que o profissional deve se isentar de qualquer forma de juízo de valor na relação entre ele e o usuário quando estiver exercendo sua função.[4] Porém, como visto anteriormente, isso não ocorre. Por conta disso, muito deles preferem não revelar na consulta sua identidade de gênero por medo da discriminação e do preconceito.[11] Todo esse afastamento de transgêneros do serviço de saúde traz consequências para a saúde destes, incluindo a automedicação hormonal e modificações corporais clandestinas.[9] Num contexto global, um estudo feito nos EUA mostrou que a maioria das pessoas transgêneros entrevistadas tiveram experiências negativas com a saúde. Além disso, 23% dos entrevistados relataram que eles já não foram ao médico quando precisavam por causa de medo de maus-tratos.[10] Isso mostra que a saúde trans está sendo ignorada não só no Brasil mas também em potências mundiais, como os EUA.

Muitos profissionais costumam relacionar como demanda primordial dos pacientes transgêneros as doenças sexualmente transmissíveis, principalmente a infecção por HIV,[1,4,6,10,13,20] premissa bastante reverberada durante os anos 1980 e 1990[4] conhecida como "peste gay".[13] Isso ocorre por conta de estigmas criados nos passado mas também porque dentro do ambiente acadêmico, na maioria das vezes, só se fala de pacientes LGBTs quando a temática é sobre doenças sexualmente transmissíveis, com foco quando o tema é sobre HIV,[3] gerando assim um prejulgamento pelos médicos,

enfermeiros e agentes de saúde, além da não capacitação desses profissionais. Esse é outro fator importante de afastamento desse grupo do SUS.

Todo esse mau atendimento e discriminação deve-se ao fato de que na maioria das faculdades de medicina do Brasil não há um espaço durante a graduação específico para o assunto da saúde à população LGBT. Assim, são formados profissionais que não sabem as demandas desses pacientes, prescrever hormonioterapia, referencia-los para clínicas cirúrgicas para cirurgia de modificação de sexo e atende-los como seres humanos e cidadãos que são, além de não entenderem completamente a transexualidade.[4-7,13] Por isso é importante que esses assuntos sejam abordados na graduação, pós graduação e na residência de saúde da família[5-7,11] já que essa população também possui objetivos específicos.[5] Essa importância é demonstrada no crescimento da demanda de profissionais com formação adequada sobre o assunto e a escassez de profissionais com tal capacitação.[11] Em um estudo realizado com médicos quando questionados sobre temas como hormonioterapia, acompanhamento clínico, psicoterápico, cirurgia de implante de silicone e de adequação corporal de sexo como demandas que podem surgir na unidade básica de saúde, eles mostraram não ter treinamento para agir com resolutividade, em alguns casos associando essas questões até a um transtorno mental.[11]

Um estudo realizado no Distrito Federal (DF) trouxe para debate a construção de um ambulatório trans como forma de inclusão dessa população no SUS. A proposta deste ambulatório é prestar cuidados em saúde a uma população ainda invisível para toda a sociedade e desassistida pelas políticas públicas na maior parte de suas demandas.[5] Em São Paulo (SP) foi criado um protocolo clínico para os ambulatórios de saúde trans e em Florianópolis (SC) há o Ambulatório de Atenção Primária à Saúde para Pessoas Trans (AAPST).[1] Isso mostra que, apesar de ainda existir muitos obstáculos para uma saúde equânime e integral para transgêneros, há, em alguns lugares no país, políticas públicas favoráveis à este público.

Nos Estados Unidos foi constatado em um dos estudos que, apesar de ainda serem poucas as abordagens nas faculdades de medicina sobre a saúde LGBT, os estudantes norte americanos recebem de 1 a 5 horas de conteúdo LGBT durante todo o currículo,[10] ao passo de que na maioria das faculdades brasileiras não é oferecido esse tipo de conteúdo.[11] Outro fato importante em relação ao EUA é a presença de estudos que estimulam profissionais da saúde básica à, por exemplo, encaminhar homens trans

ao ginecologista, visto que muitos ainda tem útero e ovários, e aqueles que não fizeram mastectomia, assim como mulheres trans que além de fazerem acompanhamento da hormonioterapia, também devem fazer mamografia dependendo da idade e tempo de uso de hormônios,[2] situações essas não abordadas com frequência na saúde do Brasil. Para se ter uma visão ampla de como transexuais são excluídos quando falado sobre a saúde de pessoas com necessidade de acompanhamento de ginecologista, o ministério da saúde demonstra que o SUS faz a cobertura de realização do exame de preventivo, também conhecido como papanicolau, em mulheres héteros de 89,7% comparado com 66,7% em mulheres bissexuais e lésbicas[15] mas não há informações de quantos porcento é coberto em homens transexuais que tem útero. Isso mostra como esses pacientes passam despercebidos pelo sistema por uma questão ideológica já que, fisiopatologicamente, todo profissional da saúde sabe que pessoas com útero devem fazer esse exame periodicamente para rastreamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto atual brasileiro foi possível perceber que a criação de políticas públicas, no âmbito da saúde, voltado à população trans existe no país. Apesar de todo esse avanço existir na teoria, na prática a realidade é de descaso, despreparo e preconceito dos profissionais de saúde com os pacientes transgêneros, mostrado em quase todos artigos analisados. Assim, ainda existe no caminho empecilhos que dificultam o acesso dessa população ao serviço público de saúde.

Medidas como trazer esse assunto pra dentro do ambiente da graduação e pós graduação, trazer políticas públicas mais eficientes no combate a transfobia, colocar em prática o acesso desse público de forma mais eficaz dentro das unidades básicas de saúde e criar ambulatórios que supram as necessidades específicas desses pacientes são passos importantes para que o direito de equidade e integralidade do SUS sejam efetivos e colocados em prática.

Além de tudo, desmitificar a ideia de que pacientes transgêneros apenas apresentam doenças porque são trans, deixar de lado o preconceito de que são populações com grande risco de terem doenças sexualmente transmissíveis, com foco no HIV, e respeitar o nome social, que é um direito deles, são mudanças necessárias para que não haja afastamento dos mesmos na saúde básica. Deve-se dar ênfase ao fato de que algumas mulheres trans e alguns homens trans necessitam de acompanhamento ginecológico e é por meio da medicina da família que eles são

encaminhados, já que ela é a porta de entrada no sistema.

Assim, após toda análise feita nesse estudo, ainda é preciso que esse assunto seja mais abordado por conta da escassez de artigos que tragam em específico esse tema, mostrando a desimportância dada à esses pacientes. Essa desimportância se mostra cada vez mais presente dentro dos hospitais, ambulatórios e postinhos de saúde, o que fere os direitos dessas pessoas como cidadãs que necessitam de amparo por profissionais da saúde. Assim, de uma forma gradual, é possível trazer esses pacientes cada vez mais para dentro do sistema de saúde pública se implantado serviços como os citados neste estudo que atendam e tratem a população trans e suas demandas, da mesma forma que se trata qualquer outro paciente, independente de gênero e/ou orientação sexual.

AGRADECIMENTOS

Dedico esse trabalho à todas as pessoas do movimento LGBT, especialmente as pessoas trans e travestis, que eu tive oportunidade de conversar no ano de 2019 e 2020 que compartilharam suas experiências comigo e me incentivaram a trazer esse assunto para dentro do ambiente acadêmico de medicina.

REFERÊNCIAS

1. Pereira LBC, Chazan ACS. O Acesso das Pessoas Transexuais e Travestis à Atenção Primária à Saúde: uma revisão integrativa. Revista brasileira de medicina de família e comunidade [Internet]. 2019 Mar[citado em 14 nov 2020]:1-16 Disponível em: https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/1795/985
2. Nisly NL, Imborek KL, Miller ML, Kaliszewski SD, Williams RM, Krasowski MD. Unique Primary Care Needs of Transgender and Gender Non-Binary People. ClinicalObstetricsandGynecology [Internet]. 2018 Dez [citado em 14 nov 2020];61(4):674-686. Disponível em: https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Abstract/2018/12000/Unique_Primary_Care_Needs_of_Transgender_and.5.aspx
3. Zamalloa PL, Muñoz CV, Mármol CI, Gutierrez PB, Ramos JC, Gil-Borrelli CC. Aproximación a las causas de ingreso de las personas trans através del conjunto mínimo básico de datos en España durante el periodo 2001 a 2013. RevEspSalud Pública [Internet]. 2019 Maio 29 [citado em 14 nov 2020];93:1-14. Disponível em: https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL93/ORIGINALES/RS93C_201905031.pdf
4. Ferreira BO, Pereira EO, Rocha MB, Nascimento EF, Albuquerque ARS, Almeida MMS, Pedrosa JIS. “Não tem essas pessoas especiais na minha área”: saúde e invisibilidade das populações LGBT na perspectiva de agentes comunitários de saúde. Reciis – RevEletronComunInfInov Saúde [Internet]. 2019 Jul [citado em 14 nov

2020]:496-508. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1016433/1703-7364-2-pb.pdf

5. Oliveira BP, Silva MAS, Souza MS. O direito à saúde de pessoas trans* no Distrito Federal: entre o direito de existir e o direito à equidade. Cadernos Ibero-americanos de Direito Sanitário [Internet]. 2019 Jan [citado em 14 nov 2020]:10-25. Disponível em: https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/502/568

6. Ferreira BO, Pereira EO, Tarja FS, Araújo ZAM, Freitas FRNN, Pedrosa JIS. Caminhos e vivências de investigação acerca da saúde da população LGBT em uma capital do nordeste brasileiro. Tempus, actas de saúde colet [Internet]. 2017 Mar [citado em 14 nov 2020]:41-49. Disponível em:http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880377/lgbt-3-port.pdf

7. Santos AR, Santos RMM, Souza ML, Boery RNSO, Sena ELS, Yarid SD. Implicações bioéticas no atendimento de saúde ao público LGBTT. Revista Bioética [Internet]. 2015 Mai [citado em 14 nov 2020];23(2):400-408 Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/bioet/v23n2/1983-8034-bioet-23-2-0400.pdf

8. Freire EC, Araújo FCA, Souza AC, Marques D. A clínica em movimento na saúde de TTTs: caminho para materialização do sus entre travestis, transsexuais e transgêneros. Saúde em Debate [Internet]. 2013 Jul 01 [citado em 14 nov 2020];37(98):477-484 Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/sdeb/v37n98/a11v37n98.pdf

9. Lima AM, Nascimento RT, Cazelli CM, Carvalho TGF. Atributos da Atenção Primária à Saúde e ferramentas de medicina de família no atendimento às diversidades sexual e de gênero: Relato de caso. Revista brasileira de medicina de família e comunidade [Internet]. 2019 Jun [citado em 14 nov 2020];14(41):1-9. Disponível em: https://www.rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/1785/993

10. Click IA, Mann AK, Buda M, Rahimi-Saber A, Schultz A, Shelton KM, Johnson L. Transgender health education for medical students. John Wiley & Sons Ltd and The Association for the Study of Medical Education [Internet]. 2019 Mar [citado em 14 nov 2020];16:1-5. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tct.13074

11. Negreiros FRN, Ferreira BO, Freitas DN, Pedrosa JIS, Nascimento EF. Saúde de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Transexuais: da Formação Médica à Atuação Profissional. Revista Brasileira de Educação Médica [Internet]. 2019 Mar [citado em 14 nov 2020];43(1):23-31. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbem/v43n1/1981-5271-rbem-43-1-0023.pdf

12. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional da Saúde. Carta dos Direitos dos Usuários da Saúde: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartas_direitos_usuarios_saude_3ed.pdf

13. Gomes SM, Sousa LMP, Vasconcelos TM, Nagashima AMS. O SUS fora do armário: concepções de gestores municipais de saúde sobre a população LGBT. Saúde Social [Internet]. 2018 [citado em 14 nov 2020];27(4):1120-1133. Disponível em: https://scielosp.org/pdf/sausoc/2018.v27n4/1120-1133/pt

14. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Combate à Discriminização Brasil Sem Homofobia: Programa de combate à violência e à discriminação contra GLTB e promoção da cidadania homossexual: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_sem_homofobia.pdf

15. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa, Departamento de Apoio à Gestão Participativa. Política Nacional de Saúde Integral de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Transexuais: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_saude_lesbicas_gays.pdf
16. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa, Departamento de Apoio à Gestão Participativa, Coordenação-Geral de Apoio à Gestão Participativa e ao Controle Social. Relatório do I Seminário Nacional de Saúde LGBT: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: http://www.bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_semniario_nacional_saude_lgbt.pdf
17. Braz C. Vidas que esperam? Itinerários do acesso a serviços de saúde para homens trans no Brasil e na Argentina. Cadernos de Saúde Pública [Internet]. 2019 Abril 08 [citado 14 nov 2020];35(4):1-13. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/csp/v35n4/1678-4464-csp-35-04-e00110518.pdf
18. Moreira MIC, Patelli CF. TranspareSer: Autonomia e Exercício de Direitos de um Coletivo de Pessoas Transexuais. Psicologia: Ciência e Profissão [Internet]. 2019 [citado em 14 nov 2020] v. 39 (n.spe 3), e228497, 103-112. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/pcp/v39nspe3/1982-3703-pcp-39-spe3-e228497.pdf
19. Neto AR, Amorim AL. Cidadania para pessoas transgênero no Mercosul: um comparativo entre Brasil e Uruguay. Reciis – RevEletronComunInfInov Saúde [internet]. 2019 jul.-set. [citado 14 nov 2020];13(3):471-81. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/ 1016425/1713-7344-1-pb.pdf
20. Silva ALR, Finkle M, Moretti-Pires RO. Representações sociais de trabalhadores da Atenção Básica à Saúde sobre pessoas LGBT. Trabalho, Educação e Saúde [Internet]. 2019 Fev 28 [citado 14 nov 2020];17(2):1-20. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/tes/v17n2/0102-6909-tes-17-2-e0019730.pdf

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

SUICÍDIO EM JOVENS E ADOLESCENTES: RISCOS, PREVENÇÃO E INTERVENÇÃO

SUICIDE CASES IN YOUNG PEOPLE: RISK FACTORS, PREVENTION AND INTERVENTIONS

Jade Andrade N. N. Penha[1]; Izabela Dias R. Simão[2]

Descritores: Suicídio, aumento, pessoas jovens, adolescentes, suicide, young e adolescents.
Keywords: Suicide, increase, young people, adolescents, suicide, young and adolescents.

RESUMO

Introdução: Suicídio é definido como o ato deliberado de auto extermínio, sendo uma decisão tomada pelo próprio individuo em que ele tem o conhecimento de que sua ação terá uma consequência definida. É um problema de saúde pública mundial e que, apesar de ser um fenômeno comum ao longo da história, é atualmente a segunda causa de morte entre jovens e adolescentes. **Objetivos:** O objetivo é analisar tanto no cenário mundial quanto no Brasil, se ocorreu o aumento do índice de suicídio entre adolescentes e jovens adultos, identificar os motivos que levam um jovem a se suicidar, seus fatores de risco, as ações preventivas e suas principais consequências. **Métodos:** Foi feita uma revisão bibliográfica com artigos do LILACS, PubMed e Scielo. **Análise e discussão dos resultados:** As taxas globais de suicídio vem decaindo ao longo dos anos, mas entre jovens e adolescentes houve um aumento alarmante, sendo considerado prioridade nas políticas de saúde pública. Com isso, há uma urgência na efetivação de medidas preventivas contra o suicídio e a necessidade de individualizar cada caso. **Conclusão:** É necessário um aperfeiçoamento nas estratégias de prevenção ao suicídio, um conhecimento mais aprofundado dos fatores de risco específicos dessa faixa etária e uma melhor integração e compartilhamento de informações entre os profissionais da saúde ao fim de se atender, com mais eficiência, as necessidades dos jovens e adolescentes.

ABSTRACT

Introduction: Suicide is defined as the deliberate act of self-extermination, being a decision made by the individual in which he is aware that his action will have a definite

[1] Interna do curso de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - jadevest2013@gmail.com

[2] Médica e preceptora do curso Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos

consequence. It is a worldwide public health problem and, despite being a common phenomenon throughout history, it is currently the second leading cause of death among young people and adolescents. **Aims:** The objective is to analyze both on the world stage and in Brazil, if there was an increase in the suicide rate among adolescents and young adults, identify the reasons that lead a young person to commit suicide, its risk factors, preventive actions and its main consequences. **Methods:** A bibliographic review was made with articles from LILACS, PubMed and Scielo. **Analysis and discussion of results:** Global suicide rates have been declining over the years, but among young people and adolescents there has been an alarming increase, being considered a priority in public health policies. Thus, there is an urgent need to implement preventive measures against suicide and the need to individualize each case. **Conclusion:** It is necessary to improve the suicide prevention goals, a more in-depth knowledge of the specific risk factors of this age group and a better integration and sharing of information among health professionals in order to meet, more efficiently, the needs of young people and teenagers.

INTRODUÇÃO

É importante saber que o suicídio não é um transtorno mental e nem um diagnóstico, ele é definido como o ato deliberado de auto extermínio, sendo uma decisão tomada pelo próprio individuo em que ele tem o conhecimento de que sua ação terá uma consequência definida, portanto, ele é um acontecimento complexo e multifatorial, que abrange diversas áreas como a social, psicológica e biológica e, no que diz respeito às tentativas de suicídio, nada mais são do que atos de auto agressão e que podem ou não culminar com o auto extermínio.[1,2] Já as ideações suicidas caracterizam-se por pensamentos de auto extermínio e podem ser acompanhadas de planos estruturados e imediatos ou não, sendo uma situação que requer intervenção de saúde imediata.[1,3] O suicídio é um problema de saúde pública e muito embora os números sejam cada vez maiores, a sua prática é um fenômeno bem comum ao longo da história entre os mais diferentes povos e culturas.[2,4,5]

Estima-se que ao redor do mundo, os suicídios acontecem em torno de 800 mil mortes por ano, com uma ocorrência a cada 40 segundos, as taxas são mais elevadas em pessoas com 70 anos ou mais, no entanto, o autoextermínio já é hoje a segunda causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos, atrás apenas dos acidentes de trânsito, segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS.[6-8] Globalmente, se analisados os gêneros, o suicídio é a segunda causa de mortes entre meninas de 15 a 19 anos (depois

de problemas decorrentes da maternidade) e a terceira entre garotos da mesma faixa etária (superada apenas por acidentes de trânsito e por casos de agressão).[8,9] Os meios mais frequentemente utilizados são armas de fogo, enforcamento e intoxicação, seja esta por medicamentos ou envenenamento.[5,8]

Os suicídios têm um peso importante na mortalidade por lesões causadas por fatores externos e aparecem como uma das principais causas de morte entre adolescentes e jovens adultos.[2,10] E atualmente, um dos fatores que, sem dúvida alguma, contribui, ainda que de forma indireta, ao pensamento e ao ato suicida é a excessiva exposição e uso das novas Tecnologias da Informação e Comunicação (TIC) por crianças e adolescentes, pois cada vez mais cedo elas são apresentadas ao mais diversos meios e ambientes que a internet proporciona e isso envolve sérias ameaças e enormes riscos, uma vez que muitos as utilizam de forma arbitrária, com julgamentos agressivos e todo sorte de comentários hostis e depreciativos.[11-13] E, por estarem em fase de desenvolvimento cognitivo e no processo construção e aperfeiçoamento de sua personalidade, eles são mais suscetíveis a tais estímulos.[12,13]

Ademais, julgamentos maldosos podem levar esses jovens a introspecção, a tristeza, a depressão e a solidão, que são os principais fatores que estão associados a ideação e a consumação suicida.[8,14]

Assim, embora o suicídio em jovens seja multifatorial, existem mais fatores previsíveis associados a suas altas taxas de mortalidade, tais como os aspectos geoespaciais e sociodemográficos e que, a título de exemplo, são bem delimitados no Brasil pois cada região tem peculiaridades e predominâncias específicas.[15] Em síntese, os estudos epidemiológicos sobre suicídio são bastante numerosos e de extrema importância para a elaboração de políticas públicas de prevenção, pois o conhecimento e a compreensão da junção dos diversos fatores que concorrem para o suicídio é a chave para minimizar o problema.[13,16]

Não obstante, somente 20% dos Estados Membro da Organização Mundial da Saúde – OMS, adotam estratégias nacionais para a prevenção e a consequente diminuição nos índices de suicídio. Essa baixa adoção de medidas pode ser um dos fatores determinantes para o expressivo aumento de suicídio entre jovens e adolescentes.[2,3,6,8]

Enfim, são essas as questões debatidas neste estudo: o porquê do aumento do suicídio em jovens, os fatores que impulsionam e/ou de alguma forma contribuem para

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

essa autoagressão e as ações de prevenção e de controle no Brasil e no mundo.[1,2,8]

OBJETIVO

Primário: Analisar no cenário atual, se ocorreu o aumento dos casos de suicídio entre adolescentes e jovens adultos em escala mundial e como o Brasil se comporta diante de tal problema.

Secundários: Tentar identificar se o suicídio em adolescentes e jovens adultos é um problema de saúde pública e que, apesar dos esforços de diversos países, é um problema de difícil resolução. E listar os principais fatores de risco associados ao suicídio entre os jovens e a sua prevenção.

MÉTODOS

O presente trabalho será realizado através de uma revisão bibliográfica observacional do tema proposto. Foi feita uma pesquisa nas plataformas LILACS, PubMed e Scielo com os termos suicídio, jovens, adolescentes, suicide, young, adolescents e increased utilizando-se do operador booleano “and”. Foi utilizada a pergunta orientadora “Houve o aumento nas taxas de suicídio entre jovens e adolescentes e como esses números refletem no cenário mundial e especialmente, no Brasil?”.

Os filtros utilizados foram artigos entre 10-20 anos desde a data de publicação, nas línguas Português, Inglês e Espanhol. Com a aplicação dos descritores foram encontrados o total de 11.672 artigos, dos quais 19 foram selecionados de acordo com a relação ao tema proposto.

Além dos artigos, foi utilizado um documento e um manual redigidos para a prevenção do suicídio, preparados como parte do SUPRE, a iniciativa global da Organização Mundial de Saúde para a prevenção do suicídio e a portaria número 1.876, emitido pelo Ministério da Saúde também para a prevenção do suicídio. Foram utilizados duas diretrizes da UNICEF, disponíveis na internet e um Boletim Epidemiológico redigido pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

As taxas globais de suicídio vêm caindo ao longo dos anos, mas em relação aos jovens, houve um aumento na média de quase 60% nas últimas 4 décadas e, por isso, é atualmente uma prioridade nas políticas de saúde global, haja visto que a cada ano, aproximadamente 800.000 (oitocentas mil) vidas são perdidas por suicídio, sendo

também a segunda principal causa de morte entre os jovens e adolescentes na faixa dos 15 aos 29 anos.[2,8,17]

No Brasil, o registro de mortes por suicídio é consideravelmente maior que a porcentagem mundial e em comparação com outros países da América Latina ele só fica atrás da Venezuela, do Peru e do México, mas ao se levar em conta tão somente a faixa etária, os índices de mortalidade entre os jovens e adolescentes brasileiros seguem os parâmetros globais, com taxas médias de 30% de aumento de mortes por suicídio.[4,5,18]

Ainda, no nosso país, foi somente a partir do ano de 2006 que foram adotadas políticas públicas efetivas ao combate e prevenção do suicídio, com a publicação da Portaria nº 1.876, que instituiu as diretrizes nacionais de prevenção de suicídio a serem implantadas em todas as unidades da federação, ou seja, em todos os estados e municípios.[10] As principias ações que o referido diploma legal propôs foram: o desenvolvimento de estratégias de promoção da qualidade de vida, de informação, de comunicação, prevenção de danos, recuperação e sensibilização da saúde mental e o desenvolvimento de métodos de coleta e análise de dados para promover uma melhor qualificação logística para o combate e controle do suicídio.[19,20]

Foi a partir da implementação da referida portaria que se elaborou um documento do Ministério da Saúde do Brasil no qual se registra que as taxas de suicídio são notavelmente mais altas em municípios de até 50.000 habitantes, esse achado questiona, por exemplo, a percepção geral de que altas taxas de suicídio são típicas de grandes regiões metropolitanas, como as capitais dos estados e as cidades mais desenvolvidas.[17,21]

Os estudos sugerem ainda que no Brasil, nas áreas geopolíticas do Centro-Oeste e do Sul do país, os números de suicídio aumentam na medida em que o tamanho do estado diminui, ou seja, nos estados menores dessas regiões as taxas de suicídio são mais altas.[5] Na região sul, os municípios com maior risco de suicídio também foram os menores, e as taxas de mortalidade foram maiores entre os idosos. O Norte e o Centro-Oeste tiveram alguns municípios com alto risco de suicídio entre as comunidades indígenas e um número um pouco mais elevado para os homens de 20 a 39 anos.[5]

No âmbito global, incluindo o Brasil, os estudos asseveram que os gatilhos para o suicídio em crianças são, em sua maioria, conflitos familiares, contextos de violência, abuso sexual e, em menor grau, distúrbios psicológicos e fatores culturais.[13,17] Já entre os adolescentes e jovens adultos estes fatores giram em torno de riscos psicológicos,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

sociais, familiares ou biológicos, no entanto, uma análise de todos os eles exige cautela e uma investigação minuciosa, focando-se em fatores relacionados ao sexo, especificamente no *Paradoxo do sexo suicida* - maior frequência de suicídios completos em homens *versus* maior frequência de tentativas de suicídio em mulheres. [8,22,23]

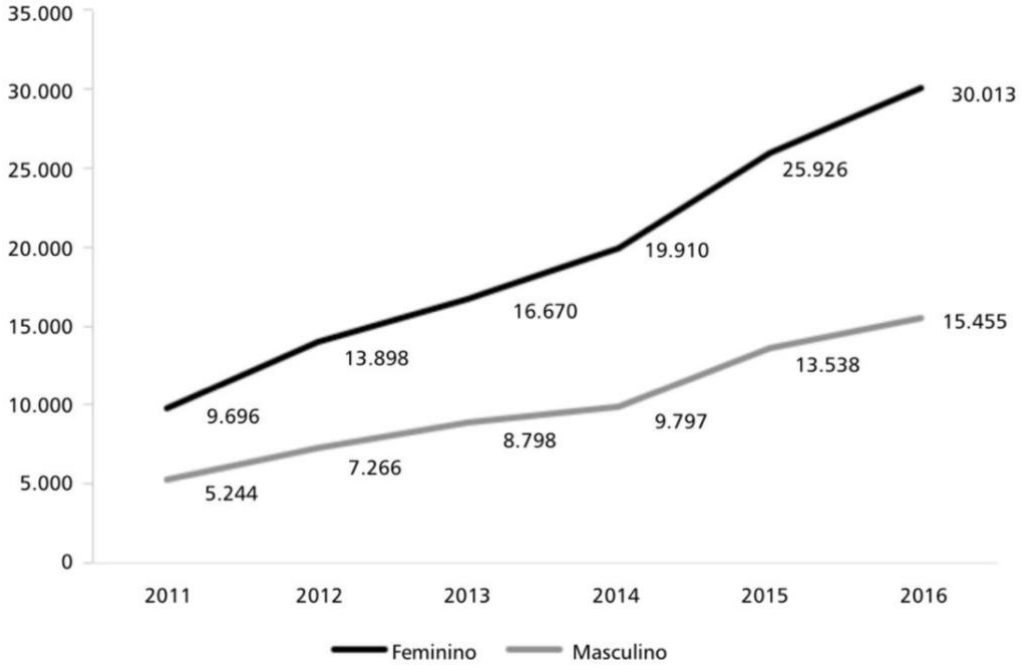
Estudos apontam que as mulheres são mais propensas a tentarem o suicídio, mas tem menos sucesso em suas tentativas ao serem comparadas aos homens, o fato é que ainda não se sabe ao certo o porquê dessas diferenças, haja vista o caráter multifatorial que envolve a tentativa e a consumação do suicídio, mas acredita-se que, no primeiro caso, isso se deva ao fato de as mulheres serem mais propensas a sofrerem de depressão.[23,24] Porém, no segundo caso, a hipótese destacada para explicar a diferença entre mulheres e homens é que estes usam técnicas mais violentas, como a utilização de armas de fogo, salto de prédio ou lugares muito altos, já no caso delas, as formas mais utilizadas são a overdose, o corte dos pulsos e a ingestão de medicamentos, e isso explica a maior taxa de tentativa das mulheres e o maior número de mortes por suicídio em homens.[23,24]

O gráfico abaixo (figura 2) foi retirado do Boletim Epidemiológico, da Secretaria de Vigilância e Saúde, do Ministério da Saúde e evidencia que realmente há a maior frequência de autoagressão no sexo feminino, consequentemente maior número de tentativas de autoextermínio.

O próximo gráfico (figura 3) nos mostra o perfil dos óbitos por suicídio registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade, evidenciando que a mortalidade por suicídio no sexo masculino é quase quatro vezes maior do que no sexo feminino, corroborando o paradoxo do sexo suicida.

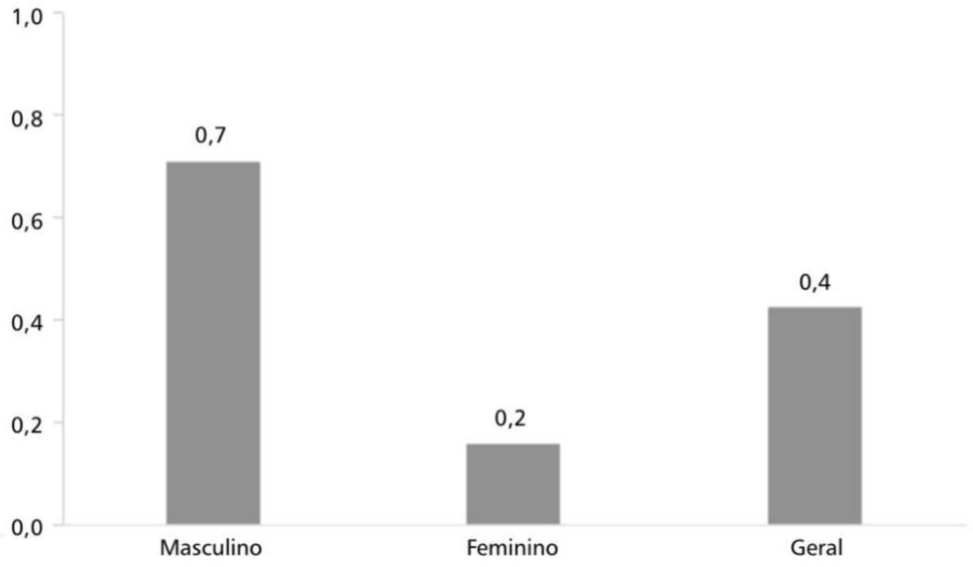
Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Figura 1 – Número de notificações por lesão autoprovocada, segundo sexo e ano, Brasil, 2011 a 2016



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde.25

Figura 2 - Variação da taxa de mortalidade por suicídio, por 100 mil hab., segundo sexo, Brasil, 2011 a 2015



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde.[25]

Ainda no Brasil, de acordo com um levantamento realizado pelo Ministério da Saúde e pela cartilha publicada pela Associação Brasileira de Psicologia - ABP em parceria com o Conselho Federal de Medicina - CFM, os principais fatores de risco para o suicídio são os transtornos mentais: transtornos de humor (exemplo: depressão), de

personalidade, de ansiedade, esquizofrenia e aqueles decorrentes do uso de substâncias psicoativas (exemplo: alcoolismo); questões sociodemográficas: sexo masculino, residentes em áreas urbanas, desempregados, solteiros ou separados, faixa etária de 15 a 35 anos e estratos econômicos extremos; condições clínicas incapacitantes: doenças orgânicas incapacitantes, lesões desfigurantes perenes, dor crônica, epilepsia, e neoplasias malignas; e, por fim, problemas psicológicos: perdas recentes, datas importantes, perdas de figuras parentais na infância, dinâmica familiar conturbada e personalidade com traços expressivos de agressividade e impulsividade.[17,20, 24]

O comportamento suicida classifica-se em três categorias distintas: ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio consumado; a ideação suicida fica em um dos extremos, que ocorre quando um indivíduo pensa repetidamente, planeja e deseja cometer suicídio; o suicídio consumado no outro extremo, que é quando o indivíduo executa o auto extermínio. Os principais fatores associados ao suicídio são: tentativas anteriores de suicídio, doenças mentais (principalmente depressão e abuso/dependência de álcool e drogas), ausência de apoio social, histórico de suicídio na família, forte intenção suicida, eventos estressantes e características sociais e demográficas, tais como pobreza, desemprego e baixo nível educacional. Embora não exista uma definição única aceitável, o suicídio implica necessariamente um desejo consciente de morrer e a noção clara do que o ato executado pode resultar.[6,9,13]

Não obstante aos avanços tecnológicos proporcionados pela popularização da internet e, consequentemente, pela notória aproximação das pessoas em suas relações interpessoais em um âmbito mundial (resultado da constante interação com dispositivos eletrônicos), o século 21 destaca-se também pelos efeitos nocivos de tamanha evolução, um deles é o suicídio entre jovens, tema de diversos estudos epidemiológicos em razão de seu aumento alarmante.[5,6,17,18]

Nesse sentido, pesquisas demonstram que atualmente um dos principais estopins para o suicídio entre os mais jovens é o cyberbullying, que possui um papel determinante para o aumento no número de suicídios, pois nos últimos 10 anos houve um aumento significativo de vítimas nessa faixa etária em todos os países digitalizados do mundo, inclusive no Brasil.[2,14,19]

O cyberbullying é o bullying realizado por meio das tecnologias digitais e ele pode ocorrer nas mídias sociais, plataformas de mensagens, plataformas de jogos, celulares

e computadores. É o comportamento repetido, com intuito de assustar, enfurecer ou envergonhar aqueles que são vítimas, os exemplos mais comuns são: espalhar mentiras ou compartilhar fotos constrangedoras de alguém nas mídias sociais; enviar mensagens ou ameaças que humilham pelas plataformas de mensagens; se passar por outra pessoa e enviar mensagens maldosas aos outros em seu nome e toda a sorte de comentários maldosos, que ridicularizam e constrange as vítimas.[23,24]

O cyberbullying resulta no aparecimento de sintomas depressivos e facilita a estruturação da ideação suicida que leva a uma primeira tentativa de suicídio e, não cessando o cyberbullying, uma segunda tentativa.[19] As ligações entre assédio tradicional e auto-agressão, pensamentos suicidas, tentativas de suicídio e suicídios completos estão bem estabelecidas, portanto, a associação emergente entre a ideia de suicídio e o cyberbullying não é surpreendente.[14,18]

Na última década, um aumento significativo do cyberbullying na população de crianças e adolescentes foi confirmado nos países digitalizados do mundo. A taxa de prevalência de cibervictimização varia entre estudos de 2% a 57%, com uma prevalência média de 23% e a vitimização pelo cyberbullying também tem sido associada à ideação suicida.[18,19] A metanálise revela que a relação entre ideação suicida e cyberbullying é maior do que a encontrada com o bullying tradicional, além disso esses estudos descobriram que 20% dos adolescentes vitimados por dispositivos eletrônicos consideram o suicídio como uma maneira de resolver seus problemas e escapar do sofrimento que estão enfrentando e de fato, a ideação suicida demonstrou ser um precedente do comportamento suicida e um preditor de futuras tentativas de suicídio em vítimas de cyberbullying.[14,18,19]

Embora o suicídio em jovens seja multifatorial, existem fatores geoespaciais e sociodemográficos previsíveis associados a altas taxas de mortalidade por suicídio. Assim, pode afirmar que o suicídio é indiscutivelmente evitável, basta ações específicas.[15,24]

Reduzir as taxas de suicídio é uma meta do Plano de Ação de Saúde Mental da OMS para 2013-2020 no qual os Estados membros concordaram em trabalhar para reduzir em 10% as taxas de suicídio até 2020.[8,15] O suicídio é uma das principais causas de morte de crianças, adolescentes e jovens adultos em todo o mundo, perdendo apenas para a morte acidental e estima-se que cerca de uma em cada três crianças em alguns países tenha considerado suicídio no ano passado. Embora os países globalmente de

baixa e média renda sejam frequentemente identificados como os que apresentam as maiores taxas de suicídio em geral, os países mais desenvolvidos economicamente relatam algumas das maiores taxas de suicídio entre as crianças e jovens adolescentes e, em alguns, é a principal causa de morte.[4,5,8,15]

É amplamente reconhecido que as crianças e os adolescentes tem necessidades diferentes dos adultos, por isso, as políticas e provisões de serviços devem ser direcionadas especialmente para esse grupo. No entanto, como a maioria das estratégias de prevenção ao suicídio e saúde mental adotam uma abordagem universal, existe a possibilidade dessas necessidades específicas das crianças e adolescentes se perderem no processo, daí a importância em se adaptar tais critérios as especificidades regionais e sociais.[6,16,17]

Assim, entre os mais diversos estudos, existe um consenso geral de que para prevenir efetivamente o suicídio, práticas baseadas em evidências devem ser implementadas, classificadas em níveis indicados para aqueles indivíduos que apresentam alto risco de cometer suicídio, e, as intervenções nesse nível são individuais e altamente especializadas, muitas delas com evidências comprovadas de sua eficácia, como terapia medicamentosa, terapia comportamental cognitiva ou terapia comportamental dialética entre outras; nível seletivo, destina-se a determinados subgrupos populacionais que podem estar em maior risco, como adolescentes em idade escolar e o nível universal, trata igualmente toda a população.[2,6,9,11,16]

Ao se considerar o aspecto multifatorial que envolve todo o processo que culmina no suicídio dos jovens e adolescentes, tem se uma melhor compreensão dos impactos nos estágios-chave ao longo de suas vidas sobre os resultados de saúde.[2,3,17,18]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados apresentados neste estudo indicam que a mortalidade de adolescentes e crianças por suicídio no Brasil e no mundo apresentam uma tendência de crescimento nos últimos anos, e que muito embora o suicídio seja multifatorial em todos os seus aspectos, tais como idade, sexo, fatores sociais, demográficos, renda média, questões familiares, psicológicas, acesso à internet e demais redes sociais, há uma predisposição maior entre a população jovem masculina, ao considerarmos o número de mortes por suicídio, e no Brasil, as regiões norte e nordeste são as que possuem a maior taxa nessa faixa. O estudo assevera ainda que são as mulheres que

mais tentam se suicidar, no entanto obtém menos sucesso em sua concretização e no Brasil as taxas de suicídio desse gênero são maiores em mulheres adultas, acima dos 40 anos.

Foi possível perceber que a adoção de políticas públicas desenvolvidas a partir dos dados colhidos em diversos estudos, tanto no Brasil quanto no mundo, são de extrema importância para a prevenção do suicídio e devem estar associadas a oportunidades de emprego, a uma certa estabilidade econômica e a constantes e atuais treinamentos e capacitação de profissionais da saúde.

Essas informações sugerem ainda que, não obstante a implementação das Diretrizes Nacionais para Prevenção do Suicídio, pelo Ministério da Saúde e ações de outros órgão de abrangência nacional como o Conselho Federal de Medicina e a Associação Brasileira de Psiquiatria, os esforços para a prevenção de suicídio devem ser expandidos no Brasil, uma vez que existem particularidades específicas de região para região tanto no âmbito nacional quanto no municipal, em razão da vasta diversidade de povos, cultura e costumes que encontramos em nosso país.

Ademias, constatou-se também que nos últimos 10 anos o Cyberbullying é o principal responsável pelo aumento do suicídio em adolescentes e crianças e que quase não há políticas públicas voltadas especificamente para esse tema.

Por fim, destaca-se a importância de que profissionais da saúde, em especial os que trabalham nas regiões mais afetadas, estejam informados sobre esses dados, que haja uma constante atualização dos mesmos, principalmente em relação aos avanços tecnológicos e a popularização dos meios de comunicação, para que se possa diagnosticar e intervir mais cedo na prevenção do suicídio dos mais jovens.

REFERÊNCIAS

1. Santos AL, Guimarães LML, Carvalho YF, Viana LC, Alves GL, Lima ACR, Santos MB, et al. Spatial analysis and temporal trends of suicide mortality in Sergipe, Brazil, 2000-2015. Trends In Psychiatry And Psychotherapy, [S.L.]. Dez. 2018 [citado em 1 de Dez 2020]; v. 40, n. 4, p. 269-276. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/trends/v40n4/2238-0019-trends-2237-6089-2017-0028.pdf

2. Lara F, Gerstner RM, Análisis de tendencias temporales del suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes en Ecuador entre 1990 y 2017. Anales Sis San Navarra. 2019 Abr [citado 2020 Dic 01]; 42(1): 9-18. Disponível em: http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v42n1/1137-6627-asisna-42-01-9.pdf

3. Garbin CAS, Pupim SLF, Moimaz SAS, Saliba O. A operacionalização do SUS na prevenção e condução de casos de suicídios: análise documental. Rev. Ciênc. Plural.

Agosto de 2019 [citado 1º de dezembro de 2020]; 5(2):129-42. Disponível em: https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/17528

4. Alarcão AC, Agnolo CMD, Vissoci JR, Carvalho ECA, Staton CA, Andrade L, et al. Suicide mortality among youth in southern Brazil: a spatiotemporal evaluation of socioeconomic vulnerability. Braz. J. Psychiatry. Feb 2020; dez. 2018 [citado em 1 de Dez 2020]; 42(1): 46-53. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbp/v42n1/1516-4446-rbp-1516444620180352.pdf

5. Marín-León L, Oliveira HB, Botega NJ. Suicide in Brazil, 2004-2010: the importance of small counties. Rev Panam Salud Publica. 2012 Nov dez. 2018 [citado em 1 Dez 2020]; 32(5):351-9. Disponível em: https://www.paho.org/journal/sites/default/files/05--ARTI--Marin-Leon--351-359.pdf

6. Gilmour L, Maxwell M, Duncan E. Policy addressing suicidality in children and young people: an international scoping review. BMJ Open 2019; dez. 2018 [citado em 1 Dez 2020]; 9:e030699. Disponível em: https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/9/10/e030699.full.pdf

7. McManus S, Gunnell D. Trends in mental health, non-suicidal self-harm and suicide attempts in 16-24-year old students and non-students in England, 2000-2014. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2020 Jan dez. 2018 [citado em 1 Dez 2020]; 55(1):125-128. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31667559/

8. Prevenção do suicídio um recurso para conselheiros. Organização Mundial da saúde, Genebra 2006. Disponível em https://www.who.int/mental_health/media/counsellors_portuguese.pdf

9. Bustamante FV, Florenzano RU. Programas de prevención del suicidio adolescente en establecimientos escolares: una revisión de la literatura. Rev. chil. neuro-psiquiatr. 2013 Abr [citado 2020 Dic 01];51(2): 126-136. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnp/v51n2/art06.pdf

10. Piccin J, Manfro PH, Caldieraro MA, Kieling C. The research output on child and adolescent suicide in Brazil: a systematic review of the literature. Braz. J. Psychiatry. 2020 Apr [cited 2020 Dec 01]; 42(2): 209-213. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbp/v42n2/1516-4446-rbp-1516444620190497.pdf

11. Cicogna JIR, Hillesheim D, Hallal ALLC. Mortalidade por suicídio de adolescentes no Brasil: tendência temporal de crescimento entre 2000 e 2015. J. bras. psiquiatr. 2019 Mar [cited 2020 Dec 01]; 68(1): 1-7. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v68n1/1982-0208-jbpsiq-68-01-0001.pdf

12. Bando DH, Brunoni AR, Fernandes TG, Benseñor IM, Lotufo PA. Suicide rates and trends in São Paulo, Brazil, according to gender, age and demographic aspects: a joinpoint regression analysis. Rev. Bras. Psiquiatr. 2012 Oct [cited 2020 Dec 01]; 34(3): 286-293. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbp/v34n3/v34n3a08.pdf

13. Moreira LCO, Bastos PRHO. Prevalência e fatores associados à ideação suicida na adolescência: revisão de literatura. Psicologia Escolar e Educacional. Dec 2015 [citado em 1 Dez 2020]; 19(3), 445-453. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-85572015000300445

14. Wendt GW, Lisboa CSM. Agressão entre pares no espaço virtual: definições, impactos

e desafios do cyberbullying. Psicol. clin. Rio de Janeiro. Jun 2013 [citado em 1 Dez 2020] 25(1): 73-87; Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/pc/v25n1/05.pdf

15. Prevenção do Suicídio: um manual para profissionais da saúde em atenção primária. Organização Mundial da Saúde, Genebra 2006. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/en/suicideprev_phc_port.pdf
16. Voss C, Ollmann TM, Miché M, Venz J, Hoyer J, Hofler M, et al. Prevalence, Onset, and Course of Suicidal Behavior Among Adolescents and Young Adults in Germany. JAMA Netw Open 2019[citado em 1 Dez 2020];2(10):e1914386. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2753669
17. Diretrizes Nacionais para Prevenção do Suicídio. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.876, de 14 de agosto de 2006. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt1876_14_08_2006.html
18. Echavarria EJ, González MLE, Bernal RD, Rodríguez MD. Ciberacoso y comportamiento suicida. ¿Cuál es la conexión? A propósito de un caso. rev.colomb.psiquiatr. 2017 Dec [cited 2020 Dec 01]; 46(4): 247-251. Disponível em: http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v46n4/0034-7450-rcp-46-04-00247.pdf
19. Iranzo B, Buelga S, Cava MJ, Ortega BJ. Cyberbullying, psychosocial adjustment, and suicidal ideation in adolescence. Psychosocial Intervention. 2019 [citado 2020 Dic 01] ;28(2): 75-81. Disponível em: http://scielo.isciii.es/pdf/inter/v28n2/1132-0559-inter-28-2-0075.pdf
20. Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Brasileira de Psiquiatria. Suicídio: informando para prevenir. Brasília, 2014. Disponível em: http://www.flip3d.com.br/web/pub/cfm/index9/?numero=14#page/3
21. Araujo LC, Vieira KFL, Coutinho MPL. Maria da Penha de Lima. Ideação suicida na adolescência: um enfoque psicossociológico no contexto do ensino médio. Psico-USF, Itatiba, Apr. 2010; [citado em 1 Dez 2020];15(1), 47-57. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-82712010000100006
22. Grolli V, Wagner MF, Dalbosco, SNP. Depressive and Anxiety Symptoms in High School Adolescents. Rev. Psicol. IMED [online]. 2017 [citado em 1 Dez 2020]; 9(1). 87-103. Disponível em: https://seer.imed.edu.br/index.php/revistapsico/article/view/2123
23. Fundo de Emergência Internacional das Nações Unidas para a Infância – UNICEF. Guia Internet sem vacilo. Disponível em: https://www.unicef.org/brazil/sites/unicef.org.brazil/files/2019-02/br_guia_internet_sem_vacilo.pdf
24. Fundo de Emergência Internacional das Nações Unidas para a Infância – UNICEF. Educação que protege contra a violência. Disponível em: https://www.unicef.org/brazil/media/4091/file/ Educacao que protege contra a violencia.pdf
25. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Suicídio, Saber, Agir e Prevenir: Ministério da Saúde, 2017. Volume 48, nº 30. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/21/2017-025-Perfil-epidemiologico-das-tentativas-e-obitos-por-suicidio-no-Brasil-e-a-rede-de-aten--ao-a-sa--de.pdf

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PRIMÁRIA COM EXPANSOR PERMANENTE DE BECKER

REVIEW OF PRIMARY BREAST RECONSTRUCTION WITH BECKER PERMANENT EXPANDER

Daniel Patez M. Dias[1]; Luciana S. Pombo[2]

Descritores: mamoplastia, reconstrução de mama, mastectomia, implante mamário, expansão de tecido.
Descriptors: mammoplasty, breast reconstruction, mastectomy, breast implant, tissue expansion.

RESUMO

Introdução: A mama, pós mastectomias totais, pode ser reconstruída de maneira imediata ou tardia, e com três métodos principais: com retalhos locais ou microcirúrgicos, uso de expansores ou inclusão direta de implantes de silicone. **Objetivos:** Produzir uma revisão bibliográfica que avalie se há benefícios na reconstrução mamária imediata com expansor permanente em pacientes mastectomizadas. **Métodos:** revisão bibliográfica explorando bases de dados como: PubMed, Scielo, Sciencedirect, Scopus, Revista brasileira de cirurgia plástica, Scholar.google. Através dos descritores “mamoplastia” AND “reconstrução de mama” AND “mastectomia” AND “implante mamário” AND “expansão de tecido”, assim chegou-se a um total de 9438 citações em artigos dos descritores e foram selecionados 22 artigos, pela análise dos resumos. **Resultados:** os artigos apontaram como principais benefícios o fato de ser uma cirurgia em tempo único, reduzir cicatrizes, possibilitar a alteração do volume final da mama, e diminuir morbidade em zonas doadoras (visto que este método poupa os retalhos). A melhora da qualidade de vida e auto percepção é também muito frisado. Em relação às complicações os artigos citam como a principal complicação deste método, a contratura capsular, seguida de infecção, necrose e extrusão da prótese. Todos os artigos que analisam as complicações relacionaram o uso da radioterapia com o aumento das complicações. **Conclusão:** A reconstrução mamária imediata com expansor permanente, quando bem indicada possui altos índices de sucesso, tendo como principal vantagem ser uma cirurgia em tempo único, poupando assim a paciente a um novo procedimento cirúrgico em uma fase tão fragilizada da sua vida.

[1] Interno do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Daniel_patez@hotmail.com

[2] Médica Cirurgiã Plástica, professora do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

ABSTRACT

Introduction: The breast, after total mastectomies, can be reconstructed immediately or late, and with three main methods: using local or microsurgical flaps, using expanders or directly including silicone implants. **Objectives:** To produce a literature review to assess whether there are benefits to immediate breast reconstruction with permanent expander in mastectomized patients. **Methods:** bibliographic review exploring databases such as PubMed, Scielo, Sciencedirect, Scopus, Brazilian magazine of plastic surgery, Scholar.google. Through the descriptors “mammoplasty” AND “breast reconstruction” AND “mastectomy” AND “breast implant” AND “tissue expansion”, a total of 9438 citations in articles by the descriptors was reached and 22 articles were selected, by analysis of abstracts. **Results:** the articles pointed out as the main benefits the fact of being a surgery in a single time, reducing scars, making it possible to change the final volume of the breast, and reducing morbidity in donor areas (since this method saves flaps). The improvement in quality of life and self perception is also very stressed. Regarding complications, the articles cite capsular contracture as the main complication of this method, followed by infection, necrosis and extrusion of the prosthesis. All the articles that analyzed the complications related the use of radiotherapy to the increase in complications. **Conclusion:** Immediate breast reconstruction with a permanent expander, although it has high success rates, with the main advantage of being a one-time surgery, thus saving a patient from a new surgical procedure in such a fragile phase of his life.

INTRODUÇÃO

O tratamento cirúrgico com ablação mamária em casos de câncer de mama pode ser algo muito traumático para a mulher, por se tratar de um órgão integrante dos caracteres sexuais do gênero, principalmente em um país tropical, onde a exposição destes são mais acentuadas, podendo gerar transtornos em relação a percepção do próprio corpo, qualidade de vida, vida sexual, recreação, práticas esportivas, etc. Assim a reconstrução mamária vem para reparar os danos estéticos gerados pela cirurgia oncológica.[1,2]

Atualmente, duas são as principais linhas para o tempo da reconstrução mamária em pacientes mastectomizadas. A primeira, é a reconstrução com múltiplas abordagens, em que a paciente é submetida a cirurgia oncológica e em um segundo momento é novamente submetida a outro procedimento para colocação de prótese aloplásticas

(implante de gel silicone/ expansor temporário) ou reconstrução com retalhos miocutâneos pediculados (sendo as mais comuns do músculo grande dorsal e retalho do musculo reto abdominal) para reconstrução estética da mama. Porém, atualmente, com a evolução das técnicas cirúrgicas de mastectomia, aliadas ao diagnóstico precoce, abriu-se espaço para um segundo viés de reconstrução, as reconstruções imediatas à cirurgia de exérese tumoral com matérias aloplásticos, sendo esta subdividido em três grupos, primeiro com implante de silicone, segundo com expansor temporário e terceiro com expansor permanente, sendo esta última evolução direta da segunda. Além desta outra técnica muito utilizada para cirurgia imediata envolve o uso de retalhos miocutâneos pediculados autólogos, principalmente quando relacionado ao uso da radioterapia no pós-operatório.[3,4]

As técnicas de mastectomia geram defeitos teciduais com volume reduzido quando comparado a mama contralateral, ou uma pele remanescente com baixa irrigação sanguínea e pequena espessura, inviabilizando assim que uma prótese de tamanho definitivo fosse instalada em imediato à exérese tumoral,[3] assim em 1982 fora proposto por Cledomir Radovan o uso de expansor de mama à fim de facilitar a cicatrização local e posteriormente, este seria substituído em uma nova intervenção cirúrgica por uma prótese salina ou de gel de silicone.[5] Aprimorando esta técnica em 1984 Hilton Becker propôs que a cirurgia fosse realizada em apenas um momento com a utilização agora de um expansor de caráter permanente, que seria expandido em intervalos pré-determinados de tempo e ao atingir o tamanho ideal não mais seria necessária uma troca por uma prótese de silicone em gel, nascendo assim o expansor permanente de Becker.[6]

Assim este trabalho visa, segundo a literatura, demonstrar se há benefícios na reconstrução primária à mastectomia com uso de expansor permanente, bem como também suas principais complicações, demonstrar os fatores de elegibilidade, tipos de expansores e cadência de expansão.

OBJETIVOS

Objetivos Primários: Demonstrar, segundo artigos científicos, se há benefícios na reconstrução mamária imediata com expansor permanente em pacientes mastectomizadas, e quais são estes.

Objetivos Secundários: Demonstrar as principais complicações, os fatores de elegibilidade para o procedimento, tipos, medidas e volumes dos principais expansores

utilizados e cadencia de expansão no seguimento pós-cirúrgico.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão literária, com artigos levantados por meio das seguintes plataformas eletrônicas de pesquisa: PubMed, Scielo, Sciencedirect, Scopus, Revista brasileira de cirurgia plástica, Scholar.google. Foram selecionados artigos entre 2001 – 2019 (abrindo exceções para 3 artigos dos anos de 1980 para embasamento histórico).

Foram utilizados descritores catalogados pela biblioteca virtual de saúde (BVS/ DeCS), tanto em língua portuguesa quanto em língua inglesa, sendo eles: mamoplastia, reconstrução de mama, mastectomia, implante mamário, expansão de tecido. Assim chegamos a um total de 9438 citações em artigos dos descritores e selecionados 22 artigos.

Os critérios de inclusão foram artigos que tratavam o tema como objetivo primário, artigos do período de 2001-2019 (excetuando-se os 3 artigos históricos sobre o assunto já citados), apenas foram incluídos artigos de revisão literária, meta-analise, ensaios clínicos, coorte, revisão de especialistas; outro critério de inclusão foi em relação ao idioma do artigo, foram apenas selecionados artigos em língua inglesa e portuguesa; fora dado preferência a artigos produzidos em hospitais/serviços de referência em mamoplastia com expansor permanente; fora critério de inclusão artigos que tratassem mais especificamente de pontos chaves do tema, como o seguimento pós operatório, complicações, critérios de elegibilidade cirúrgica, e características dos expansores. Artigos que não seguiam os critérios de elegibilidade ou não apresentavam resumo, identificação de autores, identificação de instituição vinculada, foram automaticamente excluídos.

RESULTADOS

É um ponto de intercessão entre os artigos quanto ao lado positivo desta técnica o fato de ser um método simples, menor morbidade, ser feito em um tempo cirúrgico, tempo de recuperação reduzido, ajuste do tamanho final mamário, cicatrizes reduzidas, ausência de deformidade ou morbidade em área doadora (quando comparada a cirurgias com retálios miocutâneos).[3,4,6,7-10] Com os resultados dos artigos foi possível montar a Tabela 1, que descreve os principais benefícios e a posição dos autores em relação a eles.

Tabela 1 – Principais Vantagens e visão dos artigos sobre elas

Variáveis	Art 3	Art 7	Art 8	Art 9	Art 10	Art 15
Cirurgia em tempo único e imediata	sim	sim	sim	sim	sim	sim
Menor custo	sim	não	—	—	—	—
Cicatriz reduzidas	—	sim	—	sim	sim	sim
Alteração do volume final	sim	sim	—	—	sim	sim
Menor risco de complicações	sim	não	não	não	—	—
Melhor resultado estético	sim	—	—	—	—	sim
Menor morbidade em zonas doadoras	—	sim	—	sim	sim	—
tempo de operação reduzido	—	—	—	sim	—	—
reduz tempo de recuperação	—	sim	—	sim	sim	sim
Técnica mais fácil	sim	sim	sim	—	—	—

Fonte: dados da pesquisa, 2021.

De acordo com a tabela 1, é notório que a principal vantagem é de ser uma cirurgia em tempo único, com 100% dos artigos de acordo. A segunda vantagem que recebeu destaque pelos artigos foi de ser uma cirurgia com cicatrizes reduzidas, e mais uma vez, com 100% dos artigos que à analisaram de acordo, outras vantagens que receberam 100% de aprovação dos artigos que às analisaram foram: Técnica mais fácil, reduz tempo de recuperação, menor morbidade de zonas doadoras e o fato de permitir alterações no volume final da mama. Porem quando analisamos o fato de ser uma cirurgia com menos complicações, 75% dos artigos discordam sobre, e em relação a diminuição dos custos, 50% dos artigos alegam que esta técnica reduz custos, enquanto os outros 50%, que não reduzem e podem inclusive aumentar. [3,4,6,7-10,15]

Quando compilamos os resultados das 5 principais complicações descritas nos artigos [3,7,8,16,18,19,20,25], temos a (tabela 2). Neste a contratura capsular apresenta-se como principal complicação, apresentando-se como média global de 8,2% dos casos; seguida de infecção (local + sistêmica), representando média global de 7,71%; o seroma, com média de 6,47%; a necrose, com 5,98% e a extrusão de implante com média 3,63%. Neste compilado as complicações apareceram em média em 37,5%, variando de 16% no estudo com menos complicações até 54,5% no estudo com mais complicações.[3,7,8,16,18,19,20,25]

Tabela 2 – Principais complicações em cirurgia com expansor permanente

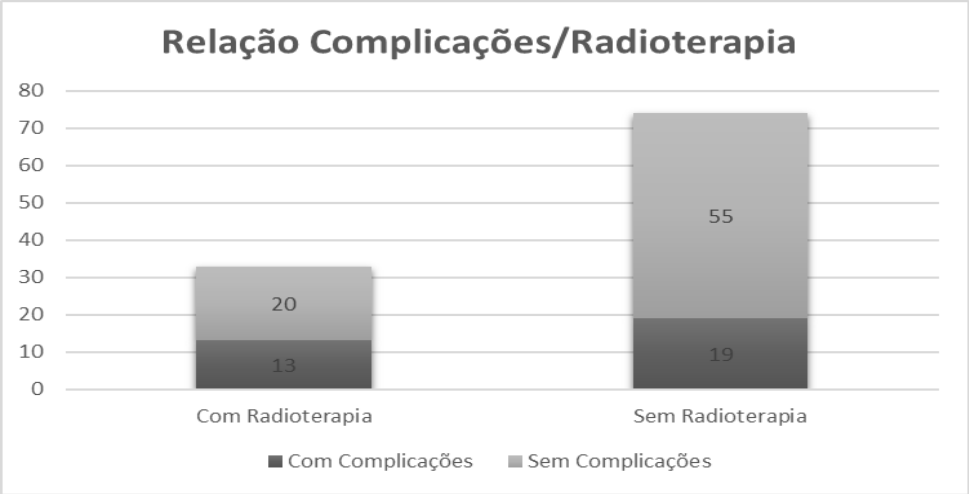
Referência	N° de pacientes	contratura capsular (%)	infecção (%)	Seroma (%)	Necrose (%)	Extrusão de expansor (%)
Art 3	30	3,3	3,3	19,8	sem dados	6,6
Art 7	116	11,8	8,7	3,73	4,97	6,83
Art 8	49	4,2	2,1	Sem dados	4	4
art 16	107	sem dados	7,4	2,9	sem dados	4,4
art 18	24	25	0	sem dados	sem dados	sem dados
art 19	18	0	5,4	1,2	0	0
art 20	33	0	22,2	1,2	sem dados	0
art 25	21	sem dados	12,6	10	sem dados	sem dados

Fonte: dados da pesquisa, 2021.

É notória a relação entre complicações quando há radioterapia (RT) concomitante no pós-operatório, principalmente em relação a formação da capsula em torno do implante, em que em vigência da RT, 40% dos pacientes não a desenvolveram, contra 80% dos pacientes sem RT.[8,17,18] Além da má formação capsular, complicação mais específica da RT, é descrito um aumento global de complicações devido a formação de um estado pró inflamatório na área de irradiação,[17]assim é indicado que quando sabidamente a paciente terá que ser submetida a RT no pós operatório, esta opte por outro método de reconstrução cirúrgica em um segundo momento.[3,8,17]

O gráfico 1, demonstra a somatória dos achados nos Artigos (8) e (25) em relação ao número de complicações, com o tratamento com Radioterapia.

Gráfico 1 – Relação do número de complicações, com o tratamento de Radioterapia



Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Em artigo conduzido pelo Hospital Daher Lago Sul, fora descrito como principal indicação a preferência da paciente, estando está relacionada a 32,5% dos casos; seguidas de Ausência de área doadora, 27,5%; risco ou idade elevados, 15%; reconstruções secundárias 12,5% e pacientes muito jovens, 12,5%.[8]

De forma concisa a autora[3] foi capaz de elencar como critérios de elegibilidade para o uso de Expansor permanente:

1. “Pacientes com volume mamário pequeno, submetidas a mastectomia SSM com remoção do complexo areolopapilar (CAP)
2. Pacientes com volume mamário pequeno / médio que serão submetidas a SSM com remoção do CAP e de faixa elíptica de pele complementar
3. Pacientes que serão submetidas a SSM que vislumbram aumento do volume mamário bilateral.
4. Pacientes que serão submetidas a SSM, mas que não será possível colocação de uma prótese de volume proporcional à mama contralateral, pelas condições da pele remanescente.
5. Pacientes que seriam submetidos a mastectomia total, que necessitaria de retalhos miocutâneos do músculo grande dorsal, mas que, ainda assim, não seria possível colocar uma prótese de volume final proporcional a mama contralateral. ”

Em estudo realizado no hospital Italiano de Buenos aires também fora constatado como fator determinante para escolha da reconstrução com expansor permanente a preferência da paciente, com intenção de evitar uma segunda cirurgia.[9]

Segundo pesquisadores, as formas de mensuração do volume do expansor são

duas, sendo elas, o uso de conchas plásticas de volume pré-determinado no pré-operatório, e com o método de Arquimedes, que se baseia no teorema de Arquimedes, em que um corpo imerso em um líquido, desloca volume do líquido igual ao peso do volume do corpo.[10]

Sendo assim,[3] outa maneira de mensurar o volume do expansor, de forma mais rudimentar, é com a medida da base da mama contralateral.

Quando é comparado o método de Arquimedes e a medição por conchas de silicone no pré-operatório, esta última, subestimou o volume mamário em cerca de 70% dos casos. O método de Arquimedes ainda apresenta pequena vantagens em relação a redução do tempo cirúrgico, reduzindo o tempo cirúrgico em média em 3 min.[10]

Há um consenso entre todas as fontes que informam o expansor utilizado, como sendo o expansor bidimensional redondo de Becker 50 a preferência, sendo este um expansor que vem de fábrica com 50% do seu volume final estimado já preenchido com gel silicone, restando os outros 50% como capacidade expansiva.[1,5,6]

Conforme estudos a abordagem cirúrgica de maior preferência para colocação do implante expansor é pelo rebordo lateral do músculo peitoral, descolado superior, medial e inferiormente, combinado com retalio cutâneo do quadrante inferior da mama.[3,4,9]

Para a cadencia de expansão, estudos dizem que a expansão tecidual é iniciada em média no 18° dia de pós-operatório, com duração média de expansão de 70 dias, com média de 4 visitas ao ambulatório para este procedimento. A quimioterapia, por outro lado aumentou este tempo de expansão.[14]

De acordo pesquisadores, a expansão é iniciada a partir do 15 dia de pós-operatório, a depender da presença ou não de complicações, as expansões então seguem com intervalos de duas semanas e volumes de expansão variando de 60 a 100ml por sessão. O fim da expansão é determinado pela obtenção de simetria/volume mamário satisfatório para a pacinete.[8]

DISCUSSÃO

A qualidade de vida (QV) é algo muito frisado como ponto positivo na reconstrução primária, havendo inúmeros estudos que atestam melhora na QV das pacientes após reconstrução mamária com expansor permanente,[12-17] isto se deve ao fato da cirurgia devolver a mulher sua percepção de sexualidade e a própria imagem pessoal, e principalmente em cenário de um pais tropical onde a exibição corporal é mais

constante.[14,15] A reconstrução com expansor permanente em estudos apresentou resultados de satisfação positivos em > 70% dos casos.[11,16]

A mamoplastia reconstrutora é a cirurgia responsável por reparar os danos estéticos gerados pelo tratamento cirúrgico do câncer de mama. Este processo de reconstrução mamário pode ser feito de algumas maneiras, podendo ser feito com o próprio tecido da paciente (retalhos autólogos), que geralmente utiliza-se de tecido do musculo grande dorsal (GD), e o retalho transverso do músculo reto abdominal (TRAM), esta classe de cirurgias são caracterizadas como cirurgias maiores, mais invasivas, porem que tem o potencial de trazer belos resultados quando bem indicadas.[20]

Outra forma de se reconstruir as mamas de maneira menos invasiva, mais rápida e menos mutiladora (visto que não necessita de área doadora de retalhos) são as cirurgias com materiais halogênios, próteses e expansores, para entende-las é necessário imaginar que com a evolução da mastectomia, cada vez mais poupadora de pele, as cirurgias que antes necessitariam obrigatoriamente de retalhos para reconstituir a pele perdida, agora não mais necessitam destes, dando espaço assim para reconstrução imediata com implantes de tamanho fixo ou expansores.[3,8] Embora o método seja poupador de pele, este pode deixar o tecido cutâneo danificado, em más situações perfusioanais e com espessura muito fina, assim nestas condições, para que a cirurgia reconstrutiva ocorra de imediato, é necessário lançar mão dos expansores, visto que o risco de complicações impede o uso de próteses de tamanho fixo.[3,8]

Dentro dos métodos com expansores, ainda existem dois subgrupos, os dos expansores temporários, em que há um período de expansão e posteriormente este é trocado por uma prótese de gel silicone ou solução salina de tamanho fixo; e há também o expansor permanente de Becker (tema foco deste trabalho) que não necessita desta troca, economizando assim uma etapa cirúrgica.[3,7,8]

Para além, a mastectomia pode também pode envolver o uso de técnicas combinadas, principalmente quando a qualidade das fibras musculares do musculo peitoral não garantem uma loja segura para o expansor ou implante, pode-se assim, lançar mão da combinação de mais de uma técnica para reconstrução da mama.[7,8]

Quando analisamos os artigos que citam os critérios de elegibilidade para cirurgia imediata com uso de expansor permanente, notamos que todos os que abordam este tema, relatam como critério de elegibilidade principal, os casos em que o dano cutâneo gerado pela mastectomia torna-se um fator impeditivo para colocação de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

prótese de volume final definitivo, sob o principal risco de necrose local e posterior extrusão da prótese. Pacientes com mamas de pequeno/ médio volume, ou que após a mastectomia apresentem volume mamário reduzido, também se beneficiam com a cirurgia com expansor permanente, visto que a reconstrução com prótese de volume definitivo, poderiam gerar na área da ferida operatória uma grande tensão, dificultando assim o processo cicatricial e acarretando nas mesmas complicações descritas a cima. [1,3,7]

Com a evolução dos métodos de detecção de genes pró-oncogênicos, ocorreu um fenômeno mundial de aumento dos números de mastectomia profilática, assim muitas mulheres jovens que aderem a este movimento, optam pela reconstrução imediata com expansor permanente, com intenção de evitar uma segunda cirurgia, tornando este um fator de elegibilidade expressivo entre esta faixa etária, alcançando em estudos direcionados ao público mais jovem até 45% dos casos.[1,9]

Os expansores permanentes, no geral são compostos por uma válvula de aplicação (responsável por permitir a entrada da solução salina e impedir o refluxo desta), tubo coletor (que conduz a solução salinada válvula ao invólucro) e o invólucro do expansor (bolsa que contem no seu interior gel silicone e solução salina que será injetada no pós-operatório).[3,8,9]

As próteses bidimensionais redondas de Becker com 50% de volume em gel silicone são as mais utilizadas entre os cirurgiões, apresentando-se como preferidas tanto em centros brasileiros, americanos e argentinos, estas, como sugere o nome, vem de fábrica com 50% do seu volume final estimado já preenchido com gel silicone em sua região anterior, restando os outros 50% como capacidade expansiva em sua região posterior. [3,7-9]

(Figura 1) Expansor permanente de Becker

Fonte: Oliveira CF[3]

Em termos gerais, a expansão fora realizada da seguinte maneira. Em primeiro momento, imediato a introdução do expansor nenhuma expansão foi realizada, iniciando

os processos de expansão em ambiente ambulatorial, com anestesia local para acesso da válvula, por volta do 18-20º dia de pós-operatório, este é o tempo necessário para cicatrização da ferida operatória, e por consequência uma melhora da qualidade do tecido dérmico local.[3,8,11]

Analisando os pontos positivos deste procedimento, temos como ponto principal o de ser uma cirurgia em tempo único e imediata a exérese do material neoplásico, este fato por si só acarreta em diversas vantagens. Do ponto de vista econômico, embora o expansor definitivo de Becker seja mais caro quando comparado a prótese de gel silicone, ou o expansor temporário, este, quando não há intercorrências, poupa novos atos cirúrgicos, gerando assim uma economia financeira;[3] pensando em morbidades, como este método expõem o paciente a apenas uma cirurgia grande, menores são os riscos inerentes a exposições cirúrgica, visto que as reabordagem são apenas de caráter ambulatorial e com mínima incisão;[3,6-8,11]

Outra vantagem desta cirurgia, é que devido ao tempo de expansão respeitar o período de cicatrização da pele, e permitir assim que este tecido cicatrize de maneira mais lenta, gera um grande ganho estético quanto as cicatrizes, sendo menores e menos visíveis quando comparadas as técnicas com implante de silicone gel não expansivo ou ao uso de retalhos.[8]

Como na maioria dos casos não é necessário a utilização de retalhos miocutâneos de sítios ectópicos, esta cirurgia não gera deformidades em outras áreas do corpo, pois na maior parte dos estudos a técnica cirúrgica utiliza dos músculos de diferentes sítios para confecção da loja em que o expansor será inserido.[3,5,8]

Embora existam diversas vantagens, alguns autores afirmam que os expansores de Becker constituem uma alternativa muito limitada, pois devido a relativa grande quantidade de complicações, necessidades de trocas de expansor ou correlações associadas, este método cirúrgico pode se tornar muito dispendioso e menos eficiente em relação a outras técnicas mais consagradas.[7]

Quanto a QV das pacientes com reconstrução existe uma tendência a positividade, com estudos sugerindo números expressivos em relação a este aspecto.[11-15,21,23]existem estudos que não demonstra relação causal entre reconstrução e melhora de QV,[5] esta discordância ocorre, pois, a forma de mensuração da QV varia nestes estudos, tornando a mensuração algo subjetivo, não levando em conta doenças associadas, estágio do câncer, idade do diagnóstico, climatério, etc.[20,22]

É importante salientar que nenhum estudo demonstrou maior risco de recorrência do câncer em pacientes submetidas a reconstrução imediata com expansores permanentes, sendo este método de grande segurança oncológica, não sendo esta cirurgia capaz de reativar o foco neoplásico, sendo demonstrado em estudos que o grupo de pacientes submetidos a reconstrução vs os não submetidos apresentam índices igualmente baixos de recidivas tumorais.[4,23]

As complicações estão presentes em média em 37,5% das pacientes operadas com expansor permanente de Becker. Uma das complicações que gera mais prejuízo, e também a mais presente, é a contratura de capsula, pois, esta causa a quebra de simetria das mamas e alterações no contorno mamário.[3,7,8,16,18-20,24] Para compreendermos está complicação e seus desdobramentos é interessante ter em mente que o sucesso estético da cirurgia depende basicamente de dois fatores, a imobilidade do expansor de Becker, garantida pela loja muscular confeccionada com o musculo peitoral maior, e a ausência de contratura capsular.[7]

Quando implantamos um material aloplásticos no corpo humano, no caso o expansor permanente, a interação deste com os tecidos do corpo levam a formação de um invólucro, conhecido como cápsula, e esta isola o expansor do contato direto com o ambiente intra-corporal e fixa este no local implantado.[7] A cápsula, por sua vez, possui uma consistência mole/macia, sem comprimir diretamente o expansor, acontece que em alguns casos, por fatores não totalmente esclarecidos, esta cápsula se contrai, comprimindo o expansor e alterando sua forma, algo que implica diretamente no contorno externo da mama.[7] A contratura capsular não é capaz por si só de modificar a posição do implante, apenas seu formato. Para corrigir esta complicação uma nova cirurgia pode ser necessária, permitindo uma revisão do expansor e corrigindo simetrias. Raros são os casos que por contratura capsular evoluem para extrusão do expansor.[3,8,9,17,18]

A segunda complicação mais descrita, foram as infecções superficiais / sistêmicas, esta complicação na maioria dos casos gera prejuízos apenas no tempo de seguimento pós-cirúrgico, quando não grave, é tratado com antibióticos orais, não necessitando de reinternação, porem em alguns casos quando a infecção local é muito pronunciada, pode haver necessidade de extrusão do expansor, em novo ato cirúrgico.[8,16]

A terceira complicação mais comum foi o seroma, respondendo por em média

6,43% dos casos, sendo algo de fácil tratamento com drenagem por punção em ambiente ambulatorial/ sala de pequena cirurgia, esta complicação possui como estratégia de prevenção a colocação de dreno no sítio cirúrgico, e retirada deste quando seu debito for menor que 30cc por dia.[3,9,19] A necrose foi encontrada como terceira complicação mais abundante, é a principal envolvida com extrusão do expansor, esta está mais relacionada a expansores cônicos, e ritmos de expansão acelerados.[18] O esvaziamento do expansor permanente fora também descrito, porem um achado mais raro e associado a defeito mecânico da unidade específica do expansor utilizado.[3]

Em relação a complicações estéticas, casos em que o paciente possui uma musculatura peitoral forte, e não respeite os períodos de restrição de esforço no pós-operatório, a contração progressiva deste musculo pode acarretar em rebaixamento do implante, gerando assim uma perda de simetria.[9] Em outros casos, a alteração de formato ou simetria pode ser resultado de erros no planejamento ou execução do ato cirúrgico, seja por escolha da abordagem errada, ou por falta de técnica adequada para o procedimento.[9]

Não existe um consenso quanto a radioterapia como contraindicação absoluta de expansor permanente, estando na maioria dos casos como uma contraindicação facultativa.[3,9,17] A radioterapia, apresenta-se como um fator agravante das complicações, principalmente em relação a formação da cápsula, na cicatrização local e nos números de infecções.[9] A área exposta a radiação tem de forma focal uma diminuição da malha vascular, gerando assim um estado constante de hipóxia local e um aumento de fatores pró inflamatórios, o que acarreta diretamente na formação capsular e na cicatrização. Por outro lado, a exposição à radiação também causa uma dificuldade na função leucocitária local, facilitando assim a instauração de processos infecciosos superficiais e profundos.[9,17]

Fato de interesse dos cirurgiões/pacientes e destacado em alguns artigos é de que, no Brasil, existe uma legislação vigente desde de 2013, que garante a paciente pós mastectomia o direito a reconstrução mamária imediata, caso não existam contraindicações para tal.[4] A Lei N° 12.802 de 24 de abril de 2013,[24] diz no seu inciso primeiro: “Quando existirem condições técnicas, a reconstrução será efetuada no mesmo tempo cirúrgico. ” E complementa em seu inciso segundo “ No caso de impossibilidade de reconstrução imediata, a paciente será encaminhada para acompanhamento e terá garantida a realização da cirurgia imediatamente após alcançar as condições clínicas

requeridas. ”

CONCLUSÃO

Concluímos assim que a reconstrução imediata com expansor permanente de Becker, é uma excelente opção quando bem indicada. Consegue reduzir custos gerais, quando não há complicações, é uma técnica mais fácil de ser aplicada, gera cicatrizes mais discretas, tempo de recuperação reduzido e as duas principais vantagens, de ser uma cirurgia em tempo único e imediato a cirurgia oncológica e a de reduzir a sensação de mutilação / perda de característica sexual pela mulher, sendo este último o mais relevante quando analisamos o paciente como um ser humano, visto que as mulheres por saberem que já estão com uma prótese no momento imediato do pós-operatório, tomam para si uma sensação de segurança em relação ao processo traumático de ter um câncer, saber que irá perder uma mama, e neste momento saber que não terá prejuízos estéticos significantes.

Sobre a luz de uma análise minuciosa, percebe-se que é uma cirurgia, quando bem indicada, com índices de sucesso muito altos, principalmente quando feita com uso de expansores redondos bidimensionais. Uma cirurgia segura, sem riscos de reativação oncológica, porém não podemos deixar de lado que existe um número expressivo de complicações, e que pode acabar findado com todos os benefícios do método. É um método relativamente novo, e existem lacunas de conhecimento ainda não exploradas, fazendo assim com que ainda seja necessário muito estudo para uma total compreensão deste.

Assim, com a correta indicação, a utilização de expansor compatível com a paciente, a escolha correta da incisão, uma boa técnica operatória, e um bom cuidado no pós-operatório, respeitando-se os tempos corretos de expansão, estamos diante de uma excelente técnica de reconstrução mamária.

REFERENCIAS

1. Cammarota MC, Santos GC, Daher JC, Esteves BP, Barcelos LDP, Soares DAS, et al. Reconstrução mamária em mulheres jovens e suas peculiaridades. Rev. Bras. Cir. Plást. 2018; 33(1):3-11. Disponível em: http://www.rbcp.org.br/details/1908/pt-BR/reconstrucao-mamaria-em-mulheres-jovens-e-suas-peculiaridades

2. Huguet PR, Morais SS, Osis MJ, Neto AMP, Gurgel MSC. Quality of life and sexuality of women treated for breast cancer. Rev Bras Ginecol Obstet 2009; 31:61-7. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000200003

3. Oliveira CF. Reconstrução mamária com implante expansor definitivo: experiência pessoal. Rev. Bras. Cir. Plást.2013; 28(1):78-84. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbcp/v28n1/14.pdf
4. Martins TNO, Santos LF, Petter GN, Ethur JNS, Braz MM, Pivetta HMF. Reconstrução mamária imediata versus não reconstrução pós-mastectomia: estudo sobre qualidade de vida, dor e funcionalidade. 2017; 24(4):412-419. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/fp/v24n4/2316-9117-fp-24-04-412.pdf
5. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. Plast Reconstr Surg. 1982;69(2):195-208. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7054790/
6. Becker H. Breast reconstruction using an inflatable breast implant with detachable reservoir. Plast Reconstr Surg. 1984;73(4):678-83. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6709750/
7. Cammarota MC, Lima RQ, Almeida CM, Esteves BP, Curado DMDC, Ribeiro Júnior I, et al. Reconstrução de mama com expansor de Becker: uma análise de 116 casos. Rev. Bras. Cir. Plást. 2016;31(1):12-18. Disponível em: http://www.rbcp.org.br/details/1706/pt-BR/reconstrucao-de-mama-com-expansor-de-becker--uma-analise-de-116-casos
8. Guimarães GS, Daher JC, Cammarota MC. Reconstrução mamária com expansor permanente: uma outra alternativa*. Rev. Bras. Cir. Plást.2008;23(2):75-81. Disponível em: http://www.rbcp.org.br/details/6/pt-BR/reconstrucao-mamaria-com-expansor-permanente--uma-outra-alternativa-
9. Loustau HD, Mayer HF, Sarrabayrouse M. Pocket work for optimising outcomes in prosthetic breast reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009 May;62(5):626-32. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18356126/
10. Webster R, Machado DP, Milani A, Ely PB. Aperfeiçoando a mensuração do volume mamário na reconstrução imediata com expansores permanentes. Rev. Bras. Cir. Plást.2013;28(1):72-77. Disponível em: http://www.rbcp.org.br/details/1266/pt-BR/aperfeicoando-a-mensuracao-do-volume-mamario-na-reconstrucao-imediata-com-expansores-permanentes
11. Rondelo JC, Martino MD, Mermerian T, Veiga DF, Abla LEF, Gebrin, LH, et al. Qualidade de vida em pacientes submetidas à reconstrução de mama com retalho miocutâneo transverso do reto abdominal. Rev Bras Cir Plást. 2014;29(1):79-83. Disponível em: http://www.rbcp.org.br/details/1493/pt-BR/qualidade-de-vida-em-pacientes-submetidas-a-reconstrucao-de-mama-com-retalho-miocutaneo-transverso-do-reto-abdominal
12. Paredes CG, Pessoa SGP, Peixoto DTT, Amorim DN, Araújo JS, Barreto PRA. Impacto da reconstrução mamária na qualidade de vida de pacientes mastectomizadas atendidas no serviço de cirurgia plástica do Hospital Universitário Walter Cantídio. Rev Bras Cir Plást. 2013;28(1):100-4. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbcp/v28n1/17.pdf
13. Furlan VLA, Sabino Neto M, Abla LEF, Oliveira CJR, Lima AC, Ruiz BFO, et al. Qualidade de vida e autoestima de pacientes mastectomizadas submetidas ou não a reconstrução de mama. Rev Bras Cir Plást. 2013;28(2):264-9. Disponível em:

http://www.rbcp.org.br/details/1414/pt-BR/qualidade-de-vida-e-autoestima-de-pacientes-mastectomizadas-submetidas-ou-nao-a-reconstrucao-de-mama

14. Pedroso DB, Daher JC, Cammarota MC, Benedik Neto A, Faria CADC, Cintra Junior R. Expansores permanentes de Becker em reconstrução de mama. Rev. Bras. Cir. Plást.2010;25(3):53. Disponível em: http://www.rbcp.org.br/details/663/expansores-permanentes-de-becker-em-reconstrucao-de-mama
15. Gui GP, Tan SM, Faliakou EC, Choy C, A'Hern R, Ward A. Immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical permanente expander implants: a prospective analysis of outcome and patient satisfaction.Plast Reconstr Surg. 2003;111(1):125-38. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12496573/
16. Behranwala KA, Dua RS, Ross GM, Ward A, A'hern R, Gui GP. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2006;59(10):1043-51. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16996426/
17. Ribeiro Ro, Pessoa SGP. Complicações da reconstrução imediata da mama após mastectomia total com uso de prótese cônica e não cônica. Rev. Bras. Cir. Plást.2018;33(4):463-468. Disponível em: http://www.rbcp.org.br/details/2210/pt-BR/complicacoes-da-reconstrucao-imediata-da-mama-apos-mastectomia-total-com-uso-de-protese-conica-e-nao-conica
18. Almeida Júnior GL, Macedo JLS, Borges SZ, Souza AO, Henriques FAM, Suschino CMH, et al. Reconstrução mamária imediata após cirurgia conservadora do câncer de mama. Rev Soc Bras Cir Plást. 2007;22(1):10-8. Disponível em: http://www.rbcp.org.br/details/49/pt-BR/reconstrucao-mamaria-imediata-apos-cirurgia-conservadora-do-cancer-de-mama
19. Oliveira RR, Morais SS, Sarian LO. Efeitos da reconstrução mamária imediata sobre a qualidade de vida de mulheres mastectomizadas. Rev. Bras. Ginecol. Obstet, 2010; 32(12): 602-608. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n12/a07v32n12.pdf
20. Stavrou D, Weissman O, Polyniki A, Papageorgiou N, Haik J, 12. Farber N, et al. Quality of life after breast cancer surgery with or without reconstruction. Eplasty. 2009;9: e18. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2691644/
21. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrell JB, Sladek ML, Lally RM. 10. Quality of life after breast carcinoma surgery: a comparison of three surgical procedures. Cancer. 2001;91(7):1238-46. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11283922/
22. Vandeweyer E, Hertens D, Nogaret JM, Deraemaecker R. Immediate breast reconstruction with saline-filled implants: no interference with the oncologic outcome? Plast Reconstr Surg. 2001;107(6):1409–1412. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/11335808
23. Brasil. Lei 12.802, de 24 de abril de 2013. Altera a Lei no 9.797, de 6 de maio de 1999, que "dispõe sobre a obrigatoriedade da cirurgia plástica reparadora da mama pela rede de unidades integrantes do Sistema Único de Saúde – SUS nos casos de mutilação decorrentes de tratamento de câncer", para dispor sobre o momento da reconstrução mamária. Diário Oficial da União 24 abr 2013. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Lei/L12802.htm#:~:text=Altera%20a%20Lei%20n%C2%BA%209.797,o%20momento%20da%20reconstru%C3%A7%C3%A3o%20mam%C3%A1ria.

24. Ribeiro RO, Pessoa SGP. Complicações de reconstrução mamária após mastectomia total por câncer de mama realizadas pelo Serviço de Cirurgia Plástica e Microcirurgia Reconstrutiva do Hospital Universitário Walter Cantídio. Rev. Bras. Cir. Plást.2018;33(0):19-22. Disponível em: http://www.rbcp.org.br/details/2104/complicacoes-de-reconstrucao-mamaria-apos-mastectomia-total-por-cancer-de-mama-realizadas-pelo-servico-de-cirurgia-plastica-e-microcirurgia-reconstrut

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O USO DA METFORMINA EM GESTANTES: É SEGURO?

THE USE OF METORMINE IN PREGNANT WOMEN: IS IT SAFE?

Mariana B Hespanhol[1]; Helena T. C. Fortunato[2]

Palavras-chave: Metformina; Gravidez; Neonato.
Key-words: Metformin; Hydrochloride Metformin; Pregnant.

RESUMO

Introdução: Com a epidemia da obesidade, o número de indivíduos com diabetes *mellitus* está em uma curva ascendente, o mesmo se aplica às mulheres com diabetes gestacional. Estas são tratadas com mudança do estilo de vida e insulinoterapia, quando necessário. A metformina vem sendo estudada como uma alternativa eficaz, segura, com menor custo e maior adesão no tratamento de gestantes com diabetes gestacional. **Objetivos:** Revisar o embasamento científico sobre a segurança para a mãe e o feto no uso da Metformina em gestantes. **Métodos:** Revisão sistematizada a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, Medline, Biblioteca Cochrane usando 18 artigos como base. **Resultados:** Dos 15 artigos usados nos resultados, a metformina foi recomendada por 93,33% deles como um hipoglicemiante oral seguro na gestação, sendo comprovada redução dos riscos neonatais, com uso a partir do primeiro trimestre. Porém, 100% dos autores indica a necessidade de mais estudos clínicos para acompanhamento a longo prazo destas crianças submetidas a metformina intra-útero. **Conclusões:** Há preferência das gestantes pela metformina por apresentar melhor posologia e com os mesmos resultados apresentados pela insulina em relação a controle glicêmico e obesidade. Não foi comprovada a teratogenicidade, sendo segura para o desenvolvimento fetal. No entanto, faltam dados que mostram os efeitos a longo prazo nas crianças.

ABSTRACT

Introduction: With the obesity epidemic, the number of individuals with diabetes mellitus is on an upward curve, the same applies to women with gestational diabetes. These are treated with lifestyle changes and insulin therapy when necessary. Metformin has been

[1] Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO.

[2] Professor Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

studied as an effective, safe alternative, with lower cost and greater adherence in the treatment of pregnant women with gestational diabetes. **Objectives:** To review the scientific basis on safety for the mother and fetus in the use of Metformin in pregnant women. **Methods:** Systematized review based on research in the electronic databases PubMed, LILACS, Medline, Cochrane Library using 18 articles as a basis. **Results:** 15 of the articles used in the results, metformin was recommended by 93.33% of them as a safe oral hypoglycemic agent during pregnancy, with a reduction in neonatal risks, with use from the first trimester. However, 100% of the authors indicate the need for further clinical studies for long-term follow-up of these children undergoing intra-uterine metformin. **Conclusions:** Pregnant women prefer metformin because it has a better dosage and with the same results as insulin in relation to glycemic control and obesity. Teratogenicity has not been proven, being safe for fetal development. However, data are lacking that show the long-term effects on children.

INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é definido como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que possui em comum a hiperglicemia como resultado da hipofunção da insulina, redução da sua secreção ou ambos[1].

No momento atual, a população mundial com o diabetes *mellitus* está em uma curva ascendente, estima-se que seja da ordem de 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035[1].

A classificação atual do DM, proposta pelo Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA), e também recomendada no Brasil baseia-se na sua etiologia e inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional[1].

Foi no ano de 2013 que OMS passou a diferenciar a diabetes gestacional (DMG) da diabetes na gravidez, caracterizando-a como um subtipo de hiperglicemia diagnosticada pela primeira vez na gravidez em curso, o que a difere da outra por apresentar taxas glicêmicas que estão entre os níveis considerados normais na gravidez e os que ultrapassam os limites para a as pessoas que não gravidas[2].

A OMS divulgou a prevalência do DMG por regiões entre 2015 e 2018 e ela é mais alta no Oriente Médio e em alguns países do Norte da África, com uma mediana de 15,2% (intervalo interquartil 8,8–20,0%), seguido pelo Sudeste Asiático (mediana 15,0%; intervalo 9,6–18,3%), Pacífico Ocidental (mediana 10,3%; intervalo 4,5–20,3%), América

do Sul e Central (mediana 11,2%; intervalo 7,1–16,6%), África Subsaariana (mediana 10,8%; intervalo 8,5–13,1%) e América do Norte e Caribe (mediana 7,0 %; intervalo de 6,5-11,9%). A menor prevalência de DMG e a maior variação na prevalência são observadas na Europa (mediana de 6,1%; intervalo de 1,8–31,0%)[3]. Os números não são baixos e é possível que aumentem com a escalada da epidemia da obesidade[3].

Os critérios diagnósticos do diabetes mellitos gestacional segue as autoridades científicas como a OMS, FIGO, IDF, Endocrine Society e parcialmente pela ADA[2]:

- Todas as grávidas deverão ser submetidas a uma glicemia plasmática em jejum na primeira visita do pré-natal[2].
- Um valor da glicemia em jejum (de 8 a 12 horas) maior ou igual a 92 mg/dl, mas inferior a 126 mg/dl faz o diagnóstico de DMG[2].
- Grávidas com valores de glicemia plasmática em jejum maior ou igual a 126 mg/dl ou com um valor de glicemia plasmática ocasional superior a 200 mg/dl, se confirmado com um valor em jejum superior ou igual a 126 mg/dl, devem ser considera- das como tendo o diagnóstico de Diabetes *Mellitus* na Gravidez[2].
- Caso o valor da glicemia seja inferior a 92 mg/dl, a gestante deve ser reavaliada entre as 24 e 28 semanas de gestação com um teste de tolerância a glicose (TOTG) com 75 g de glicose, que consiste na ingestão de uma solução contendo 75 g de glicose diluída em 250-300 ml de água. São necessárias colheitas de sangue para determinação da glicemia plasmática às 0, 1h e 2h[5].
- A Sociedade Brasileira de Diabetes classifica as gestantes com DMG quando apresentarem um resultado anormal em um dos pontos a seguir: glicemia entre 92 e 125 mg/dL em jejum, maior ou igual 180 mg/ dL em 1 hora ou 153–199 mg/dL em 2 horas[5].

As mudanças no estilo de vida, redução da obesidade, intervenção nutricional, atividade física e medidas farmacológicas ajudam na prevenção da hiperglicemia durante o período gestacional a fim de atenuar os seus efeitos adversos no decorrer da gestação, no momento do parto e assim também reduzir os custos do sistema de saúde pública[5].

Quando a terapia nutricional se torna incapaz de atingir níveis glicêmicos desejáveis, é o momento de aliar a terapia medicamentosa. A insulinoterapia é o tratamento padrão, no entanto os hipoglicemiantes orais, principalmente a metformina, vem sendo utilizados por diversos serviços para controlar o excesso de peso e controlar a glicemia das mulheres com diabetes gestacional[5].

A produção de glicose hepática é suprimida pela metformina, reduzindo os níveis de glicemia em jejum e hemoglobina glicada. Nas mulheres que não são gestantes ela é considerada o tratamento de primeira linha para hiperglicemia, uma vez que seu custo é baixo, o acesso e o uso é fácil, ainda que leve a um desconforto gastrointestinal. Todavia, o mais importante a ser estudado é se sua passagem através da placenta pode ou não afetar potencialmente o desenvolvimento fetal ou trazer consequências negativas para a gestação[3].

Esse estudo foi então realizado com o propósito de avaliar a efetividade e a segurança da metformina no tratamento do diabetes gestacional, tanto para a mãe quanto para o feto.

OBJETIVO

Objetivo principal: avaliar a segurança do uso da metformina em gestantes para controle do diabetes gestacional.

Objetivos secundários:

1. Realizar revisão nos últimos cinco anos dos ensaios que utilizaram a metformina na gestação.
2. Avaliar os possíveis benefícios da metformina em gestantes
3. Avaliar os impactos nos recém-nascidos de mães que usaram a metformina como forma de tratamento

MÉTODO

Para realizar esta revisão sistematizada foram escolhidos seis descritores na plataforma DeCs: Metformina; Gravidez; Neonato; Metformin; Hydrochloride Metformin; Pregnant. Esses descritores foram utilizados nas principais bases de dados eletrônicas: PubMed, LILACS, Medline, Biblioteca Cochrane para ampla pesquisa na literatura médica.

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem com ensaios clínicos controlados, randomizados dos últimos 5 anos que abordavam o uso em seres humanos, que traziam resultados maternos e perinatais, selecionando os de língua portuguesa e inglesa.

Foram excluídos os artigos que associavam outras patologias além do DMG e analisavam outros hipoglicemiantes orais.

O primeiro descritor a ser utilizado foi o metformin sendo encontrados 23274

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

artigos, em seguida foi utilizado o operador booleano AND e escrito pregnancy e encontrados 1183 artigos. Foi aplicado o filtro “últimos 5 anos” e apareceram 454 trabalhos. De acordo com os critérios de exclusão e inclusão, foram selecionados 31 artigos e 11 foram incluídos no presente trabalho. Na sequencia o filtro “trabalhos randomizados” foi aplicado e dos 46 que apareceram, 3 foram escolhidos para colocar no estudo.

Foi utilizada também a plataforma Biblioteca Cochrane e o primeiro descritor foi hydrochloride metformin e 289 artigos foram encontrados aplicando o operador booleano AND e o descritor pregnancy foram encontrados 22 artigos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão selecionei 1 artigo para o estudo.

Na plataforma BVS que inclui LILACS, Medline, foi escrito metformina e apareceram 13.827 artigos, aplicando o operador booleano AND e adicionando o descritor gestação ficaram 717 trabalhos, com o filtro “últimos 5 anos” sobraram 260 artigos e com a adição do filtro “em português” e foram escolhidos para o trabalhos os 3 artigos que apareceram.

Para que a presente revisão sistematizada fosse escrita, foram selecionados 18 artigos.

RESULTADO

Dos artigos selecionados, 15 estudos (7 ensaios clínicos randomizados, 3 revisões sistemáticas, 1 revisão retrospectiva de prontuários, 1 estudo observacional prospectivo, 1 estudo transversal descritivo, 1 caso controle e 1 duplo cedo controlado por placebo) foram incluídos na analise dos resultados desta revisão sistematizada (tabela 1).

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Tabela 1. Descrição do desenho de estudo, amostra, objetivo e resultados.

Autor/Ano/ Desenho do estudo	**Objetivo**	**Amostra**	**Resultado**
Feig, D. S; *et al*, 2020. Ensaio multicêntrico, internacional, randomizado e controlado por placebo.	Investigar os efeitos da adição de MTF a um regime padrão de insulina na morbidade e mortalidade neonatal em mulheres grávidas com DM2.	502 mulheres, 253 (50%) com MTF e 249 (50%) com placebo	As mulheres tratadas com MTF obtiveram um melhor controle glicêmico, necessitaram de menos insulina, ganharam menos peso e tiveram menos partos cesáreos. Em comparação com os do grupo de placebo, os bebês expostos à MTF pesaram menos, menos foram acima do percentil 97 para peso ao nascer.
Le-xin Bao, Wan-ting Shi & Yu-xin Han, 2019. Revisão sistemática e meta-analise.	Avaliar a segurança e efeitos de longo prazo em fetos expostos à MTF no útero.	17 estudos (N1⁄42828 participantes)	A MTF reduziu o risco de hipertensão induzida pela gravidez, GIG, macrossomia, hipoglicemia neonatal e admissão na unidade de terapia intensiva neonatal. A MTF não aumentou o parto prematuro, parto cesárea, PIG. A longo prazo parecia não ter nenhum efeito adverso, mas a informação ainda era limitada.
R. Kumar et al. / Can J Diabetes xxx (2019). Revisão retrospectiva de prontuários.	Avaliar o impacto clínico de uma abordagem baseada na MTF para o manejo do DMG por meio da avaliação dos resultados da gravidez, eficiência clínica e satisfação do paciente.	264 com DMG. 90 no pré- MTF e 174 no pós-MTF. Uma pesquisa de paciente prospectiva também foi feita.	Não houve diferenças significativas nas taxas de complicações na gravidez (parto obstruído, GIG, admissões na unidade de terapia intensiva neonatal e hipoglicemia infantil). A glicemia foi satisfatória em ambos os períodos de tempo. Dos 65 pacientes que iniciaram inicialmente com MTF, 18 (28%) necessitaram de terapia suplementar com insulina. Os escores de satisfação do paciente na clínica também aumentaram após a implementação do protocolo MF.
Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE, 2019. Revisao sistemática e meta analise.	Impacto do tratamento materno com MTF na trajetória de crescimento fetal e infantil.	28 estudos. n = 3.976 participantes	Os bebês cujas mães foram tratadas com MTF pesaram em média 108g menos ao nascer do que aqueles cujas mães foram tratadas com insulina e tiveram um risco menor de nascerem grandes (> percentil 90). Porém, são mais pesadas na infância e com IMC mais alto na metade da infância.
The Journal of Obstetrics and Gynecology of India 2019. Observacional prospectivo.	Avaliar os resultados maternos e neonatais em pacientes com DMG em terapia com MTF e estudar seus efeitos adversos.	104 pacientes com DMG em um hospital terciário de referência no norte da Índia	O controle glicêmico foi alcançado em 96,2% dos pacientes com diferentes doses de terapia com MTF. Não foram observados efeitos colaterais graves. O peso médio ao nascer dos RN foi de 2.972 ± 280g e nenhum caso de macrossomia fetal foi observado. Hipoglicemia neonatal foi observada em 3,8% dos bebês e 6,7% necessitaram de internação na UTI. Não foi visto malformação congênita.
Oliveira,LC; et al. 2019.	Avaliar o tratamento utilizado e a	893 gestantes. 34,3% dieta e a	27 (3,0%) nasceram PIG, 687 (76,9%) AIG e 179 (20,0%) GIG. A MTF foi a

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Estudo transversal descritivo.	classificação de peso de RN de gestantes portadoras de DMG.	atividade física, 41% MF,12,2% MF e insulina e insulinoterapia 12,5%.	terapêutica mais utilizada e a maioria foi AIG.
Macedonian Journal of Medical Sciences. 2018. Ensaio clínico randomizado.	Comparar os resultados da gravidez em DMG tratada com MTF, insulina ou dieta.	48 mulheres com DMG tratadas com MTF, 101 com insulina e 200 mulheres em dieta.	A média de hemoglobina glicosilada (HbA1c) na 37ª semana de gestação, a média de jejum, glicemia pós-prandial e IG no parto foram menores na dieta e MTF do que no grupo insulina. As mulheres no grupo da MTF tiveram uma incidência significativamente menor de GIG do que os grupos de dieta e insulina. A porcentagem de PIG foi maior no grupo da insulina do que nos grupos da dieta e da MTF. A incidência de hipoglicemia neonatal foi estatisticamente significativamente maior no grupo da insulina do que no grupo da MTF e dieta.
Joanne E Given, 2018. Caso controle.	Avaliar se a exposição à MTF durante o primeiro trimestre da gravidez, para diabetes ou outras indicações, aumenta o risco de anomalias congênitas.	1.892.482 nascimentos na Europa entre 2006 e 2013. 50 167 bebês afetados por anomalias.	168 bebês afetados por anomalias congênitas (141 não genéticas e 27 genéticas) foram expostos à MTF, 3,3 por 1000 nascimentos. Nenhuma evidência foi encontrada para uma maior proporção de exposição à MTF durante o primeiro trimestre.
Rev Bras Ginecol Obstet 2018 Ensaio clínico randomizado.	Avaliar a efetividade da MTF na incidência de DMG em gestantes obesas de uma maternidade pública de Joinville, Santa Catarina, Brasil.	164 gestantes obesas com IMC≥30 kg/m2 divididas em dois grupos (controle e MTF).	A MTF não foi eficaz em reduzir o IMC e prevenir o DMG em gestantes obesas.
Lancet Diabetes Endocrinol 2018. Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Avaliar os efeitos sobre os resultados maternos e infantis da MTF pré-natal administrada em adição ao aconselhamento dietético e estilo de vida entre mulheres grávidas com sobrepeso e obesas.	514 mulheres (256 no grupo MTF e 258 no grupo placebo)	O ganho de peso gestacional total, resultados de gravidez e nascimento, dieta materna e atividade física, e qualidade de vida materna e bem-estar emocional não diferiram significativamente entre os grupos.
Nayereh Ghomian, 2018. Ensaio clínico randomizado.	comparar a eficácia da MTF e da insulina na regulação da glicemia e resultados fetais no DMG.	286 gestantes DMG positivo entre 24-28 semanas, sendo um grupo recebendo insulina e outro MTF.	Idade da mãe, índice de massa corporal, história de diabetes na família, história anterior de DMG, paridade, FPG, PG de 1 e 2 horas após as refeições e teste de tolerância à glicose de 75 g antes do tratamento não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. Também não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao método de parto, causa da cesariana, trauma do nascimento, índice de Apgar, peso ao

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

			nascer, admissão na UTI e hipoglicemia neonatal.
Ahmed Elmaraezy, 2017. Meta-análise.	Investigar o efeito da MTF durante a gravidez sobre os resultados maternos e neonatais em mulheres obesas não diabéticas.	843 gestantes obesas não diabéticas	Redução significativa no ganho de peso gestacional materno, em comparação com o placebo. A MTF foi associada a uma redução de 41% no risco de pré-eclâmpsia; no entanto, esta redução não foi estatisticamente significativa. Nenhum dos eventos adversos neonatais, incluindo natimorto e anomalias congênitas diferiram significativamente entre os dois grupos.
Valdés, E., et al (2017). Estudo duplo-cego, multicêntrico e randomizado.	Avaliar o uso de MTF na prevenção do DMG em pacientes com resistência à insulina pré-gestacional.	141 pacientes (68 pacientes no grupo MTF e 73 no placebo).	administração de MTF não foi associada a uma diminuição na incidência de DMG. Além disso, a administração de MTF foi associada a um aumento significativo na intolerância ao medicamento em comparação com o placebo.
Argyro Syngelaki, et al. N Engl J Med 2016. Ensaio duplo-cego controlado por placebo.	Avaliar os efeitos da MTF em mulheres obesas sem DMG.	202 mulheres no grupo da MTF 198 no grupo do placebo.	Não houve diferença significativa entre os grupos do peso médio neonatal ao nascer. O ganho de peso gestacional materno mediano foi menor no grupo MTF do que no grupo placebo, assim como a incidência de pré-eclâmpsia. A incidência de efeitos colaterais foi maior no grupo MTF do que no grupo placebo. Não houve diferenças significativas entre os grupos na incidência de diabetes gestacional, neonatos GIG ou resultados neonatais adversos.
Ashoush, S., El-Said, M., Fathi, H., & Abdelnaby, M. (2016). Ensaio clinico randomizado.	Avaliar o controle glicêmico de mulheres com DMG sob insulina versus MTF (com ou sem adicionar insulina) e identificar pacientes com baixa resposta à MTF que requerem insulina suplementar.	Gestantess DMG de 26–32 semanas, sem controle da dieta, para receber MTF (n = 47) ou insulina (n = 48)	Mulheres usando MTF (23,4% necessitando de insulina suplementar) ganharam menos peso e tiveram menor glicemia de jejum durante a primeira e última 2 semanas de tratamento quando comparadas com a monoterapia com insulina.

LEGENDAS: MTF= Metformina; DMG= diabetes mellitus gestacional; RN= recém-nascido; GIG= grande para idade gestacional; PIG= pequeno para idade gestacional; AIG= adequado para idade gestacional; IG: idade gestacional.

De acordo com os resultados dos estudos foi possível identificar os principais desfechos tanto para mais quanto para o recém-nascido:

Resultados mais observados nas gestantes:

1. Maior controle glicêmico
2. Redução do peso
3. Intolerância gastrointestinal
4. Aceitação

5. Não foi eficaz na prevenção do diabetes mellitus gestacional e da obesidade.

Resultados mais observados nos recém-nascidos:

1. Redução de recém-nascidos grandes para idade gestacional
2. Redução da macrossomia fetal
3. Redução da hipoglicemia
4. Redução necessidade de internações na Unidade Intensiva Hospitalar

No estudo feito por Feig, D. S; *et al*, em 2020, foi observado no final da gravidez que o grupo que usou a metformina (n=240) alcançou o controle glicêmico melhor em relação às que estavam no grupo placebo (n=242) (Média de HbA1c na 34ª semana de gestação 41·0 mmol/mol [SD 8·5] vs 43·2 mmol/mol [SD –10]; 5·90% [SD 0·78] vs 6·10% [0·94]; p = 0,015;) e glicose média inferior (6·05 mmol/L [0·93] vs 6·27 mmol/L [0·90][4].

Assim como no trabalho de Simeonova-Krstevska, S *et al* de 2018, hemoglobina glicosilada (HbA1c) na 37ª semana de gestação se mostrou e significativamente menor nos grupos dieta (n=200) e metformina (n=48) do que no grupo insulina (n=101), da mesma maneira a média da glicemia de jejum e pós-prandial foi menor no grupo dieta e metformina do que no grupo insulina[5].

O uso de metformina foi favorável e associado a menor ganho de peso materno e menor risco de hipertensão gestacional. Os benefícios adicionais com a metformina incluem uma menor necessidade de auto monitoramento de glicose intensivo, redução do risco de hipoglicemia materna do que a insulina ou glibenclamida e menor custo da terapia[6].

Apesar das vantagens demonstradas acima, o estudo feito por Valdés, E; et al em 2017 constatou que o uso de metformina como profilaxia não reduziu o diabetes gestacional em comparação com o placebo (37,5% vs 25,4%; P = 0,17). Ademais, a metformina foi associada a um aumento significativo na taxa de intolerância gastrointestinal (14,3% e 1,8% para metformina e placebo, respectivamente; P = 0,017)[7].

O estudo feito por Bao, LX; et al demonstrou que os recém nascidos apresentaram redução do peso ao nascer - 14 estudos envolvendo 2.529 diabetes gestacional que receberam metformina em comparação com a insulina (p 1⁄4,00; DM 1⁄4 115,45; IC 95% [196,18, 34,71]; I2 1⁄4 83,6%). De acordo com 10 estudos a Metformina foi capaz de reduzir o risco de macrossomia fetal (p 1⁄4 .01; RR 1⁄4 0,63; IC de 95% [0,45, 0,90]; I2 1⁄4 0%), o risco de hipoglicemia (p 1⁄4 .001; RR 1⁄4 0,72; IC de 95% [0,59, 0,88];

I2 ¼ 0%) e admissão na UTI neonatal (p ¼ 0,01; RR 1⁄4 0,74; IC 95% [0,58, 0,94]; I2 ¼ 35,8%)[8].

Com relação à ocorrência de hipoglicemia neonatal, o ensaio clinico randomizado realizado por Ghomian, N., et al constatou desfechos distintos nas mulheres tratadas com insulina ou com metformina. No grupo da metformina foi observado uma redução na taxa de incidência de hipoglicemia grave, representando uma diferença estatisticamente significativa. Assim como houve redução da necessidade de internações na UTI dos filhos de mães tratadas com Metformina[9].

DISCUSSÃO

A depender dos critérios usados para diagnóstico, o DMG tem uma incidência entre 3 e 25%, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes[10]. A escolha da terapia apropriada no manejo do diabetes *mellitus* gestacional é para reduzir os impactos adversos para a mãe e o feto dessa patologia[11]. Um estudo multicêntrico e prospectivo feito em nove países da Europa contrastou abordagens distintas para prevenção do DMG em mulheres obesas e foi possível concluir que 14% das mulheres desenvolveram DMG entre 24 e 28 semanas de gestação, independentemente das intervenções realizadas[10].

Tradicionalmente, os serviços de saúde evitam o uso de metformina em gestantes, porém as evidências sugerem que é uma intervenção medicamentosa segura e eficaz para o DMG. Foi implementado um protocolo de metformina no estudo de Kumar R em 2019 (90 foram atendidos no período pré-MTF e 174 no período pós-MTF) e foram comparados os resultados antes e depois da sua implementação: não foi observada nenhuma mudança significativa nas taxas de complicações na gestação, exceto para as quantidades de parto cesariana, no entanto foi possível notar que este é achado incidental que não se relaciona à implementação do protocolo de MTF[11,12].

No estudo de Dodd, J. M., et al; as mulheres do grupo da metformina (256 no grupo metformina e 258 no grupo placebo) em comparação com o grupo de placebo, resultaram em uma média semanal de ganho de peso gestacional inferior e também foram menos propensas a ter ganho de peso[13]. A adoção por parte da gestante de um novo estilo de vida e o uso da metformina se mostrou eficaz no controle da obesidade, pois foi visto que a droga limita o ganho de peso durante o período gestacional[10].

Foi possível observar, ao analisar a metformina, que não há diferenças significativas no que diz respeito ao seu perfil farmacocinético em mulheres grávidas e não grávidas. Contudo, ela é capaz de ultrapassar a barreira placentária e atingir o

plasma fetal em concentrações similares a da mãe. Ainda que tenha se mostrado eficiente em amenizar a resistência insulínica e sua secreção durante a gestação, na 36ª semana seu efeito foi reduzido, o que pode indicar uma mudança na homeostase da glicose durante o período gestacional[14].

O ensaio clínico randomizado realizado por Ashoush, S., et al demonstrou que o grupo tratado com insulina usou apenas insulina (grupo I, n = 48), já as mulheres que tomaram metformina (grupo II, n = 47), 76,6% conseguiram manter monoterapia com metformina e 23,4% das mulheres necessitaram de suplementação de insulina para alcançar o controle glicêmico adequado[15].

Os níveis de glicose foram estatisticamente semelhantes durante a maior parte do estudo, com uma tendência a níveis mais baixos no grupo de metformina, incluindo aqueles em suplementação de insulina. O controle glicêmico foi mais eficaz e veloz, entretanto, sob metformina (com ou sem insulina adicional) do que sob monoterapia com insulina. O ganho de peso materno foi consideravelmente menor no grupo tratado com metformina. Os efeitos colaterais da metformina foram relatados por quatorze mulheres (29,8%), são eles: náusea (n = 7), dor de cabeça (n = 5), diarreia (n = 4), cólica abdominal (n = 3) e / ou tontura (n = 2). Segundo as pacientes, mesmo com todos os efeitos colaterais relacionados a metformina, ela se mostrou uma alternativa melhor que as injeções de insulina[15,18].

Em relação aos filhos de mães com diabetes gestacionais tratadas com metformina Tarry-Adkins JL et al, descobriu que esses neonatos pesam menos ao nascer, menos adiposidade, redução da espessura das dobras cutâneas, circunferência abdominal e massa gorda que os de mães tratadas com insulina. Em 40% dessas mães foi possível observar redução no risco de macrossomia, podendo ter elevação de fetos pequenos para idade gestacional[5,8,16]. A causa básica do nascimento de fetos pequenos para a idade gestacional não é conhecida, porém pode estar relacionada aos efeitos colaterais relatados pelas gestantes que se trataram com metformina, que por isso não conseguiram se alimentar corretamente, reduzindo a ingestão calórica e assim afetando seu controle glicêmico e o ganho de peso fetal[4].

Segundo estudo realizado com 50.167 bebês com anomalia congênita, sendo 41.242 com anomalia não genética e 8.925 com síndrome genética, 168 expostos à metformina foram afetados por anomalia congênita (141 não genéticos e 27 genéticos) - 3,3 por 1000 bebês afetados por anomalia congênita). No entanto, não ficou evidenciado

elevação do risco de anomalias não genéticas após o uso de metformina materna no primeiro trimestre[17].

Quanto à admissão na UTI neonatal, Ghomian, N observou que o tratamento do diabetes gestacional com metformina pode diminuir a necessidade de internação[9,8]. A metformina também foi capaz de reduzir a hipoglicemia neonatal[8].

CONCLUSÃO

A metformina é um fármaco que possui um mecanismo de ação bem definido, eficaz em reduzir a glicemia e tolerado pelos pacientes[6]. Os resultados desse estudo mostraram que em comparação com o tratamento com a insulina, o hipoglicemiante oral foi capaz de atingir a taxa de glicose no plasma satisfatória sem que houvesse risco aumentado para desfechos indesejados tanto para mãe quanto para o feto[8].

Contudo, ainda faltam nos dias de hoje dados que comprovem as repercussões a longo prazo da exposição do feto ao medicamento, o impacto dele no crescimento infantil, bem como todo o caminho do crescimento intrauterino, fenotipagem perinatal e as implicações placentárias[16]. Esses dados, serão capazes de fornecer suporte para o uso da metformina como um método seguro no tratamento da diabetes gestacional[8].

Ainda assim, o presente estudo relacionou os dados coletados em relação ao nível de glicemia de jejum, após duas horas de ingestão de glicose e hemoglobina glicada e não encontrou diferença significativa entre as mulheres tratadas com insulina das mulheres que conduzidas com metformina[9]. Ademais, o medicamento oral foi capaz de resultar em menor ganho de peso materno, menor risco de hipoglicemia neonatal e menor incidência de macrossomia[5,6].

Sendo assim, em consequência ao seu baixo custo, dado o fato de ser de mais fácil controle e não exigir injeções como é feita com a insulina, a metformina pode ser considerada uma alternativa segura e eficaz para o tratamento do DMG[5,9].

REFERÊNCIAS

1. Milech A et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2015-2016; São Paulo. Organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio. Farmacêutica, 2016.
2. Almeida MC. Consenso “Diabetes Gestacional”: Rev Port Diab. 2017; 12 (1): 24-38.
3. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, et al. Gestational diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers 5, 47 (2019).
4. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy: a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020. 8(10), 834–844.

5. Simeonova-Krstevska, S., Bogoev, M., Bogoeva, K., Zisovska, E., Samardziski, I., Velkoska-Nakova, V., … Blazevska-Siljanoska, V. (2018). Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Diet, Metformin or Insulin. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 6.
6. Priya G, Kalra S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. Drugs in Context, 2018. 7, 1–21.
7. Valdés E, Sepúlveda-Martínez A, Candia P, Abusada N, Orellana R, Manukian B, Cuellar E. Metformin as a prophylactic treatment of gestational diabetes in pregnant patients with pregestational insulin resistance: A randomized study. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2017. 44(1), 81–86.
8. Le-xin Bao, Wan-ting Shi, Yu-xin Han. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019
9. Ghomian N, Vahed SHM, Firouz S, Yaghoubi MA, Mohebbi M, Sahebkar A. The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. Journal of Cellular Physiology. 2018
10. Sales W, Nascimento I, Dienstmann G, Souza M, Silva G, Silva J. Effectiveness of Metformin in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Obese Pregnant Women. RBGO Gynecology and Obstetrics. 2018. 40(04), 180–187.
11. Kumar R, Lowe J, Thompson-Hutchison F, Steinberg D, Shah B, Lipscombe L, Halperin I. Implementation and Evaluation of the Metformin First Protocol for Management of Gestational Diabetes. Can J Diabetes. 2019
12. Gupta S, Takkar N, Goel P. Maternal and Neonatal Outcomes in Patients of Gestational Diabetes Mellitus on Metformin Therapy. J Obstet Gynaecol India. 2019 Dec;69(6):490-494.
13. Dodd JM, Louise J, Deussen AR, Grivell RM, Dekker G, McPhee AJ, Hague W. Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese: the grow randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019
14. Elmaraezy A, Ibrahim Abushouk A, Emara A, Elshahat O, Ahmed H, I. Mostafa M. Effect of metformin on maternal and neonatal outcomes in pregnant obese non-diabetic women: A meta-analysis. IJRM. 2017; 15 (8) :461-470
15. Ashoush S, El-Said M, Fathi H, Abdelnaby M. Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. J Obstet Gynaecol Res. 2016. 42(6), 640–647.
16. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2019 16(8): e1002848.
17. Given JE, Loane M, Garne E, Addor MC, Bakker M, Bertaut-Nativel B, Dolk H. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. BMJ. 2018. k2477.
18. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Shehata H.

(2016). Metformin Versus Placebo in Obese Pregnant Women Without Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol Surv. 2016. 71(6), 324–326.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

ANESTESIA PARA ADRENALECTOMIA NO PACIENTE PORTADOR DE FEOCROMOCITOMA

ANESTHESIA FOR ADRENELECTOMY IN THE PATIENT WITH PHEOCHROMOCYTOMA

Mairon M. da Silva[1]; Guilherme A. de B. C. Alencar[2]

Descritores: Feocromocitoma; Anestesia Peridural; Período Pré-Operatório.
Keywords: Pheochromocytoma; Anesthesia, Epidural; Preoperative Period;

RESUMO

Introdução: Feocromocitomas são tumores raros originários das células cromafins do eixo simpático adrenomedular, caracterizados pela autonomia na produção de catecolaminas. Complicações renais, cardíacas, cerebrais e vasculares provocadas pela grave hipertensão são causas de morte em até 44% dos pacientes portadores de feocromocitomas não tratados. O tratamento cirúrgico é a conduta terapêutica definitiva e, devido às alterações hemodinâmicas inerentes à manipulação do tumor, constitui um desafio para a equipe de cirurgia e anestesia. **Objetivos:** Estudar a técnica anestésica que apresente o melhor desfecho em adrenalectomia de paciente portador de feocromocitoma. **Métodos:** Trata-se do relato de caso da abordagem cirúrgico-anestésica de paciente portador de feocromocitoma submetido à andrenalectomia no Hospital Santa Rita de Cassia – AFECC. Através de bancos de dados do PuBMed, SciELO, Lilacs, MedLine e livros textos de literatura proposta, foi realizada revisão da literatura em relação à anestesia em pacientes portadores de feocromocitoma. **Resultados e Considerações finais:** O preparo pré-operatório do paciente é essencial para a redução das complicações perioperatórias. A cirurgia pode ser realizada por via aberta ou videolaparoscópica e a anestesia combinada peridural-geral apresentou melhor desfecho no que se refere às complicações pós-operatórias e alta precoce. Medicações que inibem a recaptação de catecolaminas ou que causam aumento de seus níveis devem ser evitados na abordagem anestésica do paciente. Em razão das alterações hemodinâmicas e metabólicas esperadas no pós-operatório, o paciente deve ser encaminhado à UTI e há a possiblidade de alta médica dentro de 48 horas após o procedimento cirúrgico.

[1] Discente do curso de graduação em Medicina do UNIFESO – maiiron_ms@hotmail.com

[2] Médico Anestesiologista – HCTCO/Unifeso

ABSTRACT

Background: Pheochromocytomas are rare tumors originating from the chromaffin cells of the adrenomedullary sympathetic axis, characterized by autonomy in the production of catecholamines. Renal, cardiac, cerebral and vascular complications caused by severe hypertension are causes of death in up to 44% of patients with untreated pheochromocytomas. Surgical treatment is the definitive therapeutic approach and, due to the hemodynamic changes inherent to the manipulation of the tumor, it constitutes a challenge for the surgery and anesthesia team. **Objectives:** To study the anesthetic technique that presents the best outcome in adrenalectomy in a patient with pheochromocytoma. **Methods:** This is the case report of the surgical-anesthetic approach of a patient with pheochromocytoma who underwent andrenalectomy at Hospital Santa Rita de Cassia - AFECC. Through databases of PuBMed, SciELO, Lilacs, MedLine and textbooks of the proposed literature, a literature review was carried out regarding anesthesia in patients with pheochromocytoma. **Results and Conclusions:** Preoperative preparation of the patient is essential to reduce perioperative complications. The surgery can be performed through an open or videolaparoscopic approach and combined epidural-general anesthesia presented a better outcome with regard to postoperative complications and early discharge. Medications that inhibit the reuptake of catecholamines or that cause an increase in their levels should be avoided in the patient's anesthetic approach. Due to the expected hemodynamic and metabolic changes in the postoperative period, the patient must be referred to the ICU and there is the possibility of medical discharge within 48 hours after the surgical procedure.

INTRODUÇÃO

O feocromocitoma é um tumor raro, originário em 90% dos casos no tecido cromafim da medula da suprarrenal. Entretanto, existem células cromafins em outros locais, como nos gânglios simpáticos do sistema nervoso autónomo, e portanto, 10% podem ser extraglandulares e, nesses casos, são denominados paragangliomas[1-3]. Estes paragangliomas ocorrem mais frequentemente no retroperitônio, muitas vezes designados por feocromocitomas extra-adrenais e são quase sempre secretores de catecolaminas[3].

A prevalência de feocromocitoma é variável, sendo de cerca de 0,1-0,6% nos doentes com hipertensão e de 1 a 2:100.000 habitantes[1,4]. A maioria é de natureza benigna, mas até 25% dos casos pode ser maligna. Homens e mulheres são afetados

igualmente[5]. Atinge mais a população adulta, entre 3ª e 5ª década de vida, mas estima-se que em torno de 1/5 dos casos acometa as crianças, implicando uma situação particularmente grave e de elevada mortalidade[2,5].

As manifestações clínicas dos feocromocitomas são variadas e em grande maioria consequência da excessiva secreção e liberação de catecolaminas na circulação. A hipertensão arterial é o distúrbio principal e se faz presente em até 90% dos casos. Cefaleia, palpitações, dispneia, tremores, sudorese profusa, perda de peso, dores abdominais e principalmente as crises hipertensivas paroxísticas compõem o quadro clínico e geram a hipótese clínica. A tríade clássica, composta de cefaleia, sudorese profusa e palpitações, está presente em apenas 27% dos pacientes e apresenta sensibilidade de 89% e especificidade de 67% no diagnóstico de feocromocitomas[2,3].

Feocromocitomas não tratados determinam mortalidade, em cinco anos, de aproximadamente 44%. Dentre as causas de mortalidade precoce estão: complicações renais, cardíacas, cerebrais e vasculares provocadas pela grave hipertensão, podendo ocorrer, inclusive, morte súbita durante um paroxismo[2].

Atualmente, o tratamento cirúrgico é a conduta terapêutica definitiva. Contudo, a manipulação do tumor durante a operação desencadeia liberação descontrolada de catecolaminas que conduzem a crises hipertensivas e arritmias potencialmente letais. Por tudo isso, tanto a anestesia quanto a própria cirurgia têm elevado potencial de complicações, exigindo preparação pré-operatória, assim como cuidados intensivos pré e pós-cirúrgicos[2,6].

O objetivo do presente relato é apresentar um caso de anestesia para realização de adrenalectomia em paciente portador de feocromocitoma, bem como discutir os cuidados pré, intra e pós-operatórios adotados no caso.

OBJETIVOS

Primário: Estudar a técnica anestésica que apresente o melhor desfecho em adrenalectomia de paciente portador de feocromocitoma.

Secundários: Realizar uma revisão bibliográfica sobre feocromocitoma, sua fisiopatologia e suas implicações clínicas e terapêuticas. Demonstrar a importância dos cuidados perioperatórios do paciente portador de feocromocitoma. Relatar e discutir as dificuldades da abordagem anestésica na cirurgia para remoção de feocromocitoma.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MÉTODOS

Este trabalho se trata de um relato de caso de um paciente portador de feocromocitoma e que foi submetido à adrenalectomia no serviço de cirurgia oncológica do Hospital Santa Rita de Cássia – AFECC localizado em Vitória – ES. Para a confecção do relato, procedeu-se revisão do prontuário e exames pré-operatórios. Através de bancos de dados do PuBMed, SciELO, Lilacs, MedLine e livros textos de literatura proposta, foi realizada revisão da literatura em relação à anestesia em pacientes portadores de feocromocitoma.

Este projeto de pesquisa está de acordo com as Resoluções 466/12 e 510/16 e o participante da pesquisa assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Apresenta-se o relato de caso de paciente do sexo masculino, negro, com 39 anos, peso de 101kg, altura de 1,71 m, ASA III e diagnosticado com feocromocitoma.

No dia 24/07/2020 por meio de uma USG de abdome total, solicitada por gastroenterologista para esclarecer quadro de soluço persistente, identificou-se uma imagem nodular sólida e heterogênea, localizada entre o fígado e o lobo superior do rim direito, sugestiva de origem adrenal. Correlacionando-se a massa tumoral com a história de episódios de taquicardias e picos hipertensivos esporádicos, aventou-se a hipótese de feocromocitoma e foi solicitado exames laboratóriais e de imagem específicos que confirmaram o diagnóstico.

Paciente encaminhado ao serviço ambulatorial de cirurgia oncológica no dia 15/09/2020 para iniciar os cuidados perioperatórios.

Foi iniciado o preparo pré-operatório de seis semanas com Doxazosina (2mg/dia até 16mg/dia) e, apartir da quarta semana de preparo, foi incluído Atenolol (50mg/dia até 150mg/dia), tendo as doses das medicações reajustadas a cada semana, visando normalização dos níveis pressóricos, evitar a ocorrência de paroxismos e corrigir eventual hipovolemia devido à vasoconstrição sistêmica crônica.

Já no dia 21/09/20, realizou-se consulta pré-anestésica em que paciente relatou ser hipertenso sob tratamento com Diupress (clortalidona + amilorida) e Olmy Anlo (olmesartana + anlodipino), pré diabético sob o uso de Glifage, em uso ainda de Rosuvastatina e Pantoprazol. Negou alergias, complicações cirurgias prévias, tabagismo e etilismo, bem como confirmou histórico de neoplasia na familia. Foram checados exames laboratóriais, que se apresentaram sem alterações significativas e realizou-se

testes como Mallampati, mobilidade do pescoço, abertura da boca e distância esternomentoniana, para avaliar a via aérea do paciente.

No dia da cirurgia, procedeu-se a monitorização da saturação de oxigênio com oxímetro de pulso e frequência cardíaca com eletrodos. Realizado venóclise em MSE com abocath 16G. Foi adiministrado Midazolam (3mg) como medicação pré-anestésica e, como antibiótico profilático, Cefazolina (2g). A pressão arterial média (PAM) foi monitorizada de forma contínua por meio da punção da artéria radial direita, guiada por ultrassom. Foi feita punção da veia jugular interna direita e colocação de catéter duplo lúmen para administração de medicação em bomba de infusão contínua (BIC).

Associada à anestesia geral venoinalatória, a equipe de anestesia optou por realizar passagem de cateter peridural, com punção mediana a nível de T_9-T_{10}, para promover manejo da dor pós-operatória.

A indução da anestesia geral foi feita com Sufentanil (50µg), Propofol (100mg) e Atracúrio (50mg). Após pré-oxigenação com FiO_2 de 100%, foi realizada intubação orotraquel com tubo de número 8,0 com cuff sob laringoscopia direta. A manutenção da anestesia foi feita com Sevoflurano a 2% acrescido de oxigênio a 50% e N2O a 50% e doses adicionais de atracúrio (25mg + 10mg + 10mg). Foram montadas duas bombas de infusão contínua, uma contendo Remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) e outra contendo Nipride (Nitroprussiato de Sódio) (15-100ml/hr).

A cirurgia foi realizada por via videolaparoscópica e, como esperado, ao se manipular o tumor, a PAM atingiu valores de 140mmHg, sendo prontamente corrigidos com o aumento na infusão contínua de Nipride para 100ml/hr, retornando para 15ml/hr quando a PAM regrediu para 90mmHg. A frequência cardíaca permaneceu em torno de 110bpm durante toda a cirurgia. Foram realizadas duas gasometrias arteriais no decorrer do ato cirúrgico, ambas apontaram a ocorrência de acidose respiratória, atribuída à retenção de CO_2.

Durante a remoção do tumor, houve momento em que a PAM atingiu valor de 42mmHg devido à sangramento intenso, sendo adimnistrado Efedrina (10mg) e Epinefrina (1mg – diluído) para correção pressórica, que se fez de forma satisfatória após a correção do sangramento.

Após a remoção do tumor, devido à interrupção da ação das catecolaminas, se espera ocorrência de hipotensão. Frente à isso, a infusão de Nipride foi interrompida e o Remifentanil reduzido para 0,01 µg/kg/min, para que não houvesse piora do estado

hemodinâmico.

O procedimento cirúrgico teve duração de 5 horas e ao final do procedimento foram adimnistrados: Cetoprofeno (100mg), Dipirona (2g) e Ondansetrona (4mg). Através do cateter peridural, foi feita a injeção de Novabupi a 0,2% com vasoconstritor (8ml), Morfina (2ml) e água para injeção (10ml). Devido ao tempo de cirurgia, houve necessidade de se repetir a dose de Cefazolina (2g). O cateter peridural foi retirado. O paciente foi extubado sem intercorrências e, mantendo boa saturação em ar ambiente, foi encaminhado para a sala de recuperação pós-anestésica (RPA) em que permaneceu por alguns minutos e então, segui à UTI para observação.

O paciente permaneceu na UTI durante 24 horas, sendo então encaminhado à enfermaria e 48horas após isto, recebeu alta hospitalar com as devidas orientações. No momento da alta, não apresentava quaisquer sinais e sintomas associados à complicações pós-operatórias.

DISCUSSÃO

Originalmente descrito por Felix Fraenkel em 1886, feocromocitoma, em grego, denota "*uma massa de células de cor marrom-escuro*". O patologista Max Schottelius, pioneiro na análise histológica do tumor de células cromafins, percebeu que quando o tumor foi fixado na solução de Mueller, que continha cromo, assumiu a coloração marrom-escuro devido à oxidação das catecolaminas armazenadas nos grânulos das células cromafins. Em grego, o prefixo "*pheos*" é usado para descrever o tom marrom-escuro, bem como "*cromo*" se refere à cor e "*citoma*" é a palavra grega para massa de células[5,7].

Feocromocitomas são tumores originários das células cromafins do eixo simpático adrenomedular, caracterizados pela autonomia na produção de catecolaminas, mais freqüentemente adrenalina e/ou noradrenalina[8].

Logo após o nascimento, a maioria das células cromafins, com exceção das células da medula adrenal, se degenera, de modo que 85 a 95% dos feocromocitomas são encontrados na medula adrenal (figura I)[7]. Apesar da localização medular ser a mais frequentemente observada, o tumor de células cromafins pode ter origem em paragânglios que se estendem da base do crânio até a bifurcação das artérias ilíacas, ou no órgão de *Zuckerkandl* (maior paragânglio cromafin, localizado à esquerda da bifurcação da aórta), sendo então denominados feocromocitomas extra-adrenais ou paragangliomas[3,8].

Figura I – Localização anatômica das glândulas adrenais.

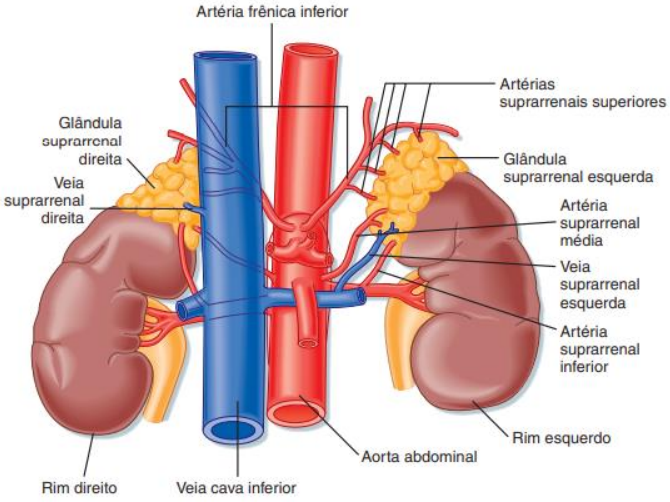


Imagem retirada do Berne & Levy: Fisiologia[11]

Estima-se que a incidência anual de feocromocitoma seja de 2-8 novos casos por 1 milhão de habitantes[3]. Afeta igualmente ambos os sexos e pode surgir em qualquer idade embora seja mais frequente na 4ª e 5ª década de vida (apenas 10 a 20% dos casos ocorrem na infância)[7]. Ocorre em todas as raças, porém é mais raramente encontrado na raça negra. Em 80-90% dos casos, os feocromocitomas representam neoplasias benignas e unilaterais. A presença de atingimento bilateral surge em 3 a 11% dos casos, e está em até 10% dos casos, associado à síndromes familiares como neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2A e 2B e síndromes neuroectodérmicas (neurofibromatose tipo I, doença de von Hippel-Lindau)[7-9]. Nesses casos, a catecolamina predominantemente secretada é a epinefrina e os paroxismos hipertensivos são frequentes[2]. A neoplasia endócrina múltipla tipo 2A é caracterizada pela presença de feocromocitoma, carcinoma medular de tireóide e hiperparatireoidismo. A neoplasia endócrina múltipla tipo 2B, por sua vez, consiste em feocromocitoma, carcinoma medular de tireóide, neuromas de mucosas, ganglioneuromatose e aspecto marfanóide[7].

Os principais sinais e sintomas apresentados pelos portadores de feocromocitomas são decorrentes da produção e liberação excessiva de catecolaminas[7]. A produção persistente de catecolaminas pelas células cromafins do tumor leva a um excesso na capacidade de armazenamento e consequente acumulação no citoplasma. As catecolaminas sofrem ação do metabolismo intracelular mas o seu excesso e os seus

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

metabolitos difundem-se para a circulação e são responsáveis por um conjunto de efeitos metabólicos e cardiovasculares característicos[3].

Cerca de 90% dos pacientes apresentam hipertensão arterial, que pode se manisfestar de três formas distintas: hipertensão arterial mantida que não responde à medicação convencional, crises hipertensivas ou paroxismos hipertensivos esporádicos. A frequência dos episódios de paroxismos varia muito entre os pacientes e pode oscilar entre alguns episódios por ano até numerosos episódios diários[10]. Ocasionalmente, a hipertensão arterial evolui com caráter maligno, acompanhado de proteinúria e/ ou retinopatia hipertensiva e, às vezes, complicando com encefalopatia hipertensiva[8].

Cefaléia (72%), sudorese (69%) e palpitações (51%) constituem os principais sintomas associados à hipertensão arterial em pacientes com feocromocitoma. O encontro desta tríade de sintomas em um paciente hipertenso está relacionado a índices de sensibilidade e especificidade de 90,9 e 93,8%, respectivamente, no diagnóstico clínico de feocromocitoma. Outros sinais e sintomas menos comuns são fadiga, náusea, perda de peso, constipação, rubor, febre, ansiedade, palidez, tremores, perda de peso, dor torácica e abdominal, embaçamento visual, edema papilar, intolerância ao calor, hiperglicemia, náusea e vômito, alterações eletrocardiográficas transitórias, poliúria e polidipsia[7].

Os pacientes com feocromocitoma estão sujeitos a infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico, edema agudo de pulmão (EAP), arritmias e outras complicações cardiovasculares. Além disso, por se tratarem de hormônios contrareguladores da glicemia, as catecolaminas agem suprimindo a insulina e inibindo a captação de glicose pelos músculos e fígado, portanto, promovem intolerância à glicose e diabetes mellitus. Entre as alterações cardíacas, a hipertensão arterial sistêmica pode levar à hipertrofia do ventrículo esquerdo[7,8]. Vale ressaltar que, no entanto, alguns pacientes podem apresentar sintomas tênues ou permanecer assintomáticos durante muito tempo, sobretudo nos casos de síndromes familiares ou naqueles em que o diagnóstico é realizado de maneira acidental, por meio de exames de imagem[5,7].

Dentre as catecolaminas produzidas e secretadas pelo tumor estão a dopamina, noradrenalina e adrenalina. Tanto os feocromocitomas quanto os paragangliomas podem secretar noradrenalina e dopamina mas somente os feocromocitomas podem secretar adrenalina uma vez que a enzima N-metiltransferase, necessária para converter

a noradrenalina em adrenalina, existe apenas na medula da supra-renal[3].

As catecolaminas têm meia-vida curta (1 a 2 minutos), pois sofrem degradação enzimática e recaptação no terminal pré-sináptico. A adrenalina é convertida em metanefrina e a noradrenalina em normetanefrina sob a ação das enzimas catecol-ortometiltransferase (COMT) e monoaminooxidase (MAO). Na maioria das vezes, a COMT age no fígado e rins estimulando a metilação e a MAO estimula a desaminação das catecolaminas, resultando em ácido vanilmandélico (VMA) e metanefrina, sendo esses novos produtos reutilizados ou eliminados na urina[11,12].

O feocromocitoma, por se tratar de uma neoplasia rara e por alguns doentes apresentarem uma sintomatologia pouco exuberante, pode ser diagnosticado tardiamente. Apesar dos avanços das técnicas de diagnóstico disponíveis, o tempo médio desde o início dos sintomas até ao diagnóstico final de feocromocitoma é de cerca de 3 anos[3].

O diagnóstico de feocromocitoma se baseia em critérios laboratoriais e diagnóstico por imagem. O diagnóstico laboratorial baseia-se na demonstração da produção elevada das catecolaminas ou de seus metabólitos pelo tumor, feito por meio das dosagens de ácido vanililmandélico (VMA), adrenalina e noradrenalina plasmáticas e urinárias, metanefrinas e normetanefrinas urinárias[7,8]. Marques et.al, em estudo retrospectivo multicêntrico, realizado com 52 pacientes portadores de feocromocitoma, verificou que a dosagem de normetanefrina na urina de 24 h é o exame mais sensível para a detecção de tumor, com sensibilidade de 90%[1].

Tumores originários das glândulas adrenais e da bifurcação das ilíacas, geralmente, secretam adrenalina, assim como noradrenalina. A ausência do excesso de adrenalina sugere localização extra-adrenal. Elevações significativas da metanefrina implicam em excesso de epinefrina, que localiza tumores na medula adrenal e níveis acima de 4 vezes o valor de referência, estão associados a uma probabilidade próxima a 100% de tumor[8,13].

Os tumores secretores de dopamina pura são raros e, portanto, a dopamina plasmática e seu metabólito 3-metoxitiramina não são testados rotineiramente em todos os casos de suspeita de feocromocitoma ou paraganglioma na maioria dos laboratórios[13].

Avaliação por métodos de imagem é importante na determinação da localização e das dimensões do tumor e deve ser realizada após confirmação diagnóstica por

estudos bioquímicos[3]. No estudo de localização inicial de um feocromocitoma, a tomografia computorizada (TC) abdominal, com ou sem contraste, é o exame de imagem mais frequentemente realizado, permitindo a visualização da glândula suprarenal em cerca de 95% dos doentes. A ultrassonografia pode localizar o tumor em 80-90% dos casos. Tumores de suprarrenal são denominados incidentalomas adrenais quando sua descoberta é feita de modo acidental, em casos que o exame havia sido solicitado com outro intuito, como ocorreu no caso relato no presente trabalho[1,3,13]. A ressonância magnética tem sido utilizada no diagnóstico mais preciso dos feocromocitomas. Apresenta vantagens como o não uso de radiação e a visualização de vasos sem contraste[8].

O mapeamento com ^{131}I metaiodobenzilguanidina (^{131}I MIBG) possui indicação nos casos de recidiva tumoral, localização de feocromocitomas extra-adrenais e identificações de metástases, apresentando poucos falsos positivos. Sendo um análogo da guanetidina, a ^{131}I MIBG apresenta certas similaridades estruturais com a noradrenalina, e portanto, é captada por tumores secretores de catecolaminas ou tecidos cromafins funcionantes[8].

O tratamento cirúrgico, por meio da remoção cirúrgica total do tumor, é a conduta definitiva para feocromocitomas e paragangliomas. Contudo, tanto a anestesia quanto a própria cirurgia têm elevado potencial de complicações, exigindo preparação pré-operatória, cuidados pré e pós-operatórios[2].

O preparo medicamentoso pré-operatório deve ser multidisciplinar e objetiva corrigir os parâmetros hemodinâmicos alterados devido a secreção excessiva de catecolaminas pelo tumor. Sendo assim, busca-se tratar a hipertensão arterial, evitar a ocorrência de paroxismos e corrigir eventual hipovolemia. Caso o preparo não seja realizado de forma efetiva, os pacientes correm o risco de desenvolver hipotensão importante e até mesmo choque hipovolêmico após a retirada do tumor e consequente desaparecimento da vasoconstrição[2,3].

A administração pré-operatória de antagonistas alfa-adrenérgicos tem sido citada como uma das principais razões para a redução da mortalidade e complicações perioperatórias para menos de 3% na ressecção de feocromocitomas. Os bloqueadores alfa-adrenérgicos continuam sendo a classe inicialmente preferida, sendo o agente mais comumente usado a fenoxibenzamina, um antagonista α-adrenérgico não seletivo com longa duração de ação, cujas doses devem ser aumentadas até que desapareçam os

sinais de estimulação catecolamínica. Embora seja a droga mais utilizada, seu uso pode causar taquicardia reflexa com o bloqueio dos receptores pré-sinápticos α2, além disso, essa medicação não é comercializada em nosso país, fazendo com que antagonistas seletivos α1 como o prazosin e doxasozin sejam utilizados para controle dos paroxismos e estabilização hemodinâmica do paciente. O doxasozin, utilizado no caso relatado, produz menos taquicardia reflexa, permite ajuste mais rápido da dose e é associado a menos frequência de hipotensão no pós-operatório imediato[3,7,8,13,14].

O controle da taquicardia pode requerer o uso de β-bloqueadores, como o propranolol ou metoprolol, no pré-operatório. Contudo, seu uso isolado está associado à ocorrência de aumento paradoxal de pressão arterial e, portanto, sua introdução só deve ser realizada após obtenção do bloqueio alfa-adrenérgico. Tian J et. al, afirma que a duração ideal da terapia pré-operatória permanece obscura e embora afirme que a duração média seja de 27,4 dias. Um estudo realizado não identificou diferenças significativas entre grupos que fizeram o preparo por menos de 14 dias (grupo A), por 14 a 30 dias (grupo B) e por mais de 30 dias (grupo C). Vale ressaltar que os estudos avaliados para a realização deste trabalho são unânimes em afirmar que o preparo deve ser realizado por no mínimo 7-14 dias antes do procedimento cirúrgico[13,14].

O alvo pressórico é a pressão arterial inferior a 130/80 mmHg ao passo que a frequência cardíaca-alvo é de cerca de 60-70 bpm, devendo também ser avaliada em ortostatismo. A reposição volêmica com cristaloides deve ser dada para os pacientes que permanecerem com hipotensão postural e mantiverem hematócrito elevado a despeito do tratamento clínico e deve-se encorajar dieta rica em sal no período pré-operatório, com o objetivo de auxiliar na correção da volemia[3,5,13,14].

A primeira ressecção cirúrgica bem-sucedida de um feocromocitoma é creditada à Charles H. Mayo dos EUA em 1927 e no passado se exigia uma laparotomia aberta com controle precoce da veia adrenal principal e exploração bilateral e extra-adrenal. Essa prática sofreu mudanças devido ao avanço das técnicas de imagem bem como ao uso da adrenalectomia laparoscópica, que se associa à menor tempo de internação, retomada mais precoce da ingestão oral, menos analgesia e recuperação rápida[5].

As principais complicações anestésico-cirúrgicas comumente relatadas são a hipertensão arterial grave, arritmias, hipotensão pré e pós-operatória e hipoglicemia[2]. O principal desafio para equipe de anestesia na adrenalectomia é assegurar a estabilidade cardiovascular frente à massiva liberação de catecolaminas pelo tumor durante sua

manipulação e em momentos como a laringoscopia, posicionamento do paciente, incisão peritoneal (ou a insuflação peritoneal se a ressecção é realizada por via laparoscópica) e estimulação cirúrgica. O uso de nitroprussiato de sódio, vasodilatador potente de ação rápida, tem sido recomendado para reverter picos pressóricos intraoperatórios. Anestesistas também precisam estar atentos para os períodos de hipotensão, que ocorrem durante a ligadura da veia adrenal, devido à abrupta redução da liberação de catecolaminas na circulação sistêmica[2,3].

Tanto a anestesia geral quanto a anestesia regional ou a associação das duas técnicas são consideradas aceitáveis e em todas elas é importante evitar grandes oscilações da pressão arterial. Li N et.al, constatou em estudo que a anestesia combinada (peridural-geral) apresentou menor incidência de complicações pós-operatórias se comparada à anestesia geral realizada de forma isolada (6,0% [6/100] vs. 23,9% [11/46], P = 0,006). Na anestesia geral, a indução com propofol, como foi feito no caso relatado e em outros dois casos analisados, tem sido considerada uma técnica segura. O propofol é um agente de indução útil devido às suas propriedades vasodilatadoras. Um dos estudos utilizados para a confecção deste trabalho relatou o uso de etomidato para a indução anestésica e não teve intercorrências. A administração intravenosa de 1,5mg/kg de lidocaína é capaz de reduzir a resposta à intubação [2,3,15].

Para manutenção, os novos agentes inalatórios (isoflurano, sevoflurano e desflurano) são superiores, pois não causam sensibilização do miocárdio aos efeitos arritmogênicos da adrenalina. O óxido nitroso não é contraindicado e a anestesia venosa total também pode ser usada para manutenção da anestesia. Para analgesia, a ajustabilidade rápida do remifentanil é particularmente vantajosa e seu uso é encorajado. Para relaxamento muscular, vecurônio, rocurônio e cisatracúrio são preferíveis devido à sua relativa ausência de liberação de histamina[2,3].

O controle pressórico pode ser inicialmente realizado por um alfa-bloqueador de ação curta como a fentolamina. O nitroprussiato de sódio, um potente vasodilatador arterial e venoso, pode também ser utilizado para controle pressórico intraoperatório. A taquicardia intraoperatória é mais bem controlada com beta-bloqueadores de curta duração, como, por exemplo, o esmolol. Caso ocorra hipotensão, deve-se prontamente suspender a infusão de anti-hipertensivos e iniciar uma reposição volêmica, embora uma infusão de noradrenalina possa ser necessária[2,3].

Alguns agentes como droperidol, halotano e metoclopramida devem ser evitados

pois podem causar a inibição da recaptação de catecolaminas e, consequentemente, exacerbar episódios de descarga adrenérgica. Os agentes que causam aumento indireto dos níveis de catecolaminas (como pancurônio, cetamina e efedrina) também não devem ser usados, assim como a atropina, que exacerba os efeitos crônicos da epinefrina mediante inibição vagal. Todos os fármacos que liberam histamina (como morfina e atracúrio) devem ser evitados, pois se sabe que a histamina estimula a resposta dos feocromocitomas[2].

Após a cirurgia, é recomendável que os pacientes permaneçam em um ambiente de terapia intensiva, devido à facilidade de manejar as alterações cardiovasculares e metabólicas decorrentes da retirada do tumor. A evidência bioquímica de cura de um feocromocitoma não é obtida de imediato e o nível de catecolaminas permanece elevado, embora decrescendo, durante a primeira semana após a ressecção cirúrgica. A normalização plasmática e urinária dos níveis de metanefrinas deve ser verificada cerca de 10 dias após a cirurgia[2,3].

Os pacientes podem apresentar sonolência nas primeiras 48 horas do período pós-operatório, atribuída à súbita retirada das catecolaminas, que são estimulantes. A hipotensão pós-operatória é frequente após a excisão do tumor. Ela pode ser causada por hipovolemia e/ou fadiga persistente do mecanismo vasoconstritor e sua ocorrência é menos comum se houve expansão de volume adequado no pré-operatório, mas mesmo com ressuscitação volêmica adequada, ela pode ocorrer secundariamente ao bloqueio simpático residual. Caso ocorra, deve ser tratada com reposição volêmica e, se necessário, norepinefrina. A maioria dos pacientes com hipotensão no pós-operatório responde bem à administração de volume, sendo raramente necessárias drogas vasoativas[2,3,8].

Além da hipotensão, a ocorrência de hipoglicemia também é esperada nas primeiras 24-48 horas do pós-operatório. É resultante do fim da inibição das células beta-pancreáticas após a retirada do tumor, pelo efeito das catecolaminas sobre o pâncreas. A gliconeogênese e glicogenólise, que mantinham altos os níveis sanguíneos de glicose, não ocorrem mais. Por conta disso, recomenda-se a infusão de líquido contendo glicose após a retirada do tumor, bem como o controle da glicemia capilar nas primeiras 48 horas do pós-operatório. Outro cuidado importante é a reposição de esteroides no pós-operatório em pacientes submetidos à adrenalectomia bilateral ou à remoção de sua glândula adrenal única remanescente[2,4].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A maioria dos doentes operados por via laparoscópica tem alta 24 a 48 horas após a intervenção, sem restrições às atividades diárias. Para estes pacientes, recomenda-se um acompanhamento vitalício. Os valores laboratoriais de catecolaminas plasmáticas e urinárias devem ser obtidos no primeiro mês após a cirurgia, novamente em 6 meses e 1 ano e exames de imagem em 1 ano. Caso os valores se encontrem dentro da normalidade, os exames devem ser realizados anualmente a partir daí[2,3,5].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Feocromocitomas são tumores originários das células cromafins do eixo simpático adrenomedular, caracterizados pela autonomia na produção de catecolaminas, sendo importante causa de hipertensão arterial grave corrigível. O procedimento cirúrgico se apresenta como a conduta terapêutica definitiva, podendo ser realizada por via aberta ou videolaparoscópica. Por se tratar de uma doença que cursa com alteraçoes hemodinâmicas importantes, tanto a anestesia quanto o procedimento cirúrgico possuem potencial para complicações perioperatórias, como hipertensão arterial grave, arritmias, hipotensão pré e pós-operatória e hipoglicemia.

O preparo pré-operatório do paciente deve ser multidisciplinar e objetiva corrigir os parâmetros hemodinâmicos alterados (hipertensão arterial, ocorrência de paroxismos, hipovolemia). No Brasil, os antagonistas alfa-adrenérgicos como o prazosin e doxasozin (antagonistas seletivos α1) são utilizados para controle hemodinâmico do paciente. Os β-bloqueadores, como o propranolol ou metoprolol, são utilizados para o controle da taquicardia e, para que não ocorra aumento paradoxal da pressão arterial, a sua introdução na terapia deve ser feita após obtenção do alfa bloqueio. A duração máxima ideal da terapia pré-operatória permanece desconhecida, porém um preparo mínimo de 7-14 dias deve ser respeitado para que haja redução das complicações perioperatórias. Pressão arterial abaixo de 130x80mmHg e frequência cardíaca entre 60-70 são os alvos da terapia pré-operatória.

Tanto a anestesia geral quanto a anestesia regional ou a associação das duas técnicas são aceitáveis, entretanto, a anestesia peridural-geral combinada se associa a menor número de complicações pós-operatórias se comparada à anestesia geral isolada.

Para a indução anestésia, o propofol é seguro e seu uso é encorajado devido às suas propriedades vasodilatatoras. O etomidato pode ser utilizado como opção ao propofol. Para manutenção da hipnose, os novos agentes inalatórios (isoflurano,

sevoflurano e desflurano) são indicados. Para analgesia intraoperatória, o uso do remifentanil em bomba de infusão contínua é encorajado. Para relaxamento muscular, vecurônio, rocurônio e cisatracúrio são preferíveis devido à sua relativa ausência de liberação de histamina. Vale ressaltar que, caso relatado neste trabalho, utilizou-se Atracúrio para obtenção do relaxamento muscular devido à escassez de medicação observada no serviço em decorrência da pandemia da COVID-19, não se observando quaisquer eventos adversos associados ao seu uso.

Durante à cirurgia, a estabilidade cardiovascular frente à massiva liberação de catecolaminas é um desafio para o anestesista. O uso de nitroprussiato de sódio, vasodilatador potente de ação rápida, é opção segura para reverter picos pressóricos intraoperatórios. Beta-bloqueadores de curta duração como o esmolol são indicados para correção de taquicardia intraoperatória.

Após a cirurgia, devido à facilidade de manejar as alterações cardiovasculares e metabólicas decorrentes da retirada do tumor é recomendado que os pacientes sejam admitidos em UTI. Sonolência, hipotensão é hipoglicemia, atribuídos à súbita retirada das catecolaminas, são esperados nas primeiras 24-48 hroas do período pós-operatório.

Para pacientes submetidos à abordagem videolaparoscópica a alta hospitalar é dada após 24-48 horas de internação e o acompanhamento laboratorial e imagiológico é vitalício.

Por tudo isso, a equipe de anestesiologia deve possuir bom conhecimento sobre o manejo do paciente portador de feocromocitoma, bem como de todas as medicações e procedimentos a serem realizados durante a adrenalectomia para se assegurar redução da morbimortalidade perioperatória.

REFERÊNCIAS

1. Marques AP, Paiva I, Sapinho I, et al. Pheochromocytomas: retrospective multicentric clinical study. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2016;11(2):156-162
2. Azevedo EC, Isoni NC, Quintão VC, Trindade CA, Duarte NL. Anesthesia for adrenalectomy in patients with bilateral pheochromocytoma: a two-case report and remarks on the topic. Rev Med Minas Gerais 2012; 22 (Supl 4): S3-S11
3. Costa L, Gomes AT. Feocromocitoma. ARQUIVOS DE MEDICINA 2008; 22(6):177-87.
4. Souza Neto EP, Tajra LCF, Cachefo AC - Anesthesia for Surgical Resection of Dopamine Secreting Pheochromocytoma. Case Report. Rev Bras Anestesiol 1996; 46(4):285-288.
5. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma – Review. ENDOCRINE

REGULATIONS 2019; 53(3):191-212.

6. Tian J, Bao Z, Yuan Y, Fang D, Zhan Y, Wang T, et al.The Duration of Preoperative Administration of Single α-Receptor Blocker Phenoxybenzamine Before Adrenalectomy for Pheochromocytoma: 18 Years of Clinical Experience from Nationwide High-Volume Center. BioMed Research International, Vol. 2019; 6 pages, 2019.
7. Georgetti FC, Eugênio GR. Pheochromocytoma: a rare cause of hypertension in childhood. Rev Paul Pediatr 2007;25(3):289-93.
8. Faiçal S, Shiota D. Feocromocitoma: atualização diagnóstica e terapêutica. Rev Ass Med Brasil 1997; 43(3): 237-44.
9. Díaz CP, Falero DM, González ML. Retroperitoneal Malignant Pheochromocytoma. Rev. Ciencias Médicas 2019; 23(3): 480-486.
10. Bernardo N, Scorticati C, Bálsamo C, Alvarez P, Nastaskin N, Mazza O. Bilateral pheochromocytoma: A case report treated by laparoscopic adrenalectomy. Rev. Arg. de Urol 2005; 70(2).
11. White BA. A glândula adrenal. In: Koeppen BM, Stanton BA, editors. Berne & Levy: Fisiologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 745-64.
12. Brenzoni P, Fabbro D, Taie SF, Garcia S, Gotta G, Polesel DL, et al. Catecolaminas vs. metanefrinas en el diagnóstico bioquímico de feocromocitoma y paraganglioma. REV ARGENT ENDOCRINOL METAB. 2018; 55(4): 233-238
13. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. ENDOCRINE REGULATIONS, 2017; 51(3): 168-181.
14. Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, Traut A, Neumann HP, Walz MK. Perioperative α-receptor blockade in phaeochromocytoma surgery: an observational case series. British Journal of Anesthesia, 2017; 118(2):182-9.
15. Li N, Kong H, Li SL, Zhu SN, Wang DX. Combined epidural-general anesthesia was associated with lower risk of postoperative complications in patients undergoing open abdominal surgery for pheochromocytoma: A retrospective cohort study. PLoS One, 2018; 13(2):e0192924.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

BETABLOQUEADOR NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO REMODELAMENTO CARDÍACO

THE BETABLOQUEATOR IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF HEART REMODELING IN SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION

João P. Y. L de Oliveira[1]; Gleyce P. Oliveira[2]

Descritores: "Betabloqueador" AND "Insuficiência Cardíaca Congestiva" AND "Remodelamento Cardíaco" AND. "Hipertensão Arterial Sistêmica".
Keywords: "Betablocker" AND "Heart Failure" AND "Heart Remodeling" AND "Systemic Arterial Hypertension".

RESUMO

Introdução: A Organização Mundial da Saúde define a insuficiência cardíaca como uma das condições clínicas crônicas que mais necessitam da atenção dos setores de saúde pelo mundo. Estima-se que no Brasil são diagnosticados cerca de 240 mil novos casos ao ano, com um total de dois milhões de enfermos. É caracterizada por uma disfunção no coração, ativando mecanismos compensatórios capazes de gerar adaptações cardiovasculares e hemodinâmicas, resultando em seu quadro clínico. Sua fisiopatologia é decorrente dentre outras patologias, da hipertensão arterial sistêmica não controlada, com aumento da resistência vascular sistêmica e elevação da força de contração, culminando em alterações anatômicas e metabólicas, característica fundamental à fisiopatologia. Quando este processo ganha aspecto crônico, faz-se necessário o uso de medicamentos capazes de atuar nesses mecanismos compensatórios afins de evitar os efeitos deletérios ao coração. Sendo assim, caracteriza-se o uso dos betabloqueadores como a primeira linha de tratamento tanto para a insuficiência cardíaca, quanto para o remodelamento. **Objetivo:** Compreender o uso do betabloqueador na prevenção do remodelamento cardíaco, assim como seus benefícios e efeitos adversos. **Método:** Esta revisão bibliográfica de cento e vinte e dois artigos apresentou a avaliação do betabloqueador na prevenção e tratamento do remodelamento cardíaco e melhora dos sintomas da IC. Foram utilizados os descritores "betablocker" AND "heart failure" AND "heart remodeling", sendo encontrados aproximadamente dois mil artigos, dos quais foram selecionados 15 através da leitura dos títulos e resumos que respondiam o tema desta revisão. **Resultados:** O fármaco apresentou benefícios quanto ao seu uso para

[1] Interno do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.joaopedro_ylo@hotmail.com

[2] Professora Orientadora de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

prevenir e tratar a progressão da remodelação cardíaca. **Conclusão:** O medicamento apresentou ser eficaz no tratamento da IC e no remodelamento cardíaco, principalmente para pacientes hipertensos crônicos com doença coronariana. Entretanto se mostrou prejudicial ao metabolismo lipídico e da glicose quando utilizadas altas doses dos medicamentos da primeira e segunda gerações.

ABSTRACT

Introduction: The World Health Organization defines heart failure as one of the chronic clinical conditions that most needs the attention of health sectors around the world. It is estimated that in Brazil, about 240 thousand new cases are diagnosed per year, with a total of two million patients. It is characterized by a heart dysfunction, activating compensatory mechanisms capable of generating cardiovascular and hemodynamic adaptations, resulting in its clinical condition. It's pathophysiology is due to uncontrolled systemic arterial hypertension, with increased systemic vascular resistance and increased contraction force, culminating in anatomical and metabolic changes, a fundamental characteristic of pathophysiology. When this process gains a chronic aspect, it is necessary to use drugs capable of acting on these compensatory mechanisms, in order to avoid the harmful effects on the heart. Therefore, the use of beta-blockers is characterized as the first line of treatment for both heart failure and remodeling. **Aim:** Understand the use of beta-blockers in preventing and treating cardiac remodeling in, as well as its benefits and adverse effects. **Method:** This bibliographic review of one hundred and twenty-two articles presented the evaluation of the beta-blocker in the prevention and treatment of cardiac remodeling and improvement of HF symptoms. The descriptors "betablocker" AND "heart failure" AND "heart remodeling" were used, and approximately two thousand articles were found, of which 15 were selected by reading the titles and abstracts that answered the theme of this review. Results**:** The drug showed benefits in terms of its use to prevent, prevent and treat the progression of cardiac remodeling. **Results:** The drug has benefits in it's use to prevent and treat the progression of heart remodeling. **Conclusion:** The drug proved to be effective in the treatment of HF and cardiac remodeling, especially for chronic hypertensive patients with coronary heart disease. However, it was shown to be harmful to lipid and glucose metabolism when high doses of first- and second-generation drugs were used.

INTRODUÇÃO

O remodelamento cardíaco (RC) é caracterizado por alterações funcionais e anatômicas no coração, mediadas por canais de cálcio ATPase. Tais modificações ocorrem a fim de atingir o limiar de resposta esperado ao final da contração em situações que o coração está exposto a uma sobrecarga, essa resposta atua como um mecanismo de compensação. Na maioria dos casos, sua etiologia advém da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca[1].

A hipertensão arterial é definida como um aumento sustentado da pressão arterial em níveis pressóricos acima de 140x90mmHg. Esta é mensurada através do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica, sendo que o DC se dá pelo volume de sangue multiplicado pela frequência cardíaca[2]. Diante de um quadro de hipertensão arterial não controlada, ocorre um aumento do estímulo adrenérgico crônico. Há elevação da resistência vascular periférica e sobrecarga no miocárdio capaz de afetar o ciclo cardíaco, por meio de alterações nos canais iônicos de cálcio, queda do aporte energético e aumento do débito cardíaco, o que resulta no RC[3].

Existe cerca de 2 milhões de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) no Brasil, com aproximadamente 240 mil novos casos diagnosticados por ano no mundo. Esta patologia consiste como consequência de doenças como a hipertensão arterial sistêmica, coronariopatias, a diabetes mellitus, entre outras[4].

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica, complexa, caracterizada por uma disfunção no coração, fazendo com que este órgão seja incapaz de bombear o sangue para todo o organismo, ou realizá-la somente com pressões de enchimento elevadas. Na tentativa de suprir essa baixa demanda de oxigênio, há o início de uma série de adaptações cardiovasculares e hemodinâmicas, resultado de uma resposta inadequada e gerando uma sintomatologia cardíaca e sistêmica clássica[5,6]. É uma das principais causas de hospitalização em adultos no Brasil, possuindo um mal prognóstico, com redução da qualidade de vida e sobrevida em 5 anos[7].

Considerada por muitos anos, como puramente hemodinâmica, cursando com aumento da pré e pós-carga por meio de vasoconstrição, se fazendo por acreditar que melhorando a contratilidade do miocárdio e realizando vasodilatação seriam a solução[7]. Porém, essas medidas visam apenas a melhoria dos sintomas, não sendo capaz de prevenir a progressão da IC e do remodelamento cardíaco em si[7]. Desta maneira, o uso de medicamentos capazes de reduzir o remodelamento cardíaco foi implementado no tratamento da IC crônica. Alguns exemplos são os Inibidores da enzima de conversão

da angiotensina (IECA) e os betabloqueadores, destaque desta pesquisa[8,9].

Os betabloqueadores (BB) representam as principais drogas ao combate da IC e do próprio remodelamento, ao atuar no ciclo cardíaco - cronotropismo e inotropismo - reduzir a secreção de renina, o débito cardíaco e provocar uma readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas[10,11,12,13].

O aumento de pacientes com HAS que culmina com remodelamento cardíaco justifica a intenção de realizar o trabalho no objetivo de conhecer o efeito do uso do betabloqueador no tratamento do remodelamento cardíaco visando a redução de sua progressão.

OBJETIVOS

Primário: Compreender o uso do betabloqueador na prevenção e no tratamento do remodelamento cardíaco.

Secundário: Entender a fisiopatologia do remodelamento cardíaco.

MÉTODOS

Para contemplar os objetivos deste estudo, foi realizado uma revisão bibliográfica. De acordo com Medeiros e Tomasi (2008), “além de auxiliar na definição dos objetivos da pesquisa científica, a revisão bibliográfica também contribui com as construções teóricas, principalmente, em comparações e na validação de resultados de trabalhos de conclusão de curso e de artigos científicos.” Esta revisão bibliográfica foi realizada nos bancos de dados do Scielo e PubMed, no período de agosto de 2020 a março de 2021 tendo como critérios de inclusão Insuficiência Cardíaca, Remodelamento Cardíaco e Betabloqueador, artigos do ano 2010 a 2020, publicados em português e inglês, artigos publicados em revistas e manuais e a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca e critérios de exclusão: não focavam no tema abordado, não foram publicados no período entre 2010 e 2020, não respondiam as questões propostas nesta revisão ou por serem em outro idioma além do português e/ou inglês.

Foram encontrados 1100 (mil e cem) artigos, sendo selecionados 15 artigos, após leitura dos resumos e utilizados os critérios de inclusão e exclusão. Nesse sentido, após serem eleitas as obras que foram utilizadas para o desenvolvimento do estudo, procurou-se localizar nestas as informações úteis por meio de leitura crítica/analítica levando em conta a intelecção do texto e a apreensão de seu teor que foi, posteriormente, submetida à interpretação. A coleta e o tratamento dos dados foram

realizados por meio da leitura, seleção e análise de publicações, artigos e diretrizes, nos quais foram selecionados os mais relevantes ao assunto central deste artigo.

DISCUSSÃO

A Remodelação cardíaca (RC) é uma alteração em resposta a uma agressão, que resulta em mudanças celulares e intersticiais miocárdicas, e se expressa por variações no tamanho, forma e função do coração[3,14]. Há ativação do sistema nervoso simpático com vasoconstrição, aumento da secreção de noradrenalina e estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que resulta em hipertrofia miocárdica, redução da capacidade de circulação das coronárias, fibrose e morte celular[3]. Para entender o mecanismo fisiopatológico do remodelamento cardíaco e suas implicações clínicas, é necessária a compreensão primeiro da fisiologia cardíaca e seu ciclo.

O coração, órgão responsável por bombear o sangue à todo o organismo, sofre estímulos simpáticos e parassimpáticos visando a homeostase pressórica e correta perfusão dos tecidos. Sua função é baseada no ciclo cardíaco, que corresponde ao período entre o início de um batimento ao começo do batimento seguinte. Está dividido em 2 etapas distintas: a sístole e a diástole. Respectivamente, a primeira é relacionada à contração cardíaca enquanto a segunda o relaxamento, podendo elas estar subdividas em 5 fases principais[15].

A 1ª fase é caracterizada por um coração em repouso, onde há predominância de um estado diastólico, tanto atrial quanto ventricular. Por causa das pressões internas destas cavidades encontrar-se menores que dos vasos sanguíneos que os antecedem, o sangue flui para dentro dos átrios e consequentemente dos ventrículos, pois as valvas atrioventriculares estão abertas. Ao término desta etapa, 20% do sangue ainda se encontra nos átrios, enquanto o restante já nos ventrículos. A 2ªfase se inicia com o término do enchimento ventricular por meio da sístole atrial, ao expulsar o volume remanescente aos ventrículos[15].

A partir da contração ventricular isovolumétrica e o aparecimento da primeira bulha é marcada o início da 3ª etapa do ciclo cardíaco, onde o ventrículo realiza uma sístole afim de elevar a pressão interna com o fechamento das valvas atrioventriculares, evitando o refluxo de sangue aos átrios. A primeira bulha é o produto da vibração do fechamento destas valvas e o átrio encontra-se em diástole. Após a contração isovolumétrica ventricular, ocorre a abertura das válvulas semilunares por gradiente de pressão com ejeção ventricular do sangue à aorta e às artérias pulmonares, sendo esta

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

a 4ª fase do ciclo[15].

A 5ª e última fase é por meio do relaxamento ventricular e aparecimento da segunda bulha cardíaca. Depois da sístole e ejeção ventricular, ocorre a diástole. A redução da pressão interna da cavidade e refluxo de sangue ao coração realizam o fechamento das válvulas semilunares. Por meio das vibrações geradas por esse fechamento, há o surgimento da segunda bulha cardíaca. O coração então entra em repouso e um novo ciclo se inicia[15].

A frequência e força cardíaca são moduladas pelo sistema nervoso autônomo, responsável por estas e outras ações involuntárias do organismo. Esse sistema pode ser dividido em simpático e parassimpático, e tem como principais neurotransmissores a noradrenalina e a epinefrina, que possuem receptores distribuídos pelo organismo. A noradrenalina possui dois tipos de receptores, alfa e beta, estes ainda se subdividem, sendo os mais relevantes para o presente estudo, o alfa 1, beta 1 e beta 2, todos acoplados à proteína G e sofrem influência dos betabloqueadores[16].

O receptor alfa 1 gera constrição da musculatura lisa dos vasos sanguíneos. O receptor beta 1 aumenta a frequência e a força de contração do coração, além de estimular a liberação de renina nas células justaglomerulares. O beta 2 é um receptor adrenérgico polimórfico, dilata a musculatura lisa dos vasos sanguíneos e estimula a glicogenólise[16].

Em resposta a queda do débito cardíaco, ocorre ativação dos receptores beta-1 pela epinefrina, com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a consequente liberação de renina, responsável por converter o angiotensinogênio em angiotensina I. A ação da enzima conversora de angiotensina, chamada ECA, ativará a angiotensina II (AgII)[15,16,17].

Com função vasoconstrictora, aumenta a resistência vascular periférica (RVP), a pós-carga e gera prejuízo na circulação das coronárias. Caracterizada por ser tóxica às células musculares cardíacas, a angiotensina II induz a hipertrofia dos miócitos, a proliferação das células musculares lisas vasculares, eleva a secreção de catecolaminas e desconfigura a estrutura cardiovascular[16].

Além disso, excita a secreção de aldosterona. Esta por sua vez, estimula tanto o aumento da volemia e consequente pré-carga por meio da maior reabsorção de sódio e água nos túbulos proximais, quanto a ação dos pró-fibroblastos, responsáveis pela síntese de matriz extracelular, o que ao alongar as fibras cardíacas, gera hipofunção dos

seus receptores e degradação dos peptídeos natriuréticos atrial (ANP) e cerebral (BNP), agentes vasodilatadores. Forma-se áreas de tecido fibroso com prejuízo da função cardíaca por enrijecimento da parede e redução na relação capilar/miócito, com déficit de energia[16].

Este último pode ser explicado devido aumento do consumo de oxigênio tecidual com a maior atividade dos miócitos pelo estímulo das catecolaminas, na tentativa de elevar o DC em conjunto com a ação da angiotensina II, ao realizar a vasoconstrição das artérias coronárias. Ademais, a Ag II reduz a ação da calmodulina quinase que com menor atividade das enzimas SERCA-2a reduz a captação do cálcio para o retículo endoplasmático, diminuindo a oferta do mineral para a contração muscular durante a sístole, favorecendo a disfunção cardíaca[1]. Há morte dos miócitos por isquemia, ação direta da AgII, o que favorece a formação de tecido fibroso e de um ciclo vicioso, pois o DC já está dependente da ação das catecolaminas para manter-se adequado as funções do organismo[15,16].

Uma das vias provedoras do remodelamento cardíaco é a hipertrofia do miocárdio, desencadeada pela liberação de angiotensina II e catecolaminas como já explicado acima. São desencadeadas por uma resposta adaptativa do organismo na tentativa de vencer as resistências impostas pela elevação da pré-carga e pós-carga[17,18]. O coração sofre dois tipos de adaptações anatômicas, chamadas hipertrofia concêntrica e excêntrica.

O termo hipertrofia concêntrica refere-se a um aumento da espessura da parede ventricular. Isso ocorre para compensar uma pós-carga elevada, que significa que há uma dificuldade do sangue em deixar o coração, seja por aumento da pressão na artéria aorta ou na artéria pulmonar. Essa adaptação tem como objetivo otimizar a sístole que estava prejudicada. Ela ocorre através do aumento da síntese de proteínas contrateis, adição de novos sarcômeros e da hiperplasia dos miócitos. Adaptação esta que é explicada pela Lei de Laplace[17,18].

No caso da hipertrofia excêntrica, o que ocorre é a dilatação ventricular. Aqui a pré-carga é quem está aumentada, o coração tenta se adaptar para acomodar o volume excedente de sangue e permitir uma diástole eficiente. Esta adaptação se dá através do alongamento dos miócitos, que repercute com um desarranjo estrutural do órgão, desconfigurando a relação dos músculos papilares com as valvas cardíacas. A lei de Frank-Starling constata esta conversão[18].

A hipertensão arterial se configura como um das principais etiologias de lesão natural ao coração, uma vez que esta é responsável pela ativação do SNS já citado[2,19]. Estabelece dano tecidual por ativar cronicamente meios compensatórios, conhecido como sistema neuro-hormonal, afim de aumentar o débito cardíaco e modular a liberação de hormônios com a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona[19]. Essa ativação é diretamente proporcional ao grau de disfunção do miocárdio[20].

Sendo assim, e reconhecendo a importância dos efeitos do sistema nervoso simpático na disfunção ventricular, torna-se necessário o uso de betabloqueadores no tratamento da IC e da própria hipertensão[10].

Com o intuito de gerar redução na ativação do sistema nervoso simpático e com melhora da contratilidade do miocárdio, em 1970 foi documentada uma das primeiras evidências do uso dos betabloqueadores para o tratamento da HAS e da IC crônica[10]. Em 2000, dá-se o início a uma nova etapa do tratamento da insuficiência cardíaca crônica, a partir da introdução do uso dos betabloqueadores[5].

Os betabloqueadores são medicações responsáveis por realizar o antagonismo da atividade simpática, através do bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos e inibição de toda a cascata de ativação do SNS. Assim, protegem o coração contra as consequências do estímulo crônico adrenérgico, como o aumento do consumo de energia, o processo de fibrose e morte celular, o que garante a eficácia contra o remodelamento cardíaco. Variam de acordo com a seletividade dos receptores, à lipossolubilidade e as ações vasodilatadoras que estes possuem. Desta forma inibem as respostas cronotrópicas, inotrópicas e vasoconstritoras à ação da noraepinefrina e epinefrina aos receptores beta-adrenérgicos β1 e β2, além de diminuir a quantidade de catecolaminas nas sinapses nervosas[10,21].

De acordo com sua seletividade, está dividido em 2 categorias, podendo explicar seu mecanismo de ação: A) Não Seletivos e B) Cardiosseletivos[10,21].

Os não seletivos, ou de 1ª geração, possuem a capacidade de bloquear tanto os receptores β1 no miocárdio quanto os β2 na musculatura lisa. Ao se ligar no β1, haverá bloqueio do estímulo da epinefrina no receptor, com diminuição da atividade simpática. Há queda da liberação de renina e consequente angiotensina II, com bloqueio do eixo neuro-hormonal e efeito anti-hipertensivo e anti-remodelamento. Este último também pode ser explicado pela inibição da vasoconstrição das coronárias[5,21].

Ao melhorar o aporte de oxigênio ao miocárdio, reduz a apoptose celular e a

síntese de matriz extracelular com efeito anti-fibrótico, que previne a desconfiguração da estrutura dos miócitos além de regular o metabolismo do cálcio. Com isso, mais cálcio é destinado à contração do coração, o que melhora os padrões da disfunção e do remodelamento cardíaco[1].

Em contrapartida, por não possuírem especificidade do receptor, ao bloquear concomitantemente o β1 e β2 induzem a inibição do relaxamento da musculatura lisa. No pulmão, isto é deflagrado pelo surgimento do broncoespasmo devido à inibição do relaxamento da musculatura lisa pulmonar, por isso são contraindicados em indivíduos com história clínica de DPOC e asma. Além disso, por diminuir o estímulo simpático, pacientes com bradicardia ou defeito na condução atrioventricular também são contraindicados ao uso deste medicamento. Um exemplo dessa classe medicamentosa é o Propranolol[16,21,22].

Já os cardiosseletivos, ou de segunda geração, são responsáveis apenas pelo bloqueio dos receptores β1 adrenérgicos, com mesma ação dos não-seletivos sem os efeitos de bloqueios periféricos indesejáveis e ainda redução dos efeitos adversos. Uma vez que não se ligam ao receptor β2, não há inibição da vasodilatação e do relaxamento da musculatura lisa pulmonar, o que evita o broncoespasmo e possibilita o uso desta geração dos betabloqueadores para pacientes com DPOC e asma[16,21,22].

Os betabloqueadores de primeira e segunda geração podem gerar tanto os efeitos adversos já citados acima quanto a intolerância a glicose e o aparecimento de hipertrigliricidemia, principalmente quando associados ao uso de um diurético. Esses efeitos se dão a partir do bloqueio beta-adrenérgico, pois estes receptores são responsáveis pela ativação da lipase sensível a hormônio nas células adiposas. Com isso há aumento da glicogenólise, liberação de ácidos graxos (AGL) e redução na capitação de glicose pelas células. Em decorrência do aumento dos AGL, é percebida a presença de espécies reativas de oxigênio (ROS), estas alteram o metabolismo dos triglicerídeos com formação de um meio hipertrigliricêmico. Juntam a esses fatores a contraindicação dos medicamentos de primeira e segunda geração para pacientes com Diabetes Mellitus, hipercolesterolemia, DPOC, asma e bloqueios atrioventriculares citados acima[10,16].

A terceira geração dos betabloqueadores, os vasodilatadores, apresenta um efeito benéfico maior quando comparado aos outros, por atuar em cima da contratilidade miocárdica assim como na pré e na pós-carga e por possuir menores efeitos adversos.

Conhecidos como os novos beta-bloqueadores, costumam ser melhor tolerados graças a sua ligação em alfa-1, beta-1 e pela liberação de citocinas vasodilatadoras. Com efeito de redução da pós-carga e das pressões de enchimento ventricular, possuem um impacto neutro ou melhoram a resposta ao metabolismo da glicose e lipídico, decorrente da maior captação de glicose periférica pelos tecidos[10,16]. Um dos exemplos dessa classe é o Carvedilol, mais efetivo em reduzir a apoptose celular e os efeitos antioxidantes, com melhora no resultado funcional do paciente[10].

No geral os betabloqueadores possuem a capacidade de melhorar a fração de ejeção, além de reafirmarem o efeito cardioprotetor com a produção de menores efeitos colaterais e reduzir os níveis de peptídeo natriurético atrial, que quando em elevadas quantidades estão associados a maiores taxas de remodelamento cardíaco[16,21,22]. Ademais, a retirada dos BB está associada à um aumento nas taxas de mortalidade em curto prazo ou reinternação por descompensação do quadro clínico, o que favorece o uso continuado em pacientes sem contraindicações[21,22].

CONCLUSÃO

Após exposição detalhada do tema podemos concluir que a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca são as principais patologias etiológicas do processo de remodelamento cardíaco. Tais doenças podem gerar diversas complicações, como o RC, responsável por grande parte do elevado índice de morbimortalidade dessas enfermidades.

O remodelamento cardíaco ocorre em resposta à elevadas pressões do organismo, na tentativa de manter o débito cardíaco adequado e com isso, a perfusão satisfatória do corpo. Em um cenário de estimulação crônica simpática, este mecanismo compensatório se torna prejudicial, pois desencadeia alterações metabólicas e funcionais, com a desorganização da estrutura e função cardíaca.

Apesar de ser um desfecho prejudicial ao paciente, o remodelamento cardíaco pode ser prevenido e ter sua progressão evitada, com redução nas taxas de mortalidade e reinternação e aumento da expectativa de vida. Tais características são mediadas por meio do uso dos betabloqueadores.

A partir utilização dessa classe medicamentosa, houve uma melhora na resposta ao combate no surgimento do RC. Isto se deve a diminuição da ativação do sistema simpático-adrenérgico e da liberação de substâncias como a noradrenalina, angiotensina II e aldosterona, culminando em queda da lesão nos miócitos, promovendo melhora na

hemodinâmica, no metabolismo e no eixo neuro-hormonal. Além disso, por atuar no ciclo cardíaco, melhora a força de contração do miocárdio e assim a clínica e disfunção do paciente.

A descoberta e a utilização dos betabloqueadores de primeira, segunda e terceira geração de modo a realizar efeitos cronotrópicos e inotrópicos na musculatura cardíaca demonstrou meios favoráveis para o tratamento e preservação do remodelamento cardíaco, tornando evidente o impacto positivo na sobrevida dos pacientes.

Portanto, fica elucidada a relevância da abordagem desse tema entre os profissionais da saúde, visto que o RC é prejudicial ao organismo e felizmente pode ser prevenido por meio do uso de drogas eficazes e de fácil acesso da população.

REFERÊNCIAS

1. Mazeto IFS, Okoshi K., Silveira CFSMP, Sant'Ana PG, Silva VL da, Mota GAF et al. Comportamento da Homeostase do Cálcio e Função Cardíaca na Remodelação Ventricular Esquerda por Sobrecarga de Pressão. Braz J Med Biol Res. 2021; 54 (4): e10138. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-879X2021000400601&script=sci_arttext

2. Kohlmann Jr O, Gus M, Ribeiro AB, Vianna D, Coelho EB, Barbosa E, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI. Tratamento Medicamentoso. J Bras Nefrol 32; Supl1 (2010): S29-S43. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002010000500008&lng=en

3. Reis Filho JRAR, Cardoso JN, Cardoso CMR, Pereira BAC, et AL. Reversão da Remodelação Cardíaca: um Marcador de Melhor Prognóstico na Insuficiência Cardíaca. Arq. Bras. Cardiol. 2015; 104(6): 502-506. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2015000600010&lng=en

4. Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT, et al. A 10-Year Trend Analysis of Heart Failure in the Less Developed Brazil. Arq. Bras. Cardiol. Feb 2020; 114(2): 222-231. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000200222&lng=en

5. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3): 436-539. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001500436

6. 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. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009002000001&lng=en
7. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LEP, Pereira SB, Berwanger O, et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. Arq Bras Cardiol. 2015; 104(6): 433-442. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2015000600002&lng=en
8. Silva PM, Aguiar C. Sacubitril/valsartan: Um Importante Avanço no Puzzle Terapêutico da Insuficiência Cardíaca. Rev Port Cardiol. 2017; 36(9): 655-668. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844335/
9. Nogueira PR, Rassi S, Corrêa KS. Perfil Epidemiológico, Clínico e Terapêutico da Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário. Arq Bras Cardiol 2010; 95(3): 392-398. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001300016&lng=en
10. Bartolotto LA, Colombo FMC, et al. Betabloqueadores Adrenérgicos. Rev Bras Hipertens. 2009; 16(4):215-220. Disponível em: http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-4/06-betabloqueadores.pdf
11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Beta Adrenergic Blocking Agents. 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643457/
12. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for Hypertension. Cochrane Database Syst Rev. Jan 2017; 1(1):CD002003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107561/
13. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. Jun 2017;69(24):2885-2896. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467883/
14. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Remodelação Cardíaca: Conceitos, Impacto Clínico, Mecanismos Fisiopatológicos e Tratamento Farmacológico. Arq. Bras. Cardiol. 2016; 106(1): 62-69. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000100062&lng=en.
15. LONG, Dan L. et al. Medicina Interna de Harrison. 18ª ed. Porto Alegre, RS: AMGH Ed., 2013. 2v.
16. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
17. Mendes OC, Campos DHS, Damatto RL, Sugizaki MM, Padovani CR, Okoshi K, et al. Remodelamento Cardíaco: Análise Seriada e Índices de Detecção Precoce de Disfunção Ventricular. Arq Bras Cardiol. 2010; 94(1):62-70. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000100011&lng=en
18. Almeida RCM, Lagoeiro JAJ, Garcia RML, Leite AR, Correia DMS, Mesquita ET, et al.

Padrões de Remodelamento Ventricular Esquerdo na Atenção Primária à Saúde. Arq. Bras. Cardiol. 2020; 114(1): 59-65. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000100059&lng=en

19. Longo MAT, Martelli A, Zimmermann A. Hipertensão Arterial Sistêmica: Aspectos Clínicos e Análise Farmacológica no Tratamento dos Pacientes de um Setor de Psicogeriatria do Instituto Bairral de Psiquiatria, no Município de Itapira, SP. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2011; 14(2): 271-284. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232011000200008&lng=en
20. Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and Inhibitors of the Renin-Angiotensin Aldosterone System for Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 6 (6): CD012721. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952095/
21. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. Jan 2013;346:f55. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23325883/
22. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2015; 3 (8): 647-53. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26251094/

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

INFORMAÇÃO SOBRE SAÚDE SEXUAL DOS JOVENS VISTA NAS MÍDIAS SOCIAIS

YOUTH SEXUAL HEALTH INFORMATION VIEWED ON SOCIAL MEDIA

Dâmaris Cabral[90]; Denise L. M. Monteiro[91]

Descritores: Saúde; Adolescente; Educação; Internet.

Keywords: Health; Adolescent; Education; Internet.

RESUMO

Introdução: Devido à alta aceitação das mídias sociais (redes sociais, SMS e páginas da web) pelos adolescentes, a comunicação sofreu grande impulso, com a criação de ferramentas que podem auxiliar na orientação. **Objetivos:** Avaliar a contribuição das mídias sociais no conhecimento sobre saúde sexual (SX) e reprodutiva para os adolescentes; mostrar a agressão eletrônica (cyberbulling) Métodos: Revisão sistematizada a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), LILACS e SciELO, usando como estratégia de busca:(("Health"[Mesh]) AND "Adolescent"[Mesh]) AND "Education"[Mesh]) AND "Internet"[Mesh], nos 5 últimos anos. Essa revisão incluiu 96 artigos, dos quais apenas 14 artigos se encaixavam nos critérios de inclusão, outros 2 foram utilizados para enriquecer a introdução e discussão. **Resultados:** Os resultaram mostraram que o facebook contribuiu para o aprendizado em SX e reprodutiva, de maneira interativa, lúdica e prática, amenizando a vergonha dos adolescentes para dialogar sobre a temática, e os aproximou do serviço de saúde, fortalecimento o vínculo com os profissionais de saúde. O aumento sustentado do uso dessas redes socias facilita o desenvolvimento dos adolescentes, porém traz o risco do cyberbulling. As escolas são altamente recomendadas a cooperar com os pais para promover a segurança cibernética. **Conclusões:** A maior parte da literatura digital é utilizada para saber informações sobre os adolescentes e não para informá-los sobre SX e reprodutiva. Embora a mídia digital seja reconhecida como uma nova e importante ferramenta de comunicação em SX, há poucas evidências publicadas sobre a sua eficácia.

[90] Interna do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

[91] Professora Orientadora de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

ABSTRACT

Introduction: Due to the high acceptance of social media (social networks, SMS and web pages) by adolescents, communication has undergone a great boost, with the creation of tools that can assist in orientation. **Objectives:** To evaluate the contribution of social media to knowledge about sexual (SX) and reproductive health for adolescents; show electronic aggression (cyberbulling) Methods: Systematized review based on research in electronic databases: Medline (PubMed), LILACS and SciELO, using as search strategy: ((("Health" [Mesh]) AND "Adolescent" [Mesh]) AND "Education" [Mesh]) AND "Internet" [Mesh], for the past 5 years. This review included 96 articles, of which only 14 articles met the inclusion criteria, another 2 were used to enrich the introduction and discussion. **Results:** The results showed that facebook contributed to learning in SX and reproduction, in an interactive, playful and practical way, easing the shame of adolescents to talk about the theme, and brought them closer to the health service, strengthening the bond with professionals of health. The sustained increase in the use of these social networks facilitates the development of adolescents, but carries the risk of cyberbulling. Schools are highly recommended to cooperate with parents to promote cybersecurity. **Conclusions:** Most of the digital literature is used to learn information about adolescents and not to inform them about SX and reproductive. Although digital media is recognized as an important new communication tool in SX, there is little evidence published on its effectiveness.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas houve alta aceitação das mídias sociais (Facebook, Twitter, Instagram, SMS e páginas da web) pelos adolescentes e a comunicação sofreu grande impulso, com a criação de ferramentas que podem auxiliar na orientação de diversos assuntos[1]. Devido à alta aceitação e uso da mídia digital entre os jovens, os avanços na mídia digital oferecem novas oportunidades em potencial na entrega de intervenções de saúde a esse público para reduzir o risco de infecções sexualmente transmissíveis (IST)[2].

Adolescentes entre 10 e 19 anos equivalem a 35% dos 298 milhões de usuários de Internet da China, enquanto nos EUA, 97% dos americanos com idade entre 18-29 anos usam a Internet diariamente[3]. No Brasil, a pesquisa “TIC Domiciles” [Informação e Comunicação, Tecnologia no Domicílio], de 2013, relatou que 75% dos adolescentes entre 10 e 15 anos e 77% dos jovens entre 16 e 24 anos e que, além disso, quanto maior

a situação financeira familiar, maior será o acesso à rede[4]. Esses canais virtuais tornaram-se poderosos por conseguirem alcançar milhares de pessoas em todo o mundo, com alto potencial para promover a saúde, incluindo para assuntos potencialmente sensíveis e estigmatizastes, como aqueles relacionados à saúde sexual[4,5].

A exposição à mídia sexual pode influenciar as atitudes e comportamentos sexuais dos adolescentes, visto que a adolescência é uma fase da vida onde há exposição a diversas situações de vulnerabilidades relacionadas ao início da atividade sexual. As análises de conteúdo têm mostrado frequentemente que é comum para mídia de entretenimento popular conter conteúdo sexual, incluindo programas de televisão, filmes, letras de música, videoclipes e videogames [3,4].

Promover estratégias que possibilitem conhecimento sobre saúde sexual e reprodutiva para adolescentes é fundamental para a sexualidade saudável, a fim de superar as dificuldades e empecilhos com a família e escola no enfrentamento das questões relacionadas à sexualidade[4]. Consequentemente, as discussões sobre esse conteúdo muitas vezes são superficiais, daí a importância da atuação dos profissionais de saúde na educação sexual do adolescente para o fortalecimento da relação família e escolar[6].

As IST têm sido alvo de discussão tanto entre cientistas quanto na mídia de massa, principalmente por sua associação com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Muitos adolescentes estão se envolvendo em comportamentos sexuais que os colocam em risco de resultados negativos para a saúde, incluindo contrair IST e gravidez não planejada[7,1,4]. Tradicionalmente, as mídias sociais têm sido usadas por adolescentes para aumentar a conectividade social, ampliar as relações sociais e para entretenimento[1]. No entanto, a mídia social é uma forma potencialmente barata de conversar sobre saúde sexual, transmitir informações e encarar estigmas. Além disso, as informações nas redes sociais podem ser adaptadas às prioridades dos usuários pretendidos, devido à sua versatilidade[1,8].

A ponto de prevenir IST, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda educar as pessoas sobre saúde sexual. Com mais de 2 bilhões de usuários ativos em todo o mundo, as mídias sociais online simbolizam potencialmente canais poderosos para a promoção da saúde, incluindo a saúde sexual[5].

As interações digitais podem ser muito benéficas, mas também podem constituir

espaços de práticas de discriminação e violência. O *cyberbullying* ou agressão eletrônica já foi apontada como uma séria ameaça à saúde pública e gerou advertências ao público em geral dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)3,9. Formas comuns de *cyberbullying* envolvem telefones celulares (*bullying* por ligações, mensagens de texto, imagens / clipes de vídeo) ou usando a internet (*bullying* por e-mails, salas de bate-papo, mensagens instantâneas e sites, incluindo blogs)[9].

OBJETIVOS

Primário: Essa revisão tem como objetivo descrever o conhecimento atual sobre o uso de mídias sociais online para educação e promoção da saúde sexual entre os jovens.

Secundários:

1. Avaliar a influência das mídias na saúde sexual e prevenção de IST
2. Conhecer o papel da informação no comportamento sexual dos adolescentes
3. Mostrar que a agressão eletrônica (*cyberbulling*) podeconstituir espaços de práticas de discriminação e violência.

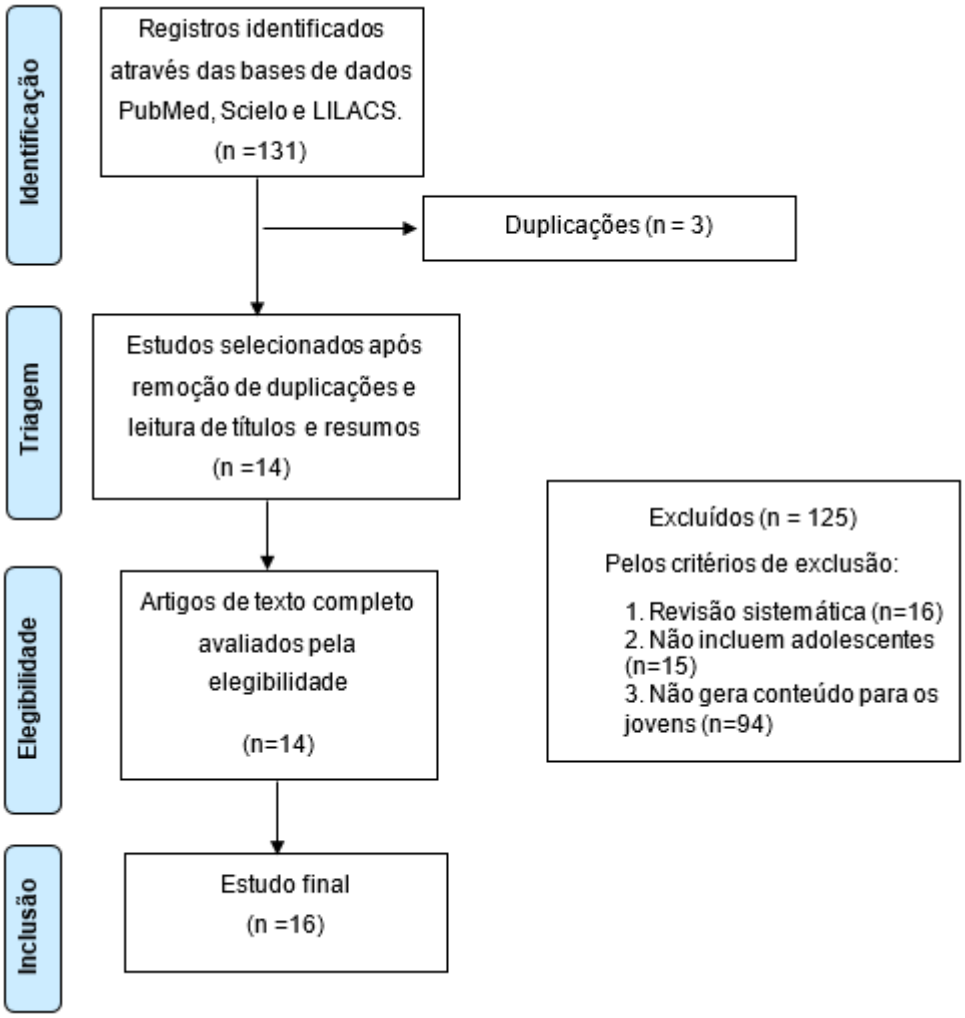
MÉTODO

Para realizar esta revisão sistematizada foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), LILACS e SciELO, sendo usada a seguinte estratégia de busca:(("Health"[Mesh]) AND "Adolescent"[Mesh]) AND "Education"[Mesh]) AND "Internet"[Mesh]. A pesquisa foi finalizada em setembro de 2020 e incluiu artigos publicados a partir de 2015. Foram incluídos artigos que abordassem informações sobre saúde e comportamento sexual para adolescentes. Foram excluídos artigos que usaram esses adolescentes para colher informações e fazer pesquisas.

No Pubmed foram encontrados 96 artigos e nas outras bases de dados mais 35 artigos, totalizando 131 artigos. Após remoção de três duplicações e a leitura de títulos e resumos, restaram 32 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, excluindo mais 18 artigos de acordo com os critérios informados. A pesquisa finalizou com 14 fontes bibliográficas, conforme mostrado no fluxograma (Figura 1). Além disso, utilizou-se 02 artigos de revisão para enriquecer a introdução e a discussão.

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

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9



Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 14 estudos foram incluídos na análise dos resultados desta revisão sistematizada. A descrição do desenho, amostra, objetivo e resultados de cada estudo estão detalhados na tabela 1.Tabela 1. Descrição do desenho de estudo, amostra, objetivo e resultados dos estudos

Autor / ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultados
Reynolds C, *et al.* (2019) EUA	Qualitativo	204 adolescentes	Determinar o conhecimento básico sobre SX e a aceitação de um programa de redução de risco de SX de base tecnológica entre adolescentes equatorianos.	Quase todos os participantes (96,6%) expressaram interesse em um programa de educação em SX usando tecnologia e mídia social. A maioria dos participantes indicou consultar os pais (58,3%) sobre questões de SX. Apenas alguns participantes tinham acesso ao médico fora das consultas (3,9%), e a maioria desejava mais informações sobre SX (87,3%).
Scull M, *et al*. (2019) EUA	Ensaio clinico randomizado	355 pais e filhos	Melhorar a saúde sexual do adolescente, proporcionando aos pais as habilidades para ter uma comunicação de alta qualidade com seus filhos sobre sexo e relacionamentos, bem como mediar o uso da mídia.O estudo foi baseado no programa Media Aware Parent.	A intervenção melhorou a qualidade da comunicação entre pais e adolescentes. Jovens mais propensos a compreender que seus pais não queriam que eles fizessem sexo tão cedo. Relataram mais conexão e atitudes mais positivas sobre a comunicação da SX e contracepção/proteção/mais autoeficácia para usar contracepção/proteção, caso decidam ter atividade sexual. Resultou em maior conscientização dos jovens sobre as regras da mídia familiar.
Wadham E *et al.* (2019) Australia	Revisão sistematica	25 artigos	Avaliar a eficácia das intervenções em SX realizadas por meio de novas mídias digitais para jovens (de 13 a 24 anos).	11/25 artigos revisados focou especificamente a prevenção do HIV. Desses, 7/25 encontraram um efeito estatisticamente significativo da intervenção nos níveis de conhecimento sobre a prevenção do HIV e outras IST, bem como no conhecimento geral de SX, mas apenas um quinto das intervenções que avaliam a intenção de usar preservativo relataram efeitos significativos. Embora a nova mídia tenha a capacidade de expandir a eficiência e a cobertura, a

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

				tecnologia em si não garante sucesso. É essencial que as intervenções usando novas mídias digitais tenham conteúdo de alta qualidade.
O'Reilly M et al. (2019) Inglaterra	Qualitativo	54 adolescentes	Explorar as percepções de que as mídias sociais podem ser utilizadas para fins de promoção da saúde mental entre adolescentes de 11 a 18 anos.	Apesar dos desafios do uso da mídia social e dos riscos, a mídia social oferece uma forma útil de educar e alcançar adolescentes para promoção a SX e o bem-estar mental.
Aragão J, *et al*. (2018) Brasil	Qualitativo	96 adolescentes	Compreender as percepções de adolescentes escolares acerca do uso da mídia social Facebook na aprendizagem em saúde sexual e reprodutiva, na Estratégia Saúde da Família.	O Facebook contribuiu para o aprendizado em SX e reprodutiva, de maneira interativa, lúdica e prática, amenizando a vergonha de alguns adolescentes para dialogar sobre a temática, e aproximou os adolescentes do serviço de saúde, mediante o fortalecimento do vínculo com os PS.
Jones et al. (2018) EUA	Qualitativo	63 adolescentes	Explorar e analisar a avaliação dos participantes de uma intervenção de SX online publicada no Facebook, além de identificar maneiras eficazes de apresentar conteúdo de SX a adolescentes.	Preocupações significativas com o estigma sobre ter conversa de SX com os pais e colegas. Os participantes acham que o site do Facebook não fornecia informações suficientes sobre SX, mas mesmo assim acham o site mais atraente visualmente do que outros sites frequentados. Foi sugerido o desenvolvimento de um site independente em educação em saúde sexual.
Gabarron *et al*.(2016) Noruega	Revisão sistemática	51 publicações	Revisar a literatura científica sobre o uso das mídias sociais online para promoção da saúde sexual.	Em 29 publicações (56,9%), o tema principal da promoção da SX foi "geral" ou para aumentar a testagem de IST. Trinta publicações (58,8%) foram voltadas para jovens. Quatorze publicações que usaram as mídias sociais como canais exclusivos para intervenções de promoção da SX relataram efeito no comportamento (27%), e 2 desses estudos encontraram redução no número de casos de clamídia e gonorreia ligados à intervenção nas redes sociais. O Facebook estava envolvido em 86,3% (44) das publicações.
Fontenot *et al.* (2016) EUA	Estudo transversal	214	Descrever a disponibilidade de informações sobre o HPV e a vacina contra o HPV acessíveis a estudantes	Faculdades com páginas da web que fornecem informações sobre saúde sexual e/ou vacinação geral têm maiores chances de fornecer informações sobre HPV e vacinação contra HPV.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

			universitários via sites oficiais de faculdades e universidades.	
Tannebaum *et al*.(2018) EUA	Estudo transversal	144	Examinar as percepções e práticas da comunicação sexual pela tecnologia de estudantes universitários juntamente com suas crenças sobre a eficácia da comunicação sexual face a face.	Os alunos que se comunicaram com parceiros românticos por meio da tecnologia relataram que provavelmente o farão novamente no futuro, perceberam sua eficácia e sentiram estar mais confiantes em sua capacidade de iniciar a comunicação sexual com parceiros românticos via comunicação face a face.
Ibegbulam, IJ, et al. (2018) Nigéria	Qualitativo	120 estudantes	Foi investigar o uso da Internet para obter informações sobre saúde reprodutiva entre estudantes adolescentes do sexo feminino em escolas secundárias em Enugu, Nigéria.	Estudantes adolescentes usam a Internet para atender às suas necessidades de informação sobre saúde reprodutiva. O acesso à Internet deve ser melhorado para este grupo.
Chen Q, *et al.* (2018) Hong Kong	Intervenção	18.341 estudantes	Teve o objetivo investigar as associações entre o cyberbullying e a vitimização familiar entre adolescentes e examinar os correlatos de saúde do cyberbullying e da polivitimização familiar	As possíveis explicações para as relações encontradas neste estudo são discutidas e as implicações para pesquisas e serviços futuros são fornecidas. Sugere-se a triagem proativa para polivitimização familiar e *cyberbullying*. As escolas são altamente recomendadas a cooperar com os pais para promover a segurança cibernética.
Wang *et al*. (2016) EUA	Intervenção	202 adolescente s	Incorporar mensagens educacionais em narrativas de entretenimento em plataformas digitais para promover a SX e reprodutiva.	O East Los High (Programa de educação e entretenimento transmídia voltado para jovens latinos-americanos) teve amplo alcance de público, forte envolvimento do espectador e impacto cognitivo, emocional e social positivo na comunicação e educação em SX e reprodutiva.
Olumide AO *et al*. (2016) Nigéria	Qualitativo	132 informantes-chave e adolescente s 15 a 19 anos	Avaliar a influências da mídia (como televisão, telefones celulares, computadores, Internet, bem como romances online e impressos) na saúde sexual de adolescentes em comunidades vulneráveis de Ibadan (Nigéria).	A mídia teve forte influência na saúde sexual e reprodutiva dos adolescentes, especialmente no que diz respeito a namoro, relacionamentos e práticas sexuais. No entanto, também os expôs à pornografia e fraudes na Internet.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Dowshen, et al. (2015) EUA	Intervenção	1.500 jovens	Campanha dirigida por jovens, baseada em mídia social, com o objetivo de melhorar o conhecimento e aumentar o teste de IST/HIV entre jovens de 13 a 17 anos.	Resultados da pesquisa mostraram que 46% dos jovens nunca haviam feito o teste, mas 70% pretendiam fazer o teste nos próximos 6 meses. Os participantes acreditavam que muitos jovens não obtêm testes porque temem que seus pais descubram ou precisem de permissão. Ao aprenderem que não é esse o caso, os jovens sentem que esses fatos podem ser uma mensagem importante e o foco da campanha.

SX: saúde sexual; PS: profissionais de saúde; IST: infecções sexualmente transmissíveis.

De acordo com os resultados dos estudos selecionados, foi possível identificar que os resultados principais se referem à avaliação da saúde sexual e prevenção das IST, ao papel da informação no comportamento sexual e ao cyberbulling[3].

A falta de programas de saúde sexual está ligada à transmissão de IST [5,7]. No Equador, Reynolds *et al.* analisaram que os jovens estão notadamente em risco, já que mais da metade das DST recentemente diagnosticadas na América Latina estão entre adolescentes, e o estigma social pode atrasar no diagnóstico e o tratamento. Apesar do maior acesso ao uso de anticoncepcionais no Equador nas últimas duas décadas, as taxas de gravidez na adolescência e transmissão de DST não diminuíram notadamente e, em alguns anos, realmente aumentaram [3,7].

No Brasil, Aragão *et al.* estudaram percepções de 96 adolescentes que reconheceram o quanto adquiriram conhecimentos e experiências sobre saúde sexual. Os jovens também reconhecem a facilidade do acesso sobre informações e comportamento sexual, já que as mídias sociais são vastamente conhecidas e usadas entre eles para atender as suas necessidades de informação sobre saúde reprodutiva[4,10].

Ibegbulam *et al.* estudaram 120 adolescentes que usavam a internet para buscar informação sobre comportamento sexual. Observaram que 59% pesquisavam sobre higiene sexual, 68,6 % sobre abstinência de sexo antes do casamento e 67,6% sobre como evitar abuso sexual[10].

Foi considerada também a necessidade de abordagens inovadoras de promoção à saúde que tenha amplo envolvimento do espectador e impacto emocional e cognitivo positivo em educação sexual e reprodutiva[11]. A internet foi de longe a estratégia mais usada para acessar esse tipo de informação, apesar de também expor esses jovens a pornografias e fraudes na internet. Os estudos apontaram preocupações e estigmas significativos sobre ter conversas sobre saúde sexual com pais e outros colegas jovens[8,12].

Evidencias mostram que o aumento sustentado do uso dessas redes sociais facilita o desenvolvimento dos adolescentes, porém traz o risco do *cyberbulling*, o qual é muito comum no meio virtual (com taxa de variação de 10 a 53% globalmente)[13].

Dowshen *et al*. relatam ter aprendido lições significativas com os jovens durante o processo de campanha que abordou 13 eventos comunitários e 6.000 curtidas na página do evento no Facebook. Concluíram que muitos jovens temem fazer testes de IST por receio que seus pais descubram ou que o mesmo precise de permissão para ser

realizado. Ao perceberem que isso não procede, os jovens sentem a necessidade de passar essa mensagem e poder ser o foco da campanha[12].

Esses autores atentaram para pontos muitos relevantes com relação aos jovens durante seu processo de pesquisa, como por exemplo, esclarecer e frisar que o consentimento dos pais não é necessário para os testes de IST e à privacidade e sigilo devem ser respeitadas. Acredita-se que muitos jovens decidam não fazer os testes porque temem que seus pais descubram ou que seja necessária a permissão. Em síntese, ao ficarem sabendo que esse não é esse o caso, os jovens sentem que devem encorajar outros jovens e que pode ser uma mensagem importante. Em síntese, ressaltaram que a campanha deve contar com a contribuição, rosto, voz e conteúdo dos jovens, incluindo fotos e vídeos[14].

DISCUSSÃO

O uso da Internet vem crescendo cada vez mais para fins de uso nos serviços de saúde, pois em todo o mundo atualmente se oferecem serviços baseados na Internet[3,5]. O desenvolvimento das mídias sociais online como Facebook, Twitter e Instagram é mais recente, mas essas mídias têm se tornado muito populares, oferecendo forte potencial de uso relacionado à saúde e também no campo da saúde sexual[1,3].

Isso pode ser explicado pelo fato da maioria dos pais desejarem que seus filhos adolescentes atrasem o início da vida sexual [2,3]. A falta de informação sexual acaba sendo uma barreira para o acesso da saúde entre os adolescentes, o que está diretamente relacionada à transmissão de IST [2,7].

Pessoas com IST podem apresentar sintomas agudos ou crônicos, as mulheres em especial, tem fator de risco aumentado para doença inflamatória pélvica, câncer cervical, infertilidade, gravidez ectópica e transmissão de IST aos filhos durante o parto. Para prevenir as IST e reduzir os efeitos entre as pessoas infectadas e diminuir o enorme percentual que as IST representam para os países desenvolvidos e em desenvolvimento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a Estratégia Global de Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, onde se enfatiza a necessidade de educação sobre saúde sexual[5].

Tal problemática também está associada às taxas de gravidez na adolescência[2,5]. No estudo de Reynolds *et al.* 85% dos participantes relataram ter recebido educação em saúde sexual, sendo que as mulheres mais comuns do que os homens. As mulheres tinham mais desejo de receber mais informações do que os

homens[7].

Os adolescentes ressaltam a praticidade de encontrar informações sobre saúde sexual na internet. O Facebook apresenta mais comodidade e facilidade ao acesso à informação, além disso, eles se sentem mais à vontade já que podem fazer perguntas a hora que desejarem[4,8]. Além disso, é importante ter esse acesso fácil ao conteúdo sobre saúde sexual, pois assim são e desenvolver atitudes e habilidades positivas relacionadas à comunicação em saúde sexual e ao uso de proteção/contracepção durante a atividade sexual, mesmo que não sejam sexualmente ativos[2,5,7].

Outro ponto a se destacar foi o fato que a maioria das páginas da internet forneceram informações sobre vacinas contra influenza e meningite, e menor número de páginas forneceram informações sobre a vacina do HPV[6]. Não está claro o motivo dessa discrepância existir, as possíveis explicações seriam o estigma persistente associado à transmissão sexual do vírus e o fato da disseminação da gripe e da meningite ser feita via gotículas respiratórias[2,6].

Sabe-se que as informações que se encontram nas mídias sociais não trazem apenas benefícios aos jovens[12]. O *cyberbulling* existe e precisa ser discutido, Chen *et al.* identificaram que o aumento crescente das redes sociais beneficia o desenvolvimento dos jovens, porém traz riscos de cyberbulling[13].

O termo *cyberbullying* foi usado pela primeira vez em 1999 e é usado amplamente, tanto em linguagem coloquial quanto formal. Não há um consenso sobre a sua definição, embora diferentes versões geralmente incluem o uso de tecnologia digital infligir danos repetidamente, ou a chamada agressão virtual[9,13]. Tem características próprias de identificação, que incluem: o possível anonimato do agressor, o maior potencial de público para o abuso praticado, a dificuldade de se desconectar do ambiente virtual e a ausência do contato direto face a face que está presente em muitos tipos de *bullying* tradicional[13].

As pesquisas revelam que indivíduos que são vítimas de *cyberbullying* também são vítimas de *bullying* tradicional, mas em relatos tradicionais de *bullying*, os comportamentos agressivos geralmente ocorrem durante o horário escolar e cessam quando as vítimas voltam para casa. O *cyberbullying*, por outro lado, é muito mais difundido na vida daqueles que são vítimas, porque eles podem ser alcançados a qualquer hora do dia, portanto, a persistência dos comportamentos de *bullying* pode resultar em resultados negativos ainda mais fortes do que o *bullying* tradicional [9,13].

Além disso, o *cyberbullying* apresenta os mesmos fatores de risco do *bullying* tradicional, e outros que devem ser destacados, como o pouco controle exercido sobre as informações pessoais, que pode resultar no compartilhamento de senhas, comunicação com estranhos, exibindo abertamente informações muito pessoais (endereços e números de telefone)[9,13]. O estudo feito por Ferrara *et al.* identificou que as meninas eram mais propensas a não relatar a vitimização sofrida na internet em relação aos meninos [9].

Um estudo feito na Itália feito em 2015 com usuários de celulares e/ou da Internet com idades entre 11 e 17 anos, 5,9% relatam ter sofrido bullying via SMS, e-mail, chat ou redes sociais e 235 casos de *cyberbullying* foram relatados em 2016 segundo estatísticas policias[9]. A Lei nº71/17, a chamada "lei anti-*cyberbullying*", oficialmente entrou em vigor depois de ser aprovada pelo Parlamento italiano, com o objetivo de combater o *bullying* online de crianças após vários casos de grande visibilidade em que as vítimas se suicidaram.

Uma decisão prática importante é aumentar a consciência entre os adultos; muitos responsáveis da atual geração não estão cientes do potencial prejudicial dos telefones celulares e da internet, na mesma medida que os jovens, apenas os benefícios. Os pais da sétima ou oitava série devem ser informados sobre a possibilidade de vitimização de seus filhos e sobre as maneiras pelas quais eles podem abrir e manter a comunicação para prevenir ou diminuir tais incidentes. O treinamento deve ser oferecido aos professores do ensino fundamental, conselheiros e administradores escolares para a detecção e remediação deste problema social[9,13,16].

Os pediatras devem ser treinados para desempenhar papel importante no cuidado e apoio ao bem-estar social e no desenvolvimento de crianças criadas em condições diversas e em novos tipos de problemas, além disso as diretrizes podem fornecer uma estrutura útil para todos os envolvidos na redução do *cyberbullying* e seus efeitos negativos e agora estão se tornando disponíveis em muitos países para ajudar pais, jovens e escolas a compreender o problema e a tomar medidas eficazes[9].

Tudo isso é um retrato do que atualmente vem acontecendo com os jovens, que estão cada vez mais expostos a mensagens sexuais não saudáveis na mídia. O uso da mídia é usado de forma constante entre os adolescentes e gastando mais de quatro horas por dia nas telas[5]. As análises de conteúdo têm mostrado consistentemente que é comum para mídia de entretenimento popular conter conteúdo sexual, mais de 80% dos

filmes e programas de televisão contém algum tipo de conteúdo sexual[3,4,16].

Este estudo apresenta algumas limitações como a ampla diversidade de métodos, populações e objetivos, impedindo qualquer comparação ou conclusão fácil. O pequeno número e a grande diversidade de desenhos de estudo comprometem a estratificação dos estudos para dar conta de amostras sexualmente ativas ou inativas, envolvidas em atividades formais ou informais ou vivendo em países de renda alta ou média a baixa, debilitando ainda mais a análise contextual.

CONCLUSÕES

Esta revisão destaca o amplo potencial da mídia digital para melhorar a promoção da saúde e a prestação de serviços em direção a uma melhor saúde sexual. Embora as novas mídias tenham a capacidade de ampliar a eficiência e a cobertura, a tecnologia em si não garante o sucesso e não são eficazes em reduzir as taxas de IST. Mudanças em relação à internet podem ocorrer a cada dia que passa e o status do *cyberbullying* pode ser consideravelmente diferente com o tempo.

Alguns estudos usaram a mídia social online para promoção da saúde sexual ou prevenção de IST - seja como uma única intervenção ou em combinação com outras intervenções. Por fim, são necessários mais estudos que discutam explicitamente seu referencial teórico, a fim de ampliar ainda mais a base de evidências da área.

REFERÊNCIAS

1. O'Reilly M, Dogra N, Hughes J, Reilly P, George R, Whiteman N. Potential of social media in promoting mental health in adolescents. Health Promot Int. 2019;34(5):981-91. doi: 10.1093/heapro/day056.

2. Wadham E, Green C, Debattista J, Somerset S, Sav A. New digital media interventions for sexual health promotion among young people: a systematic review. Sex Health. 2019; 16(2):101-23. doi: 10.1071/SH18127.

3. Scull TM, Malik CM, Keefe EM, Schoemann A. Evaluating the Short-term Impact of Media Aware Parent, a Web-based Program for Parents with the Goal of Adolescent Sexual Health Promotion. J Youth Adolesc. 2019;48(9):1686-706. doi: 10.1007/s10964-019-01077-0.

4. Aragão JMN, Gubert FDA, Torres RAM, Silva ASRD, Vieira NFC. The use of Facebook in health education: perceptions of adolescent students. Rev Bras Enferm. 2018; 71(2):265-71. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0604.

5. Gabarron E, Wynn R. Use of social media for sexual health promotion: a scoping review. Glob Health Action. 2016:32193. doi: 10.3402/gha.v9.32193.

6. Fontenot HB, Fantasia HC, Sutherland MA, Lee-St John T. HPV and HPV vaccine information among a national sample of college and university websites. J Am Assoc

Nurse Pract. 2016; 28(4):218-23. doi: 10.1002/2327-6924.12312.

7. Reynolds C, Sutherland MA, Palacios I. Exploring the Use of Technology for Sexual Health Risk-Reduction among Ecuadorean Adolescents. Ann Glob Health. 2019; 85(1):57. doi: 10.5334/aogh.35.

8. Jones K, Williams J, Sipsma H, Patil C. Adolescent and emerging adults' evaluation of a Facebook site providing sexual health education. Public Health Nurs. 2019; 36(1):11-17. doi: 10.1111/phn.12555. Epub 2018 Oct 1.

9. Ferrara P, Ianniello F, Villani A, Corsello G. Cyberbullying a modern form of bullying: let's talk about this health and social problem. Ital J Pediatr. 2018; 44(1):14. doi: 10.1186/s13052-018-0446-4.

10. Ibegbulam IJ, Akpom CC, Enem FN, Onyam DI. Use of the Internet as a source for reproductive health information seeking among adolescent girls in secondary schools in Enugu, Nigeria. Health Info Libr J. 2018; 35(4):298-308. doi: 10.1111/hir.12242.

11. Wang H, Singhal A. East Los High: Transmedia Edutainment to Promote the Sexual and Reproductive Health of Young Latina/o Americans. Am J Public Health. 2016; 106(6):1002-10. doi: 10.2105/AJPH.2016.303072.

12. Olumide AO, Ojengbede OA. The media as a critical determinant of the sexual and reproductive health of adolescents in Ibadan, Nigeria. Sex Reprod Healthc. 2016; 8:63-74. doi: 10.1016/j.srhc.2016.02.006.

13. Chen Q, Lo CKM, Zhu Y, Cheung A, Chan KL, Ip P. Family poly-victimization and cyberbullying among adolescents in a Chinese school sample. Child Abuse Negl. 2018; 77:180-87. doi: 10.1016/j.chiabu.2018.

14. Dowshen N, Lee S, Matty Lehman B, Castillo M, Mollen C. IknowUshould2: Feasibility of a Youth-Driven Social Media Campaign to Promote STI and HIV Testing Among Adolescents in Philadelphia. AIDS Behav. 2015; 19 Suppl 2(0 2):106-11. doi: 10.1007/s10461-014-0991-9.

15. Ferreira TRSC, Deslandes SF. Cyberbullying: concepts, dynamics, characters and health implications. Cien Saude Colet. 201; 23(10):3369-3379. doi: 10.1590/1413-812320182310. 13482018.

16. Tannebaum M. College students' use of technology to communicate with romantic partners about sexual health issues. J Am Coll Health. 2018; 66(5):393-400. doi: 10.1080/07448481.2018.1440585.

17. Itália. Lei nº 71/17, de 29 de maio de 2017. Lei anti-cyberbullying. Senato della Repubblica – VXII Legislatura 2013-2018. Disponível em: http://www.senato.it/leg/17/BGT/Schede/Ddliter/43814.htm.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

DIU: INFLUÊNCIAS SOCIOCULTURAIS EM SUA ESCOLHA

IUD: SOCIOCULTURAL INFLUENCE CHOOSING IT

Iara S. Ourofino[1]; Gustavo F. Gama[2]

Descritores: Dispositivo intrauterino; Contracepção; Efeitos Anticoncepcionais.
Keywords: Intrauterine device; contraception; contraceptive effects

RESUMO

Introdução: Os dispositivos intrauterinos (DIU) são dispositivos colocados na cavidade uterina com intuito de impedir a fecundação. O DIU é um método reversível de longa ação sendo um dos métodos reversíveis mais eficaz. Eles são cômodos com um bom perfil de segurança e altas taxas de continuidade e satisfação. Apesar de todas essas vantagens ele é pouco utilizado. A escolha de um contraceptivo é uma decisão sensível à preferência da paciente e à orientação oferecida pelo profissional. **Objetivo**: avaliar uma amostra de usuária de métodos contraceptivos e compreender os fatores envolvidos na escolha ou não do DIU. **Métodos**: Trata-se de um estudo transversal com mulheres maiores de 18 anos usuárias de métodos contraceptivos. Essa pesquisa foi realizada por meio virtual. **Resultados**: A presente pesquisa foi respondida por 1000 mulheres sendo 422 usuárias de DIU e 578 de outros métodos. No grupo das usuárias de DIU a maioria usou o de cobre, os efeitos colaterais mais comuns foram aumento do sangramento, irregularidade menstrual e dismenorreia. O grau de satisfação e a taxa de continuação foram altos. No grupo que não utilizou DIU definiu como motivos para não usar medo dos efeitos colaterais, medo de gravidez e dor na colocação. **Conclusões:** Diante dos dados obtidos concluímos que fatores como escolaridade, poder aquisitivo e acesso a informação são determinantes na escolha do método contraceptivo. Mulheres bem informadas conhecem as reais vantagens e desvantagens de todas as possibilidades e podem fazer escolhas mais acertadas para sua realidade independente de qual seja essa.

ABSTRACT

Introduction: Intrauterine devices (IUDs) are devices placed in the uterine cavity in order to prevent fertilization. The IUD is a long-acting reversible method and is one of the most

[1] Aluno da graduação de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. iaraourofino@hotmail.com
[2] Médico ginecologista e obstetra, professor do Centro Universitário Serra dos Órgãos.

effective reversible methods. They are comfortable with a good security profile and high rates of continuity and satisfaction. Despite all these advantages, it is little used. The choice of a contraceptive is a decision sensitive to the patient's preference and the guidance offered by the professional. **Aims**: to evaluate a sample of users of contraceptive methods and understand the factors involved in the choice or not of the IUD. **Methods**: This is a cross-sectional study with women over 18 years of age using contraceptive methods. This research was carried out through virtual means. **Results**: This survey was answered by 1000 women, 422 of whom used IUDs and 578 of other methods. In the group of IUD users, most used copper, the most common side effects were increased bleeding, menstrual irregularity and dysmenorrhea. The degree of satisfaction and the rate of continuation were high. In the group that did not use an IUD, he defined as reasons for not using fear of side effects, fear of pregnancy and pain during placement. **Conclusions**: In view of the data obtained, we conclude that factors such as education, purchasing power and access to information are determining factors in choosing the contraceptive method. Well-informed women know the real advantages and disadvantages of all possibilities and can make better choices for their reality, regardless of what it is.

INTRODUÇÃO

Os dispositivos intrauterinos (DIU) são dispositivos colocados na cavidade uterina com intuito de impedir a fecundação.[1] Relatos históricos mostram que essa estratégia de contracepção foi utilizada há muitos anos atrás com a colocação de pedras nos úteros de camelas para evitar a gestação.[2] O que se tornou um marco histórico como “primeiro” DIU.[2]

Dois tipos principais de DIU estão disponíveis, de cobre e o hormonal liberador de levonorgestrel.[3] Existe ainda um terceiro tipo, similar ao de cobre, em que existe a associação de cobre com prata.[3]

O objetivo final de ambos os DIUs é impedir a fertilização.[3] O DIU de cobre tem a vantagem de ser não-hormonal.[3] Atualmente é aprovado para uso por até 10 anos após a inserção, com evidências sugerindo sua eficácia por pelo menos 12 anos.[3] Os efeitos anticoncepcionais do DIU de cobre é o resultado de pequenas quantidades de íons de cobre que são continuamente liberados pelo dispositivo.[3]

O DIU hormonal é disponível em duas diferentes formulações, sendo em geral aprovado para uso por até 5 anos após a inserção e provavelmente tem eficácia por até

7 anos.[3] A pequena dose hormonal tem sua ação primária no próprio útero.[3] Alguns efeitos sistêmicos podem ocorrer e algumas mulheres não ovulam durante os meses iniciais do uso.[3] O seu principal efeito contraceptivo é impedir a fertilização através do espessamento do muco cervical, inibição da mobilidade espermática e transporte do óvulo.[3] Além disso, ele atua no endométrio causando atrofia das glândulas endometriais responsivas hormonalmente limitando sua proliferação.[3] Esse efeito endometrial explica a diminuição da quantidade de sangramento experimentada pela maioria das usuárias.[3]

O DIU é categorizado como contraceptivos reversíveis de longa ação (LARC), é um dos métodos contraceptivos reversíveis mais eficaz.[4,5] Pode ser usado seguramente pela maioria das mulheres e deve ser considerado o método de primeira linha para todas.[3] Essa sugestão de uso é corroborada pelo Congresso Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) e do Conselho da Academia Americana de Pediatria (AAP).[6] Tem eficácia comparável com a esterilização cirúrgica masculina ou feminina.[7]

Os LARC são altamente eficazes têm o potencial para diminuir gravidezes não planejadas.[4] Apresentam taxas de falha ao longo de um ano inferiores a 1%.[4,8] Eles são cômodos com um bom perfil de segurança e altas taxas de continuidade e satisfação da usuária. [8,9]

Apesar de todas essas vantagens atualmente o DIU é utilizado por 15,5% das mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo.[3] A escolha de um contraceptivo é uma decisão sensível à preferência da paciente mulher somada à orientação oferecida pelo profissional de saúde.[10,11] Diante dessas informações devemos ampliar nossa percepção quanto a possíveis barreira na utilização do DIU: falta de conhecimento, atitudes pessoais negativas, histórico médico, a experiência contraceptiva e a percepção do risco de gravidez.[12,13]

JUSTIFICATIVA

A justificativa para este trabalho está pautada na grande relevância da discussão sobre métodos contraceptivos. Esses são sem duvida um dos temas mais importantes nos consultórios de ginecologia e na rede de atenção básica. O DIU desponta no cenário mundial como um método com bom custo financeiro, boa efetividade, segurança e com ampla indicação. Em contraste a essas vantagens é observada uma pequena taxa de mulheres aderentes a esse método. Diversos estudos objetivam-se a compreender as variáveis socioculturais envolvidas na escolha de um método contraceptivo. Diante desse cenário se faz necessário avaliar quais fatores motivam ou desmotivam ou uso do

DIU em nosso meio.

OBJETIVO

Primário: Avaliar a amostra demográfica de mulheres usuárias do DIU.

Secundário: Compreender os fatores relacionadas a aceitação ou rejeição do DIU como método contraceptivo.

MÉTODOS

O presente projeto trata-se de uma pesquisa quantitativa, de caráter descritivo e analítico, que foi realizado no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), com mulheres usuárias de métodos contraceptivos. O presente estudo está sendo realizado mediante a ciência da Coordenação do Curso e aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição - CAAE: 39178720.0.0000.5247.

Os critérios de inclusão foram ser mulher, ter mais de 18 anos e usar ou ter usado algum método contraceptivo ao longo da vida. Não foram estabelecidos critérios de exclusão.

Foram utilizados questionários criados exclusivamente para essa pesquisa. Um desses questionários é direcionado às usuárias de DIU e o outro às usuárias de outros métodos contraceptivos.

O questionário foi incluído no Google Docs. Na sequência as participantes foram convidadas a responder por redes sociais. O questionário estava disponível no endereço: https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdqvqxk5BVHcpz7SBEhQDoB8uUtyp4iDIIW_BavOV78C1lPw/viewform?usp=sf_link Cada sujeito teve livre escolha para acessar o link e responder ou não o questionário. O questionário está disponível no anexo I.

Os dados foram descritos por frequências absolutas (N) e relativas (%). A análise dos dados foi feita através de estatística disponibilizada pela própria plataforma de formulários do Google docs. Assim que os questionários são enviados pelos respondentes, os dados são salvos em uma tabela do Excel que é gerada automaticamente pela plataforma. Nessa tabela estão disponíveis todos os dados preenchidos em cada questionário, a data e a hora em que foram respondidos e as respostas de cada questão separadamente.

Para a construção desta revisão literária foram selecionados dois descritores no DeCs, são eles: intrauterine device, contraception e contraceptive effects. Esses descritores foram utilizados na base de dados Pubmed, com o operador booleano

"AND" no dia 13/06/2020. Foram utilizados filtros: espécie humana e artigos a partir de 2015, sendo encontrados 1393 artigos e 15 deles selecionados, pois ajudavam na resposta da seguinte questão: Qual a influência sociocultural na escolha do DIU como método contraceptivo?

RESULTADOS

A presente pesquisa foi respondida por 1000 mulheres com mais de 18 anos. Sendo 422 (42,2%) usuárias de DIU e 578 (57,8%) usuárias de outros métodos contraceptivos.

Usuárias de DIU:

As idades dessas mulheres variaram entre 18 e 57 anos. Entre os 18 anos e 51 anos tivemos ao menos 1 resposta obtida em cada idade. Foram obtidas 31 respostas de mulheres com 31 anos sendo a idade com maior percentual (7,3%) de respostas. A faixa etária entre os 20 e os 40 anos correspondeu ao maior grupo de usuárias com 371 respostas (87,9%).

Foram obtidas respostas no Brasil e no exterior. Sendo no Brasil obtidas respostas em mais de 200 cidades. Dentre elas as seguintes capitais: São Paulo (37), Rio de Janeiro (23), Belo Horizonte (15), Brasília (14), Goiânia (13), Porto Alegre (12), Curitiba (8), Fortaleza (8), Vitória (7), Florianópolis (6), Salvador (6), Campo Grande (5), Maceió (3), Natal (3), Palmas (3), Cuiabá (2), Manaus (2), Natal (2), Recife (2), Rio Branco (2), Aracaju (1), João Pessoa (1) e Porto Velho (1). No exterior houve respostas nos seguinte países: Alemanha (2), Inglaterra (2), Canadá (1), Estados Unidos da América (1) e Portugal (1).

Quanto à escolaridade 295 (69,9%) responderam ter ensino superior completo. Outras 96 (22,7%) têm ensino superior incompleto. As 30 (7,1%) restantes tem ensino médio completo. Não foram obtidas respostas de mulheres com outros graus de escolaridade.

Em relação à paridade 291 (69%) relataram não ter tido nenhum filho. Outras 74 (17,5%) tem apenas 1 filho, 47 (11,1%) tem 2 filhos e 10 (2,4%) tem 3 ou mais filhos.

Sobre o desejo de uma gestação futura 164 (38,9%) responderam que desejam, 148 (35,1%) não desejam e 110 (26,1%) não tem certeza se desejam ou não uma gestação no futuro.

Ao serem questionadas sobre como conheceram o DIU 189 (44,8%) conheceram pela internet, 149 (35,3%) em consultas com o seu ginecologista, 67

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

(15,9%) por recomendações de amigas e 17 (4%) por médicos de outras especialidades.

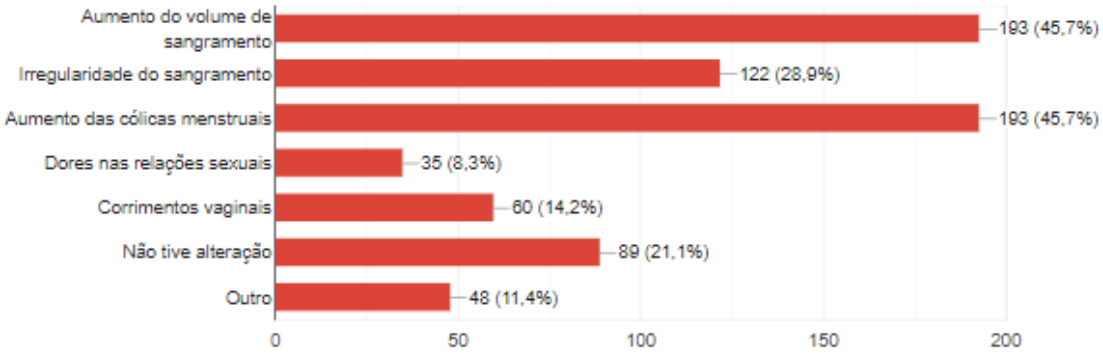
Quanto ao tempo de uso do DIU 287 (68%) fazem uso entre 1 e 5 anos, 89 (21,1%) utilizam a menos de 1 ano e 46 (10,9%) usam a mais de 5 anos.

O DIU mais utilizado pelas mulheres que responderam ao questionário foi o de cobre por 210 (49,8%) mulheres, seguido pelo hormonal 181 (42,9%) e o de cobre e prata com 31 (7,3%) usuárias.

Sobre os custos do DIU e de sua colocação 237 (56,2%) foram cobertas pelo plano de saúde, 141 (33,4%) pagaram pelos custos do procedimento e 44 (10,4%) tiveram o procedimento coberto pelo sistema único de saúde (SUS).

Foram realizados questionamentos sobre sintomatologias relacionadas ao uso do dispositivo (ver gráfico 1).

Gráfico 01: Sintomatologia após a colocação do DIU



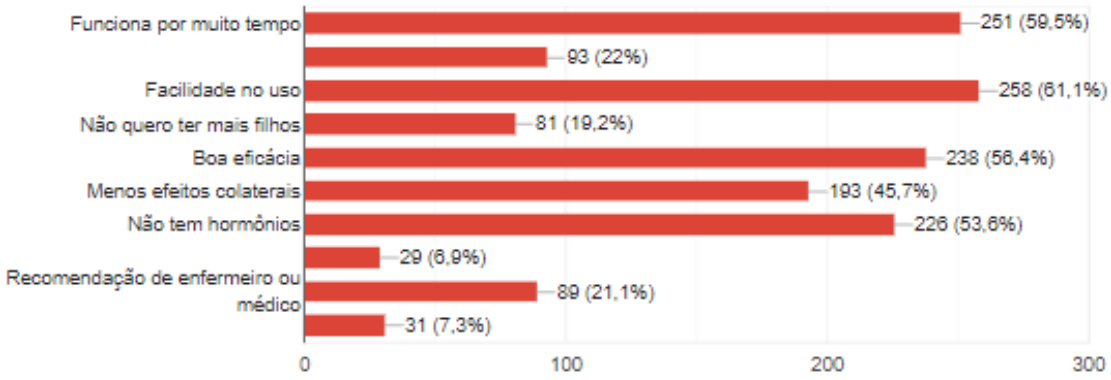
Ao serem perguntadas sobre a intensidade dos sintomas apresentados 166 (39,3%) responderam que esses foram pouco incômodos, 107 (25,4%) classificaram como incômodos e 52 (12,3%) referiram os sintomas como muito incômodos. Um grupo de 97 (23%) mulheres não apresentou nenhum tipo de sintoma após a colocação do DIU.

Sobre seu grau de satisfação 165 (39,1%) se disseram muito satisfeita, 135 (32%) são satisfeitas, 92 (21,8%) são muito insatisfeitas e 30 (7,1%) são insatisfeitas.

As participantes foram perguntadas sobre os fatores que contribuíram na escolha do DIU como método contraceptivo (ver gráfico 2).

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Gráfico 02: Motivações para escolha do DIU



Mulheres que não usam DIU:

As idades dessas mulheres variaram entre 18 e 69 anos. Entre os 18 anos e 55 anos tivemos ao menos 1 resposta obtida em cada idade. Foram obtidas 43 respostas de mulheres com 23 anos sendo a idade com maior percentual (7,4%) de respostas. A faixa etária entre os 18 e os 38 anos correspondeu ao maior grupo de usuárias com 493 respostas (85,2%).

Foram obtidas respostas no Brasil e no exterior. Sendo que no Brasil foram obtidas respostas em mais de 300 cidades. Dentre elas as seguintes capitais: São Paulo (32), Rio de Janeiro (30), Curitiba (11), Salvador (11), Goiânia (10), Brasília (8), Maceió (5), Belo Horizonte (5), Campo Grande (5), Florianópolis (5), Fortaleza (5), Vitória (5), Manaus (3), Porto Alegre (3), Recife (3), Aracajú (2), Belém (1), Cuiabá (1), João Pessoa (1), Natal (1) e Porto Velho (1). No exterior obtivemos respostas nos seguintes países: Estados Unidos da América (5), Portugal (4), Alemanha (1), Canadá (1), Espanha (1), França (1) e Londres (1).

Quanto à escolaridade 302 (52,2%) responderam ter ensino superior completo. Outras 101 (33%) tem ensino superior incompleto, 67 (11%) tem ensino médio completo, 12 (2,1%) tem ensino médio incompleto e 4 (0,7%) tem fundamental completo.

Em relação à paridade 441(76,3%) relataram não ter tido nenhum filho. Outras 80 (13,8%) tem apenas 1 filho, 52 (9%) tem 2 filhos e 5 (0,9%) tem 3 ou mais filhos.

Sobre a possibilidade de uma gestação futura 233 (40,3%) responderam que desejam ter gestações, 215 (37,2%) não desejam e 130 (22,5%) não tem certeza se desejam ou não uma gravidez no futuro.

Das participantes desse grupo 397 (68,7%) relatam estar em uso de algum método contraceptivo e 181 (31,3%) já utilizaram, mas no momento não estão utilizando.

Ao serem perguntadas sobre sua vida sexual 510 (88,2%) relatam ter vida sexual ativa e 68 (11,8%) não tem vida sexual ativa.

Os métodos contraceptivos mais utilizados pelas participantes desse estudo foram anticoncepcional oral 225 (52,7%), preservativo 131 (30,7%), anticoncepcional injetável 19 (4,4%), ligadura tubária 14 (3,3%) e outros 38 (8,9%).

Ao serem perguntadas sobre o DIU 576 (99,7%) disseram já ter ouvido falar sobre o método. Diante da pergunta sobre o desejo de utilizar o DIU 404 (69,9%) disseram considerar ou já ter considerado o DIU como uma possibilidade. Outras 174 (30,1%) não tem o desejo de utilizar o DIU.

Quando perguntadas sobre os motivos para não utilizarem o DIU 216 (37,4%) relataram medo de terem dismenorreia. Dor para inserção do DIU foi respondida por 200 (34,6%) das participantes. Outros temores como engravidar com o DIU 162 (34,6%), apresentar sangramentos irregulares 151 (26,1%) e ter alterações do fluxo menstrual 132 (26,1%) obtiveram expressivas porcentagens.

O desejo ter um método definitivo como a laqueadura tubária foi o motivo para 45 (7,8%) das mulheres não escolherem o DIU. O medo de que o parceiro sinta algum incomodo desestimulou o uso do DIU para 12 (2,1%) participantes.

O custo foi fator determinante para a não utilização por 13 (2,2%) pessoas. O desejo de aguardar uma gestação que está sendo planejada fez com que 8 (1,3%) mulheres aguardem para fazer a colocação. 11 (1,9%) participantes disseram que não utilizam e não tem nenhum motivo especifico para isso.

Outras condições ginecológicas como síndrome do ovário policístico e endometriose fizeram com que 7 (1,2%) mulheres optassem pelo anticoncepcional oral. Alterações como oleosidade da pele e acne fazem com que 17 (2,9%) mulheres também optem pelo anticoncepcional oral bem como 6 (1%) mulheres que desejam ter amenorreia garantida. Sobre diversas causas 11 (1,9%) mulheres tiveram a colocação do DIU contraindicada pelos seus médicos. A menopausa e a não necessidade de contracepção foi a resposta de 1 (0,1%) participante. O medo de ter aumento do peso foi respondido 3 (0,5%) vezes nesse estudo.

Possíveis complicações do procedimento de colocação ou durante o uso como: medo de ter um processo infeccioso 5 (0,8%), medo de sofrer intoxicação 3 (0,5%), medo de ter um processo de expulsão do DIU 7 (1,2%), medo de desenvolver infertilidade 2 (0,3%) e medo de perfuração uterina são fatores que levam ao não uso do DIU.

O desejo de que a proteção contraceptiva provenha do marido foi a resposta de 6 (1%) participantes. O desejo de não usar hormônios ou não ter um corpo estranho no organismo motivaram 5 (0,8%) mulheres a não utilizar o DIU.

O temor do DIU ser um método abortivo foi o motivador para que 20 (3,4%) mulheres não o utilizem. Nessa mesma linha motivação foram obtidas 4 (0,6%) respostas do não uso por questões religiosas. Dentre as participantes 3 (0,5%) se identificaram como homossexuais e, portanto, não necessitam de contracepção fazendo uso de medicamento para fins de controle hormonal ou clínico.

DISCUSSÃO

Um estudo realizado no Canadá com mulheres que puderam escolher o DIU como seu método contraceptivo proporcionou taxa de continuidade do uso em 24 meses de 80%.[6] Altas taxas de continuação são notadas também em outros estudos.[2,4,14] Essas taxas são semelhantes entre o DIU hormonal e o de cobre.[14] Em nosso estudo a taxa de continuidade após 12 meses foi de 78%.

Um estudo avaliando o grau de satisfação com DIU mostrou taxa de satisfação de 71% após 12 meses.[15] Tal dado corrobora o encontrado em nossa pesquisa onde a maioria absoluta se disse muito satisfeita e satisfeita.

O DIU é muito eficaz na prevenção da gravidez com taxas de falhas de 0,2% para a formulação hormonal e 0,8% para a de cobre.[8,12] Isso quando bem esclarecido na consulta médica favorece uma escolha mais consciente do método. O que poderia solucionar o grande número de respostas sobre medo de engravidar diante de um método com alta taxa de segurança.

O custo inicial elevado se torna um obstáculo para algumas mulheres.[6,12] Vale ressaltar que no longo prazo por sua durabilidade de 5 a 10 anos ele se torna um dos métodos com menor custo.[12,13] Isso foi notado no presente trabalho com mulheres relatando essa questão com impeditiva para o uso do DIU.

Um aspecto pouco estudado da utilização do DIU é percepções das mulheres sobre o procedimento de inserção.[3] Para mulheres principalmente jovens a preocupação com o desconforto durante a colocação é uma grande barreira para o uso.[3] Alguns estudos vem mostrando que a injeção de lidocaína em região cervicovaginal pode reduzir consideravelmente o desconforto durante o processo.[3] Uma medida simples durante a

colocação pode aliviar a dor e fazer com que o importante grupo que deixa de utilizar o DIU por esse temor se torne candidata ao método.

A colocação do DIU é bem sucedida em cerca de 98% das mulheres.[6] Existe um mínimo risco de perfuração uterina no momento da inserção que se torna ainda menor com a experiência e treinamento do profissional que fará o procedimento.[2,6,10] Outros fatores como infertilidade permanente, expulsão do DIU e riscos de um corpo estranho no organismo são muito baixos.[2] Esse dado mostra a falta de informação que leva uma considerável parcela de mulheres a não usar o DIU por medo de perfuração e outras complicações que são raras.

As informações negativas sobre DIU são imprecisas e geralmente são coletadas com amigas e familiares.[2] A internet também é uma importante fonte de pesquisa sobre o DIU e estudos tem mostrado grande variedade quanto a qualidade e confiabilidade dessas informações.[14] Um tema errôneo recorrentemente presente em sites é sobre o DIU ser abortivo.[14] Considerando que a maioria das pessoas em nosso estudo conheceram e se informaram sobre o DIU na internet há grande probabilidade que essas tenham tido contato com informações incorretas. Essas podem modificar a visão da paciente quanto ao DIU. Quanto à questão abortiva a forte ligação religiosa no país o que responde pela maioria dessas respostas e isso pode ser reforçado por buscas na internet em fontes não confiáveis.

Existem poucas contraindicações médicas para o uso de DIU.[1] Principalmente para a formulação de cobre.[1] Contraindicações importantes incluem anomalias da cavidade uterina, malignidade, e gravidez.[1] O uso de DIU hormonal tem mais restrições, porém essas são menores que outras fontes hormonais.[1] Alguns estudos vem relatando que os médicos principalmente de outras especialidades não tem um conhecimento adequado sobre o DIU.[7] Apesar de não serem contraindicações comuns algumas pacientes relataram ter o DIU contraindicados pelos seus médicos. Seria valido em um estudo futuro avaliar se essas são reais contraindicações ou falta de informação pelos profissionais.

O uso do DIU para o tratamento da dor associada à endometriose e adenomiose é off-label em muitos países.[11,12] Existem muitos estudos que mostram que esse tipo de tratamento é eficaz no alívio da dor.[11,12] O que demonstra que no futuro o DIU poderá ser considerado uma opção de tratamento e não uma contraindicação ao seu uso.

O principal efeito colateral relatado pelas usuárias é a mudança no sangramento

menstrual.[12] A irregularidade do sangramento é mais comum nos primeiros 6 meses principalmente no DIU hormonal.[12] Para o DIU de cobre o efeito colateral mais comum e o motivo da descontinuação é o aumento do sangramento menstrual.[14,15] A dor é outro sintoma importante que pode gerar a retirada do DIU.[15] Efeitos colaterais sistêmicos são raros e inespecíficos.[12] Esses sintomas de aumento do volume e irregularidade do sangramento foram os efeitos colaterais mais encontrados em nosso estudo.

CONCLUSÃO

Após realização do presente trabalho, ficou claro que fatores socioculturais tem importante correlação com a escolha do método contraceptivo a ser utilizado. Nossa pesquisa teve maioria de usuárias de outros métodos o que retrata a realidade do Brasil.

No grupo das usuárias de DIU podemos notar a maior parte utilizando a formulação de cobre o que pode ser atribuída ao seu menor custo, disponibilidade mais ampla no SUS e maior durabilidade quando comparado ao hormonal. A maioria conheceu o método pela internet ou por indicação do seu ginecologista. A taxa de continuação do DIU foi alta em nosso estudo. Quanto ao custo a maioria em nosso estudo, do DIU Hormonal, teve a colocação por plano de saúde o que minimizou a problemática desse fator.

Quantos às percepções de efeitos colaterais o aumento de volume, irregularidade e dismenorreia foram os mais relatados. Porem, a maioria classifica esses sintomas com menor grau de incomodo o que não as fazer abandonar o método e garantem alto grau de satisfação.

No grupo que não utiliza o DIU os métodos mais usados são o anticoncepcional oral e o preservativo. Quase a totalidade desse grupo sabe da existência do DIU e a maioria já considerou utiliza-lo.

Dentre os motivos que fizeram as participantes desse estudo não utilizarem o DIU são principalmente o medo dos principais efeitos colaterais encontrados, medo de engravidar e a dor à colocação. Questões envolvendo conceitos errôneos, outras patologias, crenças religiosas e o custo também foram determinantes para uma parcela significativa de participantes.

Diante de todos os dados obtidos na realização desse estudo é possível concluir que fatores como escolaridade, poder aquisitivo e acesso à informação são determinantes na escolha de um método contraceptivo. Mulheres bem informadas conhecem as reais vantagens e desvantagens de todas as possibilidades e podem fazer

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

escolhas mais acertadas para sua realidade independente de qual seja essa.

ANEXO I:

Dados pessoais:

1. Idade:
2. Cidade:
3. Grau de escolaridade:
   - Fundamental incompleto
   - Fundamental completo
   - Médio incompleto
   - Médio completo
   - Superior incompleto
   - Superior completo
4. Tem vida sexual ativa?
   - Sim
   - Não
5. Já teve filhos? Se sim, quantos?
   - Nenhum
   - 1
   - 2
   - 3
   - 4 ou mais
6. Deseja ter mais filhos?
   - Sim
   - Não
   - Talvez
7. Usa algum método contraceptivo atualmente?
   - Sim
   - Não

Questionário para usuárias de DIU:

1) Como conheceu esse método?

- Amigas
- TV
- Internet
- Ginecologista
- Outros médicos

2) Utiliza há quanto tempo?

- <1 ano
- 1-5 anos
- >5 anos

3) Qual DIU você utiliza?

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

- Hormonal
- Cobre
- Cobre com Prata

4) Em que serviço a colocação foi feita?

- SUS
- Plano de saúde
- Particular

5) Teve algum sintoma após seu uso? Podendo escolher mais de 1 opção.

- Aumento do volume de sangramento
- Irregularidade do sangramento
- Aumento das cólicas menstruais
- Dores nas relações sexuais
- Corrimentos vaginais
- Não tive alteração

6) Se apresentou sintomas como os classifica:

- Muito incomodo
- Incomodo
- Pouco incomodo
- Não apresentou sintomas

7) Grau de satisfação com o DIU:

- Muito insatisfeita
- Insatisfeita
- Satisfeita
- Muito satisfeita

8) Indicaria o método para outras mulheres?

- Sim
- Não
- Talvez

9) Razões para você ter escolhido o DIU: Podendo escolher mais de 1 opção.

- Funciona por muito tempo
- Não influencia meu ciclo menstrual
- Facilidade no uso
- Não quero ter mais filhos
- Boa eficácia
- Menos efeitos colaterais
- Não tem hormônios
- Recomendação de familiar ou amigo
- Recomendação de enfermeiro ou médico

Questionário para as não usuárias do DIU:

1) Você já ouviu falar do DIU?

- Sim
- Não

2) Se sim, já pensou em utiliza-lo?
   - Sim
   - Não
   - Nunca ouvi falar
3) O que te faria não utilizar o DIU: Podendo escolher mais de 1 opção
   - Medo de alterar o fluxo menstrual
   - Medo de ter mais cólicas menstruais
   - Medo de ter sangramentos irregulares
   - Medo de engravidar
   - Medo de sentir dor em sua colocação
   - Medo do parceiro se incomodar
   - Desejo ter um método definitivo
   - Outros

REFERÊNCIAS

1. Hsia JK, Creinin MD. Intrauterine Contraception. Semin Reprod Med. 2016;34(3):175-182. doi:10.1055/s-0036-1571438
2. Pritt NM, Norris AH, Berlan ED. Barriers and Facilitators to Adolescents' Use of Long-Acting Reversible Contraceptives. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(1):18-22. doi:10.1016/j.jpag.2016.07.002
3. Akers AY, Harding J, Perriera LK, Schreiber C, Garcia-Espana JF, Sonalkar S. Satisfaction With the Intrauterine Device Insertion Procedure Among Adolescent and Young Adult Women. Obstet Gynecol. 2018;131(6):1130-1136. doi:10.1097/AOG.0000000000002596
4. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(4):364.e1-364.e12. doi:10.1016/j.ajog.2016.12.024
5. Tang JH, Kamtuwanje N, Masepuka P, Zgambo J, Kashanga P, Goggin C, Matthews N, Mtema O, Chisanu N, Phiri M, Kasawala M, Kachale F. Implementation of postpartum intrauterine device services (PPIUD) in 10 districts of Malawi. Malawi Med J. 2018 Sep; 30 (3): 205-210. doi: 10.4314 / mmj.v30i3.13.
6. Reid RL. Intrauterine Contraception: Underestimated and underutilized. J Obstet Gynaecol Can. 2017;39(6):478-479. doi:10.1016/j.jogc.2017.04.002
7. Hoffman SJ, Guindon GE, Lavis JN, Randhawa H, Becerra-Posada F, Boupha B, Shi G, Turdaliyeva BS; Research to Policy & Practice Study Team. Clinicians' knowledge and practices regarding family planning and intrauterine devices in China, Kazakhstan, Laos and Mexico. Reprod Health. 2016 Jun 10;13(1):70. doi: 10.1186/s12978-016-0185-1.
8. Rubin SE, Felsher M, Korich F, Jacobs AM. Urban adolescents and young adults' decision-making process around selecting intrauterine contraception a. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Jun; 29 (3): 234-9. doi: 10.1016 / j.jpag.2015.09.001.
9. DeSisto CL, Handler A, Haider S, Caskey R, Peacock N, Kottke M, Rankin K. Women's informed choice and satisfaction with immediate postpartum long-acting reversible

contraception in Georgia. Contracept Reprod Med. 2018 Dec 3;3:19. doi: 10.1186/s40834-018-0073-x.
10. Thompson KMJ, Rocca CH, Stern L, Morfesis J, Goodman S, Steinauer J, Harper CC. Training contraceptive providers to offer intrauterine devices and implants in contraceptive care: a cluster randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2018 Jun;218(6):597.e1-597.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.016.
11. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. Hum Reprod Update. 2015;21(5):640-651. doi:10.1093/humupd/dmv023
12. Whaley NS, Burke AE. Intrauterine contraception. Womens Health (Lond). 2015;11(6):759-767. doi:10.2217/whe.15.77 7
13. Kavanaugh ML, Jerman J, Finer LB. Changes in the use of reversible long-acting contraceptive methods among American women, 2009-2012. Obstet Gynecol. Nov 2015; 126 (5): 917-27. doi: 10.1097 / AOG.0000000000001094.
14. Madden T, Cortez S, Kuzemchak M, Kaphingst KA, Politi MC. Accuracy of information about the intrauterine device on the Internet. Am J Obstet Gynecol. 2016 Apr;214(4):499.e1-499.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.928.
15. Wiebe E, Trussell J. Taxas de interrupção e aceitabilidade durante 1 ano de uso da bola intra-uterina (o SCu380A). Contracepção. Abr. 2016; 93 (4): 364-366. doi: 10.1016 / j.contraception.2015.12.002.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

REGENERAÇÃO E CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA – CONCEITOS ATUAIS

SKIN REGENERATION AND HEALING - CURRENT CONCEPTS

Clarissa C. M. Chang[1]; Heleno P. Moraes[2]

Descritores: pele; fenômenos fisiológicos da pele; cicatrização.
Keywords: skin, skin physiological phenomena, wound healing.

RESUMO

Introdução: Em humanos, uma lesão tecidual de qualquer órgão, invariavelmente desencadeia uma reação inflamatória, que inicia o processo de reparação, e geralmente resulta numa cicatriz. Ao longo da evolução, a capacidade de "reparar" a ferida pelo processo da regeneração parece que foi inibida nos mamíferos pelo desenvolvimento do sistema imunológico, que bloqueia a retomada da programação embrionária, fenômeno visto em animais mais inferiores na escala zoológica, e durante o desenvolvimento fetal em humanos. **Objetivos:** Revisar os conceitos atuais do processo de reparação da ferida cutânea e da terapêutica baseada na medicina regenerativa. **Método:** Foi feita uma pesquisa bibliográfica na plataforma PubMed, com os descritores *"skin wound repair", "skin regeneration"* e *healing,* interessando artigos de conceito básico. **Resultados:** A regeneração é o restabelecimento da forma e função do tecido ou órgão danificado. Compreender e controlar o processo da regeneração pode solucionar diversos problemas de saúde. Inúmeras pesquisas foram e estão sendo feitas nesta direção e tem como o modelo de estudo o processo da cicatrização fetal. Sabe-se hoje que o feto humano cura a ferida sem a formação de cicatriz até o sexto mês intrauterino, e esse processo é morfogenético, não influenciado pelo ambiente intrauterino. Uma das maiores diferenças entre cicatrização fetal e a de adulto ou pós-natal, e talvez um fator controlável, é a inflamação. **Conclusão:** O processo da inflamação e o sistema imunológico são o alvo principal de estudos, na tentativa de atenuar o processo da cicatrização e consequente fibrose, que afeta todos os órgãos.

ABSTRACT

Introduction: In humans, tissue damage to any organ invariably triggers an inflammatory

[1] Interna do curso de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. clarissa_chang96@hotmail.com

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

reaction, which starts the repair process, and usually results in a scar. Over the course of evolution, the ability to “repair” the wound by the regeneration process appears to have been inhibited in mammals by the development of the immune system, which blocks the resumption of embryonic programming, a phenomenon seen in lower animals on the zoological scale, and during fetal development in humans. **Aims:** Review current concepts of the skin wound repair process and therapy based on regenerative medicine. **Method:** A bibliographic search was carried out on the PubMed platform, with the descriptors "skin wound repair", "skin regeneration" and healing, interesting articles of basic concept. **Results:** Regeneration is the restoration of the shape and function of the damaged tissue or organ. Understanding and controlling the regeneration process can solve numerous health problems. Numerous researches have been and are being carried out in this direction and the fetal healing process is the study model. It is known today that the human fetus heals the wound without scarring until the sixth intrauterine month, and this process is morphogenetic, not influenced by the intrauterine environment. One of the biggest differences between fetal and adult or postnatal healing, and perhaps a controllable factor, is inflammation. **Conclusion:** The inflammation process and the immune system are the main target of studies, in an attempt to attenuate the healing process and consequent fibrosis, which affects all organs.

INTRODUÇÃO

Em humanos adultos, a cura de lesões cutâneas de espessura total se desenvolve com a formação de uma cicatriz[1]. Durante esse processo, há a ocorrência de uma resposta inflamatória, que consiste em proliferação, revascularização e remodelamento da matriz extracelular (MEC)[2]. Tais respostas inflamatórias são fundamentais para a cicatrização de feridas, além de prevenir infecções e contaminações múltiplas[2].

A pele fetal, até a 24ª semana de gestação, repara as feridas sem a apresentação de uma cicatriz visível[3]. Apesar dessa alta capacidade de regeneração da pele, o feto não traz essa característica quando adulto. Consequentemente, feridas podem gerar cicatrizes[1].

A cicatrização de feridas compreende-se por um processo fisiológico complexo composto por quatro estágios sobrepostos: hemostasia, inflamação, proliferação/reepitelização e remodelação, que ocorrem espontaneamente em resposta à lesão e exigem tempo e regulação exatos para um melhor desenvolvimento[4,5].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Entende-se por uma cicatriz normal um composto de tecido conjuntivo frouxo, o qual é remodelado lentamente durante o processo de cicatrização no intuito de se tornar mais forte. Entretanto, por mais perfeita que seja, permance mais fraco e funcionalmente inferior à do tecido original[3].

Esse cenário geralmente ocorre após operações cirúrgicas, traumas, queimaduras e infecções[1].

Em contraste, o decurso da cicatrização da ferida pode se tornar descontrolada e, aliado a uma resposta inflamatória, sucede na formação maciça de tecido fibrótico denominado fibrose[2].

A fibrose baseia-se em um processo patológico, que afeta muitos órgãos, tais como pele, rim, pulmão, coração e fígado, levando a disfunções graves desses tecidos[2], resultando em perda de função, danificação estética e impedimento do crescimento em crianças. Portanto, trata-se de um grande problema clínico[1].

O reparo desarranjado de feridas cutâneas desencadeia tanto feridas crônicas que não cicatrizam, quanto cicatrizes patológicas e fibrose após traumas graves, tornando-se um problema que afeta milhões de pessoas ao redor do mundo[3], uma vez que causam impacto substancial na qualidade de vida, pois estão associadas à ansiedade, evasão social e depressão, além de representar um fardo médico significativo[1].

Mesmo assim, em virtude de sua proporção, apesar de haver muitos estudos a respeito da cicatrização cutânea e fibrose, ainda, contudo, carece de estratégias eficazes de tratamento e prevenção[3].

Evidentemente, com base no tipo de ferida, deve-se utilizar material de curativo adequado. Essa seleção baseia-se em diversos fatores, tais como: a) fornecer ou manter um ambiente úmido; b) aumentar a migração epidérmica; c) promover a angiogênese e a síntese do tecido conjuntivo; d) permitir a troca gasosa entre o tecido ferido e o ambiente; e) manter a temperatura adequada do tecido para melhorar o fluxo sanguíneo para o leito da ferida e aumenta a migração epidérmica; f) fornecer proteção contra infecção bacteriana, g) deve ser não aderente à ferida e fácil de remover após a cicatrização; h) deve fornecer ação de desbridamento para aumentar a migração de leucócitos e apoiar o acúmulo de enzima; e i) deve ser estéril, não tóxico e não alérgico[6].

Atualmente, há mais de 3.000 tipos de curativos disponíveis no mercado para auxiliar no tratamento com melhor qualidade, porém ainda não existe produto que atinja

a restauração nos mais diversos casos, como feridas crônicas do tipo úlceras venosas nas pernas, feridas diabéticas e úlceras de pressão, que muitas vezes não conseguem atingir a cura completa[6].

Desse modo, em razão da dimensão dos impactos sociais, clínicos e de saúde gerados na população em decorrência da cicatriz patológica, torna-se imprescindível um olhar mais atento a substâncias que realmente interfiram no processo de cicatrização, melhorando a qualidade da cicatriz.

A planta amazônica *Carapas guianensis,* conhecida como andiroba, é utilizada na medicina popular e na indústria cosmética, pois suas sementes produzem o óleo de andiroba, o qual possui valor comercial, já que pode ser utilizado como cicatrizante, anti-inflamatório e repelente de insetos[7].

OBJETIVO

O presente trabalho de monografia tem por objetivo revisar os conceitos atuais do processo de reparação da ferida cutânea e da terapêutica baseada na medicina regenerativa.

MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa bibliográfica na plataforma PubMed, com os descritores *"skin wound repair", "skin regeneration"* e *healing,* interessando artigos de conceito básico. Os filtros utilizados foram artigos de até cinco anos anteriores ao ano corrente, nos idiomas Inglês e Português.

Com a aplicação dos descritores, foram indicados 2.259 artigos, dos quais 15 foram selecionados de acordo com a relação com o tema proposto.

O presente estudo será feito através da revisão bibliográfica do tema proposto.

DESENVOLVIMENTO

Renovação tecidual, reparação e regeneração

O tecido conjuntivo é composto principalmente de colágeno, que confere resistência da pele, mas também existem a elastina, responsável pela elasticidade e flexibilidade cutânea e os proteoglicanos que proporcionam hidratação e viscosidade[8].

Esse tecido sofre remodelação constante devido à ação de enzimas proteolíticas (metaloproteinases de matriz) sintetizadas por fibroblastos, neutrófilos, e queratinócitos, e envolvidas em vários processos na pele. Na derme, os fibroblastos constituem a principal população de células e são responsáveis pela produção dos componentes da

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MEC (colágeno, elastina e proteoglicanos) e secreção de diversos fatores de crescimento (TGF-β), citocinas (TNF-α) e metaloproteinases de matriz. Esse conjunto garante a formação da MEC e a proliferação e diferenciação dos queratinócitos[8].

Portanto, os fibroblastos são essenciais para a remodelação da pele e cicatrização de feridas. Além disso, várias células imunes (por exemplo, células dendríticas, leucócitos) são encontradas e podem migrar através da derme[8].

Quando a matriz extracelular é preservada após a lesão, esta é “repovoada” pela multiplicação e diferenciação das células progenitoras, e recupera-se a função do tecido ou órgão[9].

Quando a matriz é lesada de forma irreversível, não há recuperação, e o processo evolui para a formação de um tecido cicatricial, avascular, acelular, e desprovida de função original. A reparação é uma combinação de regeneração e cicatrização[9].

A regeneração é a formação do tecido, com sua forma e função originais. Isso é possível quando estão presentes células progenitoras com a capacidade de se diferenciar e retomar a programação embrionária de formar a MEC, na organização primitiva composta por vários tecidos. Isto é visto em animais como salamandras e tritões, por exemplo, que são capazes de regenerar uma extremidade amputada, com todas as funções e formas originais[9].

Embora existam extensas pesquisas comparando os mecanismos de cicatrização em fetos humanos e em adultos, muito pouco foi elucidado. Isso se deve em parte às diferenças peculiares entre os tecidos fetais e adultos e os processos inflamatórios envolvidos em cada um[9].

A reepitelização é uma etapa habitual e fundamental de todos os animais durante o processo de cicatrização de feridas, especialmente em espécies de pele rígida, como a humana[10].

Cicatrização e formação de fibrose

Nas lesões graves, a cura da ferida se processa por reparação com deposição de colágenos e outros componentes da MEC, formando uma cicatriz.

A fibrose é um processo em que ocorre o aumento da produção e deposição de componentes da MEC, incluindo o colágeno tipo I, fibronectina, hialuronano e elastina, e o acúmulo de miofibroblastos, os quais apresentam a forma final de fibroblastos[2].

Nesse sentido, o termo fibrose é usado para descrever a extensa deposição de

colágeno feita pelo fibroblasto sob um estímulo contínuo, sendo referida como uma cicatrização “descontrolada” ou excedida da ferida[2].

Os tecidos sustentam a resiliência e a força por meio da manutenção das moléculas da MEC pelas células mesenquimais. Em estados de doença, as condições pró-fibróticas levam à deposição excessiva e desordenada de MEC que prejudica a função do tecido[11].

Processo de cicatrização adulta

O processo da cicatrização cutânea, após uma lesão tecidual, é complexo e pode ser dividido em quatro fases sobrepostas, a fase da hemostasia, da inflamação, da proliferação/reepitalização e da remodelação[5].

Após o trauma, de imediato, sucede-se o controle do sangramento, que ativa a cascata de coagulação. Esse processo é chamado de hemostasia, o qual procede com a presença de agregação plaquetária[7], e resulta na formação de coágulo de fibrina[4].

Nesse mesmo momento, inicia-se a resposta inflamatória, onde neutrófilos e, posteriomente, monócitos, adentram a ferida a fim de eliminar os restos teciduais e bactérias contaminantes por meio da fagocitose[7]. Essa fase começa com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador (TGF-β), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento epidérmico (EGF) e interleucina 8 (IL- 8) pelo coágulo recém-formado e diretamente dos tecidos danificados. Estes atuam como sinais quimiotáticos potentes para recrutar neutrófilos imediatamente para a ferida. Em minutos, ocorre a migração dos neutrófilos polimorfonucleares circulantes (PMN) do sangue para o leito imaturo da ferida formado pelo coágulo, com pico nas primeiras 24 horas. Essas células fornecem uma defesa crucial contra a invasão microbiana após a interrupção da função de barreira natural da pele, eliminando os patógenos e os restos de tecido por fagocitose[4].

A fase proliferativa segue com a formação de tecido de granulação. Este estágio é caracterizado pela formação de novo epitélio da ferida, angiogênese, e formação de uma matriz de fibronectina e fibras de colágeno[7]. Nesse momento, a diminuição da liberação de citocinas inflamatórias e uma maior ação dos fatores de crescimento, como fibronectina, PDGF e TGF-β, faz com que ocorra a proliferação, migração e diferenciação de fibroblastos dérmicos e miofibroblastos, os quais possuem papel importante no processo de contração da ferida cutânea[4].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O miofibroblasto é reconhecido por remodelar a MEC através da contração mecânica da MEC por meio de fibras de α-SMA aderentes, síntese e deposição de novas fibras de colágeno e secreção de fatores pró-fibróticos, pró-inflamatórios e pró-angiogênicos. No contexto da cicatrização fisiológica normal da ferida, quando finalizado esse processo, os miofibroblastos desaparecem por um processo regulado de apoptose[12].

Por fim, a fase da maturação ou remodelação envolve a restauração da MEC e contração cicatricial. É a fase mais longa do processo de cicatrização, podendo se estender de semanas a meses. Caracteriza-se por proliferação e inflamação reduzidas, reorganização ativa da matriz extracelular e regressão dos capilares recém-formados conforme a redução das necessidades de nutrientes do local da ferida[4].

Importante ressaltar que o colágeno tipo III produzido pelos fibroblastos durante a fase proliferativa é gradualmente substituído pelo colágeno tipo I estrutural, por meio da ação das colagenases e das matrizes-metaloproteases. Durante a remodelação, o colágeno torna-se mais ordenado e cada vez mais reticulado fortalecendo a cicatriz; a fibronectina desaparece e o ácido hialurônico e os glicosaminoglicanos são substituídos por proteoglicanos. O desfecho é a reorganização da matriz extracelular para uma estrutura mais semelhante ao tecido original[4].

Os macrófagos contribuem para a reparação de feridas e remodelação do tecido ao realizarem eferocitose, ao fagocitarem neutrófilos apoptóticos da fase inicial e potenciais patógenos, reduzindo doenças inflamatórias crônicas e respostas autoimunes no leito da ferida. Os macrófagos são o tipo de célula dominante nos três a cinco dias após a lesão[4]. Além disso, eles também são auxiliadores no processo de debridamento da ferida. Essas funções efetoras são alcançadas, em parte, através da secreção de fatores de crescimento e citocinas, que recrutam e ativam mais células inflamatórias. Portanto, são considerados as células responsáveis pela transição para a fase proliferativa da cicatrização[4]. Na presença de feridas, os macrófagos sofrem polarização, que depende do microambiente para “liberação” de sinais complexos que visam restaurar a homeostase do tecido, chamado também de plasticidade funcional. A polarização muda continuamente ao longo das fases de cicatrização de feridas. Historicamente, a caracterização de macrófagos foi baseado em fenótipos M1 (inflamatório) ou M2 (antiinflamatório / pró-reparo)[5].

Macrófagos M1 são ativados pela via clássica, conduzidos por estímulos

inflamatórios, como lipopolissacarídeo e, quando estimulados, liberam citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-12. Em contraste, os macrófagos M2 são induzidos por IL-4 / IL-13 como bem como IL-10. Macrófagos M2, ativados pela via alternativa, liberam moléculas antiinflamatórias incluindo TGF-β, IL-10 e SPMs, como maresinas, resolvinas e protectinas.

Os macrófagos também podem fazer a transição direta para células promotoras de fibrose, secretando componentes da MEC, como o colágeno. Esses macrófagos, chamados de fibrócitos ou macrófagos M2a, estão implicados na patogênese das cicatrizes cutâneas. As interações entre macrófagos e fibroblastos são críticas para determinar se as feridas cicatrizam com ou sem cicatrizes[5,13].

Cicatrização fetal

As feridas da pele fetal cicatrizam sem uma cicatriz visível até a 24ª semana de gestação. Mesmo alguns tecidos adultos, incluindo a mucosa oral, cicatrizam com formação mínima de cicatriz[3]. As feridas fetais mostram uma resposta inflamatória embotada, fibrose e vascularização reduzidas e um perfil de MEC diferente[9].

Existem várias distinções de nível celular e molecular entre os processos de cicatrização de feridas fetais e adultas em mamíferos. Essas diferenças são predominantemente na via inflamatória e no perfil do colágeno da MEC e nos níveis de expressão de vários fatores de crescimento. A reação inflamatória encontra-se bastante atenuada nas feridas fetais, devido um sistema imunológico imaturo[3,9].

As feridas na pele que surgem durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez cicatrizam perfeitamente sem formar nenhuma cicatriz. A cicatrização de feridas fetais, diferentemente da adulta, não segue o processo de quatro etapas[3].

Além disso, não há contração das feridas, nem acúmulo dos componentes da MEC e o tecido de granulação não é formado. Ademais, a regeneração dos apêndices da pele, como os folículos capilares e as glândulas sudoríparas, ocorre de maneira perfeita durante a cicatrização da ferida fetal[3].

Estudos recentes denotam que a pele fetal apresenta uma subpopulação de fibroblastos na parte superior da derme, necessária para a regeneração do folículo piloso após o ferimento, o que não é presente na pele adulta[3].

Assim, a cicatrização de feridas fetais é considerada mais um processo regenerativo, no qual os componentes danificados são substituídos e o tecido retorna ao seu estado normal, do que uma cicatrização reconstrutiva (denominada reparo) com o

intuito de restaurar a arquitetura e estrutura do tecido com cicatrização fibrótica e formação de cicatrizes[3].

As feridas fetais contêm menor quantidade de neutrófilos, macrófagos e mastócitos e demonstram atividade fagocítica reduzida[9], além disso, as células são menos diferenciadas. Seu fator de crescimento e perfis de citocinas também são diferentes. Por exemplo, as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-8 são secretadas por vários dias em feridas humanas adultas, mas apenas por um período relativamente curto durante a fase fetal. Também, os níveis de citocinas antiinflamatórias, especialmente IL-10, que inibe a infiltração de neutrófilos e macrófagos e previne a formação de cicatrizes, encontram-se elevados[3].

Em relação à composição da MEC, há importante diferença na produção de seus componentes, enzimas que degradam a MEC e inibidores de metaloproteinases (TIMPs)[3]. Foi demonstrado que a ECM regula citocinas e fatores de crescimento e promove a migração celular através da ferida e, como tal, é considerada um importante componente da cicatrização de feridas[9]. Existem disparidades no tamanho e orientação das fibras de colágeno e nas propriedades mecânicas da MEC, mesmo entre a pele adulta saudável e a pele fetal[3].

Em feridas de pele fetal, o número de miofibroblastos de contração positivos para αSMA é muito baixo e os fibroblastos migram mais rápido para os locais lesados, simultaneamente proliferando e produzindo MEC que se assemelha mais à MEC da pele em desenvolvimento e mantém essa arquitetura e força normais durante o processo de cicatrização[3].

Portanto, as feridas fetais sem cicatrizes também contêm mais colágeno III do que o colágeno I (o colágeno III compreende 30 a 60% do colágeno total na pele fetal e apenas 10 a 20% na pele adulta) e mais ácido hialurônico[3].

As feridas fetais têm níveis aumentados de metaloproteinases da matriz (MMPs) e níveis mais baixos de inibidores teciduais das TIMPs, com essas proporções revertidas em feridas de adultos, sugerindo que há degradação mais ativa e remodelação do tecido da lesão em feridas fetais[9].

Além disso, as quantidades de algumas proteínas de adesão, como tenascina e fibronectina, que são mais proeminentes na cicatrização de feridas do que na pele saudável, são maiores em feridas fetais, o que contribui para uma maior atração e migração celular para o local da lesão, favorecendo assim o reparo sem cicatrizes.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Finalmente, a expressão da enzima de reticulação do colágeno lisil-oxidase (LOX), associada à patogênese das doenças fibróticas, é menor[3].

Uma importante diferença entre os processos de cicatrização de tecidos de fetos e adultos que se associa a uma resposta imune inflamatória substancialmente embotada em relação à ferida fetal consiste na expressão da família TGFβ de fatores de crescimento, já que tem níveis reduzidos de PDGFA, TGFβ1 e TGFβ2. Isoformas diferentes (TGFβ1, 2 e 3) se ligam aos mesmos receptores (TGFβRI e II) e sinalizam por meio de vias canônicas e não canônicas[3,9].

Há evidências de que os papéis biológicos dessas isoformas são diferentes, apesar dos mecanismos de ação permaneceram parcialmente obscuros, embora algumas evidências de diferenças na regulação da transcrição de genes-alvo tenham sido sugeridas[3].

Além disso, a expressão das isoformas de TGFβ varia durante as diferentes fases da cicatrização de feridas. TGFβ3 se mostra em altos níveis nas feridas de pele fetal, enquanto níveis de TGFβ1 e TGFβ2 são baixos, completamente oposto das feridas de adultos. Por isso, em feridas fetais, o número de macrófagos e monócitos diminui, assim como a expressão de colágenos e fibronectina no leito da ferida devido a sinalização do TGFβ[3].

Outra característica observada foi a menor quantidade de células imunes presentes em feridas fetais, tendo menos macrófagos presentes por um período mais curto. A presença reduzida de células imunes resulta em níveis reduzidos de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento[9].

O óleo de andiroba

Os componentes naturais são largamente reconhecidos por sua ampla variedade de atividades farmacológicas. As pesquisas e aplicações clínicas têm aumentado de maneira significativa nos últimos tempos.

A utilização dos óleos vegetais pode apresentar efeitos distintos na pele a depender da sua composição, a qual se difere conforme os métodos de extração, e o contexto fisiopatológico da pele[16].

A aplicação local implica na atuação sinérgica dos constituintes dos óleos vegetais (triglicerídeos, fosfolipídeos, FFAs, compostos fenólicos e antioxidantes) por diversos meios:

> "(i) promovendo a homeostase da barreira cutânea; (ii) atividades antioxidativas; (iii) propriedades antiinflamatórias; (iv) propriedades antimicrobianas diretas e

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

> indiretas (regulação positiva de peptídeos antimicrobianos); (v) promoção da cicatrização de feridas; e (vi) propriedades anticancerígenas[14].”

A andiroba, da espécie *Carapa guianensis Aublet*, pertencente à família *Meliaceae*, é encontrada principalmente nas várzeas e igapós, porém é possível o seu cultivo em terra firme. Essa planta apresenta propriedades fisicoquímicas que lhe confere ação anti-inflamatória[15], a qual se acredita que é dependente da presença de limonoides. Além disso, a andiroba exibe efeitos inibitórios sobre as ações da histamina, bradicinina e do fator ativador de plaquetas[1].

O fitoterápico é registrado na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) como cosmético hidratante e repelente de insetos, e sua eficácia clínica o torna adjunto no tratamento de ceratose actínicas e escaras compressivas[1].

Estudos em ratos e humanos demonstraram que a emulsão à base de andiroba mostrou-se eficaz na melhora da cicatrização de feridas cutâneas espessas[1].

A princípio, muitos dos componentes do óleo de andiroba, como os triterpenóides e os limonóides, possuem propriedades antiinflamatórias e antialérgicas. Nesse segmento, alguns dos mecanismos envolvidos nessas propriedades são o comprometimento das vias de sinalização desencadeadas pela histamina, bradicinina e fator de ativação plaquetária, bem como a inibição da citotoxicidade induzida por TNF-α, produção de NO induzida por LPS e ativação de macrófagos[1].

Além do mais, tais propriedades são capazes de bloquear a ativação do fator nuclear κB (NFκB) e, por conseguinte, a produção de mediadores inflamatórios responsáveis pelo recrutamento de células mieloides, fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e IL-1β. A andiroba possui, inclusive, capacidade de de inibir a ativação de outras populações celulares, incluindo mastócitos, eosinófilos e linfócitos T[1].

O tratamento tópico com a emulsão à base de andiroba, em um microambiente da ferida alteradoapor essa terapia, resulta em uma maior síntese de colágeno III, que modifica a relação colágeno III / colágeno I[1].

Assim, foi possível estabelecer que o óleo de andiroba mostrou maior quantidade de colágeno III em feridas com ele tratadas, o que é também presenciado na MEC das feridas fetais, e é, em contrapartida, o oposto do que é observado em adultos[1].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em humanos uma lesão tecidual de qualquer órgão, invariavelmente desencadeia uma reação inflamatória, que inicia o processo de reparação, e resulta em

uma cicatriz.

Contudo, por melhor que seja a sua qualidade, a forma e a função resultante dessa reparação é sempre inferior à do tecido original.

Por outro lado, qualquer distúrbio durante esse processo pode levar a não cicatrização ou à fibrose. Esse problema atinge inúmeros os órgãos, como a pele, pulmão, rins, fígado, coração, entre outros, e o mecanismo da cicatrização em todos os órgãos é praticamente idêntico.

A fibrose tem se mostrado um grande problema de saúde no mundo, já que está associada a prejuízos na qualidade de vida, além de sobrecarregar o sistema de saúde.

De outra forma, a cicatrização cutânea fetal é bastante superior à cicatrização cutânea em adultos, uma vez que há o processo de regeneração, e, portanto, há a recuperação de sua forma e função originais.

Assim, inúmeras pesquisas têm sido desenvolvidas baseada na relação cicatrização fetal-adulta e, assim, novas terapias estão sendo expandidas de acordo com nesse mecanismo. Um exemplo seria o óleo de andiroba, o qual tem alcançado resultados promissores no que tange à qualidade de cicatrização.

Nesse sentido, apesar de ainda necessitar muitos estudos sobre o fitoterápico, é importante o investimento nessa área, devido à dimensão dos impactos social, econômico e da saúde resultantes.

REFERÊNCIAS

1. Chia CY, Medeiros AD, Corraes ADMS, Manso JEF, Silva CSCD, Takiya CM, et al. Healing Effect of Andiroba-based Emulsion in Cutaneous Wound Healing Via Modulation of Inflammation and Transforming Growth Factor Beta 3. Acta cir. bras. 2018;33(11),1000-1015.
2. Kryczka J, Boncela J. Leukocytes: The Double-edged Sword in Fibrosis. Mediators Inflamm. 2015.
3. Karppinen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, Tasanen K, Pihlajaniemi T. Toward Understanding Scarless Skin Wound Healing and Pathological Scarring. F1000 Research. 2018;8.
4. Portou MJ, Baker D, Abraham D, Tsui J. The Innate Immune System, Toll-like Receptors and Dermal Wound Healing: a Review. Vascul. Pharmacol. 2015;71,31-36.
5. Brazil JC, Quiros M, Nusrat A, Parkos CA. Innate Immune Cell–epithelial Crosstalk During Wound Repair. J Clin Invest, 2019;129(8);2983-2993.
6. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound Dressings – a Review. Bio Medicine. 2015;5(4).
7. Milhomem-Paixão SSR, Fascineli ML, Roll MM, Longo JPF, Azevedo RB, Pieczarka JC, et al. The Lipidome, Genotoxicity, Hematotoxicity and Antioxidant Properties of

Andiroba Oil From the Brazilian Amazon. Genet. mol. biol. 2016;39(2),248-256.
8. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, Sukhanov RB, Atala A, Burdukovskii V, et al. Skin Tissue Regeneration for Burn Injury. J Stem Cell Res Ther. 2019;10(1);94.
9. Brant JO, Lopez MC, Baker HV, Barbazuk WB, Maden M. A Comparative Analysis of Gene Expression Profiles During Skin Regeneration in Mus and Acomys. PLoS One, 2015;10(11), e0142931.
10. Xu R, Xia H, He W, Li Z, Zhao J, Liu B, et al. Controlled Water Vapor Transmission Rate Promotes Wound-healing Via Wound Re-epithelialization and Contraction Enhancement. Sci. rep. 2016;6;24596.
11. Shook BA, Wasko RR, Rivera-Gonzalez GC, Salazar-Gatzimas E, López-Giráldez F, Dash BC, et al. Myofibroblast Proliferation and Heterogeneity Are Supported by Macrophages During Skin Repair. Science. 2018;362(6417).
12. Monument MJ, Hart DA, Salo PT, Befus AD, Hildebrand KA. Neuroinflammatory Mechanisms of Connective Tissue Fibrosis: Targeting Neurogenic and Mast Cell Contributions. Adv Wound Care. 2015;4(3);137-151.
13. Chávez-Galán L, Olleros ML, Vesin D, Garcia I. Much More Than M1 and M2 Macrophages, There Are Also CD169+ and TCR+ Macrophages. Front Immunol. 2015;6;263.
14. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-inflammatory And Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. Int J Mol Sci. 2018;19(1);70.
15. Silva CES, Santos OJD, Ribas-Filho JM, Tabushi FI, Kume MH, Jukonis L.B, et al. Efeito da Carapa guianensis Aublet (Andiroba) e Orbignya phalerata(Babaçu) na Cicatrização de Colorrafias em Ratos. Rev. Col. Bras. Cir. 2015;42(6);399-406.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

POLIFARMÁCIA NO IDOSO E SEU PERFIL EPIDEMIOLÓGICO NA UPA DE ARARUAMA

POLYPHARMACY IN THE ELDERLY AND ITS EPIDEMIOLOGICAL PROFILE IN THE ARARUAMA UPA

Elis B. S. Carvalho[1]; Flavio E. F. Morgado[2]

Descritores: Polimedicação, idoso, erros, Interações Medicamentosas
Keywords: polypharmacy, elderly, errors, Drug Interactions

RESUMO

Introdução: No Brasil atualmente há cerca de 70% dos idosos com pelo menos uma enfermidade crônica, tornando essa população uma significativa parcela dos consumidores de medicamentos podendo levar a prática da polifarmácia, que é definida para a maioria dos pesquisadores como a utilização de pelo menos cinco medicamentos. Esa prática pode proporcionar do ponto de vista farmacológico, um aumento na ocorrência de riscos em potencial à saúde, como interações medicamentosas e o aumento do risco das reações adversas aos medicamentos. **Objetivos:** Determinar a existência de polifarmácia no tratamento de idosos internados a partir da avaliação de prontuários e se houve erro de prescrição. **Métodos:** Revisão bibliográfica de 16 artigos contendo os descritores: polimedicação, idoso, erros e interações medicamentosas, encontrado nas bases de dados PubMed e BVS, e pesquisa transversal, observacional de análise dos prontuários na UPA de Araruama, RJ. **Resultados:** Os resultados dentro dos 356 prontuários analisados, trouxeram como idade média 75,8 anos dos pacientes submetidos a polifarmácia, a variável de gênero apresentou semelhança na frequência. O tempo de internação obteve uma média de 5,2 dias. O principal diagnóstico de internação hospitalar foi doenças infectoparasitárias em 144 prontuários**. Conclusão:** O estudo demonstrou a presença de polifarmácia em 64,32% dos prontuários e a prescrição de medicamentos impróprios para idosos em 81% dos prontuários, com pelo menos 1 prescrição inapropriada. Resultados que levam a pensar na extrema importância da necessidade de se instaurar políticas de conscientização sobre o uso da polifarmácia.

[1] Aluna do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos – elis_brum@hotmail.com.br

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

ABSTRACT

Introduction: Currently in Brazil there are about 70% of the elderly with at least one chronic illness, making this population a significant portion of drug users, which can lead to the practice of polypharmacy, which is defined for most researchers as the use of at least five drugs. This practice can provide, from a pharmacological point of view, an increase in the occurrence of potential health risks, such as drug interactions and an increase in the risk of adverse drug reactions. **Objectives:** To determine the existence of polypharmacy in the treatment of hospitalized elderly patients based on the evaluation of medical records and whether there was a prescription error. **Methods:** Bibliographic review of 16 articles containing the descriptors: polymedication, elderly, errors and drug interactions, found in the PubMed and VHL databases, and cross-sectional, observational analysis of medical records at the UPA in Araruama, RJ. **Results:** The results within the 356 medical records analyzed, brought the average age of 75,8 years of patients submitted to polypharmacy, the gender variable showed similarity in frequency. The length of hospital stay averaged 5,2 days. The main diagnosis of hospitalization was infectious and parasitic diseases in 144 medical records. **Conclusion:** The study demonstrated the presence of polypharmacy in 64,32% of the medical records and the prescription of inappropriate drugs for the elderly in 81% of the medical records, with at least 1 inappropriate prescription. Results that lead to thinking about the extreme importance of the need to establish awareness policies on the use of polypharmacy.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS)[1] considera como população idosa aquela a partir de 60 anos de idade, esse limite é válido apenas para países em desenvolvimento, sendo o ponto de corte de 65 anos de idade nos países desenvolvidos. A população brasileira nos últimos anos aumentou em número de idosos 4,8 milhões de idosos desde 2012, ultrapassando a marca dos 30,2 milhões em 2017 correspondendo a 14,6% da população total, segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua divulgada pelo IBGE. Com essa alteração do perfil epidemiológico do país, há um novo perfil de morbimortalidade por doenças crônicas-degenerativas não transmissíveis em detrimento das doenças infectoparasitárias. [1,4] E o fato dessas doenças serem em sua maioria de tratamento prolongado ou incuráveis, demandam a utilização de mais serviços de saúde, aumentando custos individuais e governamentais, exigindo assistência contínua com acompanhamento médico aumentando o número de

consultas, exames, internações hospitalares com tempo de ocupação de leito prolongado. Além disso, torna essa população uma significativa parcela dos consumidores de medicamentos e muitas vezes, de modo conjunto a polifarmácia, com uso de medicação contínua e exponencial. [2,3,5,6]

A polifarmácia no Brasil para a maioria dos pesquisadores é a utilização de pelo menos cinco medicamentos de uso contínuo enquanto outros consideram a administração de mais de três ou até mais de dez medicamentos.[2,11] Medicamentos tópicos e produtos naturais não fazem parte dessa definição. Alguns ainda consideram a polifarmácia apenas a relacionada com os medicamentos utilizados sem indicação ou em doses exageradas.[11] Ela proporciona do ponto de vista farmacológico, um aumento na ocorrência de riscos em potencial à saúde, como interações medicamentosas. Isso ocorre devido a um grande número de medicamentos utilizarem os mecanismos para metabolização e excreção de forma sinérgica ou antagônica, podendo levar assim a potencialização de efeitos adversos até a diminuição da ação dos fármacos. Além disso, uma das principais consequências é o aumento do risco das reações adversas aos medicamentos, que compreendem um grupo diversificado de sintomas e enfermidades de vários sistemas. Além disso pode levar a outros erros de administração como a de prescrição inadequada, intolerância aos medicamentos e a subutilização de medicamentos essenciais. [2,5,6, 9,11,12]

O serviço de atendimento de urgência/emergência das Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) tem como atividade-fim prestar o atendimento dentro do nível secundário, sendo intermediária entre a atenção básica e a atenção hospitalar. A UPA de Araruama, localiza-se na cidade de Araruama, e se constitui uma unidade categorizada como UPA 24 horas de porte III, contando com 14 cadeiras na sala de hipodermia, 12 leitos de internação na sala amarela, 05 leitos na sala vermelha e 02 leitos de isolamento, 1 médico de rotina pela manhã, 1 médico plantonista 24 h na sala vermelha e 4 médicos no turno de 24 h na sala azul. [24]

O presente estudo se justifica uma vez que a prática da polifarmácia se associa a um maior número de reações adversas aos medicamentos, interações medicamentosas, dificuldades na adesão ao tratamento e aumento dos custos da assistência à saúde, além de que a múltipla medicação é um fenômeno atual e relevante, especialmente em populações idosas. Visando simplificar e sistematizar o entendimento e a prevalência da polifarmácia, com todas as suas particularidades, para de alguma

maneira essas informações e resultados possam contribuir como conhecimento científico para que ocorram intervenções positivas e corretivas, nos sistemas de saúde, visando a segurança do paciente na escolha de uma terapêutica adequada para os idosos, e de alguma forma contribuir também para a redução de gastos do sistema público de saúde.

OBJETIVOS

Determinar a existência de polifarmácia no tratamento de idosos e se houve erro de prescrição para idosos nos prontuários avaliados e os fatores epidemiológicos associado a essa prática.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, observacional de caráter descritivo e analítico.

Revisão Bibliográfica

Foi realizada revisão bibliográfica de artigos com o uso dos seguintes descritores: polimedicação, idoso, erros e interações medicamentosas e seus correspondentes em inglês.

A partir da pesquisa nas bases de dados PubMed, BVS-LILACS, Google Acadêmico e Scielo, foram selecionados artigos, sendo excluídos aqueles que cujo o título e/ou resumo não se relacionavam de forma direta com o tema do trabalho proposto e aqueles estudos que foram realizados em animais. Além disso, os trabalhos foram classificados como fontes atuais somente aqueles que possuíram um tempo de publicação de até 8 (oito) anos desde sua indexação até o ano de elaboração do presente estudo. Na seleção dos trabalhos, foi contabilizada uma amostra final de 16 artigos e 6 referências entre elas epidemiológicas, de normas e agências governamentais.

Análise dos prontuários e coleta dos dados

A partir disso foi realizada a coleta de dados nos meses agosto a dezembro de 2020, esses foram digitados, armazenados e analisados no programa Microsoft Excel, versão 2016, utilizando estatística simples. Foi feita então a análise detalhada das prescrições médicas manuais nos prontuários dos idosos com 60 anos ou mais internados nas salas amarela e vermelha na Unidade de Pronto Atendimento 24 horas, no município de Araruama – Rio de Janeiro do mês de julho de 2019 a junho de 2020. Durante o período considerado para o estudo, foram analisadas as prescrições médicas

e outros fatores associados de 364 prontuários. Desses, foram excluídos 8 prontuários pois não continham dados de desfecho, totalizando 356 internações validadas para análise. A variável dependente do estudo foi a presença ou não de polifarmácia, considerando-se como polifarmácia o uso de cinco ou mais medicamentos simultaneamente. As variáveis independentes incluíram idade (em anos), sexo (feminino ou masculino), número de diagnósticos, tempo de internação (em dias), desfecho clínico, medicamentos prescritos (classificados por grupos farmacológicos) e o uso de medicamentos inapropriados (classificados de acordo com o CBMPII).

Aspectos éticos

A aprovação do Comitê de Ética encontra-se em andamento. Não houve a necessidade do termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo paciente, pois a coleta de dados foi baseada nos prontuários dos pacientes, sem publicação de identidades.

RESULTADOS

Revisão Bibliográfica

Ao cuidar do paciente idoso é necessário entender que a senescência é um processo natural do envelhecimento que traz alterações fisiológicas normais, como o aumento da gordura corporal, redução do volume intracelular, modificações no metabolismo basal, fluxo sanguíneo hepático, e taxa filtração glomerular. Essas modificações podem ocasionar interferência na farmacocinética e farmacodinâmica das drogas e maior sensibilidade aos fármacos, principalmente aos psicoativos. Essas peculiaridades fisiológicas da população idosa podem explicar juntamente com a alta prevalência de doenças crônicas e da incidência elevada de sintomas a ocorrência de polifarmácia no idoso. Outro fator que favorece o aumento da utilização de medicamentos nas últimas décadas é o desenvolvimento tecnológico e as estratégias farmacológicas de promoção de saúde, além do crescimento da indústria farmacêutica e o marketing dos medicamentos.[3,9,10,11]

Segurança do paciente é considerada parte importante da assistência à saúde, devendo ocorrer em todo o cuidado com maior atenção no processo de prescrição com avaliação e monitoramento da atuação da medicação no organismo do indivíduo.[6] Um dos requisitos estabelecidos pelo Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) é a segurança na medicação. Nesse âmbito de segurança da medicação tem se visado a entender a polifarmácia e os erros de prescrição para idosos, devido ao aumento de

sua ocorrência. [3,6]

Em virtude dessa situação é necessário a adequação da prescrição em idosos através da avaliação por meio de instrumentos criados por consenso entre grupos de especialistas, como geriatras, farmacologistas e farmacêuticos clínicos e revisões de literatura. Obtém-se assim os critérios explícitos, que são fundamentados em padrões predeterminados e utilizados na prática clínica e em pesquisas, devido a facilidade de serem aplicados, sem grande interferência de julgamentos clínicos pessoais, como ocorre nos critérios implícitos. Na prática, são instrumentos baseados na verificação de uma lista de medicamentos considerados potencialmente inapropriados em condições ou situações específicas. Entre as listas de medicamentos potencialmente deletérios para idosos mais utilizadas, destaca-se os Critérios de Beers, desenvolvidos nos Estados Unidos, pela *American Geriatrics Society*, através de grau de evidencia e força de recomendação para o uso de cada droga. Há também os critérios do STOPP que foram criados na Europa em 2008, os medicamentos/classes farmacológicas são agrupados por sistemas fisiológicos. Há a necessidade de constante atualização desses instrumentos para o uso adequado, devido ao lançamento anual de medicamentos novos no mercado. [7,14,15,16]

Em 2016, foi publicado o Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos (CBMPII), pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia no periódico Geriatrics, Gerontology and Aging Vol. 10, que uniu e validou os Critérios de Beers 2012 e STOPP 2006.[15] Com essa união obteve-se os critérios nacionais e dividiram os medicamentos em duas listas, sendo que a Lista 1 apresenta medicamentos que devem ser evitados em pacientes idosos, independentes de condição clínica, pois não apresentam eficácia terapêutica, além do alto risco de ocorrência de efeitos colaterais. Na lista 2 são apresentados critérios para medicamentos que devem ser evitados em determinadas condições clínicas/doenças para idosos. Esse foi o primeiro critério explícito validado no Brasil, permitindo a mensuração mais adequada e segura da utilização dos medicamentos potencialmente inapropriados. Reduzindo assim a dificuldade encontrada na prescrição com adoção de critérios não nacionais devido as diferenças na disponibilidade dos fármacos, assim como em relação as diferentes condutas prescritivas adotadas. [7,15,16]

Para o correto funcionamento das UPAS é necessário organizar a disposição das instâncias superiores de forma a gerar uma interação e integração da rede do SUS

como um todo entre os níveis de atenção primária, secundária e terciária. O paciente sendo atendido adequadamente nas unidades em todas as esferas, torna mais fácil a realização de seu diagnóstico e consequentemente a tomada correta da conduta. Além disso diminui a sobrecarga de pacientes em esferas que não estão aptas para receber aquelas demandas. [12,18.] Isso pode ser observado na Resolução do CFM nº 2.079/14[18] e nos seguintes artigos:

> "Art. 12. O tempo máximo de permanência do paciente na UPA para elucidação diagnóstica e tratamento é de 24h, estando indicada internação após esse período, sendo de responsabilidade do gestor a garantia de referência a serviço hospitalar. Art. 15. É vedada a internação de pacientes em UPAs" [18]

Ainda na resolução é falado sobre a dificuldade em se trabalhar nas UPAs e sobre o despreparo dos médicos que estão nas unidades pois devido as condições insalubres há uma intensa rotatividade na equipe levando assim a contratação de médicos jovens que ainda não passaram pela curva de aprendizado do trabalho na Emergência. [12,18]

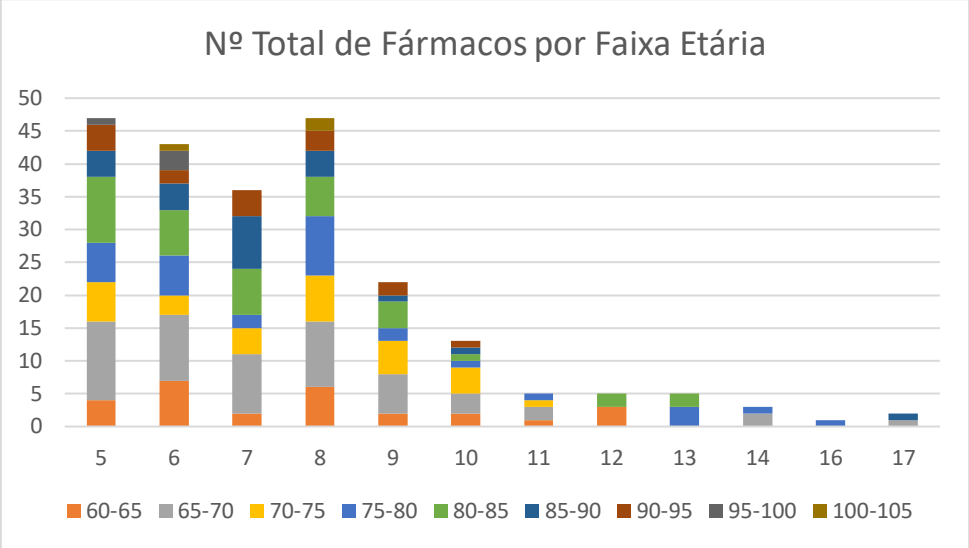
Polifarmácia na UPA de Araruama

Durante o período considerado para o estudo, foram analisadas as prescrições médicas e outros fatores associados de 364 prontuários. Desses, foram excluídos 8 prontuários pois não continham dados de desfecho, totalizando 356 internações validadas para análise, sendo que 51% das prescrições eram de idosos do gênero feminino e 49%, do gênero masculino. A média de idade foi de 76,2 anos.

O total de medicamentos prescritos para todos os idosos foi de 2112, com a média por paciente de 5,9 medicamentos: 7 (1,96 %) idosos utilizavam 1 medicamento; 31 (8,70%) utilizavam dois; 42 (11,79%) utilizavam três; 46 (12,92%) utilizavam quatro medicamentos e 229 (64,32%) idosos faziam o uso de cinco ou mais medicamentos, caracterizando a polifarmácia.

Foi então observada a ocorrência de polifarmácia em 229 prontuários das internações validades. A média de idade dos pacientes com polifarmácia foi de 75,8 anos, variando entre 60 a 100 anos, com predominância da faixa etária de 65-70 anos (24,01%). Foi possível observar que a maioria dos prontuários continham entre 5 a 8 medicamentos prescritos, variando de 5 a 17 medicamentos por paciente o que pode ser observado na figura 1.

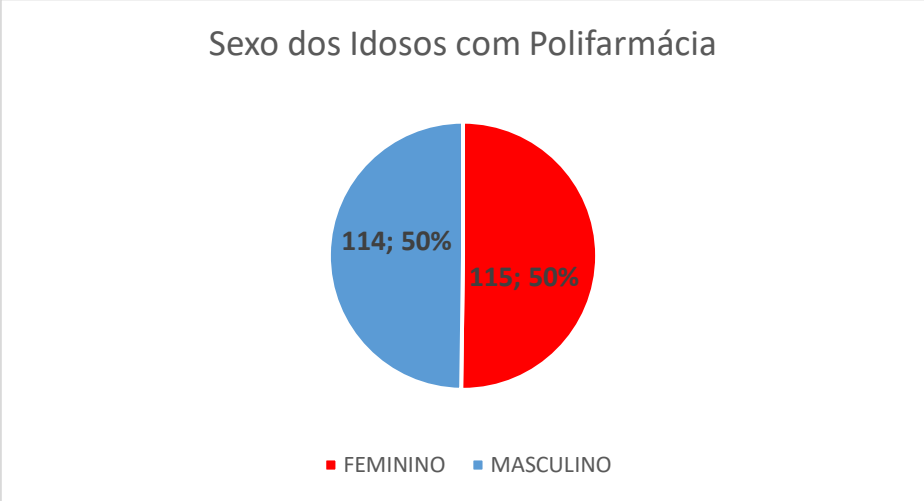
Figura 1: Gráfico do número total de fármacos por faixa etária



Fonte: Produzida pelos autores com base nos dados coletados nos prontuários

A amostra dos pacientes com polifarmácia foi constituída por um número semelhante avaliando a variável gênero de acordo com os números demonstrados no gráfico 1. No entanto a amostra demonstrou que houve predominância do sexo feminino (62,96%) com pacientes idosos mais velhos nas faixas etárias de 80-85 a 100-105, que no sexo masculino.

Figura 2: Gráfico de variável de gênero dos idosos com Polifarmácia



Fonte: Produzida pelos autores com base nos dados coletados nos prontuários

O número médio de diagnósticos por paciente submetidos a polifarmácia foi de 1, com variação de 1 a 4. A maior parte dos pacientes eram proveniente da clínica médica (82,3%). Sendo os diagnósticos mais frequentes dos seguintes sistemas: doenças infectoparasitárias em 144 prontuários, aparelho circulatório em 66, urinário em 24, respiratório em 31. Além de internações por clínica cirúrgica em 37 prontuários e ortopedia em 34 prontuários.

O tempo médio de internação na instituição foi de 5,2 dias, variando de 1 a 34. Sendo que a maior parte dos pacientes permaneceram internado por um período entre 2 e 4 dias. Em relação ao desfecho, a porcentagem de óbitos em pacientes com polifarmácia foi de 33,62 % que pode ser considerada alta e indicar uma tendencia sobre a relação de efeito negativo do uso de polifarmácia, a porcentagem de transferência foi de 17,46% e a de alta foi de 44,10%. Dentre as causas de óbitos as cinco principais foram: doenças infecciosas e parasitárias em 57 prontuários, doenças do aparelho respiratório em 22, doenças do aparelho circulatório em 16, doenças do aparelho urinário em 14, e clínica cirúrgica em 10.

Foi possível observar através do estudo a associação da ocorrência da polifarmácia com o uso de medicamento inapropriado utilizando os critérios nacionais do CBMPII. Das prescrições analisadas com polifarmácia, 81% continham pelo menos um medicamento inapropriado para idosos. Da Lista 1 que fala dos medicamentos que devem ser evitados em pacientes idosos, foram observadas 15 classes medicamentosas, classificados de acordo com o sistema ATC do RENAME 2020: 6 classificados dentro do sistema nervoso; 5 no aparelho digestivo e metabolismo; 1 no sistema respiratório; 1 de preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; 1 no sistema cardiovascular e 1 no sistema musculoesquelético. [7,15,16,17]

Dentro da classificação de aparelho digestivo a denominação genérica mais encontrada é a de inibidores de bomba de prótons, com o omeprazol prescrito em 188 prontuários, seguido da classe de sistema nervoso com a denominação genérica de diazepam prescrita em 41 prontuários.

Na lista 2, são apresentados os critérios para medicamentos que devem ser evitados em determinadas condições clínicas/doenças para idosos, foram observadas 32 prescrições com medicamentos inapropriados nas seguintes condições, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em uso de betabloqueadores, não cardiosseletivos; paciente com diabetes mellitus e uso de betabloqueadores e idosos com história de quedas/fraturas em uso de anticonvulsivantes; opioides; benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram uma alta taxa de polifarmácia e uso de medicamentos inapropriados nos idosos internados na UPA e revelam a necessidade de

mais estudos que avaliem a epidemiologia da polifarmácia em idosos internados em UPAs, para que se possa identificar fatores de risco e além de discussão de alguns outros fatores como questões assistenciais e a presença de profissionais especializados. Para dessa forma, poder ajudar na tentativa de evitar o uso do excesso de medicamentos ou minimizar seus efeitos adversos. Este estudo apresenta algumas limitações, pois não avaliou a presença de reações adversas aos medicamentos. Além disso, a utilização de prescrições manuais pode apresentar algumas limitações, como a qualidade devido à perda de algumas informações, e letras de difícil compreensão.

A alta prevalência da polifarmácia em idosos internados tem sido descrita por diversos estudos realizados no mundo. A polifarmácia pode vir a ser necessária em alguns casos, visto que os idosos possuem múltiplas doenças e fatores que dificultam o tratamento, porém esse grupo apresenta limitações e são mais vulneráveis em virtude de suas particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, o que pode ocasionar reações adversas e interações medicamentosas. A taxa elevada de polifarmácia pode estar relacionada a diversos fatores, como a idade, o gênero, o tempo de institucionalização, o estado funcional, a presença de comorbidades e fatores organizacionais e assistenciais.[2,5,6, 9,11,12]

Os resultados deste estudo não foram passíveis de comparação com estudos tão semelhantes devido à falta de estudos em Unidades de Pronto Atendimento avaliando pacientes internados na literatura, o que dificultou a análise comparativa. Porém analisando outros trabalhos sobre o emprego da polifarmácia no Brasil em outras instituições, foi possível observar semelhança na média do número de medicamentos. Em estudo realizado em São Paulo numa instituição de longa permanência para idosos observou-se uma média de 7 ± 3 medicamentos por idoso, e a mediana foi de 6 (1 – 15).[5] Num estudo em Sergipe foram identificados que havia uma média de 3,02 medicamentos prescritos por prontuário, variando de 2 a 6 medicamentos. [12]

No presente estudo foi observado a ocorrência de polifarmácia em 229 prontuários das internações validadas, que equivale a 64,32 % dos prontuários. No estudo de Oliveira FRA no estado de Minas Gerais, a prática foi observada em 25,33% dos idosos, sendo que o número máximo de medicamentos utilizados foram nove, e a média de uso de medicamentos foi de dois.[10] No estudo de Silveira PA et al 40,4% dos pacientes encontravam-se em polifarmácia, com a utilização de 5 ou mais medicamentos de uso contínuo.[2] No trabalho de Carvalho MFC com a análise da polifarmácia em idosos

de São Paulo foi encontrado 31,5% de prevalência. Mostrando assim que no estudo foi encontrado um valor superior a outros estudo e aos dados da Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), que revelou uma frequência de 18,0% para polifarmácia entre idosos. É interessante destacar que, mesmo o Brasil sendo considerado um país subdesenvolvido, os resultados obtidos encaixam-se nos valores estimados de países desenvolvidos, onde 20 a 40% dos idosos nesses países utilizam múltiplos medicamentos associados. [2,10,19]

A faixa etária dos pacientes foi objeto de atenção, o estudo trouxe como faixas etárias mais prevalentes as de 65-70 anos com 24,01 % e 80-85 com 17,03 %. Foi observado no estudo de Silveira PA et al no município de Patos de Minas, no Estado de Minas Gerais que há uma possível relação entre a prevalência da polifarmácia e a faixa etária dos idosos pesquisados. De acordo com os resultados, encontravam-se em polifarmácia, 31,09% dos idosos entre 60 e 69 anos, 46,49% dos idosos entre 70 e 79 anos e 48,97% dos idosos entre 80 e 89 anos, semelhante ao presente estudo.[2] No estudo de Santos ACS et al no Distrito Federal foi possível notar que quanto maior a idade maior é o risco de polifarmácia (71 anos, OR: 3,61 e IC 95%: 1,99-6,55), sendo, portanto, o aumento da idade positivamente associado ao aumento da polimedicação, o que não foi possível avaliar no estudo. [6]

Observou-se uma igualdade nos dados dentro da variável epidemiológica de gênero. O que difere de alguns estudos encontrados na literatura pesquisada que demonstram o predomínio do feminino. No estudo de Júnior JDP et al. foi realizada uma pesquisa sobre a prática de polifarmácia por idosos cadastrados na Unidade de Atenção Primária à Saúde (UAPS) de uma cidade do interior de Minas Gerais, Brasil. A pesquisa foi composta por 110 idosos, nos quais predominaram a prevalência do gênero feminino 81 (74,0%).[20] No trabalho de Oliveira FRA no Sul de Mato Grosso foi possível observar uma maior prevalência de polifarmácia no sexo feminino (81,57%), corroborando com outras pesquisas brasileiras. Silveira PA et al apresentou um estudo do município de Patos de Minas, sendo possível perceber que a maior parte da população idosa da pesquisa é do sexo feminino (65,9%) e está na faixa etária entre 60 a 69 anos (42,1%). [2,10]

O resultado da presença de medicamentos inapropriados nas prescrições dos idosos foi obtido na maioria dos trabalhos avaliados. Num estudo realizado no município de São Paulo, a prevalência de consumo de medicamentos inapropriados foi de 27%

contendo pelo menos 1 medicamento inapropriado de acordo com os critérios de Beers.[5] Um dos fatores que poderiam explicar o elevado número de prescrições contendo medicamentos inapropriados para os idosos na UPA seria que o abastecimento dessa instituição é proveniente do Sistema Único de Saúde (SUS). Com isso, os médicos precisam adequar a prescrição com os medicamentos presentes nas listas oficiais de medicamentos do SUS, visando a contenção de gastos da saúde pública. O número elevado de prescrições de medicamentos inapropriados para idosos que atuam no sistema nervoso, principalmente de antidepressivos, se deve ao fato desses idosos apresentarem problemas psiquiátricos ou dependência de drogas. Esse quadro revela um despreparo dos prescritores e dos serviços de saúde em lidar com essas situações que acompanham o envelhecimento. [5,12]

Dentro dos estudos foi possível observar a cascata iatrogênica que é ocasionada devido a prática da polifarmácia, alguns medicamentos são utilizados na prescrição para combater efeitos colaterais de outros fármacos, a cada sintoma que surge, decorrente de um efeito colateral não identificado, emprega-se um novo medicamento. Dentre as prescrições inapropriadas dentro da polifarmácia, foi possível avaliar a alta prevalência de inibidores de bomba de prótons com essa justificativa para proteção gástrica, porém em longo prazo, relacionam-se a osteoporose, fraturas, demências, infecção por *Clostridium difficile*, atrofia gástrica e ao desenvolvimento de câncer gástrico. Esse resultado está de acordo com pesquisa realizada sobre os padrões de utilização de medicamentos entre pacientes idosos hospitalizados em polifarmácia em Punjab no Paquistão, cujo o uso de omeprazol correspondeu as substâncias ativas mais comumente prescritas com o n = 308 e a frequência de 51,3%. [10,11,23]

Dentre as prescrições inapropriadas, foi possível observar idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica em uso de betabloqueadores não cardiosseletivos que pode levar ao aumento de risco de broncoespasmo; com diabetes mellitus e uso de betabloqueadores que eleva o risco de mascarar sintomas de hipoglicemia e idosos com história de quedas/fraturas em uso de anticonvulsivantes (Carbamazepina, Clonazepam e Hidantal), que aumentam a capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais; opioides (Fentanil e Tramadol), que com uso prolongado podem aumentar o risco de sonolência, hipotensão postural e vertigem; benzodiazepínicos (Midazolam, diazepam e alprazolam), que aumentam a capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas

adicionais e antidepressivos tricíclicos (Imipramina) que podem produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais. [15,17]

Foi possível observar que a prescrição de um medicamento é parte de um processo complexo e dinâmico e que muitos fatores podem contribuir para o consumo elevado de medicamentos. O alto índice de polifarmácia na população brasileira reflete para a necessidade da realização de mais estudos sobre o uso da polifarmácia e de forma mais abrangente é importante avaliar não somente a prevalência numérica e sim as características de cada medicamento de forma individual observando assim a utilização de fármacos inapropriados para idosos. [20,21,22]

Demonstrou-se que há uma dificuldade na contratação nas UPAs de médicos especialistas em intensiva e que estejam acostumados com emergência devido a razões como ambiente insalubre, que apresenta estrutura física inadequada; falta de segurança; má remuneração além de jornada de trabalho massacrante; falta de medicações básicas; regulação deficiente, sem ter para onde encaminhar doentes que necessitem de atendimento em hospital de maior complexidade, o que leva a rotatividade dos médicos quando já estão capacitados para atender no setor. Isso dificulta a racionalização do uso de medicamento e a evitar os agravos advindos da polifarmácia. Medidas como a revisão dos medicamentos nas prescrições e a potencial desprescrição ou ajuste da dose devem ser avaliadas, principalmente por médicos generalistas ou farmacêuticos. Além de evitar o uso concomitante de medicamentos com interação conhecida, alterar o horário de administração, acompanhamento da resposta farmacológica, entre outros, a fim de personalizar o tratamento em pessoas com multimorbidade ou vulnerabilidade específica. [18,20,21,22]

CONCLUSÃO

Mediante ao estudo da polifarmácia nos idosos internados na UPA de Araruama demonstrando a presença dessa prática em 64,32% dos prontuários e a prescrição de medicamentos impróprios para idosos em 81% dos prontuários, com pelo menos 1 prescrição inapropriada e a revisão bibliográfica dos fatores associados a essa prática, fica claro a elevada prevalência da polifarmácia e que há um índice crescente de seu uso no Brasil, em especial na população idosa.

É possível diminuir a aplicação de polifarmácia em idosos a partir das observações de variáveis levando em conta não só os efeitos maléficos do excesso de medicamento como também os aspectos econômicos envolvidos, pois o elevado

consumo de medicamentos pode aumentar os gastos na área da saúde, para posterior elaboração de um perfil de características gerais relacionadas a essa condição. E dessa forma ser possível realizar instrumentos que visem melhorar a qualidade a segurança da prescrição para idosos, minimizando o risco de iatrogenia.

Portanto, é de extrema importância a necessidade de se instaurar políticas de conscientização sobre o uso da polifarmácia, com uma avaliação adequada para a prescrição de medicamentos para idosos por meio de uma equipe multidisciplinar, com uma capacitação de toda a equipe de saúde em relação às prescrições, gerontologia e ao atendimento ao idoso.

AGRADECIMENTOS

À Unidade de Pronto Atendimento de Araruama pela oportunidade de realização deste estudo e a chefe de setor do Boletim de Atendimento Médico que me auxiliou na coleta dos prontuários.

CONFLITOS DE INTERESSE

Declaramos não ter conflito de interesses em relação ao presente texto.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Organização Mundial de Saúde (OMS) divulga metas para 2019; desafios impactam a vida de idosos. Acesso em: 04/07/20. Disponível em: https://sbgg.org.br/oms-divulga-metas-para-2019-desafios-impactam-a-vida-de-idosos/
2. IBGE, Agência IBGE Notícias, Estatísticas Sociais. Dia Internacional do Idoso Estatuto do Idoso completa 15 anos, 2018. Acesso em: 05/11/19. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/22690-estatuto-do-idoso-completa-15-anos
3. da Silveira PA, Silva SC, Rocha KSC. Prevalência da Polifarmácia nos Idosos de uma Unidade Básica de Saúde no Estado de Minas Gerais. Rev Aten Saúde. Out/Dez 2019;16(58):29-35.
4. Rill JWG. Polifarmácia em idosos: Detenção de casos no PSF Maria Olivia de Castro do município de Aguanil/Minas Gerais [trabalho de conclusão de curso]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família; 2016.
5. Assis DL, Chagas VO, Valente M, Gorzoni ML. Polifarmácia e uso de medicamentos inapropriados em idosos institucionalizados: lições ainda não aprendidas. Geriatr Gerontol Aging. 2016;10(3):126-31.
6. Santos ACS, Volpe CRG, Pinho DLM, de Lima LR, Stival MM, Oliveira VD. Erros de Prescrição em uma Farmácia Básica do Distrito Federal. Cienc Enferm. 2019;25(3):1-12.

7. Manso MEG, Prado C, de Andrade KSM, Mascarenhas MV. Adesão de idosos ao tratamento medicamentoso em diferentes níveis de Atenção à Saúde no município de São Paulo, Brasil. Rev Kairós. 2018;21(3):347-358.
8. Cuentro VS, Modesto T, de Andrade MA, da Silva MVS. Prevalência e fatores associados à polifarmácia entre idosos de um hospital público. Rev Contexto Saúde. 2016;16(30):28-35.
9. Andrade FSD. Identificação e caracterização de potenciais interações medicamentosas em atendimento de urgência de uma unidade de pronto atendimento de média complexidade [trabalho de conclusão de curso]. São Cristóvão: Universidade Federal de Sergipe, Curso de Farmácia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde; 2016
10. Prefeitura Municipal de Araruama, Secretaria Municipal de Saúde de Araruama. Gestão do Serviço de Saúde da Unidade de Pronto Atendimento – Urgência e Emergência – UPA 24 Horas de Araruama – Perfil Mista, Município de Araruama, por entidade de direito privado sem fins lucrativos, qualificada como Organização Social. Edital de Seleção Nº 003/2019. 2019. Acesso em: 24/10/2020. Disponível em: http://www.araruama.rj.gov.br/transparencia/galeria/arquivos_licitacoes/662cbac8482a9ed9e438a864755da319.pdf
11. de Oliveira FRAA, Pinto GF, Dourado IJR, Araújo A, Marcondes DADSS, Goulart LS. Prevalência de Polifarmácia em Idosos da Área de Abrangência de uma Estratégia de Saúde da Família do Sul de Mato Grosso. Rev AMRIGS. 2019;63(1):27-32.
12. Lourenço B, Oliveira AD, Campos LTD, e Carneiro MB. Estudo de utilização de medicamentos em idosos em hospital oncológico. Geriatr Gerontol Aging. 2012;6(1):16-24.
13. Magalhães MS, Santos FSD, Reis AMM. Fatores associados ao uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos na alta hospitalar. Einstein. 2020;18:1-8.
14. Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. Geriatr Gerontol Aging. 2016;10(4):168-81.
15. Oliveira MVP, Buarque DC. Polifarmácia e medicamentos potencialmente inapropriados em idosos admitidos em um hospital terciário. Geriatr Gerontol Aging. 2018;12(1):38-44.
16. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.079/14. Normatização do funcionamento das Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) 24h e congêneres, bem como do dimensionamento da equipe médica e do sistema de trabalho nessas unidades, 2014. Acesso em: 11/2020. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/images/PDF/resolucao2079.pdf.
17. Carvalho MFC, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML. Polifarmácia entre idosos do município de São Paulo-Estudo SABE. Rev bras epidemiol. 2012;15(4):817-827
18. Sarwar MR, Atif M, Scahill S, Saqib A, Qamar-uz-Zaman M, Babar Z. Drug utilization patterns among elderly hospitalized patients on poly-pharmacy in Punjab, Pakistan. J Pharm Policy Pract. 2017;10(1):23.

19. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Acesso em: 06/11/2019. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/Rename2020.pdf
20. Júnior JDP, Júnior JCB, Gonçalves JC, de Oliveira AV, dos Reis MRG. Prática de polifarmácia por idosos cadastrados em unidade de atenção primária. Investigação. 2013;13(2):15-18
21. Zanetti MOB, Marchetti JM, de Andrade RCG. Caracterização do Perfil de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições da Atenção Primária de Ribeirão Preto-SP. Rev Univ Vale Rio Verde. 2017;15(1):279-288.
22. Greiver M, Dahrouge S, O'Brie P, Manca D, Lussier MT, Wang J et al. Improving care for elderly patients living with polypharmacy: protocol for a pragmatic cluster randomized trial in community-based primary care practices in Canada. Greiver et al Implement Sci. 2019;14(1):1-15.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A PRÉ-OXIGENAÇÃO NA INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM PACIENTES AGITADOS

PRE-OXYGENATION IN OROTRAQUEAL INTUBATION IN AGITATED PATIENTS

Gabriella F. Gouvea[1]; Daniel Negrini[2]

Descritores: Indução e Intubação de Sequência Rápida; Ketamina; Intubação
Keywords: Delayed Sequence Intubation; Ketamine; Rapid Sequence Intubation.

RESUMO

Introdução: A hipoxemia durante a intubação orotraqueal é uma das complicações mais comuns, podendo gerar diversos malefícios para o paciente. Nesse contexto, surge a importância da pré oxigenação. Naqueles pacientes com alteração do estado mental, uma forma de facilitar esse procedimento é com o uso da cetamina. **Objetivo:** Avaliar as potenciais vantagens da pré-oxigenação antes da intubação orotraqueal em pacientes com alteração no nível de consciência. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, aonde pretende-se abordar as potenciais vantagens da pré-oxigenação, antes da intubação orotraqueal em pacientes com alteração do nível de consciência. **Resultados**: A pré-oxigenacao antes da intubação orotraqueal parece ter benefícios, em especial em evitar a hipóxia, mesmo em pacientes com alteração do nível de consciência. **Conclusão:** Apesar de serem necessários mais estudos sobre o assunto, esforços para conseguirmos realizar a pre-oxigencao antes da intubação orotraqueal devem ser tentados, com o intuito de evitar complicações como dessaturações significativas e hipóxia. A cetamina parece desempenhar importante papel nesse sentido.

ABSTRACT

Introduction: Hypoxemia during orotracheal intubation is one of the most common complications, and it can generate several harms for the patient. In this context, the importance of pre-oxygenation arises. In those patients with altered mental status, one way to facilitate this procedure is with the use of ketamine. **Aims:** To evaluate the potential pre-oxygenation advantages before orotracheal intubation in patients with

[1] Aluna do curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. gabifourauxg@gmail.com

[2] Preceptor do curso de Medicina do UNIFESO no HCTCO- Hospital das Clínicas Constantino Otaviano

altered level of consciousness. Methods: This is a systematic literature review, which aims to address the potential benefits of pre-oxygenation, before orotracheal intubation, even in patients with altered levels of consciousness. **Results:** Pre-oxygenation before orotracheal intubation appears to have benefits, especially in preventing hypoxia, even in patients with altered levels of consciousness. **Conclusion:** Although more studies are needed on the subject, delayed intubation has a great potential in avoiding complications common to orotracheal intubation such as hypoxia, allowing pre-oxigenation to occur. Ketamine seams to be especially helpful to achieve this goal.

INTRODUÇÃO

O manejo das vias aéreas e a intubação orotraqueal (IOT) são intervenções frequentemente necessárias para salvar vidas em serviços de emergências, cuidados intensivos e medicina pré-hospitalar. Apesar da alta prevalência, a IOT está associada a aumento considerável de morbimortalidade, e é considerado o procedimento de risco mais comumente executado em pacientes com patologias agudas. [1]

A técnica mais utilizada no contexto da emergência é a IOT em sequência rápida (ISR), usada para garantir uma via aérea definitiva em pacientes frequentemente não cooperativos, com status de jejum incerto, instáveis hemodinamicamente, e gravemente enfermos. Habitualmente a ISR utiliza a administração simultânea de um hipnótico e um bloqueador neuromuscular. No entanto, essa técnica é cercada pelos riscos de hipotensão e hipoperfusão causadas pela rápida transição de ventilação com pressão negativa para ventilação com pressão positiva. [1]

Soma-se a isso o fato de que muitos pacientes se tornarão hipoxêmicos durante o período de apnéia e, em seguida, necessitarão de ventilação de resgate com bolsa-mascara, o que aumenta o risco de insuflação e aspiração gástricas[2].

A dessaturação abaixo de 70% aumenta significativamente o risco de arritmia, descompensação hemodinâmica, lesão por hipóxia do tecido cerebral e óbito. Com isso, percebemos que manter a saturação de hemoglobina durante o manuseio das vias aéreas é fundamental para a segurança do paciente. O maior desafio para médicos de emergência é realizar a IOT sem hipóxia crítica ou aspiração3.

Nesse contexto, a pré oxigenação e desnitrogenação tem potencial de garantir um tempo seguro de apneia para evitar hipoxemia durante intubação, porém, em um subconjunto de pacientes, que apresentam estado mental alterado, essas técnicas levarão à pré-oxigenação inadequada, que pode não impedir a dessaturação2, 4. Nesses

pacientes, habitualmente prosseguir-se-ia com a ISR, sem a segurança de um grande reservatório de oxigênio, ficando expostos aos riscos envolvidos nesse procedimento. [2]

Uma alternativa discutida nesse artigo, é a possibilidade de pré oxigenação antes da IOT, técnica já realizada há muitos anos por anestesiologistas, porém, recentemente começou a ser mais estudada. Essa técnica consistiria no uso de uma droga hipnótica com pouco efeito sobre a frequência respiratória e o status hemodinâmico, sem a necessidade de utilizar um bloqueador neuromuscular imediatamente em seguida. [1]

A cetamina é um anestésico geral que produz um tipo de anestesia geral chamada dissociativa, sendo bastante utilizado para facilitar procedimentos dolorosos em pacientes não intubados. Possui propriedades que oferecem vantagens para o paciente em comparação com os agentes de indução tradicionais utilizados na ISR. A cetamina reduz o input nociceptivo, preservando em grande medida a função do tronco cerebral, permitindo que procedimentos dolorosos, como IOT sejam realizados com perda da consciência, mantendo a função cardiorrespiratória, em grande medida, preservada. [1]

Dessa forma o uso da cetamina durante a pré-oxigenação antes da IOT pode ser uma valiosa técnica no sentido de prevenir a ocorrência de hipóxia em pacientes com alteração do nível de consciência, antes da administração do agente bloqueador neuromuscular. Idealmente, este permite que o paciente seja oxigenado de maneira adequada antes do período de apnéia, mantendo os reflexos protetores das vias aéreas, o que pode fornecer mais tempo para concluir a IOT, diminuindo os riscos oferecidos pela ISR 5.

OBJETIVOS

Primário: Avaliar as vantagens da pré oxigenação antes da IOT em pacientes com alteração do estado mental.

Secundário: Abordar as potenciais vantagens do uso da cetamina na pré oxigenação antes da IOT, pontuando seus riscos e benefícios.

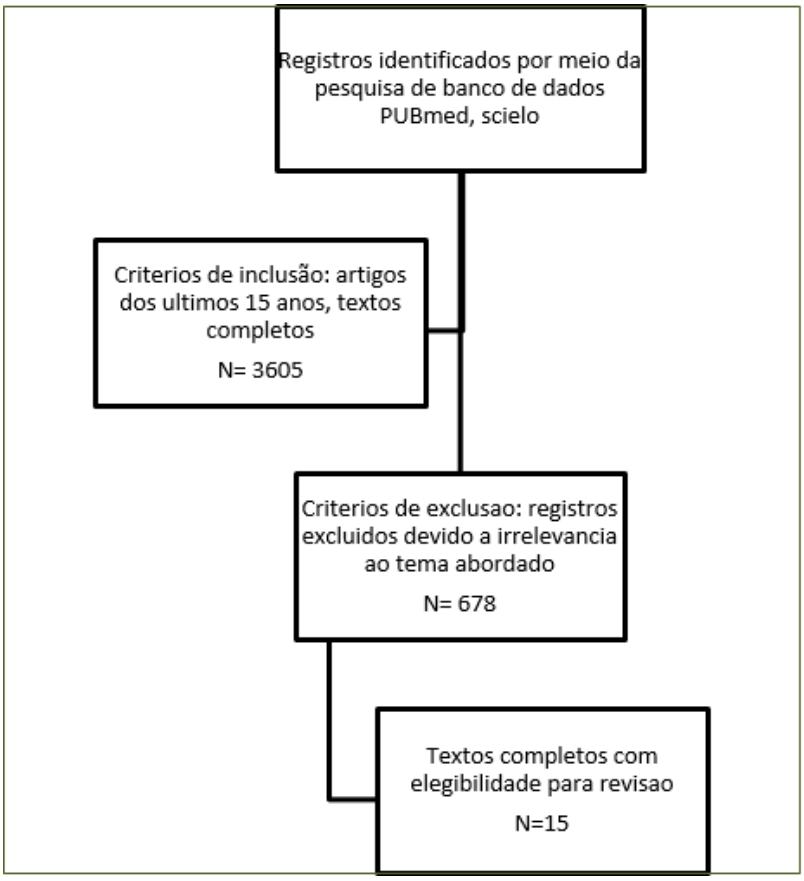
MÉTODOS

Realizamos uma revisão sistemática de literatura, sobre os potenciais vantagens da pré oxigenação antes da IOT, realizando um comparativo com a ISR, anestésicos utilizados e seus possíveis efeitos colaterais. A busca por artigos científicos foi feita nas plataformas PubMed e SCIELO, com os seguintes descritores: “delayed

intubation", "ketamine on intubation", "rapid sequence intubation".

Foram utilizados os seguintes filtros: artigos com menos de quinze anos desde a data da publicação, nas línguas Português, Inglês e Espanhol. Os critérios de exclusão foram artigos com data de publicação superior aos 15 últimos anos e artigos que não respondessem o tema. Dessa pesquisa foram encontrados 3464 (três mil quatrocentos e sessenta e quatro) artigos, sendo selecionados 15 artigos que respondem ao tema proposto. O fluxograma de pesquisa dos estudos selecionados encontra-se na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de busca dos estudos nas bases de dados



DESENVOLVIMENTO

A ISR é um procedimento para proteger a via aérea em pacientes que estão em risco de bronco-aspiração. Habitualmente a técnica envolve a administração rápida de um hipnótico e um agente bloqueador neuromuscular. Ao contrário de uma intubação orotraqueal padrão, onde a ventilação com bolsa-máscara é realizada enquanto o médico aguarda a condição ideal de indução, na ISR, a ventilação com máscara não é realizada. Uma vez atingida a inconsciência e paralisia, o paciente é prontamente intubado[6]. Se a primeira tentativa de intubação falhar e o paciente apresentar queda de

saturação de oxigênio abaixo de 90 -95%, é necessário reoxigenação antes de quaisquer outras tentativas de intubação[4].

O método padrão para reoxigenação é ventilar o paciente com dispositivo bolsa-mascara conectado a O2 de alto fluxo. Cada respiração com esse dispositivo, durante a re-oxigenação, coloca o paciente em risco potencial de insuflação e aspiração gástrica. Idealmente, o paciente receberia o menor número de ventilações para alcançar a reoxigenação e essas respirações seriam feitas de maneira lenta e suave. No entanto, estudos mostram a dificuldade de manter esses objetivos durante o ambiente estressante de uma intubação de emergência[4].

A intubação orotraqueal em pacientes críticos, está associada a alto risco de complicações, incluindo hipóxia e hipotensão, ocorrendo uma diminuição considerável dos riscos, quando os pacientes são bem preoxigenados, e diminuindo a taxa de hipoxemia durante e após a IOT quando realizado a ventilação não invasiva pré intubação[7].

A hipoxemia durante a IOT é preocupante, principalmente em pacientes com baixa capacidade residual funcional, como crianças, gestantes e pacientes com idade avançada, obesidade, e patologia pulmonar subjacente. A combinação de agitação e SPO2 baixa no monitor podem induzir o médico a realizar proteção das vias aéreas sem pré-oxigenação, o que pode causar um prejuízo maior ao paciente[8]. Este abandono da pré-oxigenação e a pressa para a intubação prematura pode ser baseado na falácia de que a saturação diminui de forma linear ao longo do tempo[4].

A ISR em ambientes fora e dentro do hospital é associado a eventos adversos importantes[9]. Exemplos desses são a dessaturação e hipoxemia que tem sido associada a arritmias, descompensação hemodinâmica, lesão cerebral hipóxica e parada cardíaca, particularmente em saturações abaixo de 70%. Evitar a dessaturação se torna ainda mais importante em pacientes que já possuem lesão cerebral, com consequente diminuição da morbimortalidade[10].

Pacientes com saturação em torno de 90% antes da ISR podem ter uma rápida e profunda dessaturação, quase imediatamente após a administração das drogas[4]. Tentativas de intubação realizadas com saturação em torno de 93% ou menos, parecem estar mais associadas a uma alta incidência de dessaturação e hipoxemia. Isso pode justificar a necessidade da ventilação bolsa máscara, mesmo em pacientes que requerem intubação de emergência com risco de insuflação gástrica, regurgitação e

aspiração. Ao aumentar a duração dos tempos de apneia seguros, os profissionais têm mais tempo para realizar a intubação orotraqueal[11].

O tempo de apneia adequado tem uma ampla variabilidade ente os pacientes, isso porque vários fatores parecem estar associados a taxa de declínio de SpO2 durante a apneia, tais como área de superfície corporal, volume de sangue, concentração de hemoglobina, consumo de oxigênio, fração de shunt, volume alveolar e frações alveolares de oxigênio e dióxido de carbono[11].

Se o principal determinante da dessaturação é o valor de SpO2 no momento do inicio das tentativas de intubação, então uma pré-oxigenação mais agressiva pode ser justificada com valores iniciais de SpO2 abaixo de 93-94%[11]. Em pacientes respirando em ar ambiente antes da ISR (PaO2 90 a 100 mm Hg), a dessaturação ocorrerá em 45 a 60 segundos entre a administração do sedativo/bloqueador neuro-muscular) e a intubação das vias aéreas[3].

A maneira mais segura de realizar IOT de sequência rápida seria preenchendo os alvéolos com uma alta fração de oxigênio inspirado (FiO2) antes do procedimento. Ocorrendo aumento acentuado do tempo para dessaturação se os pacientes receberam pré-oxigenação com oxigênio a 100% em vez de ar ambiente antes da intubação traqueal[3].

A pré oxigenação antes da indução da anestesia e é uma prática padrão, retardando o início da hipoxemia arterial durante a apneia subsequente. Três métodos de pré-oxigenação são comumente usados: 3 min de volume corrente normal respirando oxigênio a 100% (método de 3 min) ; quatro respirações de capacidade vital forçada de oxigênio tomadas em 30 s (método 4DB), e oito respirações de capacidade vital forçada de oxigênio tomado dentro de 60 s (método 8DB)[12]. Essa estratégia permite aumentar o tempo de segurança durante os períodos de hipoventilação e apnéia para permitir a colocação de uma via aérea definitiva[3].

Existem inúmeras estratégias para otimizar a pré-oxigenação, incluindo implementação de um conjunto de medidas com ênfase no posicionamento da cabeça do paciente, oxigenação apnéica, sequência de intubação atrasada e pré-oxigenação direcionada ao objetivo, diminuindo a taxa de hipóxia peri-intubação em pacientes adultos que requerem intubação, e aumentando a saturação de oxigênio pré-intubação e saturações do nadir peri-intubação[9].

Para a pré-oxigenação na emergência, temos 3 objetivos: (1) trazer a saturação

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

do paciente o mais próximo possível de 100%; (2) desnitrogenar a capacidade residual dos pulmões (maximizando armazenamento de oxigênio nos pulmões); e (3) desnitrogenar e oxigenar ao máximo a corrente sanguínea. Desnitrogenar e oxigenar o sangue adiciona pouco tempo para a duração segura da apneia porque a quantidade de oxigênio solúvel no sangue é insuficiente, e a corrente sanguínea é um reservatório pequeno de oxigênio em comparação com os pulmões (5% versus 95%)[3].

Idealmente, os pacientes devem continuar a receber pré-oxigenação até que eles desnitrogenem a capacidade residual funcional de seus pulmões suficientemente para atingir mais de 90% de nível expirado de oxigênio[3].

Os dados acima são baseados em uma fonte de FiO2 maior ou igual a 90% e uma máscara bem ajustada que evita entrada de ar ambiente, o que não é possível em pacientes não cooperativos, que se apresentam agitados ou com alteração do estado mental, entrando então, a importância da sequência atrasada de intubação[3]. No entanto em algumas circunstâncias, os pacientes que mais precisam de pré-oxigenação impedem seu fornecimento. A hipóxia e a hipercapnia podem levar ao delírio, fazendo com que os pacientes arrancem suas máscaras. Este delírio, combinado com a dessaturação de oxigênio ao monitor frequentemente leva a tentativas precipitadas de intubação sem pré-oxigenação adequada[4].

Graças a disponibilidade de novos agentes farmacológicos, nesses pacientes que não cooperam e não toleram pré-oxigenação ou procedimentos necessários, percebemos que a pre-oxigenacao antes da IOT pode ser segura e eficaz, quando aplicado por profissionais experientes. melhorando a segurança peri-intubação. A sedação é usada para otimizar a pré-oxigenação e denitrogenação antes da intubação em pacientes agitados e intolerantes à pré-oxigenação pelos meios tradicionais[11].

A pre-oxigencao pre-IOT pode ser obtida através da administração de agentes sedativos específicos, que não comprometam a ventilação e/ou reflexos das vias aéreas; seguido por um período de pré-oxigenação antes da administração de um agente bloqueador neuro-muscular. Após a conclusão da pre-oxigenacao, o bloqueador neuro-muscular pode ser administrado e paciente intubado. Nesse caso, o objetivo é manter o paciente confortável, mas ainda respirando espontaneamente e protegendo suas vias respiratórias[4].

Com esse objetivo, uma droga que tem se mostrado útil em muitos estudos é a cetamina, uma droga que inibe os receptores NMDA, permitindo então uma anestesia

frequentemente descrita como dissociativa, com preservação dos reflexos das vias aéreas e respiração espontânea[2], tônus muscular da faringe e laringe, estabilidade hemodinâmica e fornece amnésia e analgesia quando administrada em uma dose dissociativa de 1–2 mg / kg durante 30–60 segundos. Os pacientes então se tornam calmos, cooperativos e receptivos à pré-oxigenação e posicionamento[8]. A pré-oxigenação pode então proceder de forma segura e controlada. Após atingir uma saturação de 100%, o paciente pode respirar o oxigênio com alta FIO_2 por mais 2–3 min para atingir desnitrogenação adequada dos alvéolos. Um agente bloqueador neuro-muscular é então administrado e após o período de apnéia de 45-60 s, o paciente pode ser intubado[4].

Essa sedação é realizada em pacientes agitados para ajudar a atingir o nível mais alto de desnitrogenação antes da paralisia. Muitos médicos realizaram este procedimento por anos, mas só recentemente ele tem sido objeto de estudos[5].

Acreditamos que esta seja uma prática segura durante os poucos minutos de pré-oxigenação, desde que os pacientes sejam cuidadosamente monitorados por profissionais experientes. Embora raros, alguns efeitos colaterais relacionados a cetamina foram relatados[13], sendo esse risco duas vezes maior se a droga for administrada IM[14].

Um efeito colateral importante frequentemente relatado foi o aumento das secreções salivares, pode levar a obstrução parcial das vias aéreas e aumentar a incidência de laringoespasmo[14]. A maioria das situações de obstrução das vias aéreas superiores em adultos, devido ao uso da cetamina são, na verdade, decorrentes do posicionamento das vias aéreas, e não decorrentes de espasmo laríngeo[2]. Algumas condições de pré-sedação podem aumentar o risco de eventos adversos graves durante o procedimento sedação e analgesia (PSA), como doença viral intercorrente, secreções das vias aéreas, histórico de asma ou anormalidades das vias aéreas[14].

Outro raro efeito da cetamina é a apnéia e hipoventilação[8]. Embora a cetamina seja conhecida por causar depressão respiratória subclínica, raramente causa apneia permanente, mas sim depressão transitória (menos de 1 minuto). Até aonde sabemos, não há relatos de caso de apneia sustentada ou que exija intubação durante o procedimento de sedação com cetamina[2, 5].

No entanto, pacientes que são não cooperativos devido a diferentes condições clinicas, como delírium, intoxicação ou traumatismo cranioencefálico, dentre outras,

podem se mostrar difíceis de pré-oxigenar. Garantir a pré oxigenação adequada nesses casos pode evitar a dessaturação e a necessidade de ventilação com dispositivo bolsa-mascara, diminuindo os riscos relacionados a essa ventilação[15].

RESULTADOS

Quatro estudos demonstraram que a utilização de sedativos, em especial a cetamina, em pacientes com alteração da consciência, pode ser um importante recurso para permitir a pré oxigenação antes da IOT, sendo uma alternativa segura e eficaz a ISR, possibilitando a administração de oxigênio em alto fluxo e reduzindo de forma significativa os episódios de dessaturação durante as tentativas de IOT na sala de emergência.

Um estudo, concluiu ainda que a associação da videolaparoscópica e do uso da cetamina para sedação antes da IOT, no contexto da emergência, se mostrou segura naqueles pacientes que não toleram um preparo adequado, favorecendo a pré-oxigenação antes da IOT. No entanto, essa estratégia ainda tem experiencia limitada e deve ser executada com cautela.

Ainda, um autor concluiu que a pré oxigenação de forma passiva é possível na maioria dos pacientes. Naqueles com alto risco de dessaturação durante a IOT, podemos optar por técnicas como ventilação não invasiva, ou até mesmo por retardar IOT através da utilização de sedativos como a Cetamina, de modo a permitir a pré-oxigenação. Em outro desse mesmo auto demonstrou-se que pacientes com baixa SaO2 estão em alto risco de dessaturação crítica durante a IOT. Nesses casos, foi recomendado a inclusive a utilização de PEEP durante pré oxigenação.

Outro grupo concluiu que a intubação orotraqueal em pacientes críticos está associada a um alto risco de complicações, em especial hipoxemia grave e hipotensão. Duas ou mais tentativas de IOT foram associadas a aumento significativo do risco de complicações graves, independentemente da experiência do operador. É importante tentar reduzir a ocorrência dessas complicações nessa população

Por fim, outro estudo relatou que um conjunto de cuidados que abrange desde adequado posicionamento do paciente, oxigenação apnéia, e a pré-oxigenação antes das tentativas de IOT com a utilização de agentes sedativos como a Cetamina, se mostraram associados a taxas mais baixas de hipóxia e dessaturação, além de seguras, quando comparados com a ISR, fora do ambiente hospitalar. A saturação pré-intubação menor que 93%, múltiplas tentativas de intubação e tempo de intubação prolongado

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

estão independentemente associadas com dessaturação de oxigênio durante a tentativa de IOT. Além disso, outro grupo propôs que estratégias para evitar a dessaturação durante a IOT em sequência rápida de intubação devem ser tomadas.

Os resultados da revisão sistemática de literatura realizada pelo nosso grupo, bem como as conclusões dos artigos selecionados no nosso estudo, encontram-se resumidas na tabela 1.

Tabela 1- Principais conclusões dos estudos selecionados

ESTUDO	DESIGN	AUTOR	PRINCIPAIS RESULTADOS/CONCLUSÕES
Alternatives to Rapid Sequence Intubation: Contemporary Airway Management with Ketamine	REVISÃO	Merelman et al (2019-EUA)	A associação de videolaparoscopia e uso da cetamina para dissociação foi benéfica, promovendo segurança para o paciente e servindo como uma alternativa para intubação de sequencia rapida naqueles pacientes que nao toleram um preparo adequado. No entanto, essa estrategia ainda tem experiencia limitada e deve ser executada com cautela.
Delayed Sequence Intubation: A Prospective Observational Study	Prospectivo observacional	Weingart et al (2014-EUA)	A utilização de sedativos, em especial a cetamina, com objetivo de permitir uma pre oxigenação antes da IOT, oferece uma alternativa para a intubação em sequência rápida, possibilitando a administração de oxigenio em alto fluxo e reduzindo de forma significativa os episodios de dessaturação durante as tentativas de IOT na sala de emergência.
Preoxygenation and Prevention of Desaturation During Emergency Airway Management	Artigo de revisão	Weingart, et al (2011-EUA)	Pacientes com menor risco (saturações de 96% a 100%) devem estar devidamente posicionado e receber pré-oxigenação; não sendo necessário ventilação ativa. Pacientes no grupo de saturação de 91% a 95% após receber níveis elevados de FiO2 estão em alto risco de dessaturação crítica durante a intubação. Posicionamento, pré-oxigenação e oxigenação passiva deve ser usada. Para

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

			esses pacientes, deve-se considerar usar PEEP durante pre oxigenação. Para pacientes inicialmente hipoxêmicos com altos níveis de FiO2 (saturação de 90% ou menos), esforços agressivos devem ser feitos para maximizar a saturação antes da intubação traqueal. Esses pacientes exigirá PEEP durante a pré-oxigenação, ventilação durante o início da fase de relaxantes musculares e oxigenação passiva durante a intubação traqueal.
Preoxygenation,reoxygenation , and delayed sequence intubation In the emergency department	Revisão	Weingart (2010-EUA)	Em pacientes com boa SaO2, o risco de dessaturação durante as tentativas de IOT parecem ser menores, não sendo necessárias inteverções ativas para a pre oxigenação antes da IOT. Nesse caso recomenda-se a inclusive a utilização de PEEP durante a pre oxigenação.
Apnea After Low-Dose Ketamine Sedation During Attempted Delayed Sequence Intubation	Relato de casos	Brian e Driver et al (2016- EUA)	A utilização de cetamina com o sedativo em pacientes com alteração do nível de consciência se mostrou uma técnica valiosa para permitir a pre oxigenação antes da IOT, de modo a reduzir a chance de episódios de dessaturação importante , como uma alternativa a intubação em sequencia rápida.
Complications of endotracheal intubation in the critically ill	Coorte prospectiva	Griesdale et al (2008-EUA)	A intubação orotraqueal em pacientes críticos está associada a um alto risco de complicações, incluindo hipoxemia grave e hipotensão. Duas ou mais tentativas de IOT foram associadas a aumento significativo do risco de complicações graves, independentemente da experiência do operador. Deve-se tentar reduzir as complicações neste população de risco muito alto.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Advantages of Delayed Sequence Intubation in Selected Patients With COVID-19	Revisão	Oliveira et al (2020-EUA)	A utilização de sedativos com a cetamina se mostrou de grande valor para permitir a pre oxigenação antes da IOT, em pacientes em insuficiência respiratória aguda em decorrência de infecção pelo covid-10, diminuindo significativamente a frequência de episódios de dessaturação importante, sendo uma alternativa segura a IOT em sequência rápida.
Implementation of a Clinical Bundle to Reduce Out-of-Hospital Peri-intubation Hypoxia.	Estudo observacional	Jarvis et al (2018-EUA)	Um conjunto de cuidados que abrange o posicionamento do paciente, oxigenação apnéica, a pré-oxigenação antes das tentativas de IOT com agentes sedativos como a cetamina, se mostraram associados a taxas mais baixas de hipoxia e dessaturação, além de seguras, quando comparados com IOT em sequencia rápida, fora do ambiente hospitalar.
Incidence and Duration of Continuously Measured Oxygen Desaturation During Emergency Department Intubation.	Revisão	Bodily et al (2015-EUA)	Saturação pré-intubação menor que 93%, múltiplas tentativas de intubação e tempo de intubação prolongado estão independentemente associados com dessaturação de oxigênio. Durante a tentativa de IOT, estratégias para evitar a dessatueação durante a IOT em sequencia rápida de ED intubação devem ser tomadas.
Delayed sequence intubation: is it ready for prime time?	Estudo observacional	Taylor et al(2017)(Vancouver)	O uso de cetamina como sedativo em pacientes com alteração do nível de consciência, permitindo a pre oxigenação anterior a IOT parece ser o método seguro e eficiente no sentido de prevenir episódios de dessaturação significativa, em comparação com a IOT em sequencia rápida, embora mais estudos sejam necessários para estabelecer sua eficácia e segurança.

CONCLUSÃO

Nosso grupo concluiu que a IOT segura, com menor possibilidade de efeitos adversos em pacientes com alteração do estado mental, deve se basear em iniciar o procedimento com adequada saturação de oxigênio, sendo para isso indicado encontrar meios eficientes que facilitem a pré oxigenação antes da IOT. Uma maneira segura e eficaz é utilização da cetamina, permitindo uma boa oxigenação e desnitrogenação dos pulmões, seguida da administração de um agente bloqueador neuromuscular, e IOT. A monitorização durante todo o procedimento é essencial. O fato de a cetamina produzir hipnose, com manutenção da função ventilatória e estabilidade hemodinâmica parecem ser fundamentais nesse sentido. Alguns efeitos colaterais como hiper salivação e laringoespasmo foram relatados, mas são raros.

REFERÊNCIAS

1. Merelman AH, Perlmutter MC, Strayer RJ. Alternatives to Rapid Sequence Intubation: Contemporary Airway Management with Ketamine. West J Emerg Med. 2019 May; 20(3): 466-471.

2. Weingart SD, Trueger NS, Wong N, Scofi J, Singh N, Rudolph SS. Delayed sequence intubation: a prospective observational study. Ann Emerg Med. 2015 Apr; 65(4): 349-55.

3. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. Ann Emerg Med. 2012 Mar; 59(3): 165-75.e1.

4. Weingart SD. Preoxygenation, reoxygenation, and delayed sequence intubation in the emergency department. J Emerg Med. 2011 Jun; 40(6): 661-7.

5. Driver BE, Reardon RF. Apnea after Low-Dose Ketamine Sedation during Attempted Delayed Sequence Intubation. Ann Emerg Med. 2017 Jan; 69(1): 34-35.

6. Stollings JL, Diedrich DA, Oyen LJ, Brown DR. Rapid-sequence intubation: a review of the process and considerations when choosing medications. Ann Pharmacother. 2014 Jan; 48(1): 62-76.

7. Griesdale DE, Bosma TL, Kurth T, Isac G, Chittock DR. Complications of endotracheal intubation in the critically ill. Intensive Care Med. 2008 Oct; 34(10): 1835-42.

8. Oliveira BMC, Souza RLP. Advantages of Delayed Sequence Intubation in Selected Patients With COVID-19. Anesth Analg. 2020 Aug; 131(2): e133-e134.

9. Jarvis JL, Gonzales J, Johns D, Sager L. Implementation of a Clinical Bundle to Reduce Out-of-Hospital Peri-intubation Hypoxia. Ann Emerg Med. 2018 Sep; 72(3): 272-279.e1.

10. Bodily JB, Webb HR, Weiss SJ, Braude DA. Incidence and Duration of Continuously Measured Oxygen Desaturation During Emergency Department Intubation. Ann Emerg Med. 2016 Mar; 67(3): 389-95.

11. Löllgen RM, Webster P, Lei E, Weatherall A. Delayed sequence intubation for

management of respiratory failure in a 6-year-old child in a paediatric emergency department. Emerg Med Australas. 2014 Jun; 26(3): 308-9.

12. Pandit JJ, Duncan T, Robbins PA. Total oxygen uptake with two maximal breathing techniques and the tidal volume breathing technique: a physiologic study of preoxygenation. Anesthesiology. 2003 Oct; 99(4): 841-6.

13. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. Acta Pharmacol Sin. 2016 Jul; 37(7): 865-72.

14. Melendez E, Bachur R. Serious adverse events during procedural sedation with ketamine. Pediatr Emerg Care. 2009 May 25(5): 325-8.

15. Taylor JA, Hohl CM. Delayed sequence intubation: is it ready for prime time? CJEM. 2017 Jan; 19(1): 68-70.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

RELAÇÃO CAUSAL DA COVID-19 COM DOENÇA DE KAWASAKI EM CRIANÇAS

CAUSAL RELATIONSHIP OF COVID-19 WITH KAWASAKI DISEASE IN CHILDREN

Jomar S. Silva[1]; Rodrigo P. Magalhães[2]; Andreia S. S. Moreira

Descritores: Coronavírus, Doença de Kawasaki, Crianças
Keywords: Coronavirus, Kawasaki disease, Children

RESUMO

Introdução: A covid-19 causada pelo vírus sars-cov2 é uma doença de caráter sistêmico e inflamatório que cursa em algumas situações com quadros de Síndrome Respiratória Aguda Grave, e quadros de hipercoagulabilidade que pode levar ao óbito. Já a Doença de Kawasaki é uma vasculite de vasos de médio calibre febril aguda que também pode ter evolução subaguda e em alguns casos pode cronificar e é autolimitada. A etiologia é desconhecida, mas pode ser decorrente de origem infecciosa. Acomete principalmente meninos menores de 5 anos, com pico de incidência entre os 18 e 24 meses. **Objetivo:** Avaliar a associação entre essas duas doenças e suas características em comum. **Métodos:** Realizada uma revisão de literatura em bases de dados indexadas. Foram observados os artigos de 2020, e após leitura dos títulos e seus resumos, 12 artigos foram escolhidos. Além disso, foram utilizados 2 livros textos e 2 artigos da Residência Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Desenvolvimento:** Existe uma predisposição para uma síndrome inflamatória pós covid-19 em crianças, que similarmente a Doença de Kawasaki, principalmente a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças, podendo se comportar como uma Doença de Kawasaki incompleta, por isso a necessidade de atentar-se para os sintomas pós-Covid. **Conclusão:** apesar de poder ser um gatilho para o desenvolvimento da Doença de Kawasaki, pode-se observar que o coronavirus se relaciona mais com a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (SIM-C) que vem a se comportar em algumas situações como formas da Doença de Kawasaki.

ABSTRACT

[1] Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

[2] Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Introduction: The covid-19 caused by the sars-cov2 virus is a systemic and inflammatory disease that occurs in some situations with severe acute respiratory syndrome and hypercoagulability that can lead to death. Kawasaki Disease, on the other hand, is an acute febrile medium-sized vasculitis that can also have a subacute evolution and in some cases can be chronic and self-limiting. The etiology is unknown, but it may be due to an infectious origin. It mainly affects boys under 5 years old, with a peak incidence between 18 and 24 months. **Objective: E**valuate the association between these two diseases and their characteristics in common. **Methods:** A literature review was carried out in indexed databases. The articles from 2020 were observed, and after reading the titles and their abstracts, 12 articles were chosen. In addition, 2 textbooks and 2 articles from the Pediatric Residency of the Brazilian Society of Pediatrics were used. **Development:** There is a predisposition for a post-covid-19 inflammatory syndrome in children, which similarly to Kawasaki's Disease, especially the Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children, may behave as an incomplete Kawasaki Disease, so the need to pay attention to post-Covid symptoms. **Conclusion:** although it can be a trigger for the development of Kawasaki Disease, it can be observed that the coronavirus is more related to the Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children (SIM-C) that comes to behave in some situations as forms of the Disease of Kawasaki.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus SARS-CoV-2 foi identificado pela primeira vez em Wuhan, China entre novembro e dezembro de 2019, sendo ele a causa da COVID-19 que, devido a sua rápida disseminação, nos levou a uma pandemia global que atingiu indivíduos de todas idades em todos países do mundo, se tornando assim uma emergência de saúde global. Os sintomas mais comuns em adultos são febre, tosse seca, dor de garganta, mialgia, fadiga e, em casos graves, nos pacientes mais velhos com comorbidades, podemos encontrar síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) com insuficiência pulmonar ou desregulação grave da coagulação como resultado de uma inflamação não controlada.[1,2]

Já em crianças e adolescentes, a infecção por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é principalmente responsável por sintomas respiratórios leves, em contraste com as formas graves relatadas em adultos, tendo como os principais sintomas típicos febre flutuante, sinais de infecção de vias aéreas superiores e pneumonia sem hipoxemia. Menos de 5% das crianças evoluem para quadros graves, que se caracterizam por

sintomas gastrointestinais, dispneia, cianose central, insuficiência respiratória aguda e choque.[1,2]

A Doença de Kawasaki (DK) é a vasculite aguda primária mais comum na infância, com predomínio do envolvimento das artérias de médio e pequeno porte, principalmente as artérias coronárias, e é a principal causa de cardiopatia adquirida na infância em países desenvolvidos, tendo como pico de incidência por volta dos 5 anos de idade e com preferência pelo sexo masculino.[3,4]

Seu diagnóstico é realizado por meio de critérios clínicos, desde que tenha a presença de febre persistente (critério maior) por pelo menos 5 dias e pelo menos 4 dos seguintes critérios:

- Alterações cutâneas de extremidades (eritema ou edema palmar e plantar, descamação periungueal na fase subaguda) e área perineal;
- Exantema polimorfo;
- Alterações labiais e orais, hiperemia de mucosa oral e faríngea;
- Conjuntivite bilateral, não purulenta;
- Linfadenomegalia cervical (> 1,5 cm), geralmente unilateral.[4]

Em algumas situações, pode haver febre de maneira persistente, porém sem a identificação de pelo menos 4 aspectos clínicos da Doença de Kawasaki, nos levando a pensar em um diagnóstico de DK incompleta, definido como aquele que engloba pacientes com cinco dias ou mais de febre associada a 2 ou 3 sinais clínicos. Nessas situações, devem ser levadas em consideração alterações laboratoriais como formas indiretas de apresentação da DK, como aumento de proteína C reativa, aumento da velocidade de hemossedimentação, anemia, plaquetose, leucocitose, hipoalbuminemia, alteração de função hepática e piúria estéril. Além disso, é interessante a realização de um ecocardiograma para observar alteração de coronárias, como a dilatação associada a febre para auxilio diagnostico.[5]

Embora sua etiologia ainda seja desconhecida, há a hipótese de que ela possa ocorrer em crianças predispostas geneticamente após um gatilho viral, que pode ser relacionado a agentes virais respiratórios, incluindo o novo coronavirus. Existe a possibilidade de existir um antígeno relacionado à DK ter sido descrito em corpos de inclusão citoplasmática dentro de células brônquicas epiteliais ciliadas, com a formação de agregados proteicos virais, apoiando a hipótese de uma porta de entrada respiratória do agente DK.[6]

OBJETIVOS

Avaliar, com base na revisão de literatura, a associação entre a Covid-19 e Doença de Kawasaki, e suas características em comum.

MÉTODOS

Para a realização do presente trabalho foram buscados artigos relacionados ao tema, tendo como base de dados literaturas encontradas em base de dados indexadas Pubmed. Foi utilizada a sequência de descritores (coronavirus) AND (kawasaki disease) e (coronavirus) AND (kawasaki disease) AND (children) utilizando as plataformas DeCS e MeSH. Após a seleção dos filtros para seleção de artigos, Full text, in the last 1 year, Humans, Child: birth-18 years, English, ainda foi observado apenas os artigos do ano de 2020 sendo encontrados 39 artigos para (coronavirus) AND (kawasaki disease) e 48 artigos para (coronavirus) AND (kawasaki disease) AND (children), e após leitura dos títulos e seus respectivos resumos, 25 artigos foram escolhidos para confecção desse trabalho. Além disso, foram utilizados dois livros textos, além de um artigo em português da Residência Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria.

DESENVOLVIMENTO

Após o início da pandemia de coronavírus, além da infecção pelo Sars-Cov-2, foi observado que em crianças houve uma nova apresentação clinica que tinha como características uma síndrome inflamatória sistêmica que possivelmente era associada com a COVID-19, tendo manifestações clinicas semelhantes aquelas presentes em pacientes, crianças e adolescentes, com a Doença de Kawasaki, tanto típica quanto a Doença de Kawasaki incompleta e/ou síndrome do choque toxico. A partir dessa observação, a Sociedade de Pediatria do Reino Unido lançou um alerta sobre tal acometimento no final de abril de 2020, juntamente com uma série de casos onde foi observado que 8 crianças e adolescentes com idades entre 4 e 17 anos estavam com características clinicas que iam de encontro a Doença de Kawasaki.[7]

Dentre as características clinicas apresentadas pode-se observar febre persistente (38-40 °C), erupção cutânea variável, conjuntivite, edema periférico e dor generalizada nas extremidades com sintomas gastrointestinais significativos. Todos evoluíram para choque cardiogênico, refratário à ressuscitação com volume e, com necessidade do uso de aminas. A maioria das crianças não apresentava

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

comprometimento respiratório significativo e apesar disso, sete crianças necessitaram de ventilação mecânica para estabilização cardiovascular. Outras características notáveis incluíram o desenvolvimento de pequenos derrames pleurais, pericárdicos e ascíticos, sugestivos de um processo inflamatório difuso com acometimento de serosas. Quanto as evidencias laboratoriais, foram observadas, concentrações elevadas de proteína C reativa, procalcitonina, ferritina, triglicerídeos e dímeros D. Os eletrocardiogramas de linha de base eram inespecíficos; no entanto, um achado ecocardiográfico comum foram vasos coronários dilatados, que progrediu para aneurisma coronário gigante em um paciente dentro de uma semana após a alta da terapia intensiva pediátrica. O envolvimento miocárdico nesta síndrome é evidenciado por enzimas cardíacas muito elevadas durante o curso da doença. Com base nos aspectos clínicos apresentados, existe a sugestão de que existe um novo fenômeno que afeta crianças previamente assintomáticas com infecção por SARS-CoV-2 manifestando-se como uma síndrome hiperinflamatória com envolvimento de múltiplos órgãos semelhante à síndrome do choque da doença de Kawasaki (Figura1). [7,8]

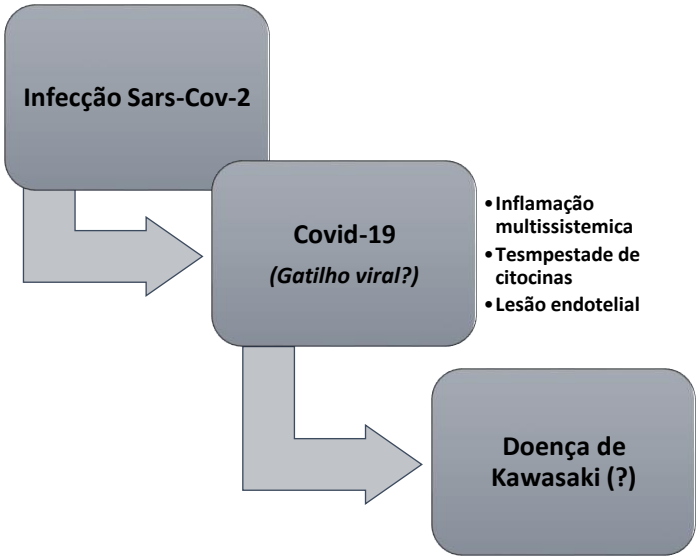


Figura 1: possível associação da Covid-19 com a Doença de Kawasaki.

Fonte: Silva JS

Além do relatado no Reino Unido, houve cada vez mais relatos da Europa, América do Norte, Ásia e América Latina descrevendo crianças e adolescentes com doenças inflamatórias multissistêmicas associadas a COVID-19, que parecem se desenvolver após a infecção, e não durante o estágio agudo de COVID-19. As

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

características clínicas desses casos pediátricos são semelhantes e distintas de outras síndromes inflamatórias bem descritas em crianças, incluindo a doença de Kawasaki, a síndrome do choque da doença de Kawasaki e a síndrome do choque tóxico.[9]

Esta síndrome inflamatória multissistêmica associada a COVID-19 em crianças e adolescentes é referida alternadamente como síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica temporariamente associada com SARS-CoV-2 (PIMS-TS) ou síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (SIM-C) associada a COVID-19. A síndrome de choque da doença de Kawasaki é uma forma grave da doença de Kawasaki, definida como doença de Kawasaki completa ou incompleta complicada por instabilidade hemodinâmica, resultando na necessidade de cuidados intensivos do paciente, sem evidência de outra infecção bacteriana, como estreptococo do grupo A ou estafilococo. A causa e os fatores que contribuem para o desenvolvimento da síndrome do choque da doença de Kawasaki ainda não são claros, mas um papel contributivo para a inflamação subjacente e vasculite mais intensa foi sugerido. Uma das possíveis explicações possíveis para a síndrome do choque da doença de Kawasaki, seria uma resposta mediada por superantígenos, superexpressão de citocinas pró-inflamatórias e envolvimento de bactérias intestinais. Um grande número de casos de MIS-C apresenta sintomas clínicos semelhantes aos de Kawasaki e comprometimento cardíaco e choque semelhantes à síndrome do choque da doença de Kawasaki. Embora as características do MIS-C se sobreponham às da doença de Kawasaki, um estudo de Whittaker et al., encontrou um espectro mais amplo de sintomas de MIS-C.[9]

Os fatores de risco para o desenvolvimento de doença grave entre crianças infectadas com SARS-CoV-2 incluem idade, carga viral e comorbidades crônicas, além de bebês com menos de 1 ano terem maior risco de desenvolver COVID-19 grave, embora essas infecções sejam raras. Após o primeiro ano de vida, a maioria dos pacientes mais jovens parece ser assintomática ou ter sintomas mais leves de infecção por SARS-CoV-2. Dados sugerem que um locus genético está parcialmente associado a doenças mais graves, e alguns grupos étnicos (por exemplo, africano) podem ter uma forte associação com MIS-C. Na atual pandemia de COVID-19, tem havido observações crescentes de uma doença inflamatória ocorrendo em crianças; a maioria dos relatos foi de 4 a 6 semanas após o pico de infecções por COVID-19 na população afetada.[9]

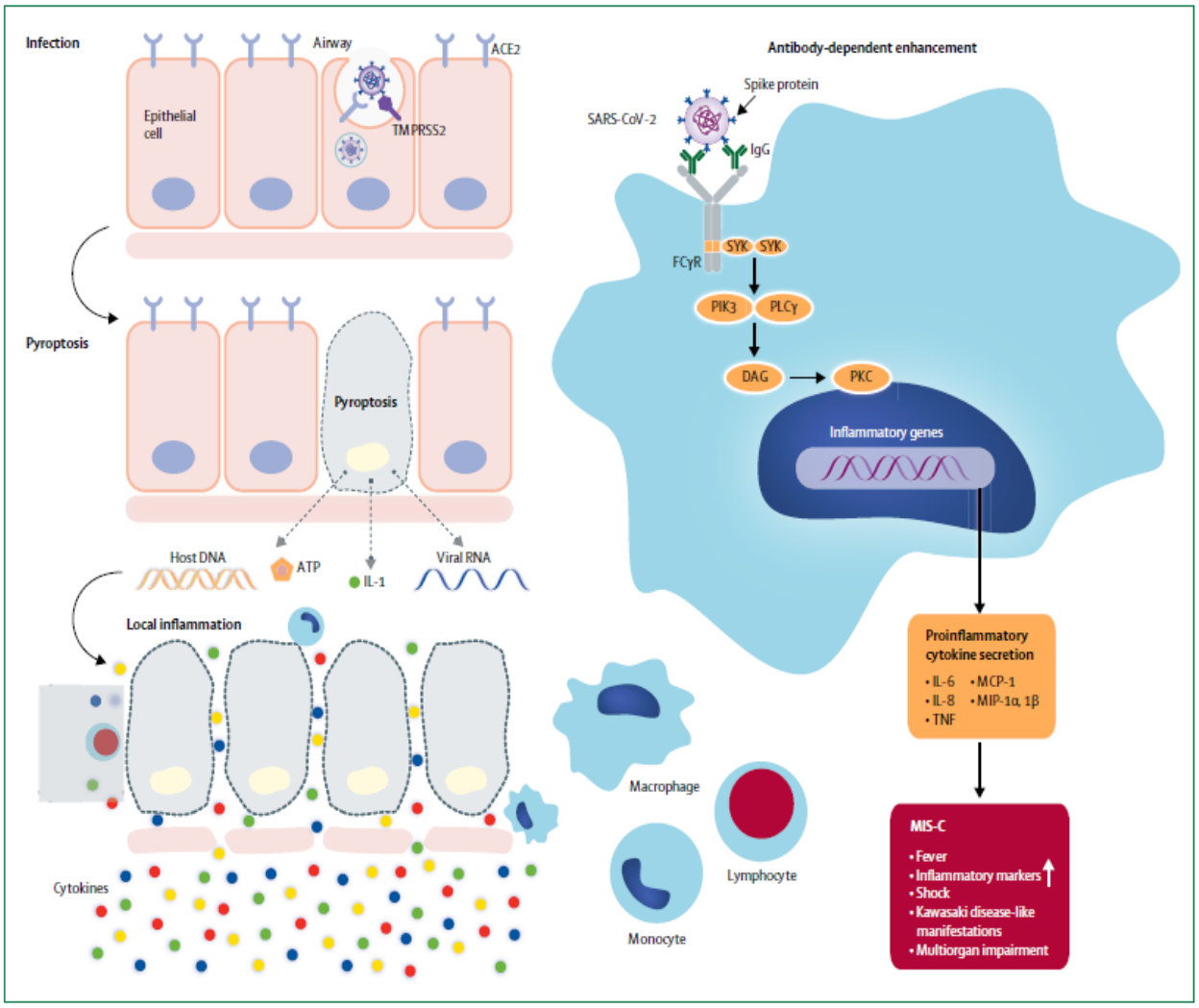
Quando observamos a fisiopatologia da COVID-19, observamos que o vírus entra na célula principalmente por ligação à enzima conversora de angiotensina 2 (Figura

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

2), que é altamente expressa nas células pulmonares, células alveolares, miócitos cardíacos, endotélio vascular e um pequeno subconjunto de células imunológicas. A patogênese do COVID-19 indica que uma resposta imune inata desregulada e uma subsequente tempestade de citocinas e dano endotelial podem desempenhar um papel na manifestação clínica de casos graves de COVID-19, levando a lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência de múltiplos órgãos.[9]

Observamos que os neutrófilos desempenham um papel importante na resposta imune inata, principalmente com a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos, que são uma rede semelhante a uma rede de DNA livre de células, histonas e conteúdo de grânulos de neutrófilos, incluindo proteínas e enzimas microbicidas. Estas armadilhas estão envolvidas na fisiopatologia de uma ampla gama de estados inflamatórios e pró-trombóticos, como sepse, trombose e insuficiência respiratória. A geração de armadilhas por neutrófilos pode ser estimulada por muitos vírus e, embora sua função principal é para capturar o vírus, as armadilhas induzidos por vírus podem desencadear reações inflamatórias e imunológicas de maneira descontrolada, levando a uma resposta inflamatória sistêmica exagerada, semelhante à hiperinflamação observada no MIS-C. Zuo et al., demonstraram que as armadilhas de neutrofilos estão aumentados no plasma de pacientes infectados com SARS-CoV-2, e concentrações mais altas são observadas naqueles com insuficiência respiratória. Complicações trombóticas foram relatadas em casos graves de COVID 19 e, coagulopatia anormal (por exemplo, dímero D elevado ou fibrinogênio) também foi observada em muitos casos de MIS-C. Logo, os neutrófilos e a formação de suas armadilhas desempenham um papel crucial na promoção da trombose, que está presente na MIS-C.[9]

Figura 2: Possíveis mecanismos de processos inflamatórios para SIM-C.



Os anticorpos podem potencializar a doença, aumentando a entrada do vírus nas células. Mecanismos alternativos incluem danos às células mediadas por anticorpos ou células T ou ativação da inflamação. Anticorpos ou células T atacam células que expressam antígenos virais ou atacam antígenos hospedeiros que apresentam reação cruzada ou mimetizam antígenos virais. A baixa taxa de detecção de vírus em MIS-C favoreceria este segundo mecanismo em vez do realce clássico dependente de anticorpos. ACE2 = enzima conversora de angiotensina 2. DAG = diacilglicerol. FcγR = receptor Fc-gama. IL = interleucina. MCP = proteína quimioatraente de monócitos. MIS-C (SIM-C) = síndrome inflamatória multissistêmica em crianças. MIP (PIM) = proteína inflamatória de macrófago. PIK3 = fosfoinositídeo 3 quinase. PKC = proteína quinase C. PLCγ = fosfolipase C gama. SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2. SYK = tirosina proteína quinase SYK. TMPRSS2 = serina protease transmembrana 2. TNF = fator de necrose tumoral. Fonte: Imagem retirada de COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents.[9]

Anticorpos para SARS-CoV podem acentuar a doença por meio do aumento dependente de anticorpos da entrada viral e amplificação da replicação viral, conforme observado na dengue, ou por desencadear uma resposta inflamatória do hospedeiro através da formação de complexos imunes ou ativação direta de anticorpos anti-tecidos ou ativação celular, ou ambos. Mecanismos semelhantes podem estar envolvidos no distúrbio inflamatório associado ao SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 geralmente não é detectado em pacientes com MIS-C; assim, o aumento da inflamação dependente de anticorpos é mais provável de ocorrer por meio de uma resposta imune adquirida, em

vez de um aumento da replicação viral. Parece provável que assim como na MIS-C, na Doença de Kawasaki, um processo pós-infeccioso com ativação imune retardada levando a uma explosão de citocinas, responsável por febre, erupção cutânea, insuficiência cardíaca e uma síndrome inflamatória importante, semelhante à fisiopatologia presumida da DK 'clássica'. O início da doença parece ocorrer 2 a 4 semanas após a infecção ou exposição aguda por SARS-CoV-2. Esses achados sugerem que o SARS-COV-2 pode atuar como um gatilho para uma doença inflamatória pós-infecciosa.[9,10,11]

Os distúrbios inflamatórios desencadeados pela SARS-CoV-2 têm características semelhantes à doença de Kawasaki e também podem resultar em aneurismas coronários. Esta descoberta sugere que o vírus pode estar agindo como o gatilho imunológico e causando uma lesão imunomediada no coração e nas artérias coronárias semelhante à observada na doença de Kawasaki.[9,11]

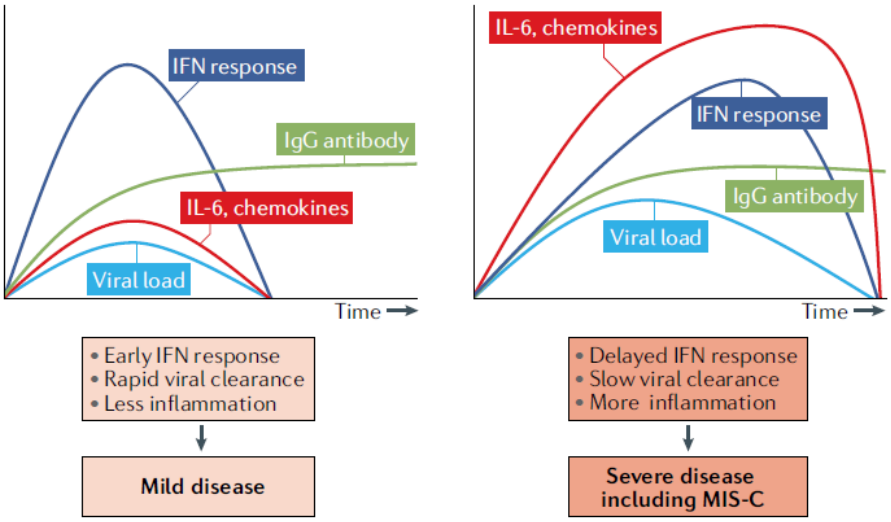
A resposta inflamatória sistêmica à COVID-19, pode potencializar a resposta inflamatória dentro das lesões coronárias, tornando a disfunção endotelial e, portanto, acelerando o desenvolvimento de DK. Portanto, a infecção por SARS-CoV-2 e a hiperinflamação em COVID-19 podem estar agindo como o "gatilho inicial" que pode levar à DK.[12]

Casos de COVID-19 em crianças no Reino Unido, EUA e Itália mostram sintomas semelhantes aos da DK, o que desperta preocupação sobre uma possível ligação com COVID-19, já que ambas as doenças apresentam sinais semelhantes de febre. A rara condição inflamatória presente na DK pode ser uma possível complicação da infecção por coronavírus em crianças pequenas. O surgimento de pacientes com DK com teste positivo para SARSCoV-2 indica a importância não reconhecida de pacientes com KD serem testados para COVID-19. Este é um aspecto importante, pois muitos pais hesitam em ir ao hospital devido ao medo de infecção hospitalar, tendo como resultado, a DK que pode ser subdiagnosticada ou não tratada em tempo hábil. No entanto, sem tratamento oportuno, aneurismas de artéria coronária podem ocorrer em até 25% das crianças com DK.[12]

Em algumas crianças gravemente doentes, uma síndrome de tempestade de citocinas parece se desenvolver em resposta ao vírus (Figura 3). Esta síndrome é caracterizada por uma superprodução de citocinas pró-inflamatórias, devida a resposta inflamatória sistêmica descontrolada resultante da liberação de grandes quantidades de

citocinas pró-inflamatórias (IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-12 , IL-18, IL-33, TNF-α, TGFβ, etc.) e quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc) por células efetoras imunes na infecção por SARSCoV, resultando em sintomas clínicos de febre alta, erupções cutâneas, coagulopatia e alterações neurológicas, com algumas evoluindo para falência de múltiplos órgãos e morte. As anormalidades laboratoriais frequentemente associadas à CSS incluem trombocitopenia, linfopenia e elevações dos seguintes: níveis de transaminase, dímeros D, lactato desidrogenase (LDH), tempos de coagulação, CRP e ferritina (a ferritina costuma estar profundamente elevada). Esta síndrome é muito semelhante à síndrome de ativação macrofágica (SAM) ou hemofagocitose secundária (HLH).[13,14,15]

Figura 3: Patogênese da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças: uma hipótese.



O momento da resposta do interferon (IFN) à infecção por SARS-CoV-2 pode variar com a carga viral e diferenças genéticas na resposta do hospedeiro. Quando a carga viral está baixa, as respostas de IFN são ativadas e contribuem para a depuração viral, resultando em infecção leve. Quando a carga viral é alta e / ou fatores genéticos reduzem as respostas antivirais, a replicação do vírus pode atrasar a resposta de IFN e a tempestade de citocinas pode ocorrer antes que as respostas adaptativas eliminem o vírus, resultando em doença grave, incluindo síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C). Fonte: Imagem retirada de Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children.[11]

Embora a maioria das crianças tenha mostrado a forma menos grave de COVID-19 e sejam menos suscetíveis à forma grave da doença em comparação com os adultos; algumas crianças apresentam síndrome semelhante a Kawasaki, em virtude da tempestade de citocinas. Em relação ao aparecimento da doença do tipo Kawasaki em crianças com COVID-19, uma hipótese pode ser proposta com base na influência da função imunomoduladora da ECA2 e da Ang-(1-7). A enzima de conversão da angiotensina (ECA) 2 demonstrou ser o receptor funcional para a entrada do SARS-COV-

2 no citoplasma. O eixo clássico do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) consiste na ECA, angiotensina II (Ang II) e receptor de angiotensina tipo 1 (AT1). Este sistema pode induzir lesão, inflamação e fibrose do tecido. Em contraste, ECA 2 emprega os efeitos opostos na fibrose e inflamação do tecido, convertendo Ang II em angiotensina, que tem propriedades antiinflamatórias, antiproliferativas e anti-fibróticas. Se levantarmos a hipótese de que crianças infectadas por SARS-COV-2 e apresentando doença semelhante a Kawasaki estão geneticamente tendo uma expressão mais baixa de receptores ACE2 em comparação com suas contrapartes, podemos explicar em parte o aumento da inflamação nesse grupo de pacientes.[15]

Os médicos devem suspeitar de DK relacionada com o COVID-19 em qualquer criança que se apresente com febre alta inexplicada e elevação da PCR no contexto da pandemia de SARS-CoV-2, especialmente se houver sinais leves de COVID-19 ou exposição confirmada à SARS CoV-2 foram relatados nas últimas 4 semanas. Nesses casos, os sinais clínicos clássicos de DK devem ser pesquisados com cuidado, bem como os sintomas digestivos e as características respiratórias. Algumas investigações devem ser realizadas sistematicamente em uma base urgente, a fim de diagnosticar complicações com risco de vida. Estes incluem uma pesquisa de miocardite (troponina, NT-proBNP, ECG), características de SAM (glóbulos brancos, fibrinogênio, ferritina, albuminemia) e insuficiência renal (creatinina, ureia, proteinúria). Os médicos devem ser particularmente cautelosos com pacientes com mais de 5 anos que demonstram níveis elevados de ferritina (acima de 1400 µg / L) devido ao risco de Kawa-COVID-19 rapidamente progressivo e insuficiência cardíaca. Os pacientes devem ser submetidos ao teste de SARS-CoV-2 por RT-PCR, pelo menos em secreções nasofaríngeas e fezes, e a sorologia para SARS-CoV-2 também deve ser realizada, uma vez que o RT-PCR pode ser negativo, relacionado ao aparecimento tardio dessa síndrome após a exposição ou sinais iniciais de COVID-19, junto com outras investigações virais para excluir diagnósticos alternativos.[11]

Devem ser observados critérios pré-estabelecidos para o diagnóstico de MIS-C (Tabela 1), sendo os mais utilizados os critérios do Centers for Disease Control (CDC) e Organização Mundial de Saúde (OMS), para auxilio do pediatra no diagnóstico dessa condição clínica.[16]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Tabela 1: critérios do CDC e OMS para SIM-C.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC, EUA)	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS)
Idade <21 anos Febre >38ºC ou subjetiva por >24 horas + Laboratório de inflamação (1 ou mais dos seguintes exames: proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, fibrinogênio, procalcitonina, D-dímero, ferritina, lactato desidrogenase, interleucina 6 (IL-6), neutrofilia, linfopenia e hipoalbuminemia. + Evidências doença clínica grave, necessitando hospitalização, com envolvimento multissistêmico (≥2 órgãos): •Cardíaco (ex: choque, elevação da troponina, pró-BNP, alterações ecocardiográficas ou arritmias); • Renal (ex: injúria renal aguda ou insuficiência renal); • Respiratório (ex: pneumonia, síndrome do desconforto respiratório aguda ou embolia pulmonar); • Hematológico (ex: D-dímero elevado, trombofilia ou trombocitopenia). • Gastrointestinal (ex: elevação de bilirrubina, enzimas hepáticas ou diarreia); • Neurológico (ex: acidente vascular cerebral, meningite asséptica, ou encefalopatia). +	Idade: 0-19 anos Febre por ≥3 dias + Laboratório de inflamação (velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa ou procalcitonina). + Pelo menos 2 das seguintes alterações: • Rash ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais inflamatórios mucocutâneos (cavidade oral, em mãos ou pés); • Hipotensão ou choque; • Achados de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou alterações coronarianas (ecocardiográficas ou elevação da troponina ou NT-pró-BNP); • Evidência de coagulopatia (TAP, PTT e D-dímero). • Sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal)
Sem outro diagnóstico plausível. + Teste positivo para SARS-COV-2 por RT-PCR, sorologia ou antígeno ou história de exposição nas últimas 4 semanas do início dos sintomas.	Sem outra causa microbiológica evidente de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndrome do choque tóxico estafilocócico e estreptocócico + Evidência de COVID-19 (RT-PCR, antígeno ou sorologia) ou contato provável com pacientes com a COVID-19.

Fonte: Tabela retirada de Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporariamente associada ao SARS-CoV-2.[16]

CONCLUSÃO

Após a revisão da literatura acerca da temática apresentada, pode-se notar que apesar do coronavírus poder apresentar-se como um gatilho para o desenvolvimento da Doença de Kawasaki, fora observado em todos os trabalhos que é mais comum o aparecimento de uma síndrome inflamatória multissistêmica nas crianças que se

comporta como a Doença de Kawasaki de forma incompleta ou síndromes de choque devido a uma tempestade de citocinas que a infecção pelo coronavirus pode levar.

Por isso a importância da correta observação por parte dos médicos, principalmente os pediatras, dos sintomas que podem vir a aparecer após o período da infecção pelo coronavírus nas crianças, principalmente a febre que pode vir a persistir de forma inequívoca por alguns dias, devendo assim, prosseguir com uma correta investigação do quadro apresentado pelo paciente para que assim, possa prescrever o tratamento de uma forma correta e que não venha a deixar problemas futuros ao paciente decorrentes da doença.

Apesar dessa hipotética correlação entre as duas doenças, ainda não fora possível observar uma relação causal direta entre a infecção pelo Sars-CoV-2 como gatilho para a Doença de Kawasaki, necessitando assim de mais estudos para que possamos determinar o que acontece nesses pacientes pós infecção pela covid-19.

REFERÊNCIAS

1. Cavallo F, Rossi N, Chiarelli F. Novel coronavirus infection and children. Acta Bio Med [Internet]. 2020May11 [cited 2020Dec.16];91(2):172-6.

2. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, Nguyen EL, Barsh GR, Maskatia S, Mathew R. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. Hosp Pediatr. 2020 Jun;10(6):537-540.

3. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, Debray A, Basmaci R, Salvador E, Biscardi S, Frange P, Chalumeau M, Casanova JL, Cohen JF, Allali S. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ. 2020 Jun 3;369:m2094.

4. Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria / [organizadores Dennis Alexander Rabelo Burns... [et al.]]. -- 4. ed., volume 2. Barueri, SP : Manole, 2017.

5. Gonçalves RCB, Silva SD. Doença de Kawasaki: a importância do seu reconhecimento precoce. Resid Pediatr. 2019;9(3):222-227

6. Nelson, Tratado de Pediatria / Robert M. Kliegman... [et al.] ; [Tradução de Silvia Mariângela Spada]. – 19ª ed., volume 2. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

7. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. BMJ. 2020 Apr 28;369:m1710.

8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020 May 23;395(10237):1607-1608.

9. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, Klein JD, Bhutta ZA. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis. 2020 Nov;20(11):e276-e288.

10. Pouletty M, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. Ann Rheum Dis. 2020 Aug;79(8):999-1006.

11. Rowley AH Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. Nat Rev Immunol 20, 453–454 (2020).

12. Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. Pharmacol Res. 2020 Sep;159:104951. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104951. Epub 2020 May 25.

13. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, Schaefer BA, Ambrusko SJ, Pastore JV, Turkovich SJ, Gomez-Duarte OG, Hicar MD. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. Prog Pediatr Cardiol. 2020 May 23:101232.

14. Alunno A, Carubbi F, Rodríguez-Carrio J. Storm, typhoon, cyclone or hurricane in patients with COVID-19? Beware of the same storm that has a different origin. RMD Open. 2020 May;6(1):e001295.

15. Amirfakhryan H. Kawasaki-like disease in children with COVID-19: A hypothesis. Med Hypotheses. 2020 Oct;143:110117.

16. Campos LR, Cardoso TM, Martinez JCFF, Almeida RG, Silva RM, Fonseca AR, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporariamente associada ao SARS-CoV-2. Resid Pediatr. 2020;10(2):1-6

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

INFECÇÃO PELO COVID 19 NA GESTAÇÃO

COVID INFECTION IN PREGNANCY

Isis M. Resende[1]; Marcus José do A. Vasconcellos[2]

Descritores: Infecção pelo coronavírus; Pré-natal; Transmissão vertical de infecção
Keywords: Coronavirus Infection; Perinatal Care; Infectious Disease Transmission Vertical

RESUMO

Introdução: pandemia pelo COVID 19 pegou toda a humanidade de surpresa. Este trabalho pretende fazer revisão sobre suas repercussões na gestação, sempre entendendo que as informações são iniciais, e não permitem análises apoiadas em grandes séries de casos e, consequentemente, conclusões definitivas. **Objetivos:** revisão dos primeiros dados de artigos internacionais sobre a COVID 19 e sua relação com a gestação, com finalidade de admitir as primeiras condutas, ainda provisórias. **Métodos**: consulta às principais fontes de pesquisa com seguintes descritores: COVID 19, gestação de risco, pré-natal e mortalidades materna e perinatal. **Resultados:** os trabalhos encontrados primeiramente teorizam sobre o vírus, informações estas que já eram conhecidas, especificando este tipo de cepa, e analisa as diversas " pequenas séries de casos " já apresentados pela comunidade científica. Evidências metodologicamente comprovadas ainda não existem quando colocadas à luz da moderna epidemiologia, mas tendo em vista a urgência da situação, servem como protocolos de conduta em transição. Mesmo assim algumas determinações já podem ser seguidas. **Conclusões:** gestantes confirmadas COVID-19 ou sob investigação notificam a unidade obstétrica antes à chegada; bebês de mães portadoras são considerados contaminados e isolados; os equipamentos de proteção individual são indispensáveis; separação entre mãe e filho é definida pela gravidade materna ou pela decisão familiar; na separação as mães devemos retirar o leite para manter o suprimento nutricional necessário; testes negativos e bebê assintomático, alta com cuidador testado negativo e assintomático; bebê positivo, mas assintomático, recebe alta mas com quarentena em casa sobre severa vigilância; se sintomático utilizar unidade intensiva.

ABSTRACT

Introduction: COVID 19 pandemic took all of humanity by surprise. This work intends to

[1] Aluna Curso de Medicina da UNIFESO-Centro Universitário Serra dos Órgãos. isismresende@hotmail.com

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

review its repercussions on pregnancy, always understanding that the information is initial, and does not allow analyzes supported by large series of cases and, consequently, definitive conclusions. **Objectives:** review of the first data from international articles on COVID 19 and its relationship with pregnancy, in order to admit the first conducts, still provisional. **Methods:** consult the main sources of research with the following descriptors: COVID 19, risk pregnancy, prenatal and maternal and perinatal mortality. **Results:** the works found first theorize about the virus, information that was already known, specifying this type of strain, and analyzes the various "small case series" already presented by the scientific community. Methodologically proven evidence does not yet exist when placed in the light of modern epidemiology, but in view of the urgency of the situation, they serve as protocols for conduct in transition. Even so, some determinations can already be followed. **Conclusions:** confirmed COVID-19 or under investigation notify the obstetric unit before arrival; babies of carrier mothers are considered contaminated and isolated; personal protective equipment is indispensable; separation between mother and child is defined by maternal severity or family decision; in the separation the mothers must withdraw the milk to maintain the necessary nutritional supply; negative tests and asymptomatic baby, discharge with caregiver tested negative and asymptomatic; positive but asymptomatic baby is discharged but quarantined at home under strict surveillance; if symptomatic use intensive unit.

INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) está causando preocupação e proporcionando rápidos ajustes no campo da obstetrícia e da medicina fetal. As evidências atuais sugerem a associação da infecção por COVID-19 na gravidez com morbidade materna grave que requer tratamento intensivo e complicações perinatais (nascimento prematuro com conseqüente morbidade neonatal e até morte perinatal). [1]

Embora a maioria dos casos relatados estejam focados especificamente em resultados maternos, e na possível transmissão vertical, menos atenção foi dada ao feto como paciente nestas gestações. Por exemplo, na maioria das publicações faltam, sistematicamente, dados sobre o uso pré-natal de esteróides e neuroproteção fetal com sulfato de magnésio, que são os pilares das intervenções pré-natais na possibilidade de desfecho da gestação em um parto prematuro, freqüentemente associado a contágio do COVID19. [1]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Além disso, alterações nas diretrizes existentes sobre intervenções pré-natais causadas pela pandemia COVID-19 são mais regras do que exceções, pois o pouco tempo de acompanhamento, não permite abordagens baseadas em evidências para tais ajustes. [1]

O SARS-COVID 19, um novo RNA de betacoronavírus envelopado, infecta células epiteliais respiratórias do hospedeiro através da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), uma aminopeptidase ligada à membrana que funciona como seu receptor putativo. Embora a expressão da ACE2 esteja predominantemente nas células alveolares do tipo II do pulmão, o receptor também está presente em vários locais extrapulmonares no trato aerodigestivo, incluindo a mucosa da cavidade oral.

Pacientes com COVID-19 manifestam, portanto, um espectro de sintomas do trato respiratório inferior. O diamorfismo sexual foi sugerido, mas não provado; estudos celulares revelam que a expressão da ECA2 é atenuada no sexo feminino, de acordo com a observação epidemiológica de que a maioria das infecções por COVID-19 até o momento ocorreu em homens. [4]

Dada a desproporcionalidade da incidência de doenças respiratórias graves, comprovadas em gestantes, após outros surtos relacionados ao coronavírus (SARS-CoV em 2003 e MERS-CoV em 2012), além de pandemias de influenza ao longo do século passado, a ausência de morbidade e mortalidade materna relatadas com a doença de COVID-19 é ainda inesperada. [2]

Em fevereiro de 2020, em publicação chinesa, 62% das infecções por COVID-19 foram confirmadas pela detecção viral de ácido nucleico na faringe. Vinte e dois por cento das infecções foram definidos como casos suspeitos, com base em sintomas clínicos e histórico de exposição, devido à disponibilidade insuficiente de testes. Quinze por cento dos diagnósticos foram feitos clinicamente com a consideração de sintomas, histórico de exposição e resultados de imagem pulmonar, sem o uso de testes de ácido nucleico. [3]

Suspeita-se que o número real de infecções por SARS-COVID 19 ainda permaneça desconhecido devido à incapacidade de detectar todos os casos assintomáticos e leves. Sessenta e quatro por cento dos agrupamentos de casos ocorreu em famílias, o que mostra o risco de transmissão viral em contatos próximos. [3]

Na maioria dos pacientes (81%), o curso foi leve, o que é definido como não pneumônico ou pneumonia leve. Quatorze por cento dos casos graves foram

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

caracterizada por dispneia, taquipneia, diminuição do sangue saturação de oxigênio, queda da razão de pressão parcial de oxigênio arterial em fração de oxigênio inspirado e / ou infiltração pulmonar maciça. [3]

Apenas 5% dos casos manifestaram gravidade crítica como insuficiência respiratória, choque séptico e / ou disfunção de múltiplos órgãos. A taxa de mortalidade geral tem sido de 2,3%, com distribuição clara por faixa etária, de nenhuma morte de crianças menores de 9 anos para 14,8% em pacientes acima de 80 anos, considerados como um grupo de alto risco. Comorbidades pré-existentes, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, hipertensão e câncer aumentaram significativamente esta taxa. [3]

Apesar de 2,5 milhões de infecções e 169.000 mortes em todo o mundo (em 20 de abril de 2020), nenhuma mortalidade materna e apenas algumas gestantes com morbidade respiratória grave foram relacionadas à doença de COVID-19. [2]

No entanto, Hantoushzadeh et al. [I] em estudo de casos publicado com pacientes de hospital no Irã, apresentaram nove mulheres grávidas com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-19, confirmadas pelo teste de ácido nucleico da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR).

Entre elas sete morreram na internação, uma permaneceu gravemente doente no ventilador e faleceu com 14 dias, e uma se recuperou após hospitalização prolongada. Em todos os casos, os resultados maternos foram mais graves em comparação com resultados de outros membros da família ou agregados familiares (33 membros para comparação).

Os autores chamam atenção para este grupo de pacientes, e afirmam que até que surjam dados de vigilância rigorosamente coletados, é prudente estar ciente do potencial de morte materna entre mulheres grávidas diagnosticadas como tendo a doença COVID-19 no segundo ou terceiro trimestre.

Alterações nos sistemas cardiorrespiratório e imunológico na gravidez aumentam a suscetibilidade da mulher a infecções graves e comprometimento hipóxico, mas também podem atrasar o diagnóstico e o controle da fonte naquelas com sintomas inócuos do trato respiratório superior, como dor de garganta e congestão nasal; estes últimos são observados em 5% das pacientes com rinite gestacional por COVID-19, devido à hiperemia da nasofaringe mediada por estrogênio, geralmente afetando um quinto das mulheres saudáveis no final da gravidez e resultam em acentuada congestão

nasal e rinorreia; esses recursos podem mascarar os sintomas de coriza do COVID-19, levando à transmissão pela comunidade. [4]

Entretanto, a dispnéia fisiológica devido ao aumento da demanda materna de oxigênio ao metabolismo aumentado, anemia gestacional e consumo fetal de oxigênio é comum na gravidez e deve ser diferenciada da falta de ar patológica causada pela COVID. Além disso, os volumes pulmonares são alterados: capacidade residual funcional, volumes expiratórios finais e volumes residuais diminuem de forma constante desde o início da gravidez devido à compressão diafragmática do útero gravídico, resultando em capacidade pulmonar total reduzida a termo e incapacidade de limpar eficazmente as secreções pulmonares. [4]

As citocinas produzidas pelos linfócitos T-helper (Th) regulam a imunidade e a inflamação. As citocinas do tipo Th1 são microbicidas e pró-inflamatórias e incluem principalmente interferon-γ (IFN-γ), interleucina (IL) -1α, IL-1β, IL-6 e IL-12. Em contraste, as citocinas do tipo Th2 são anti-inflamatórias e compreendem IL-4, IL-10, IL-13 e fator de crescimento transformador β (TGF-β). Na gravidez, a atenuação da imunidade mediada por células Th1 devido à mudança fisiológica para um ambiente dominante Th 2 contribui para a morbidade infecciosa geral, aumentando a suscetibilidade materna a patógenos intracelulares, como os vírus. [4]

Curiosamente, os perfis de citocinas nas infecções por SARS-CoV e SARS-CoV-2 em pacientes não grávidas podem ser extrapolados para explicar as diferenças na gravidade da doença nas gestações afetadas. Pacientes com SARS mostraram ativação preferencial da imunidade Th1, resultando em elevação acentuada de citocinas pró-inflamatórias (IFNγ, IL-1β, IL-6 e IL-12) por pelo menos 2 semanas após o início da doença, levando a danos pulmonares extensos. [4]

Por outro lado, pacientes com COVID-19 demonstraram ativação da imunidade Th1 e Th2 em períodos semelhantes no curso da doença, culminando na presença de IFN-γ e IL-1β, além de IL-4 e IL-10.14. os níveis de IL-6 (uma resposta predominantemente Th1) estão associados a um risco significativamente aumentado de mortalidade em pacientes com COVID-19. [4]

Existe um risco teórico de transmissão vertical, semelhante ao observado na SARS, pois o receptor ACE2 é amplamente expresso na placenta, com uma estrutura de domínio de ligação ao receptor semelhante entre SARS-CoV e SARS-CoV-2. Mais recentemente, diz-se que recém-nascidos de mães infectadas com COVID-19 testaram

positivo para SARS-CoV-2 logo após o parto, expressando preocupações sobre a possibilidade de transmissão vertical.

No entanto, não houve casos confirmados de infecção vertical. transmissão entre os 46 outros neonatos nascidos de mães infectadas com COVID-19 relatados até agora, apoiados por sua vez por evidências que demonstram a ausência de isolados virais no líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, mama esfregaços de leite e garganta neonatal em um subgrupo desses pacientes. [4]

No entanto, é notável que a esmagadora maioria dessas mulheres adquiriu COVID-19 no terceiro trimestre; Atualmente, não existem dados sobre resultados perinatais quando a infecção é adquirida no início da gravidez. Independentemente do risco, é reconfortante que o COVID-19 pareça se manifestar como uma doença respiratória leve na população pediátrica. [4]

Embora os dados sejam limitados, não há evidências de outras infecções graves por coronavírus (SARS ou MERS) ou que as mulheres grávidas são mais suscetíveis à infecção por coronavírus. Até o momento, nesse surto de nova infecção por coronavírus, mais homens foram afetados do que mulheres. Não há dados para informar se a gravidez aumenta a suscetibilidade ao COVID-19. [5]

Dados anteriores sobre SARS e MERS sugerem que os achados clínicos durante a gravidez podem variar do assintomático à morte. Os sintomas mais comuns do COVID-19 são febre e tosse, com mais de 80% dos pacientes hospitalizados apresentando esses sintomas. Os obstetras devem obter um histórico detalhado das viagens realizadas pelas gestantes. [5]

Todos os pacientes, incluindo mulheres grávidas, devem ser avaliados quanto a febre e sinais e sintomas de uma infecção respiratória. Idealmente, os procedimentos de triagem começam antes da chegada a uma unidade de parto e parto ou clínica de pré-natal. Por exemplo, ao agendar consultas, os pacientes devem ser instruídos sobre o que fazer se tiverem sintomas respiratórios no dia da consulta ou se um paciente ligar para triagem antes da apresentação, os sinais e sintomas respiratórios deverão ser avaliados por telefone. [6]

OBJETIVOS

Primário: O objetivo é resumir as evidências disponíveis no momento e fornecer aos obstetras, perinatologistas e neonatologistas ferramentas práticas para gerenciar seus pacientes, inclusive sob o ponto de vista ético.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Secundário: Tentar responder as seguintes dúvidas existentes:

- Existe uma transmissão vertical de SARS-CoV-2 durante a gravidez, e se assim for, isso pode levar a abortos, trabalho de parto prematuro ou doença congênita, como observado na doença por CMV ou zika?
- A gravidez é um fator de risco para COVID-19 grave?
- Quais são os perigos da infecção por SARS-CoV-2 em trabalho de parto?
- Quais são os perigos da infecção por SARS-CoV-2 em neonatos?
- O SARS-CoV-2 pode ser transmitido através de leite?

MÉTODOS

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica nas principais fontes de pesquisa usando os seguintes descritores: transmissão vertical, COVID 19, ética, pré-natal de risco, câncer e fertilidade. Os critérios utilizados foram artigos publicados em 2019 e 2020, pois antes deste periodo não existia nada publicado na literatura. Utilizamos as línguas portuguesa, inglesa e francesa.

RESULTADOS

À medida que o surto de COVID-19 se desenrolou, sua prevenção e controle da infecção em gestantes além do risco potencial de transmissão vertical tornou-se uma grande preocupação. São necessárias mais evidências para desenvolver estratégias preventivas eficazes. O tempo ainda não permitiu que evidências robustas fossem observadas e publicadas.

A pesquisa de Chen et al. [7] relatada no *The Lancet* fornece algumas informações sobre as características clínicas, resultados na gravidez e potencial de transmissão vertical da infecção por COVID 19. Embora o estudo tenha analisado apenas um pequeno número de casos (nove mulheres com COVID-19 com pneumonia confirmada, os achados foram valiosos para a prática preventiva e clínica na China e em outras partes do mundo.

As amostras de nasofaríngе foram coletadas nas mães, e também amostras de líquido amniótico, sangue do cordão e leite materno foram testadas para a presença do coronavírus, permitindo assim uma primeira avaliação do potencial de transmissão vertical da infecção. [8]

Conforme discutido no estudo, as mulheres grávidas são mais suscetíveis a doenças respiratórias que a população em geral, especialmente se elas têm doenças

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

crônicas ou complicações prévias. Portanto, mulheres grávidas e recém-nascidos devem ser consideradas populações de risco nas estratégias de prevenção e gestão do COVID-19. [7] [8]

Com base em evidências dos recentes estudos e recomendações de especialistas, bem como experiências anteriores prevenção e controle da SARS, a Agência Nacional de Comissão de Saúde da China lançou um aviso em 8 de fevereiro de 2020, que propôs o aconselhamento, triagem e acompanhamento de gestantes, reforçando o tempo de visita e procedimentos como isolamento do recém-nascido com suspeita ou infecção confirmada por COVID-19 por 14 dias após o nascimento e que a amamentação deveria ser suspensa, para evitar contato próximo com a mãe enquanto ela suspeitar ou quando confirmar a infecção por COVID-19. [8]

Schwartz [9] analisou em grávidas os efeitos de duas infecções anteriores por coronavírus - síndrome respiratória aguda grave (SARS) causada por SARS-CoV e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) causada por MERS-CoV. Além disso, analisou a literatura que descreve 38 mulheres grávidas com COVID-19 e seus recém-nascidos na China para avaliar os efeitos do COVID 19 em mães e bebês, incluindo dados clínicos, laboratoriais e virológicos, além da transmissão vertical. Esta análise revela que, diferentemente das infecções por coronavírus em mulheres grávidas causadas por SARS e MERS, nessas 38 mulheres grávidas, o COVID-19 não levou a mortes maternas.

É importante ressaltar que, a semelhança das gestações com SARS e MERS, não houve casos confirmados de transmissão intra-uterina do COVID 19. Todas as amostras neonatais testadas, incluindo em alguns casos placentas, foram negativas por RT-PCR. Neste ponto da pandemia global da infecção por COVID-19, não há evidências de que aconteça transmissão intrauterina ou transplacentária de gestantes infectadas. [9]

As mulheres grávidas e seus fetos representam uma população de alto risco durante surtos de doenças infecciosas. Lim et al. [4] relataram os resultados de 55 gestantes infectadas com COVID-19 sem evidência definida de transmissão vertical. A questão são as alterações fisiológicas e mecânicas na gravidez, que aumentam a suscetibilidade a infecções em geral, principalmente quando o sistema cardiorrespiratório é afetado, e estimulam a rápida progressão para insuficiência respiratória na grávida.

Além disso, o viés da gravidez em relação ao domínio do sistema T-helper 2

(Th2), que protege o feto, deixa a mãe vulnerável a infecções virais, que são mais efetivamente contidas pelo sistema Th1. Esses desafios únicos exigem uma abordagem integrada das gestantes afetadas pela COVID 19.

O surto de pneumonia da doença do COVID-19, foi declarado como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 e previa-se um pico em abril de 2020, sem redução significativa na transmissibilidade por todos os continentes. [10]

Zhu et al. descreveram uma coorte de nove neonatos cuja mães suspeitavam de COVID-19. Sete dos nove bebês nasceram de cesariana. Nenhuma informação sobre o tipo de alimentação neonatal foi fornecida. Todos os neonatos desenvolveram alterações respiratórios na primeira semana de vida e receberam um diagnóstico clínico de pneumonia, mas seu teste viral de esfregaços faríngeos mostraram-se negativos para COVID 19. Estes casos estão de acordo com a literatura produzida com casos durante a epidemia de Hubei. [11]

Um artigo mrecente da *JAMA Pediatrics* [12] relata que entre 33 recém-nascidos de mães com COVID-19, três apresentaram sintomas respiratórios nos primeiros dias de vida, com teste positivo para COVID-19 no dia 2 após parto (Zeng, Xia e Yuan, 2020). O único recém-nascido gravemente doente em essa série de casos foi um bebê prematuro com 31 semanas de idade gestacional.

Embora não possamos ignorar que um bebê COVID-19 possa desenvolver insuficiência respiratória e ser internado em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, até o momento, os casos relatados são geralmente leves, com um resultado favorável. Mesmo assim, um recém-nascido de mãe COVID-19 requer uma organização hospitalar complexa, com a provisão de um quarto isolado para as mães e / ou neonatos e implementação firme das medidas de proteção contra o contágio de profissionais da saúde. [13]

Zheng et al. [14] na China, apresentaram no periódico JAMA, três casos de possível transmissão vertical materno-fetal da infecção por COVID-19, mas não foram fornecidos detalhes sobre o cuidado pós-natal em relação à amamentação, separação da mãe, isolamento dos bebês e precauções tomadas pelos cuidadores. Falta de ar foi mencionada como o sintoma mais comum, mas apenas um foi testado positivo para COVID-19 e parece mais provável que tenha sido devido à síndrome do desconforto respiratório relacionado à prematuridade ou sepse.

Dois das três pacientes positivos para COVID-19 tiveram febre. Pode ser importante descartar outras infecções e tratar empiricamente possíveis infecções bacterianas ou herpes, que podem ter sérias conseqüências em um contexto de pacientes com febre e letargia. Todos os três pacientes foram diagnosticados com pneumonia com base na radiografia de tórax, geralmente inespecífica em recém-nascidos por pneumonia.

Os dois pacientes não apresentavam sinais e sintomas de comprometimento respiratório. Dois dos pacientes apresentaram leucocitose, mas estava dentro da faixa normal para a idade. Os autores recomendaram monitoramento cuidadoso e precauções apropriadas para esses neonatos com risco de COVID-19, o que parece importante, pois esses recém-nascidos correm risco de infecção por um período de tempo alargado, embora o resultado em geral pareça bom em recém-nascidos.

Uma metanálise publicada por Zaigham & Andersson [15] ratifica que a pandemia causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 expôs populações vulneráveis a uma situação sem precedentes. Os autores pesquisaram em bancos de dados para todos os relatos de casos e séries de 12 de fevereiro a 4 de abril de 2020.

Os resultados selecionaram dezoito artigos relatando dados de 108 gestações A maioria dos relatórios relacionados com mulheres que se apresentaram no terceiro trimestre com febre (68%) e tosse (34%), linfocitopenia (59%) com proteína C reativa elevada (70%). Foi observado que 91% das mulheres tiveram parto cesáreo. Três pacientes necessitaram de UTI mas nenhuma morte materna. Uma morte neonatal e uma morte intrauterina também foi relatada.

Um aspecto que não pode deixar de ser motivo de pesquisa, é a repercussão psicológica que a infecção COVID apresenta nas gestantes. Wu et al. [16] analisaram relatórios que investigaram a saúde mental destas pacientes.

O objetivo foi examinar o impacto dos surtos COVID-19 sobre sintomas depressivos e de ansiedade e os fatores de risco correspondentes entre grávidas em toda a China, usando a escala *Edinburgh Postnatal* aceita internacionalmente para avaliação de depressão.

Um total de 4124 gestantes no terceiro trimestre provenientes de 25 hospitais em 10 províncias chinesas, foram examinadas neste estudo transversal de 1º de janeiro a 9 de fevereiro de 2020. Dessas mulheres, 1285 foram avaliadas após 20 de janeiro de 2020, quando a epidemia de coronavírus foi anunciada publicamente e 2839 com a

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

epidemia declarada.

Os resultados mostraram que as gestantes avaliadas, após a declaração da epidemia de COVID, apresentaram taxas significativamente mais altas de sintomas depressivos (26,0% vs 29,6%, P = 0,02) do que mulheres que receberam a notícia antes de decretada epidemia. Essas mulheres também eram mais propensas a pensamentos de auto-mutilação (P = 0,005).

As taxas depressivas foram positivamente associadas ao número de casos COVID-19 recém-confirmados (P = 0,003), suspeitas de infecção (P = 0,004) e casos de morte publicadas por dia (P = 0,001). As pacientes que estavam abaixo do peso antes da gravidez, primíparas, <35 anos, empregadas em tempo integral, renda média baixa e espaço inadequado para morar, corriam maior risco de desenvolverem sintomas depressivos e de ansiedade durante o surto.

Após esta série de casos relatados, optamos em apresentar a publicação patrocinada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), que ouvindo mais de 20 entidades da especialidade e serviços universitários conceituados, resumiram a melhor conduta para pré-natal, parto e puerpério das pacientes portadoras do COVID. [17]

Os algoritmos foram apresentados em abril de 2020, e admitem ser a melhor forma de acompanhar estas pacientes até o aparecimento da imunoterapia. Começamos pelos cuidados pré-natal:

1 - Conduta geral para minimizar a exposição de pacientes saudáveis

- diminuir o número de consultas para o baixo risco obstétrico
- paciente atendida sem acompanhante
- consulta telefônica inicial na presença de sintomas
- Conduta nas pacientes com sintomas- solicitar RT-PCR

2- Exame negativo

2.1- Rastrear no momento da internação para parto

2.2-Medidas gerais de distanciamento e higiene

3 – Conduta na paciente soro positiva

3.1– Isolamento por 14 dias. Na presença de sintomas procurar emergência

3.2– consultas presenciais com todo cuidado de distanciamento

3.3– teste sorológico na internação para parto

O mesmo protocolo apresenta uma rotina para as pacientes de baixo risco, em

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

relação às consultas de pré-natal, que é apresentada no Quadro 1: [17]

Quadro 1 – Proposta de fluxograma de consultas de pré-natal em pacientes com baixo risco e/ou soro negativas para COVID. 17

Idade	Consulta	Imagem	Comentários
12	Presencial	Ultrassom	Anamnese,laboratório
16	Telefone/vídeo		Avaliar sintomas
20	Presencial	Morfológico	Cuidados de rotina
24	Telefone/vídeo		TOTG
28	Presencial		Cuidados de rotina
30	Telefone/vídeo		Avaliar sintomas
32	Presencial	Ultrassom	Cuidados de rotina
34	Telefone/vídeo		Avaliar sintomas
36	Presencial		Pesquisa estrepto beta
37–41	Presencial		Cuidados de rotina

Idade, semanas

O mesmo grupo de trabalho traçou a estratégia para a internação das pacientes com sorologia positiva neste período de pandemia. [17] O fluxograma pode ser visto no Quadro 2:

Quadro 2 – Fluxograma para a internação de pacientes com sorologia positiva de COVID. [17]

Procedimentos de internação
Confirmar a positividade do exame Máscara, higiene das mãos Notificar equipe de enfermagem da internação Solicitar que paciente evite permanecer em áreas comuns
Dirigir paciente a área isolada Avaliar presença de sintomas e sua gravidade

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Sintomatologia moderada e/ou presença de fatores de risco
Fatores de risco – presença de comorbidades materna e/ou fetais
Determinar saturação de oxigênio, RX de tórax
Fora do trabalho de parto avaliar a possibilidade de retorno à residência com isolamento
Sintomatologia grave
Sintomas – hemoptoicos, hipotensão, dispneia grave, falência de órgãos, confusão mental
Internação e acompanhamento por equipe multidisciplinar
Considerar a possibilidade de prematuridade induzida na presença de viabilidade materna

Em relação ao parto e puerpério, a organização internacional apresenta uma sequência de procedimentos que devem ser adotados. Para a cesariana indicada por alguma questão obstétrica:

- Sala de cirurgia com pressão negativa
- Bloqueio raquidiano de preferência

Na vigência de parto vaginal, que deve ser a melhor opção, devemos seguir as regras propostas:

- Limitar número de pessoas na sala de parto
- Sala com pressão negativa
- Analgesia para parto
- Monitorização materna rigorosa
- Monitorização fetal contínua
- Pensar em abreviar período expulsivo com fórcipe

Finalmente o documento multicêntrico aborda as condutas no puerpério durante a internação da paciente e seu filho: [17]

- Cuidados de distanciamento social de preferência em sala isolada
- Monitorização materna severa
- Limitar visitas
- Discutir com casal o afastamento da criança nos primeiros dias, aleitamento ou não

DISCUSSÃO

Em uma pandemia, as medidas de distanciamento social provaram serem eficazes na redução da transmissão da doença. Os cuidados obstétricos têm modelo, que racionaliza os prestadores de cuidados médicos em grupos autossuficientes. As

equipes individuais funcionam de forma independente e prestam serviços de parto hospitalar, atendimento pré-natal ambulatorial ou serviços cirúrgicos, incluindo o tratamento de mulheres com suspeita ou confirmação de infecção por COVID-19 com conformidade total com o equipamento de proteção individual (EPI). [4]

Se um membro da equipe for exposto ou infectado pelo COVID-19, a equipe desse indivíduo ficará em quarentena por pelo menos 10 dias; a segregação da força de trabalho não garante uma cobertura clínica adequada pelas equipes disponibilizadas envolvidas neste evento. Embora a movimentação inter-hospitalar de médicos e pacientes seja restrita, a transferência inter-hospitalar urgente aprovada de pacientes para maternidades terciárias ocorre com total aderência às medidas de controle de infecção, incluindo isolamento quando necessário. [4]

O atendimento clínico ambulatorial é cada vez mais conduzido nas plataformas de videoconferência que permitem que decisões conjuntas de gerenciamento sejam tomadas com prestadores de cuidados primários em tempo real. [4]

São necessárias precauções especiais para minimizar a infecção cruzada de profissionais de saúde quando executam procedimentos que requerem contato físico próximo e promovem a exposição a gotículas, como o parto vaginal. Grande parte do manejo obstétrico é baseada em recomendações de consenso e de melhores práticas, à medida que os dados de eficácia clínica em relação à terapia antiviral e ao uso de corticosteróides estão evoluindo. Essa narrativa representa uma estrutura integrada para fornecer um nível adequado de atendimento a esses pacientes e funcionários do hospital durante a pandemia do COVID-19. [4]

Precisamos fortalecer ainda mais nossa capacidade de lidar com surtos de doenças infecciosas emergentes, através leis e regulamentos para prevenir e controlar a propagação destas patologias e para evitar surtos em famílias, comunidades e outros locais públicos, e para isso tenham transparência e solidariedade. Relatórios oportunos com divulgação imediata também é importante evitar respostas atrasadas. [8]

Mascio et al. [18] realizaram revisão sistemática sobre a gravidez e resultados perinatais de infecções por coronavírus, valorizando a infecção respiratória aguda por síndrome respiratória.

Os resultados da gravidez observados incluíram aborto espontâneo, parto prematuro, pré-eclâmpsia, rotura prematura de membranas, restrição do crescimento fetal e modo de parto.

Os resultados perinatais observados foram: sofrimento fetal, índice de Apgar <7 aos 5 minutos, asfixia neonatal, admissão em unidade de terapia intensiva neonatal, morte perinatal e evidência de transmissão vertical.

Os resultados de dezenove estudos, incluindo 79 mulheres hospitalizadas, foram elegíveis para esta revisão sistemática: 41 gestações (51,9%) afetadas pelo COVID19, 12 (15,2%) pelo MERS e 26 (32,9%) pelo SARS. O diagnóstico aberto de pneumonia foi realizado em 91,8% e os sintomas mais comuns foram febre (82,6%), tosse (57,1%) e dispnéia (27,0%).

Para todas as infecções por coronavírus, a proporção combinada de aborto foi de 64,7% (8/12; 95% intervalo de confiança, 37,9-87,3), o nascimento prematuro <37 semanas foi de 24,3% (14/56; intervalo de confiança de 95%, 12,5 - 38,6); rotura prematura de membranas ocorreu em 20,7% (6/34; intervalo de confiança de 95%, 9.5 - 34.9), pré-eclâmpsia em 16,2% (19/19; intervalo de confiança de 95%, 4.2 - 34.1) e restrição de crescimento fetal em 11,7% (2/29; intervalo de confiança de 95%, 3,2 - 24,4), a proporção total de óbitos perinatais foi de 11,1% (5/60; intervalo de confiança de 95%, 4,8 - 19,6) e 57,2% dos recém-nascidos (3/12; 95% de confiança intervalo, 3.6 - 99.8) foram admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal.

Ao focar no COVID-19, o resultado adverso mais comum da gravidez foi o parto prematuro < 37 semanas, ocorrendo em 41,1% dos casos (14/32; intervalo de confiança de 95%, 25,6 - 57,6), enquanto a mortalidade perinatal foi de 7,0% (2/41; intervalo de confiança de 95%, 1,4 - 16,3). Nenhum dos 41 recém-nascidos avaliados apresentou sinais clínicos de transmissão vertical.

Em relação à amamentação, podemos relacionar os diversos protocolos já disponibilizados pelos principais órgãos de saúde internacionais: [13]

- Grupo de Trabalho Chinês Pediatria COVID-19 sugere alimentação infantil com fórmula ou possivelmente doador de leite
- Organização Mundial de Saúde mulher com suspeita, provável ou confirmada COVID-19 pode praticar contato pele a pele na sala de parto e exclusivamente amamentar seu filho. Se a saúde geral materna impede a amamentação direta, ela deve ser incentivada e apoiado para retirar o leite materno e usá-lo com seu filho.
- Fundação das Nações Unidas para a Infância: Esta agência não considera a opção de separar mãe recém-nascido e sugere continuar a amamentação, com

a adoção simultânea de medidas de higiene para reduzir as possíveis transmissões do COVID 19 da mãe para o recém-nascido.

- Centros de Controle e Prevenção de Doenças (Estados Unidos) - se a mãe estiver sob investigação ou tiver um resultado positivo para o COVID19, a opção de garantir que as mães e os recém-nascidos sejam cuidados em salas separadas devem ser consideradas como a primeira escolha. O riscos e benefícios dessa separação serão discutidas com a família.
- *Royal College of Obstetricians e Gynecologits* é muito claro ao aconselhar que mães e bebês devem ser mantidos juntos e, consequentemente, questiona a recomendação chinesa separar rotineiramente o recém-nascido da mãe COVID-19. Além disso, acredita que a amamentação deve ser recomendada, uma vez que os benefícios relacionados ao recém-nascido superam os riscos potenciais.
- Sociedade Internacional de Ultrassom em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG) - Alojamento e amamentação são opções da família.
- Instituto Nacional de Saúde da Itália - À luz dos dados científicos disponíveis no momento e da proteção potencial do leite materno, uma mulher com suspeita ou confirmação COVID-19, em condições clínicas favoráveis e de acordo com desejo, deve começar e continuar a amamentar. Para reduzir o risco de transmissão para a criança, prevenção procedimentos, como limpeza das mãos e uso de máscara facial durante são aconselháveis.
- Academia de Medicina da Amamentação O manejo hospitalar de mães suspeitas ou com o COVID-19 confirmado, deve prever duas opções: acomodação ou separação entre mãe e recém-nascido. A escolha depende principalmente condições gerais de saúde da mulher e deve envolver necessariamente mãe e família. Como alternativa ao aleitamento, a retirada do leite materno deve ser considerada um procedimento seguro.

Um último tópico que deve ser discutido neste trabalho é o comprometimento placentário que pode ser causada pelo COVID 19. Shanes et al. [19] descreveram os achados histopatológicos nas placentas. Foram observadas gestantes comprovadamente com COVID-19 dando à luz entre 18 de março de 2020 e 5 de maio de 2020. As placentas foram examinadas e comparadas com controles históricos e mulheres com avaliação placentária para uma história de melanoma.

Os resultados mostraram que 16 placentas de pacientes com doença aguda

grave (síndrome respiratório) foram examinadas - 15 de nascidos vivos no terceiro trimestre, e uma de natimorto no segundo trimestre. Em comparação aos controles, placentas do terceiro trimestre eram significativamente mais propensas a mostrar pelo menos uma forma de má-perfusão vascular materna (VMM), particularmente vasos maternos anormais ou lesionados e trombos intervilares. A placenta do paciente com morte fetal intra-uterina mostrou edema viloso e um hematoma retroplacentário.

Os autores concluíram, em relação aos controles, que as placentas de pacientes com COVID-19 mostram aumento da prevalência de arteriopatia decidual e outros achados refletindo anormalidades na oxigenação dentro o espaço interviloso associado a alterações perinatais adversas. Apenas uma paciente com COVID-19 era hipertensa com pré-eclâmpsia. Essas mudanças podem refletir um estado inflamatório ou hipercoagulável sistêmico influenciando a fisiologia da placenta.

A COVID-19 representa uma ameaça extraordinária para a saúde pública global e uma vacina eficaz poderia fornecer um meio essencial de superar esta crise. Os estudos de desafio humano envolvem a infecção intencional dos participantes da pesquisa e podem acelerar ou melhorar o desenvolvimento da vacina, fornecendo rapidamente estimativas de segurança e eficácia da vacina. [20]

Estudos em humanos com o coronavírus de baixa virulência foram realizados no passado e estudos em humanos com síndrome respiratória aguda foram propostos. Esses estudos de coronavírus poderiam fornecer benefícios consideráveis para a saúde pública; por exemplo, melhorando e acelerando o desenvolvimento da vacina. Contudo, estudos de desafio humano do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave, em particular, podem ser controversos por razões éticas. [20]

Stefanovic [1], com base nas evidências atuais, sugere que a pandemia COVID-19 NÃO deve desencadear as alterações nas diretrizes amplamente aceitas sobre corticoesteróides pré-natais e neuroproteção com sulfato de magnésio.

Além disso, na ausência de outras indicações obstétricas rotineiras, o parto para mulheres grávidas com infecção por COVID-19 deve ser reservado apenas para formas graves de doença com deterioração abrupta. Esperamos que as sociedades autorizadas em ginecologia, obstetrícia e medicina fetal e perinatal divulguem prontamente declarações claras sobre essas questões para evitar confusão e possíveis danos à mães, fetos e recém-nascidos.

As características clínicas e o potencial de transmissão vertical da pneumonia

por COVID-19 em mulheres grávidas são desconhecidos. As perguntas urgentes que precisam ser resolvidas imediatamente incluem se as mulheres grávidas com pneumonia COVID-19 desenvolverão sintomas distintos de adultos não grávidas, se as mulheres grávidas que confirmaram pneumonia COVID-19 têm maior probabilidade de morrer da infecção ou de se submeter ao trabalho de parto prematuro e se o COVID-19 pode se espalhar verticalmente e representar riscos para o feto e o recém-nascido. As respostas a essas perguntas são essenciais para a formulação dos princípios do tratamento obstétrico para gestantes com infecção por COVID-19. [21]

Qiao [21] revisou retrospectivamente registros clínicos, achados laboratoriais e tomografias computadorizadas de tórax de nove grávidas com pneumonia COVID-19 confirmada por laboratório. A evidência de transmissão vertical foi avaliada testando a presença do vírus no líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, leite materno e amostras de esfregaço da garganta neonatal de seis de nove pacientes. Nenhuma delas desenvolveu pneumonia COVID-19 grave ou morreu. Nenhuma asfixia neonatal grave foi observada. Todos os nove nascidos vivos tiveram uma pontuação de Apgar de 1 min de 8–10 e uma pontuação de Apgar de 5 min de 9–10. Amostras de líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, esfregaço da garganta neonatal e leite materno de seis dos nove pacientes foram testados para SARS-CoV-2 e todos os resultados foram negativos.

Todas as condutas em Medicina devem receber o aval das Sociedades científicas relacionadas com o tema em discussão, A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) publicou em abril de 2020, algumas recomendações que devem ser seguidas pelas associações de cada país, e citamos abaixo como um documento muito importante: [17]

- Mulheres grávidas com infecção confirmada por COVID-19 devem ser internadas em hospitais terciários referenciados;
- Estes hospitais devem ter salas de isolamento com pressão negativa. Isso pode não ser possível em locais de poucos recursos, mas todas as tentativas possíveis devem ser feitas para isolamento e controle de infecção;
- Durante o período de pandemia COVID-19, uma história detalhada sobre exposição relevante para COVID-19 e manifestações clínicas devem ser rotina em todos locais de atendimento obstétrico;
- A tomografia computadorizada do tórax deve ser incluída na avaliação da gestante com infecção suspeita / provável / confirmada por COVID-19.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

- Casos suspeitos / prováveis devem ser tratados isoladamente e casos confirmados devem ser tratados em uma sala de isolamento de pressão negativa.
- O tráfego humano ao redor da sala com paciente infectada deve limitado;
- Todo o pessoal médico envolvido na gestão de mulheres infectadas deve use EPI apropriado;
- O manejo de mulheres grávidas infectadas com COVID-19 deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar (obstetras, intensivistas, anestesistas, pneumologistas, virologistas, microbiologistas, neonatologistas);
- No momento, dados limitados sugerem que não há evidência de transmissão vertical em mulheres que desenvolvem COVID-19 no final da gravidez;
- Atualmente, não há evidências suficientes sobre a segurança de amamentação e necessidade de separação mãe / bebê. Se o mãe está gravemente doente, a separação parece ser a melhor opção, com tentativas de extrair o leite materno para manter a produção de leite. E se a paciente é assintomática ou levemente afetada, o alojamento conjunto e a amamentação podem ser considerados pela mãe em coordenação com os profissionais de saúde.

CONCLUSÕES

As gestantes que confirmaram COVID-19 ou que são “pacientes sob investigação” são instruídas a notificar a unidade obstétrica antes à chegada, para medidas de controle.

Bebês nascidos de mães com COVID-s19 confirmado devem ser considerados possivelmente contaminados e isolados.

Os equipamentos de proteção individual são INDISPENSÁVEIS.

A separação entre mãe e filho obedecerá somente a gravidade materna ou uma decisão familiar.

Durante uma possível separação temporária, as mães sejam incentivadas a retirar o leite materno para estabelecer e manter o suprimento necessário, usando uma bomba.

Se os testes forem negativos e o bebê for assintomático, ele pode ser alta para ser cuidada por um cuidador não infectado e assintomático

Se o bebê é positivo, mas assintomático, o bebê pode receber alta mas pode precisar ficar em quarentena em casa.

Se sintomático, o bebê precisa de cuidados na UTIN.

REFERÊNCIAS

1. Stefanovic V. COVID-19 infection during pregnancy: fetus as a patient deserves more attention. J. Perinat. Med.2020; 48(5):438–440.
2. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE et al. Maternal death due to COVID-19. Am J Obstet Gynecol 2020;1:e1-e16.
3. Rajewska A, Mikotajek-Bedner W, Lebdowicz-Knul J, Sokotowska M, Kwiatkowsky S, Torbe A. COVID-19 and pregnancy – where are we now? A review. J Perinat Med. 2020;48(5):428–434.
4. Lim MXK, Li GS, Biswas GA, Choolani GM, Mattar GC, Su DL Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(6):521-31.
5. Rasmunssen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol.2020;222(5):415-426.
6. Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, Raju T, Gallagher PG, Mendlovic .20– Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal–neonatal specialists. Journal of Perinatology.2020;40:820–826.
7. Chen H, Guo J, Wang C. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet.;Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
8. Jie Qiao. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? Lancet.;395:760-2.
9. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes Archi Pathol Laborat Med In-Press. 2020; Disponivel em:https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA
10. American Journal of Obstetrics & Gynecology. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. 2020;2(2 Supplement):100118.
11. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Translational Pediatrics, 2020;9(1):51–60.
12. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China Pediatr.2020;174(7):722-725.
13. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. Matern Child Nutr. 2020;16:e13010~
14. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J et al. Neonatal Early-Onset Infection

With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatrics.2020;174(7):722-5.

15. Zaigham M, Andersson O, Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand.2020;99:823–829.

16. Wu Y, Zhang C, Liu H, Duan C, Li C, Fan J et al. Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women along with COVID-19 outbreak in China.Am J Ginecol Obstet.2020;Disponível em:DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.009

17. Poon LC, Yang H, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar H et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID 19) during pregnancy and puerperium from FIGO and alled partners: Information for healthcare professionals. Int J Gynecol Obstet.2020;149:273-86.

18. Mascio DD, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Elsevier Inc.2020;Disponível em https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107

19. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19 . Am J Clin Pathol July 2020;154:23-32.

20. Jamrozik E, Selgelid MJ. COVID-19 human challenge studies: ethical issues. Lancet,2020, Disponível em https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30438-2.

21. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? The Lancet.2020;395(2):760-762.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

EPIDEMIOLOGIA DA DEMÊNCIA NO CONTEXTO DE TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA

EPIDEMIOLOGY OF DEMENTIA IN THE DEMOGRAPHIC TRANSITION CONTEXT

Camilo S. Cosendey[1]; Rodrigo J. D. Tavares[2]

Descritores: Demência, Prevalência, Epidemiologia.
Keywords: Dementia. Prevalence, Epidemiology.

RESUMO

Introdução: Com o aumento da expectativa de vida e diminuição relativa da natalidade, a população idosa tem aumentado em todo o mundo. E com ela há o aumento de doenças decorrentes do declínio das funções fisiológicas em diversas áreas médicas. Dentre elas, estão as demências, estimando-se que alcancem cerca de 150 milhões de indivíduos até 2050. Tais acometimentos trazem mudanças sociais, econômicas e no modo como a medicina e as ciências da saúde devem se atentar para o cuidado dessa população. **Objetivo**: Compreender o desenvolvimento das síndromes demenciais epidemiologicamente. **Método**: Revisão bibliográfica. **Resultados**: É evidenciado como os casos de demência tendem a aumentar nos próximos anos, e dessa forma a maior necessidade de atenção e cuidado não só com a demência, mas também com o envelhecimento e demais comorbidades. Muitas comorbidades, comuns ao envelhecimento, sendo de ordem mental ou sistêmica, podem influenciar na evolução da demência e igualmente serem influenciadas pelo transtorno. Existindo, desse modo, desafios sociais e econômicos a serem enfrentados nos próximos anos. **Conclusão**: A promoção de saúde e bem-estar para as populações mais idosas precisa se tornar cada vez mais relevante nos próximos anos, principalmente para aqueles com desordens mentais. Uma abordagem correta no contexto de cada paciente pode contribuir significativamente para uma melhora cognitiva e funcional nessa população. A conscientização de tais necessidades envolve desde a elaboração de políticas públicas até a prestação de serviços para as populações mais idosas e o desenvolvimento de estudos para compreender e atender essas demandas.

[1] Interno do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

[2] Professora Orientadora de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

ABSTRACT

Introduction: With the increase in life expectancy and the relative decrease in birth rates, the elderly population has increased worldwide. With it there is an increase in diseases resulting from the decline of physiological functions in several medical areas. Among them are dementias, estimated to reach around 150 million individuals by 2050. Such afflictions bring social, economic and changes the way in which medicine and health sciences must pay attention to the care of this population. **Goal**: Understand the development of dementia syndromes epidemiologically. **Method**: Bibliographic review. **Results**: It is evident how the cases of dementia tend to increase in the coming years and with this the greater need for attention and care not only with dementia, but also with aging and other comorbidities. Many comorbidities, common to aging, whether mental or systemic, can influence the evolution of dementia and be influenced by the disorder. There are also social and economic challenges to be faced in the coming years. **Conclusion**: The promotion of health and well-being for older populations needs to become increasingly relevant in the coming years, especially for those with mental disorders. A correct approach in the context of each patient can significantly contribute to a cognitive and functional improvement in this population. The awareness of these needs involves everything from the elaboration of public policies to the provision of services to these populations and the development of studies to understand and meet these demands.

INTRODUÇÃO

Demência é o processo caracterizado pelo declínio cognitivo, com manutenção da clareza de consciência. Onde os déficits cognitivos representam um declínio comparados sempre a níveis anteriores de cognição [1,2],. O diagnóstico de transtorno cognitivo maior se dá com declínio cognitivo importante a partir de um nível anterior de desempenho em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, perceptomotor ou cognição social) com base na preocupação do indivíduo, de um informante ou do próprio clínico de uma queda nas significativa nas funções cognitivas que interferem na independência do paciente e em suas atividades complexas da vida diária não associados a outros transtornos de ordem mental ou sistêmica [2]. Embora o diagnóstico final necessite de confirmação histopatológica pós morte [1]. Com base na etiologia, podemos encontrar vários tipos de demência: doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, demência vascular,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

taupatia familiar, demência frontotemporal, lesão cerebral traumática (LCT), HIV, doença do príon, doença de Parkinson e doença de Huntington. A demência também pode ser causada por outras condições médicas ou neurológicas ou produzida por várias substâncias [1,3,4].

Na doença de Alzheimer ainda que a causa continue desconhecida, existe compreensão de seu curso e houve avanço no entendimento dos complexos amiloide depositados no cérebro, que são a base neuropatológica da doença [1]. Supõe-se que existem fatores genético que contribuam para o desenvolvimento da doença, uma vez que cerca de 40% dos pacientes tem antecedentes familiares de doença de Alzheimer [1,4]. Também se supõe a ação de neurotransmissores no processo patológico onde a acetilcolina e a noraepinefrina apresentariam uma hipoatividade, bem como são encontrados corticotrofina e somatostatina em concentrações reduzidas em pessoas com a doença. Já na demência vascular, supõe-se que a causa sejam infartos cerebrais, ocasionados principalmente por doenças vasculares [1].

Classicamente a demência se inicia após a faixa dos 50 a 60 anos e progridem gradualmente ao longo de 5 a 10 anos. O tipo de demência e diversas outras características individuais influenciam na idade de início e na rapidez da evolução, dessa maneira a expectativa média de vida dos pacientes é de em média 10 anos, com variação de 1 a 20 anos [1,3].

Comumente os quadros de demência se iniciam de uma forma sutil e gradativa, onde os sintomas podem demorar a ser percebidos como uma possível doença. Podendo passar desapercebida pelo paciente e seus familiares e outros contatos sociais em seus estágios iniciais. Estando tal evolução mais associada a doença de Alzheimer, demência vascular, endocrinopatias, tumores cerebrais e transtornos metabólicos. Um início repentino dos sintomas também pode ocorrer, mas geralmente está associado a lesões cerebrais traumáticas, parada cardíaca com hipóxia cerebral ou encefalite [1].

O diagnóstico correto é sempre fundamental para iniciar o tratamento. Além de tratar as causas bases, se estas forem identificáveis e tratáveis, terapias psicossociais beneficiam o paciente apoiando o esclarecimento do curso e evolução da doença, bem como prestando assistência em seu processo de entendimento e aceitação. Sendo importante explorar as áreas de funcionamento intacto, ajudando o paciente a identificar atividades que possa exercer sem prejuízo ou com prejuízo mínimo. E dando suporte ao paciente a se planejar e lidar da melhor forma possível com suas adversidades [1]. Na

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

fármacoterapia podem ser prescritos benzodiazepínicos, antidepressivos e antipsicóticos para tratar a Insônia e ansiedade, depressão e delírios e alucinações. Inibidores da colinesterase são igualmente utilizados de forma ampla e, em estágios de leve a moderado, podem trazer benefícios. A todo tempo deve-se lembrar sobre os efeitos colaterais de tais medicações, e a prescrição das mesmas deve levar em consideração o máximo bem-estar do paciente, utilizando-as com equilíbrio e com base em cada quadro individual [1].(sem sentido)

Com o aumento da expectativa de vida e consequente aumento da população com mais de 60 anos, que em 2025 estima-se alcançar 1,2 bilhões de indivíduos no mundo, há de se esperar da mesma forma um aumento na prevalência de síndromes decorrentes do declínio fisiológico das funções orgânicas, que podem comprometer a autonomia das pessoas. No Brasil a perspectiva é semelhante a mundial, em 2020 a população brasileira acima de 60 anos é de 29,8 milhões de indivíduos e mais de 4,7 milhões acima dos 80 anos. O que representa um acréscimo de 9,2 milhões de pessoas com mais de 60 anos e de 1,7milhões com mais de 80, comparativamente aos números populacionais de 2010[1,3]. As demências têm natureza crônica e progressiva e comprometem diversas funções cerebrais, como memória, raciocínio, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento [3]. Sendo causa mais comum de demência a Doença de Alzheimer (DA), que corresponde de 60% a 70% dos casos, seguida pela demência vascular, demência por corpos de Lewy e demência frontotemporal [1,3]. Em 2017 foram estimados cerca de 47 milhões de casos de demência no mundo, sendo 8,5% na América Latina com uma projeção de aumento de 7,7 milhões de novos casos ao ano. Podendo alcançar 150 milhões de casos de demência em 2050, no mundo[4].

Com a mudança das dinâmicas sociais observadas nas últimas décadas e o aumento da expectativa de vida, diminuição relativa da taxa de natalidade e maior tempo de dedicação ao trabalho, de forma geral, já nos deparamos com o processo de inversão das pirâmides etárias, que pode ser observado em todo o mundo em diferentes estágios [1,3,5]. Tais mudanças implicam em consequências observadas nas ordens sociais e econômicas do mundo bem como no sistema previdenciário, gastos públicos com medicamentos e assistência a essas populações. E ainda há necessidade de desenvolvimento de estudos e tecnologias a fim de proporcionar maior qualidade de vida à população idosa [5].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

OBJETIVOS

Objetivo primário: Compreender epidemiologicamente o curso das doenças demenciais suas consequências socioeconômicas e seu consequente impacto sobre a expectativa de vida.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica utilizou-se do banco de dados PubMed no período de outubro de 2020 a dezembro de 2020 tendo como critério de inclusão os descritores Demência e Prevalência e Incidência, limitando aos estudos publicados entre 2010 a 2020, limitando a revisões, publicados em português e/ou inglês, publicados em revistas e manuais, com texto integral gratuito e com critérios de exclusão: idioma diferente de português e/ou inglês, período de publicação diferente do intervalo entre 2010 a 2020, e que não respondiam as questões levantadas por este estudo.

Sendo encontrados 969 (novecentos e sessenta e nove) artigos, após leitura dos resumos, e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 15 artigos os quais apresentavam integração dos temas de interesse desta revisão.

Com a seleção dos artigos foi realizada análise através de leitura crítica e interpretativa dos dados, trazendo as informações mais relevantes para as questões levantadas por esta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos dados foi feita após leitura dos estudos selecionados para esta revisão e se deu através da construção da seguinte tabela, composta por autor, desfechos avaliados e descrição dos resultados.

Tabela 1: Resultados

Autor	Desfechos avaliados	Descrição dos resultados
Burlá (2013)	Projetar o crescimento do número de idosos com demência no Brasil no futuro próximo.	A taxa de prevalência geral aumentaria ligeiramente pelo envelhecimento populacional. Passaria de 7,6% para 7,9%. Em termos de incidência, seriam 2,7 novos idosos demenciados em cada 1.000 idosos a cada ano
Aguirre-Milachay (2017)	Identificar fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de demência e estimar o impacto destes fatores nos índices de incidência prevalência atuais.	Estimou-se que de 1 a 1,3 milhões de casos de demência poderiam ser evitados através da modificação desses fatores de risco, o que reduziria a incidência em 10 a 25%.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Santana (2015)	Estimar o crescimento do número de casos de demência e dos encargos financeiros relacionados em Portugal.	A prevalência de Demência foi de 5,91% na população, onde 64% de população acima de 80 anos tinha demência. As estimativas mundiais dos gastos com demência atingiam os 604 biliões de Dólares em 2010. Nos países mais desenvolvidos, 45% destes gastos eram imputados a cuidados informais, 40% a cuidados formais e somente 15% a custos médicos diretos.
Storti (2016)	Analisar a relação entre o desgaste do cuidador familiar e a presença de sintomas neuropsiquiátricos em idosos com doença de Alzheimer ou demência mista.	68,7% dos idosos eram mulheres, média de idade 80,8 anos, 56,2% possuíam doença de Alzheimer e 43,7%, demência mista. Dos cuidadores, 90,6% eram mulheres, média de idade 56 anos, 70,8% cuidavam do pai/mãe e 64,6% moravam com o idoso. Houve correlação forte (r=0,82) e significativa (p<0,01) entre o escore total do Inventário Neuropsiquiátrico e o escore total do Inventário Neuropsiquiátrico Desgaste e correlação forte (r=0,80) e significativa (p<0,01) entre o escore total do Inventário Neuropsiquiátrico Desgaste e o número de sintomas neuropsiquiátricos, ou seja, quanto maiores o número, a frequência e a gravidade destes sintomas nos idosos maior é o desgaste do cuidador.
Hernando-Requejo (2016)	Relacionar a dieta, com o desenvolvimento e evolução da demência.	Foram encontrados déficits nutricionais importantes, principalmente deficiências de ácido fólico, vitaminas B12, B6, C, E, A, D e K, beta caroteno e ácidos graxos ômega3. E pacientes com tais carências evoluíam mais rapidamente em seus quadros demenciais.
Santos (2020)	Analisar os fatores associados à demência em idosos acompanhados de um Ambulatório de Memória da Universidade do Sul de Santa Catarina.	Na análise ajustada, permaneceram independentemente associadas à demência a vitamina D, a cada aumento de uma unidade de vitamina D (ng/mL) diminui em 8% a chance de ter o desfecho (OR = 0,92 IC 95% 0,88;0,97), os idosos diagnosticados com depressão (OR = 4,09 IC95% 1,87;8,94) e hipertensão (OR = 2,68 IC95% 1,15;6,08) tiveram mais chance de terem demência, 309% e 168%, respectivamente, quando comparados com os idosos que não apresentavam a doença. Em relação à idade, os indivíduos mais velhos com 80 anos e mais tiveram 297% mais chance de serem diagnosticados com demência, quando comparados com aqueles de 60 a 69 anos (OR = 3,97 IC95% 1,59;9,91)
Zurique (2019)	Estimar a prevalência de demência na população maior de 65 anos, urbana ou rural na américa latina.	A prevalência de demência em maiores de 65 anos na América Latina variou entre 0,2% e 39,4%, com uma prevalência global de 11% (IC de 95%: 9% - 12%)
Martínez-Lage (2018)	Analisar e reconhecer de forma detalhada o estado dos recursos	Os serviços médicos mais utilizados pela população com demência foram: O médico da

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

	disponíveis para o cuidado de pessoas com Doença de Alzheimer e do processo assistencial em todo território espanhol.	atenção primária, Psiquiatra, Geriatra e Neurologista. E identificados os serviços de prevenção, identificação precoce e seguimento, com avaliações negativas (>76% de avaliações negativas), os serviços de avaliação inicial, provas neuropsicológicas e cuidados paliativos, com avaliações medianas (em torno de 53% de avaliações positivas), e os serviços de tratamento farmacológico e não farmacológico com avaliações positivas (82% e 65% respectivamente, de avaliações positivas.
Sosa-Ortiz (2012)	Sumarizar os achados importantes à epidemiologia da demência e Doença de Alzheimer analisando suas implicações.	Estimou-se um novo caso de demência a cada 4 segundos, sendo 7,7 milhões de novos casos ao ano. Com perspectiva de que se dobre o número de casos nos próximos 20 anos.
Formiga (2016)	Relacionar o diabetes mellitus como fator causal para processos demenciais.	É encontrada uma relação entre diabete mellitus (DM) e demência, sendo preconizada a avaliação constante da cognição nos pacientes com DM, principalmente nos que não fazem tratamento, ou o fazem de maneira inadequada ou irregular. Pacientes que mantem um bom controle da DM tem menores chances de desenvolvimento e prognósticos melhores em seus quadros demenciais.
Custódio (2017)	Analisar as relações entre doença de Alzheimer e demência vascular, traçando um panorama sobre a Demência Mista.	A terapia farmacológica mostra benefícios clínicos modestos que são semelhantes para todos os medicamentos utilizados em pacientes com demência de Alzheimer e Demência Vascular. A terapia não-farmacológica inclui o manejo rigoroso dos fatores de risco cardiovascular (especialmente a hipertensão) e a promoção de uma dieta saudável. O diagnóstico e o tratamento da demência mista não podem ser melhorados sem outros estudos. Os medicamentos atualmente disponíveis fornecem apenas benefícios clínicos modestos, depois que a demência mista se instalou. Em indivíduos em risco, a terapia anti-hipertensiva e uma dieta saudável devem ser recomendadas para prevenir ou retardar a progressão da demência mista.
Calvo-Perxas (2012)	Compreender aspectos clínicos e demográficos característicos dos casos de demência diagnosticados em Girona	Foram registrados 2.814 casos, o que representa uma incidência clínica de 6,6 casos por 1000 pessoas / ano. Desse número total, 69,2% eram demências degenerativas primárias, 18,9% eram demências secundárias a uma patologia vascular, 5,4% eram outras demências secundárias e 6,5% eram demências inespecíficas. A média de idade foi de 79,2 ± 7,6 anos (variação: 33-99 anos) e 59,3% eram mulheres. O tempo médio decorrido desde o início dos sintomas e o diagnóstico clínico foi de 2,5 ± 1,7 anos. A pontuação média na escala de demência Blessed foi de 7,7 ± 4,5 pontos e no teste minimental foi de 17,6 ± 5,4 pontos.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

		História familiar de demência estava presente em 26,6% dos casos e 69,6% apresentavam um ou mais fatores de risco cardiovascular. Em 60,6% dos casos eram casos de demência leve, 28,5% eram casos moderados e 10,9% eram casos graves.
Pimenta (2013)	Avaliar a associação entre as doenças crônico-degenerativas e o declínio funcional, a cognição e a predição da mortalidade.	Após análise univariada, houve maior frequência de acidente vascular encefálico (AVE), incontinência urinária, constipação intestinal e distúrbio do sono no grupo demência, enquanto na análise multivariada houve maior número de fatores ambientais e distúrbio do sono. Quanto ao Mini Exame do Estado Mental (MEEM), pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), AVE e insuficiência cardíaca apresentaram escores mais baixos. Em relação ao Índice de Charlson, houve maior pontuação no grupo com demência.
Villarejo (2017)	Mensurar o impacto social da doença de Alzheimer e outras demências.	A maioria dos estudos populacionais de pacientes com mais de 65 anos relata taxas de prevalência que variam de 4% a 9%. A prevalência de demência e Doença de Alzheimer é maior em mulheres em quase todas as faixas etárias. A Doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência (50% -70% de todos os casos). A demência está associada ao aumento da morbidade, mortalidade, incapacidade e dependência e resulta em uma diminuição considerável na qualidade de vida e sobrevivência. Cerca de 80% de todos os pacientes com demência são cuidados por suas famílias, o que cobre em média 87% do custo econômico total, resultando em considerável sobrecarga econômica e de saúde para os cuidadores e perda de qualidade de vida. O impacto econômico da demência é enorme e difícil de avaliar devido à combinação de custos diretos e indiretos.
Sandoval (2016)	Estimar as taxas de mortalidade por demência da doença de Alzheimer (DA) na população idosa brasileira.	As taxas de mortalidade por todas as demências e por DA no Brasil foram maiores do que nos países desenvolvidos. As taxas de mortalidade por doença de Alzheimer em 2013 foram 140,03 (IC 95%: 117,05; 166,4) e 127,07 (IC 95%: 103,74; 149,62) por 100.000 habitantes, respectivamente, em homens e mulheres. A contribuição da DA para a mortalidade em idosos brasileiros foi de 4,4% (IC95%: 3,25; 5,72) no grupo de 0 a 3 anos de escolaridade, independentemente da idade e do sexo.

Perante o envelhecimento da população, constata-se o aumento da prevalência de síndromes demenciais, destacando-se a doença de Alzheimer e a demência vascular

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

[3,6]. A doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa que é caracterizada pela presença de emaranhados e placas cerebrais, perdas de conexões sinápticas, inflamação e eventual morte de células cerebrais [6]. Já a demência vascular é decorrente de isquemia, hemorragia, anóxia ou hipóxia cerebral. Ambas apresentam curso e sintomas similares o que dificulta sua distinção, podendo ainda estarem simultaneamente afetando o mesmo indivíduo [1,3,6].

Além do fator genético presente no desenvolvimento das demências existem fatores socioambientais relacionados ao estilo de vida, e condições econômicas de certas populações. Acesso à educação e saúde de uma forma geral, são fatores que contribuem para o surgimento, e aceleração ou retardo da evolução de tais síndromes [6,7].

Dentre os sintomas mais comuns da demência estão apatia/indiferença, disforia/depressão, agitação/agressividade, comportamento motor aberrante, delírio, irritabilidade, ansiedade, alteração alimentar, desinibição, alucinação, euforia e comportamento noturno. Tais acometimentos demandam cuidados e acabam impossibilitando a pessoa com demência de viver com pouco ou nenhum auxílio de terceiros para suas atividades cotidianas [6].

O paciente com demência também está sujeito as complicações que seus sintomas complexos podem desencadear, tanto acometendo outros sistemas como retroalimentando a aceleração de seu déficit cognitivo. Como por exemplo, na Espanha, onde observou-se que devido as alterações alimentares e de apetite muitos déficits nutricionais eram encontrados em pacientes com demência como deficiências de ácido fólico, vitaminas B12, B6, C, E, A, D e K, beta caroteno e ácidos graxos ômega3. E que os pacientes com tais deficiências nutricionais tinham uma evolução mais agressiva da doença [7,8]. Assim sendo é necessária a atenção para o paciente de uma forma a avaliar como o quadro psiquiátrico pode afetar suas condições clínicas [8].

Na Europa, embora o envelhecimento e as doenças demenciais ainda estejam crescendo já é observada uma diminuição neste crescimento, enquanto na América Latina este aumento das populações idosas e com demência é progressivo. Uma vez que na América Latina o processo de inversão da pirâmide etária ainda está acontecendo, enquanto na Europa já se consolidou [3,6,9,10]. Assim, é estimado que o número de pessoas com demência dobre nos próximos 20 anos, e que atualmente um novo caso de demência é diagnosticado a cada 4 segundos. Sendo a maioria deles em

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

populações de maior carência econômica [11].

Em Portugal, um estudo populacional constatou uma média de 3.577 novos casos por ano entre 2003 e 2008 no país [5]. No Brasil, em 2013 estimou-se um aumento de 560 mil casos dos anos de 2010 a 2020 [4]. Na Espanha, em 2017 estimou-se aproximadamente 800 mil pessoas com demência e calculou-se que esse número triplicaria até 2050 [10].

Outro estudo, na Colômbia, avaliou dados de 8 países: Brasil, Colômbia, Equador, México, Peru, República Dominicana e Venezuela. Demonstrando uma prevalência global média de 11% da demência nas populações acima de 65 anos desses países, onde há uma distribuição heterogênea, apresentando maior prevalência entre mulheres (entre 0,67 e 19,5%), em relação a homens (entre 1,16 e 11,6%), e no meio urbano, em relação ao meio rural [9].

Populações de classes sociais mais baixas tem também um risco elevado para outras doenças sistêmicas como a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença na qual foi evidenciado, por um estudo na Espanha em 2014, uma relação causal com o desenvolvimento de demência, não só pelos acometimentos vasculares, como é de se imaginar, mas também com o acumulo de complexos amiloides devido a uma disfunção na enzima que degrada a insulina. Levando a uma condição reconhecida como demência mista [12,13]. Também a hipertensão arterial sistêmica (HAS) comumente encontrada com o envelhecimento favorece as lesões vasculares, agravando a evolução do quadro, com a diminuição do fluxo sanguíneo na microvascularização cerebral [13]. Um estudo espanhol identificou em uma população de 2814 pessoas com demência que 26,6% apresentavam história familiar de demência, e 69,6% apresentavam um ou mais fatores de risco cardiovascular [14]. Outros fatores modificáveis envolvem a escassa atividade física, o tabagismo, a depressão, a obesidade, a perda auditiva, o baixo nível de educação e o isolamento social. Estima-se que de 1 a 1,3 milhões de casos de demência poderiam ser evitados através da modificação desses fatores de risco, o que reduziria a incidência em 10 a 25% [4].

Além da HAS e DM2 são também comuns na população idosa quadros de distúrbios do sono, constipação intestinal, acidente vascular encefálico, incontinência urinária, hiperlipidemia, insuficiências cardíacas, deficiências nutricionais, osteoporose e outros [8,15]. Pimenta et. al, demonstra como a população com demência está mais suscetível as comorbidades e suas complicações, além de indicar um déficit cognitivo

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

menor e menos acelerado nos pacientes que tem suas comorbidades melhor controladas [15,16].

Os sintomas depressivos também são um problema encontrado e constituem o processo patológico da demência, sendo encontrado mais frequentemente nos estágios leves ou moderados da doença, podendo se apresentar desde processos adaptativos de humor, que são identificados em até metade dos pacientes, até episódios de depressão maior que podem ser encontrados em 20 a 25% dos pacientes [16].

Uma vez que o diagnóstico é feito quando já existe uma perda significante da capacidade cognitiva do paciente, nesse momento muitos pacientes já dependem da ajuda de terceiros, geralmente um familiar. E esta dependência também é um desafio social no cuidado da pessoa com demência [6,16].

Tais desafios são acompanhados também de uma preocupação econômica com gastos diretos, aqueles que são referentes ao cuidado direto da doença, e gastos indiretos, aqueles referentes a diminuição da produtividade do doente e de seus cuidadores. Sendo que cerca de 80% dos pacientes com demência são auxiliados por suas famílias, a doença impacta toda a família, não só socialmente como economicamente [16].

É de se prever também um aumento estimado em 3 a 5 vezes nos custos gerais causados pela doença nos próximos 20 anos, mas como são escassos os estudos sobre estes custos estes podem ser ainda maiores [5,17].

A doença afeta a qualidade e a expectativa de vida dos doentes. No Brasil um estudo que levou em conta dados nacionais, estimou que apenas a doença de Alzheimer contribui com uma diminuição média de 4.4% na expectativa de vida, não levando em consideração as outras formas de demência. Tal diminuição também varia de acordo com diversos outros fatores, como idade mais avançada, nível de escolaridade e estágio da doença [17].

CONCLUSÃO

A demência é uma condição multifatorial que acomete de forma expressiva a população idosa. Diversos estudos concordam que é esperado um aumento nos casos de demência nos próximos anos o que irá demandar maior atenção do diagnóstico ao tratamento, e consequentemente maiores gastos em estratégias de prevenção e cuidado em todo o mundo. O que também pode representar um desafio econômico, uma vez que

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

com o fenômeno do envelhecimento geral, a população idosa e de menor atividade econômica se tornarão maior que um sétimo da população mundial influenciando diretamente em diversos fatores da economia.

É notado a escassez de estudos sobre os custos gerados pela doença. E estes vão além dos custos relacionados as necessidades específicas da doença, atingindo também a produtividade e a renda de todos os envolvidos com o doente.

Fica evidente o envolvimento de desordens sistêmicas que podem levar a quadros de demência e é suposto que o cuidado correto dessas desordens influenciam positivamente a evolução do quadro demencial, uma vez instalado. Desse modo, alguns estudos trazem a prevenção do risco cardiovascular como um importante ponto na prevenção da demência.

É encontrada concordância nos estudos de incidência, sendo maior na população urbana e na população feminina e também aumentando conforme a amostra populacional fica mais velha. Embora muitos estudos apresentem projeções similares do crescimento dos casos de demência, mais estudos se fazem necessários para que possamos ter uma margem mais precisa e assim possam ser propostos melhores planos de intervenção.

A partir do diagnóstico da demência não só o paciente é afetado, como também todo seu círculo de convivência social, fazendo-se necessária uma rede multiprofissional de assistência a esses doentes e seus familiares para que todo o processo ocasione perda de bem-estar mínimo. Suporte médico e psicológico são essenciais, entretanto não são o suficiente, acompanhamento nutricional e fisioterapêutico ampliam qualidade e quantidade de vida nesses pacientes. Igualmente, são necessárias medidas que envolvam toda a sociedade com a compreensão de que a demência é um mal que pode atingir as mais diversas amostras populacionais, e que seus números só tendem ao crescimento.

Também fica a preocupação de diversos estudos com os casos negligenciados de cuidado ou até mesmo de diagnóstico, apontando para uma realidade mais grave do que os dados atuais podem nos mostrar.

Portanto, conclui-se que a promoção de saúde e bem-estar para as populações mais idosas precisa se tornar cada vez mais relevante nos próximos anos, principalmente para aqueles com desordens mentais. Uma abordagem correta no contexto individual de cada paciente pode contribuir significativamente para uma melhora cognitiva e funcional

nessa população. A conscientização destas necessidades envolve desde a elaboração de políticas públicas até a prestação de serviços para essas populações e o desenvolvimento de estudos para compreender e atender essas demandas.

REFERÊNCIAS

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, et al. Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica. 11th ed. Porto Alegre: Artmed; 2017. 1489 p. 1 vol. ISBN: 978-85-8271-379-2.
2. American Psychiatric Association. (2014). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 [Recurso eletrônico]. (5a ed.; M. I. C. Nascimento, Trad.). Porto Alegre, RS: Artmed.
3. Burlá C, Camarano AA, Kanso S, Fernandes D, Nunes R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico [A perspective overview of dementia in Brazil: a demographic approach]. Cien Saude Colet. 2013 Oct;18(10):2949-56. Portuguese. doi: 10.1590/s1413-81232013001000019. PMID: 24061021.
4. Aguirre-Milachay E, Alva-Díaz C. ¿Es posible reducir la prevalencia de demencia? Necesitamos nuevos enfoques para enfrentar la demencia [Is it possible to reduce the prevalence of dementia? New approaches are needed to deal with dementia]. Semergen. 2018 Nov-Dec;44(8):586-589. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2018.07.002. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30337147.
5. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho Å. Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação [The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs]. Acta Med Port. 2015 Mar-Apr;28(2):182-8. Portuguese. Epub 2015 May 29. PMID: 26061508.
6. Storti LB, Quintino DT, Silva NM, Kusumota L, Marques S. Neuropsychiatric symptoms of the elderly with Alzheimer's disease and the family caregivers' distress. Rev Lat Am Enfermagem. 2016 Aug 15;24:e2751. doi: 10.1590/1518-8345.0580.2751. PMID: 27533264; PMCID: PMC4996083.
7. Hernando-Requejo V. Nutrición y deterioro cognitivo [Nutrition and cognitive impairment]. Nutr Hosp. 2016 Jul 12;33(Suppl 4):346. Spanish. doi: 10.20960/nh.346. PMID: 27571865.
8. Santos CSD, Bessa TA, Xavier AJ. Factors associated with dementia in elderly. Cien Saude Colet. 2020 Feb;25(2):603-611. Portuguese, English. doi: 10.1590/1413-81232020252.02042018. Epub 2018 May 18. PMID: 32022200.
9. Zurique Sánchez C, Cadena Sanabria MO, Zurique Sánchez M, Camacho López PA, Sánchez Sanabria M, Hernández Hernández S, Velásquez Vanegas K, Ustate Valera A. Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: revisión sistemática [Prevalence of dementia in the elderly in Latin America: A systematic review]. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2019 Nov-Dec;54(6):346-355. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2018.12.007. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30772072.
10. Martínez-Lage P, Martín-Carrasco M, Arrieta E, Rodrigo J, Formiga F. Mapa de la

enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA [Map of Alzheimer's disease and other dementias in Spain. MapEA Project]. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018 Jan-Feb;53(1):26-37. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2017.07.006. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29107401.

11. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. Arch Med Res. 2012 Nov;43(8):600-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.11.003. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23159715.

12. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? [Dementia and diabetes: casual or causal relationship?]. Med Clin (Barc). 2015 Feb 20;144(4):176-80. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2014.01.026. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24629693.

13. Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Mixed dementia: A review of the evidence. Dement Neuropsychol. 2017 Oct-Dec;11(4):364-370. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-040005. PMID: 29354216; PMCID: PMC5769994.

14. Calvo-Perxas L, Osuna MT, Gich J, Eligio-Hernandez E, Linares M, Vinas M, Casas I, Turro-Garriga O, Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J; En Representación Del Grupo de Estudio Del Registro de Demencias de Girona. Caracteristicas clinicas y demograficas de los casos de demencia diagnosticados en la Region Sanitaria de Girona durante el periodo 2007-2010: datos del Registro de Demencias de Girona (ReDeGi) [Clinical and demographic characteristics of the cases of dementia diagnosed in the Health District of Girona throughout the period 2007-2010: data from the Girona Dementia Registry (ReDeGi)]. Rev Neurol. 2012 Apr 1;54(7):399-406. Spanish. PMID: 22451126.

15. Pimenta FA, Bicalho MA, Romano-Silva MA, Moraes EN, Rezende NA. Chronic diseases, cognition, functional decline, and the Charlson index in elderly people with dementia. Rev Assoc Med Bras (1992). 2013 Jul-Aug;59(4):326-34. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.ramb.2013.02.002. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23850027.

16. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. Report by the Spanish Foundation of the Brain on the social impact of Alzheimer disease and other types of dementia. Neurologia. 2021 Jan-Feb;36(1):39-49. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2017.10.005. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29249303.

17. Sandoval JJ, Turra CM, Loschi RH. Adjusted mortality rates attributable to Alzheimer's disease dementia, Brazil, 2009-2013. Cad Saude Publica. 2019 Jul 4;35(6):e00091918. English, Spanish. doi: 10.1590/0102-311X00091918. PMID: 31291422.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

TRATAMENTO DO PÉ TORTO CONGÊNITO IDIOPÁTICO PELO MÉTODO DE PONSETI

TREATMENT OF IDIOPATHIC CLUBFOOT BY THE PONSETI METHOD

Bianca B. Biondi[1]; Thiago Bertoche[2]

Descritores: pé torto congênito; pé torto equinovaro
Keywords: clubfoot; congenital clubfeet; congenital talipes equinovarus

RESUMO

Introdução: O pé torto congênito (PTC) apresenta incidência aproximada de 0,64 a 6,8 em cada 1.000 nascidos vivos, com predominância do sexo masculino, na proporção de 2:1, com o acometimento bilateral em 50% dos casos. É uma deformidade que envolve as partes moles e ósseas do pé, caracterizado pelo equino e varo do retropé (*talipes equinovarus*), além do cavo e adução do médio e antepé. **Objetivos:** Descrever o método de Ponseti no tratamento do pé torto congênito idiopático; comparar com a abordagem cirúrgica e analisar as classificações, complicações e recidivas da patologia. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, onde foi feita uma pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde com utilização dos descritores encontrados no DECS. Foram encontrados nas bases de dados oitenta e seis artigos, dos quais dezenove foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão com o tema proposto. **Resultados:** O método de Ponseti é atualmente aceito como o tratamento padrão ouro do pé torto idiopático, havendo um aumento em seu uso nas últimas décadas. Este método apresenta uma notável taxa de correção e um excelente resultado funcional. Apesar da tendência global de aumento do uso da técnica de Ponseti, permanece uma variação em como o sucesso do tratamento do pé torto é medido. A intervenção cirúrgica extensiva tornou-se quase obsoleta devido ao sucesso do método de Ponseti, este se mostrou eficaz mesmo em crianças que caminham. Apesar da alta taxa de sucesso na correção inicial, a recidiva é relatada em um número considerável de crianças. **Conclusões:** O método de Ponseti é o regime de tratamento amplamente aceito que envolve manipulação, aplicação de gessos seriados com ou sem tenotomia percutânea do tendão de Aquiles. É um método de baixo custo que substitui o tratamento cirúrgico. Novos estudos devem concentrar-se em determinar a duração ideal do tratamento e

[1] Interna do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. biancabiondi@hotmail.com

[2] Médico Ortopedista, professor do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

desenvolver ferramentas de diagnóstico para identificar os pés tortos que apresentam maior risco de recorrência.

ABSTRACT

Background: Clubfoot has an incidence of approximately 0,64 a 6,8 in 1,000 live births, with male predominance, in the proportion of 2: 1, with bilateral involvement in 50% of cases. It is a deformity involving the soft and bony parts of the foot, characterized by the equine and varus (talipes equinovarus), in addition to the cavus and adduction of the midfoot and forefoot. **Aims**: Our aim was to describe the Ponseti method in the treatment of idiopathic clubfoot; to compare it with the surgical approach and to analyze the classifications, complications and recurrences of the pathology. **Methods**: This is a bibliographic review, in which a search was made in the BVS website using the keywords found on DECS. Eighty-six articles were found in the databases, of which nineteen were selected according to the inclusion criteria of the proposed theme. **Results:** The Ponseti method is currently accepted as the gold standard treatment of idiopathic clubfoot, with an increase in recent decades. This method has a remarkable correction rate and an excellent functional result. Despite the global trend of increasing use of the Ponseti technique, there remains a variation in how successful clubfoot treatment is measured. Extensive surgical intervention has become almost obsolete due to the success of the Ponseti method, which has proved effective even in children that can walk. Despite the high success rate in the initial correction, relapse is reported in a considerable number of children. **Conclusions:** The Ponseti method is the widely accepted treatment regimen that involves manipulation, series casting with or without percutaneous Achilles tendon tenotomy. It is a low-cost method that replaces surgical treatment. Further studies should focus on determining the optimal duration of treatment and developing diagnostic tools to identify clubfoots that are at greatest risk for recurrence.

INTRODUÇÃO

Anomalias congênitas são definidas pela OMS como irregularidades estruturais ou funcionais que ocorrem durante a vida intra-uterina e são detectadas durante a gravidez, no nascimento ou mais tarde na vida. [1]

O pé torto idiopático é a forma congênita mais prevalente na ortopedia. Esta deformidade possui incidência que varia de 0,64 a 6,8 por 1.000 nascidos vivos, com predominância no sexo masculino na proporção de 2:1. [2] Pode ser unilateral (30-40%)

ou bilateral (60-70%) e pode ser uma malformação isolada (50-70%) ou complexa e associada a outras anomalias estruturais ou genéticas (30-50%). [3]

Mais de 2,2 milhões de crianças por ano tem essa deformidade ao nascer. Um componente genético é sugerido pela concordância de 33% em gêmeos e recidiva familiar em 25% dos casos. Cerca de 80% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, onde os recursos para lidar com a condição são escassos. [1]

O pé torto congênito (PTC) é uma deformidade caracterizada por um desalinhamento complexo dos pés que envolvem ambas as partes moles e ósseas, com deformidade em equino e varo do retropé (*talipes equinovarus*), embora o pé seja supinado, o antepé é pronado em relação ao retropé, causando o cavo. Os ossos calcâneo, navicular e cuboide são girados medialmente em relação ao tálus e são mantidos em adução e inversão, a adução do médio e antepé também são características do PTC. [2,4]

A primeira referência ao tratamento do PTC foi descrita por Hipócrates (400 AC), que mencionou manipulações repetidas e suaves seguidas de imobilizações. Em 1836, Grerin foi o primeiro médico a usar um molde de gesso, seguido por Kite que defendeu em 1932, repetidas manipulações seguidas de imobilizações com um molde de gesso, esta combinação é conhecida como método de Kite.[1,4]

Foi só em 1940, quando Ignacio Ponseti (1914-2009) um cirurgião ortopédico de origem espanhola, residente nos Estados Unidos, desenvolveu e aperfeiçoou seu regime de tratamento na Universidade de Iowa. [1]

A partir de 1990, a popularidade do tratamento não cirúrgico do pé torto com o método de Ponseti aumentou em todo o mundo. Hoje, este método é considerado a primeira opção de tratamento primário na maioria das partes do mundo, mas alguns pés ainda são tratados pela primeira vez cirurgicamente. O tratamento cirúrgico apresenta variações indesejadas de resultados comparados às crianças que foram tratadas de forma conservadora, levando a uma necessidade de orientação com base científica da melhor conduta terapêutica para a deformidade. [5]

OBJETIVOS

Primário: descrever o método de Ponseti no tratamento do pé torto congênito idiopático.

Secundários: analisar as classificações, complicações e recidivas da patologia; comparar diferenças entre o método cirúrgico e o método de Ponseti.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MÉTODOS

O presente estudo foi feito através de uma revisão bibliográfica do tema proposto. Por meio da pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde com utilização dos seguintes descritores encontrados no DECS: “Pé torto equinovaro”, “clubfoot”, “congenital clubfeet” e “congenital talipes equinovarus”.

Os filtros utilizados foram artigos dos últimos cinco anos, nas línguas Português, Inglês e Espanhol e como assunto principal pé torto equinovaro. Foram encontrados nas bases de dados LILACS, MEDLINE e IBECS, oitenta e seis artigos, dos quais dezenove foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão com o tema proposto.

DISCUSSÃO

Ainda é desconhecida a etiopatogenia exata do pé torto congênito, embora pensa-se que seja por uma causa multifatorial. As causas podem ser vasculares, ambientais, genéticas, mecânicas (posição anormal no útero), ou anatômicas. Duas teorias são propostas sobre o aparecimento da malformação: a primeira, um defeito plasmático do tálus que causa plantarflexão e inversão, e a segunda, um defeito nos tecidos moles causando consequentemente alterações no osso. [1]

O diagnóstico do PTC pode ser feito por meio da Ultrassonografia com 13 semanas de gestação, 85% dos diagnósticos são feitos entre 13 e 23 semanas. Antes das 13 semanas de gestação, uma posição transitória do pé pode estar presente como parte do desenvolvimento normal. Para diagnosticar o pé torto, deve-se visualizar tíbia e fíbula no mesmo plano que a sola do pé e o posicionamento anormal persiste ao longo da duração do exame. É importante visualizar o pé longe da parede uterina para evitar a falsa aparência de um pé torto a partir do posicionamento fetal. [3]

O pé torto não tratado pode causar dor, deterioração física e incapacidade, por isso deve-se dar início ao tratamento assim que as deformidades forem encontradas, ou seja, ainda nos primeiros dias de vida. [1,2] Além disso, como a taxa de correção está entre 92-100%, deve-se dar prioridade ao tratamento conservador de Ponseti, de modo a reduzir o desconforto e melhorar a qualidade de vida tanto da criança quanto de seus pais. [1]

O prognóstico depende das condições associadas, mas é geralmente excelente para o pé torto isolado. Morte perinatal e problemas de desenvolvimento neurológico e músculo-esquelético são mais prováveis nos casos complexos. As famílias devem ser encaminhadas à ortopedia pediátrica para avaliação e tratamento pós-natal. [3]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Assim como em outros países em desenvolvimento, o Brasil é o lar de muitas crianças portadoras de pé torto congênito não tratado devido a fatores sociais, organizacionais e barreiras econômicas ao tratamento. [6] Portanto, o desafio atual é estabelecer programas nacionais sustentáveis de tratamento do PTC que utilizem o método de Ponseti e o integrem ao sistema de saúde governamental de uma nação, visto que este método conservador se monstra útil em programas de tratamento principalmente em países com recursos limitados. [6,7]

Uma pesquisa com os membros da Sociedade Ortopédica Pediátrica da América do Norte (POSNA), em 2012, indicou que o método de Ponseti é usado por uma maioria esmagadora de membros como a primeira linha de tratamento para crianças com pé torto congênito. [8] O método de Ponseti é atualmente aceito como o tratamento padrão ouro do pé torto idiopático, havendo um aumento em seu uso nas últimas décadas. [9,10] Este método apresenta uma notável taxa de correção e um excelente resultado funcional, envolve a correção simultânea de três componentes da deformidade do pé torto por meio de manipulação e gessos seriados. [9,10]

Apesar da tendência global de aumento do uso do Método Ponseti, permanece uma variação em como o sucesso do tratamento do pé torto é medido. [9] A classificação do PTC mais tarde em seu curso de tratamento torna-se cada vez mais desafiadora. [11] Muitos sistemas de classificação têm sido propostos para avaliar a gravidade da deformidade do pé torto e para medir o impacto do tratamento. [9] A gravidade clínica é comumente avaliada com a Pontuação de Pirani, que provou ser a ferramenta confiável para avaliar o resultado do tratamento do PTC. [10]

Uma série de medições qualitativas e quantitativas foram desenvolvidas para avaliar a severidade do pé torto. [11] As pontuações de Pirani e Dimeglio, os dois sistemas de classificação mais amplamente utilizados, vão simplesmente descrever a deformidade na apresentação, subdividindo a pontuação em componentes do médio pé e do retropé. [9,11]

O escore Pirani varia de 0 a 6, onde zero é um pé normal e seis é a deformidade mais grave. É confiável quando usado por trabalhadores de saúde não especialistas. A pontuação de Dimeglio tem um máximo de 20 pontos e a deformidade é classificada como benigna, moderada, severa ou muito sereva.[1,9] Tanto a classificação de Pirani como a de Dimeglio representam uma avaliação clínica subjetiva que pode ser acompanhada por erro do examinador ou variabilidade interobservador, ou seja, estas

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

pontuações têm reprodutibilidade variável e não são prognósticas.[1,11]

Estudos de acompanhamento a longo prazo de pacientes tratados com liberação cirúrgica extensa frequentemente resultam em dor, rigidez do pé, artrite na idade adulta e dificuldade em praticar esportes, essas consequências têm sido atribuídas à cicatrização das estruturas dos tecidos moles quando abordado de forma cirúrgica. [5,8]

A intervenção cirúrgica extensiva tornou-se quase obsoleta devido ao sucesso do método de Ponseti. [12] O painel de Diretrizes decidiu por uma forte recomendação do método padrão de Ponseti para o tratamento do pé torto idiopático primário, devido ao maior risco intrínseco de complicações no tratamento cirúrgico do que com o tratamento não cirúrgico (Ponseti). [5]

A porcentagem de pé tortos tratados com liberação cirúrgica diminuiu drasticamente de 70% em 1996 para apenas um pouco mais de 10% em 2006, após o uso generalizado do método de Ponseti. [13] Com sua ampla adoção, o uso da cirurgia de liberação póstero-medial diminuiu acentuadamente. No entanto, raramente ainda pode ser necessária em pacientes que não respondem a Técnica de Ponseti. [14] A cirurgia intra-articular via liberação póstero-medial está associada a diminuição da força do gastrocnêmio e diminuição do poder de empurrar o tornozelo. Isto poderia ser uma consequência do procedimento intra-articular e/ou devido ao fato de que estes procedimentos são necessários em pé tortos mais severos, que podem ser inerentemente mais rígidos e mais fracos. [15]

O método de Ponseti consiste em duas fases distintas, a fase de correção e a fase de manutenção.[16] A fase de correção envolve a manipulação precisa do pé ao redor do tálus para corrigir o cavo, a adução e o varo da deformidade; inicialmente são recomendadas manipulações breves e suaves para esticar as estruturas e também para se ter uma ideia da flexibilidade do pé e da quantidade de correção que pode ser obtida com o molde de gesso. A posição de manipulação é mantida em um molde de gesso que vai até o joelho e este é normalmente mudado semanalmente.[1,16]

Figura 01: Exemplo da fase de correção

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Correção bilateral por molde de gesso realizada de acordo com o método de Ponseti. Fonte: Gigante C. Proposal of an innovative casting technique for correction of clubfoot according to Ponseti method: a pilot study[17]

Figura 02: Correção realizada em relação aos critérios de Ponseti

Elevação do primeiro metatarso, supinação do antepé, abduzindo o pé enquanto o polegar do ortopedista aplica uma contrapressão lateral sobre a cabeça talar. Fonte: Gigante C. Proposal of an innovative casting technique for correction of clubfoot according to Ponseti method: a pilot study[17]

O equino é a deformidade do pé torto mais difícil de corrigir e só é corrigido após a completa correção da adução e do varo. [10,18] Esta deformidade do retropé pode ser corrigida através da tenotomia do tendão de Aquiles ou apenas pelo uso dos moldes de

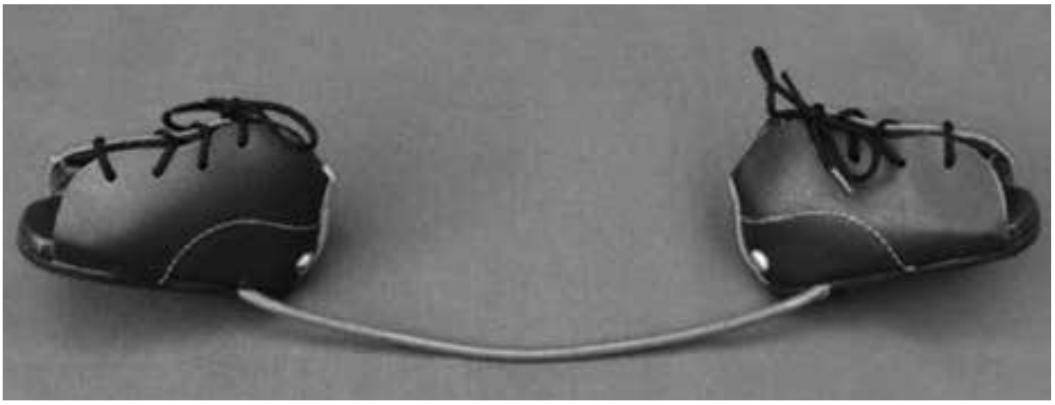
Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

gesso. Teoricamente, o potencial de deformidade do tendão permite seu alongamento durante a manipulação e aplicação gessada em série. A tenotomia percutânea é feita como parte do protocolo da técnica de Ponseti se a dorsiflexão do tornozelo for inferior a 10-15º após a correção bem sucedida do antepé e do mediopé. A importância do sucesso da correção do retropé para um bom resultado funcional e prevenção de recidiva do equino rígido tem sido destacada na literatura. [10]

Little Z.[10] propõe a realização da tenotomia percutânea do tendão do calcâneo em todos os pacientes com pé torto para uma melhor correção do retropé, visto que evidenciou em seu estudo que a correção do retropé foi melhor alcançada em pacientes submetidos à tenotomia, em comparação com a correção apenas pela manipulação.

A fase de manutenção envolve o uso de uma órtese de abdução dos pés, conhecida como órtese de Dennis Brown. O pé afetado é mantido a 60-70° de rotação externa e a 10-15° de flexão dorsal por 23 horas por dia durante três meses, seguido pelo uso noturno até quatro a cinco anos de idade. [1,16]

Figura 03: Aparelho de Dennis Brown



Órtese de abdução dos pés. Fonte: Shah A. The Ponseti method of clubfoot treatment in walking age children: is it effective? [7]

O método de Ponseti apresenta alguns aspectos críticos, os quais os mais relevantes são a não conformidade com o uso da órtese de abdução do pé, muitas famílias apresentam dificuldade em compreender a importância de seu uso, e a tolerância ao gesso acima do joelho. Em relação a este último, existem alguns inconvenientes bem conhecidos, como tornar a higiene perineal mais difícil, especialmente em casos bilaterais, a remoção dos gessos pode ser angustiante para a criança e para os pais, e é, além disso, demorado para o médico. Lesões ou até mesmo queimaduras na pele devido a reação exotérmica também foram relatadas. [17] Vale ressaltar que a falta de compreensão dos objetivos de tratamento por parte dos familiares

comprometem seriamente a adesão ao tratamento e o sucesso do procedimento, aumentando significantemente o número de recidivas. [1]

A fratura da tíbia distal/fíbula tem sido mencionada como uma complicação da técnica de Ponseti, mas sua taxa de incidência e fatores de risco são em grande parte desconhecidos. Essas fraturas frequentemente permanecem não diagnosticadas devido a radiografia simples não ser usada rotineiramente no manejo do PTC devido ao risco de exposição à radiação e ausência de correlação clinicoradiológica. Além disso, ortopedista durante o tratamento deve ter o cuidado de evitar a dorsiflexão excessiva e a eversão do tornozelo para evitar a fratura iatrogênica. [19]

A recidiva da deformidade, definida como qualquer cirurgia ou tratamento não cirúrgico após a correção inicial, é um dos desafios comumente enfrentados pelos cirurgiões ortopédicos pediátricos que tratam o PTC. [8,13,19] Apesar da alta taxa de sucesso na correção inicial, a recorrência é relatada como ocorrendo em até 48% das crianças. Como este problema não será resolvido espontaneamente, é necessário detectar precocemente e tratar rapidamente os pés recidivados. [8]

Em um comparativo de resultados do tratamento antes e depois de usar o método de Ponseti em um hospital universitário de Taiwan, foi observado que a taxa de recidiva das deformidades do PT foi de 50% antes do uso do método de Ponseti e 26,7% após o uso do método em um acompanhamento mínimo de 4 anos. [13]

Recidivas aparecem com mais frequência durante o período de rápido crescimento do pé, entre 3–5 anos de idade. [14,18] Ponseti e Dietz notaram que a recidiva da deformidade é vista apenas raramente em pacientes com idade maior ou igual a 5 anos e é extremamente raro após os 7 anos de idade.[14] Pesquisadores descobriram que 6% das crianças com mais de 7 anos apresentará recidiva, enquanto mais de 64% terá este problema antes da idade de 5 anos. [18]

Em sua monografia, Ponseti escreveu que uma recidiva geralmente envolve o equino do tornozelo e varo da articulação subtalar, embora qualquer um dos componentes da deformidade do pé torto possam reaparecer. [8,14] Ponseti também observou que em recidivas subsequentes, a supinação do antepé também ocorre frequentemente quando o deslocamento navicular medial não é totalmente retificado. [8]

A causa mais citada de recorrência é devido ao descumprimento do uso da órtese de abdução do pé, o uso do aparelho tem sido o padrão de cuidado na prevenção da recidiva.[12,18] Pesquisadores encontraram que 78% das crianças que não cumprem

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

com o uso da órtese experimentam uma recorrência, em comparação com apenas 7% das crianças que cumprem.[18] Nos últimos 20 anos, alguns autores relataram taxas de recidivas tão baixas quanto 11%, pois houve uma maior conscientização por parte dos pais sobre a importância do uso da órtese no período noturno até a idade de 4 anos.[8] Estes achados sugerem que o aparelho de Dennis Brown pode não apenas manter a correção obtida pelo molde de gesso, mas também reduzir a rigidez dos tecidos moles e aumentar a amplitude de movimento do tornozelo. [1]

O método Ponseti é eficaz mesmo em crianças em idade de caminhar, até os 10 anos de idade, com uma boa taxa de sucesso, embora aproximadamente um terço dos pés tortos tenha recidivado e precisasse de tratamento adicional.[7] O tratamento precoce da recidiva leve pode consistir em exercícios de alongamento e aumento do tempo usando o aparelho. Se a recidiva for mais avançada, manipulações em série, aplicações de gesso e uma possível repetição da tenotomia, seguida de retomada da órtese podem ser usadas para recuperar e manter a correção. [14]

Figura 04: Tratamento tardio do PTC com o método de Ponseti

Fotografia clínica de um menino de 5 anos de idade com pé torto congênito bilateral não tratado (a); após 32 meses de tratamento mostrando um excelente resultado (b). Fonte: Shah A. The Ponseti method of clubfoot treatment in walking age children: is it effective? [7]

Após o gerenciamento correto, o paciente alcançará um pé plantígrado, funcional e indolor, sem hiperqueratose e sem a necessidade de calçados corretivos. Em comparação com outras técnicas como a cirúrgica, a maior vantagem do método de Ponseti é o grau de mobilidade alcançado no final do tratamento.[1] Ignacio Ponseti evitou o uso de procedimentos de liberação capsular para evitar cicatrizes e rigidez subsequentes, não vendo necessidade de cirurgias extensas de tecidos moles ou procedimentos ósseos na grande maioria dos casos.[7,8]

Devido à enorme popularidade e resultados favoráveis do método de Ponseti, os pais e comitês de ética não apoiaram os ensaios clínicos randomizados que comparam o tratamento cirúrgico com o não cirúrgico (Ponseti). Assim, não se pode esperar maiores níveis de evidência no futuro.[5]

CONCLUSÕES

O método de Ponseti é o regime de tratamento amplamente aceito que envolve manipulação e fundição em série, o molde de gesso é geralmente trocado semanalmente, com ou sem tenotomia percutânea do tendão do calcâneo. É um método de baixo custo que substitui o tratamento cirúrgico, razão pela qual uma revisão de literatura sobre este tratamento ortopédico foi de meu interesse.

O método de Ponseti oferece resultados encorajadores em termos funcionais e estéticos, bem como uma diminuição do grau de correção cirúrgica quando os resultados não são os esperados. São necessárias mais pesquisas para gerar evidências de maior qualidade com amostras maiores e unificação na medição da gravidade da deformidade, além de uma definição de falha de tratamento e suas correspondentes razões.

Novos estudos devem concentrar-se na otimização do método Ponseti, determinando a duração ideal do tratamento, desenvolvendo ferramentas de diagnóstico e classificações para identificar os pés tortos que estão em alto risco de recidiva e, como consequência, desenvolvendo um tratamento ideal para esses pés.

REFERÊNCIAS

18. Morales BN. Eficacia del método Ponseti en el tratamiento del pie equinovaro. Rev Int Cienc Podol. 2019; 13(2): 99-113.
19. Soares RJ, Cerqueira ASO, Mochizuki L, Serrão J. Biomechanical Parameters in Children with Unilateral and Bilateral Clubfoot during Vertical Jumps. Motriz. 2017; 23(1):

40-46.
20. Society for Maternal-Fetal Medicine, McKinney J, Rac MWF, Gandhi M. Congenital talipes equinovarus (clubfoot). Am J Obstet Gynecol. 2019; 221(6): B10-B12.
21. Jaqueto PA, Martins GS, Mennuccci FS, Bittar CK, Zabeu JLA. Resultados funcionais e clínicos alcançados em pacientes com pé torto congênito tratados pela técnica de Ponseti. Rev Bras Ortop. 2016;51(6):657–661.
22. Besselaar AT, Sakkers RJB, Schuppers HA, et al. Guideline on the diagnosis and treatment of primary idiopathic clubfoot. Acta Orthop. 2017 Jun; 88(3): 305-309.
23. Nogueira MP, Queiroz AC, Melanda AG, et al. Results of Ponseti Brasil Program: Multicentric Study in 1621 Feet: Preliminary Results. J Pediatr Orthop. 2017; 37(3): e197-e201.
24. Shah A, Mehta R, Aroojis A. The Ponseti method of clubfoot treatment in walking age children: is it effective? A study of 56 children from 1 to 10 years of age. J Pediatr Orthop B. 2019; 28(2): 159-166.
25. Hosseinzadeh P, Kelly DM, Zionts LE. Management of the Relapsed Clubfoot Following Treatment Using the Ponseti Method. J Am Acad Orthop Surg. 2017; 25(3): 195-203.
26. Smythe T, Gova M, Muzarurwi R, Foster A, Lavy C. A comparison of outcome measures used to report clubfoot treatment with the Ponseti method: results from a cohort in Harare, Zimbabwe. BMC Musculoskelet Disord. 2018; 19(1): 450.
27. Chandirasegaran S, Gunalan R, Aik S, Kaur S. A comparison study on hindfoot correction, Achilles tendon length and thickness between clubfoot patients treated with percutaneous Achilles tendon tenotomy versus casting alone using Ponseti method. J Orthop Surg (Hong Kong). 2019; 27(2): 2309499019839126.
28. Gelfer Y, Wientroub S, Hughes K, Fontalis A, Eastwood DM. Congenital talipes equinovarus: a systematic review of relapse as a primary outcome of the Ponseti method. Bone Joint J. 2019; 101-B(6):639-645.
29. Little Z, Yeo A, Gelfer Y. Poor Evertor Muscle Activity Is a Predictor of Recurrence in Idiopathic Clubfoot Treated by the Ponseti Method: A Prospective Longitudinal Study With a 5-Year Follow-up. J Pediatr Orthop. 2019; 39(6): e467-e471.
30. Chang CH, Wang SM, Kuo KN. The Ponseti Method Decreased the Surgical Incidence in Children with Congenital Clubfoot: A Population-Based, 8 Birth-Year Cohort Study. J Bone Joint Surg Am. 2019; 101(21): 1955-1960.
31. Hosseinzadeh P, Kiebzak GM, Dolan L, Zionts LE, Morcuende J. Management of Clubfoot Relapses With the Ponseti Method: Results of a Survey of the POSNA Members. J Pediatr Orthop. 2019; 39(1): 38-41.
32. Jeans KA, Karol LA, Erdman AL, Stevens WR Jr. Functional Outcomes Following Treatment for Clubfoot: Ten-Year Follow-up. J Bone Joint Surg Am. 2018; 100(23): 2015-2023.
33. Smythe T, Mudariki D, Kuper H, Lavy C, Foster A. Assessment of success of the Ponseti method of clubfoot management in sub-Saharan Africa: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2017 Nov 15; 18(1): 453.
34. Gigante C, Pedrotti L, Guido D. Proposal of an innovative casting technique for

correction of clubfoot according to Ponseti method: a pilot study. J Pediatr Orthop B. 2019; 28(3): 242-247.
35. Wallace J, White H, Eastman J, Augsburger S, Ma X, Walker J. Reoccurrence rate in Ponseti treated clubfeet: A meta-regression. Foot (Edinb). 2019; 40: 59-63.
36. Ranjan R, Sud A, Adhikary D, Sinha A, Chand S. Incidence and risk factors for iatrogenic distal tibia/fibula fracture during Ponseti technique of clubfoot treatment. J Pediatr Orthop B. 2019; 28(6): 572-578.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

USO DE BENZODIAZEPÍNICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA

USE OF BENZODIAZEPINES IN PRIMARY CARE

Wesley B. Berbert Jr[1], Katia Cristina Felippe[2]

Descritores: benzodiazepínicos, dependência e atenção primária
Keywords: benzodiazepines, dependence and primary care

RESUMO

Introdução: Os benzodiazepínicos foram introduzidos como medicamentos na década de 1960, são fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), usados como hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e miorrelaxantes, sendo o primeiro composto sintetizado e introduzindo no mercado o Diazepam, como uma alternativa ao clordiazepóxido. O país apontado como principal consumidor do mundo de fármaco da classe de benzodiazepínicos na atualidade é o Brasil. Isto vem sendo descrito como um grande problema em saúde pública, visto que os efeitos indesejados e malefícios gerados por esta classe de fármacos vem sendo cada vez mais estudada e divulgada, englobando efeitos adversos, tolerância medicamentosa e, ainda, efeitos e dependência. **Métodos:** O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura. Primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com a finalidade de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: benzodiazepínicos, atenção primária e dependência. Foram pesquisados artigos pelos descritores “benzodiazepínicos”, “dependência” e “atenção primária” nas plataformas Scielo e Pubmed. Além disso, foram usados dados da Associação Médica Brasileira de Psiquiatria e Neurologia, em suas diretrizes, e dados do livro de Psicofarmacologia Stahl. **Discussão:** Os resultados desta revisão apontam que o uso abundante de benzodiazepínicos é observado em muitos países, incluindo todas as classes sociais e independente do grau de desenvolvimento socioeconômico. **Considerações finais:** Portanto, é necessário que o médico e toda a equipe multiprofissional saibam quando prescrever e renovar receitas de benzodiazepínicos, visto que os prejuízos podem ser maiores do que seus benefícios.

[1] Acadêmico da graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO spreis29@gmail.com;

[2] Professora da graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

ABSTRACT

Background: Benzodiazepines were introduced as medications in the 1960s, are central nervous system (CNS) depressant drugs, used as hypnotics, anxiolytics, anticonvulsants and muscle relaxants, being the first synthesized compound and introducing Diazepam as an alternative to chlordiazepoxide. The country pointed out as the main consumer of the benzodiazepine class drug in the world today is Brazil. This has been described as a major public health problem, since the unwanted effects and harms generated by this class of drugs have been increasingly studied and disseminated, including adverse effects, drug tolerance and, also, effects and dependence. **Methods:** The present study was a literature review. Firstly, a consultation with the Health Science Descriptors (DeCS) was carried out in order to define the keywords for the search for articles, reaching the descriptors: benzodiazepines, primary care and dependence. Articles were searched for the keywords "benzodiazepines", "dependence" and "primary care" on the Scielo and Pubmed platforms. In addition, data from the Brazilian Medical Association of Psychiatry and Neurology were used in its guidelines and data from the Stahl Psychopharmacology book. **Discussion:** The results of this review indicate that the abundant use of benzodiazepines is observed in many countries, including all social classes and regardless of the degree of socioeconomic development. **Final considerations:** Therefore, it is necessary for the doctor and the entire multidisciplinary team to know when to prescribe and renew benzodiazepine prescriptions, since the losses may be greater than their benefits.

INTRODUÇÃO

O país apontado como principal consumidor do mundo de fármaco da classe de benzodiazepínicos na atualidade é o Brasil. Isto vem sendo descrito como um grande problema em saúde pública, visto que os efeitos indesejados e malefícios gerados por esta classe de fármacos vem sendo cada vez mais estudada e divulgada, englobando efeitos adversos, tolerância medicamentosa e, ainda, efeitos e dependência.[1] Os efeitos da prescrição indevida desses medicamentos, vem aparecendo cada vez mais no mundo, tornando estes fármacos os mais prescritos quando se fala em países ocidentais.[2]

Os benzodiazepínicos foram introduzidos como medicamentos na década de 1960, são fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), usados como hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e miorrelaxantes, sendo o primeiro composto

sintetizado e introduzindo no mercado o Diazepam, como uma alternativa ao clordiazepóxido.[3,4]

Mesmo com uma das funções principais da rede de atenção primária à saúde sendo o trabalho de prevenção e promoção de saúde, o uso indevido de medicamentos tem sido constantemente visto nas unidades, no que diz respeito aos cuidados em saúde mental, principalmente pelo déficit de equipe especializada para atendimento adequado disponível.[1]

De um modo geral, a maior porcentagem das prescrições dos fármacos ansiolíticos da classe dos benzodiazepínicos no Brasil, é liberada na rede de atenção primária à saúde, onde os profissionais referem ter menos tempo para consultas e poucos recursos para a criação de terapias que sejam efetivas e alternativas.[5] Atualmente, o uso diário de BDZ é estimado em pelo menos 50 milhões de pessoas, com maior utilização por parte de mulheres com mais de 50 anos, portadoras de patologias psiquiátricas e outras doenças crônicas. Estes fármacos fazem parte de cerca da metade dos receituários de medicamentos psicotrópicos liberados. Eles possuem uma atuação direta no sistema nervoso central, sendo muito utilizados para tratamentos de transtornos ansiosos e de humor.[6,7] Além disso, medicamentos psicotrópicos são amplamente utilizados com grande eficácia para tratar distúrbios do sono, depressão, mania, síndromes de abstinência e transtorno de ansiedade generalizada.[6] Quando ocorre sua utilização por períodos maiores do que quatro a seis semanas, tem grande potencial de gerar tolerância, sendo necessárias doses maiores para gerar efeito. Adicionalmente, podem ocorrer ainda episódios de dependência e abstinência, sobretudo quando o fármaco possui uma meia-vida mais longa.[8]

Os benzodiazepínicos, quando são usados de modo prolongado ou incorreto, sem orientação médica adequada, podem causar diversos efeitos colaterais. Dentre os efeitos indesejáveis, destacam-se: distúrbios motores, quedas, sonolência diurna e prejuízo cognitivo. Entre a população idosa, a utilização de psicofármacos é associada a eventos adversos, como quedas com o paciente em posição ortostática no chão, chamadas quedas da própria altura e outros acidentes domésticos, gerando um maior risco de fraturas, elevado déficit cognitivo e delírios, bem como hospitalizações psiquiátricas.[8,9]

Atualmente no Brasil, de acordo com as estatísticas apontadas em estudos, existe uma estimativa de que aproximadamente 2% da população em idade adulta, faça

uso crônico de fármacos benzodiazepínicos. Estatisticamente, estudos comprovam que há um maior consumo desses fármacos por indivíduos do sexo feminino, indivíduos idosos e entre pessoas com renda social elevada. Esses perfis de uso são elevados e geram consequências que podem ser irreversíveis. Estes efeitos vão muito além de apenas reações não desejadas ou efeitos colaterais que os benzodiazepínicos causam quando são utilizados de maneira indevida e sem acompanhamento. [5, 9, 10]

Estudos brasileiros em território nacional, acerca do uso de fármacos como antipsicóticos, ansiolíticos e antidepressivos são pouco desenvolvidos e, dentre os que foram realizados, quase todos foram feitos abordando a população de um modo geral. Foi constatada um uso discretamente maior de fármacos antidepressivos em relação aos fármacos benzodiazepínicos, principalmente em idosos.[8]

Diante desse contexto, percebe-se a importância da elaboração de políticas públicas em saúde, que dê atenção aos indivíduos que utilizam a atenção primária e também, seja voltada para a melhor capacitação dos profissionais envolvidos, de modo que os tratamentos caminhem além de um modelo de medicalização, evitando casos de dependência química. Com isso, estratégias em saúde e protocolos clínicos, bem como a atuação da equipe multiprofissional devem ser sempre discutidas e avaliadas. Faz-se necessário então, a qualificação das políticas de saúde mental e assistência farmacêutica.[2]

OBJETIVOS

Objetivo primário: Identificar o perfil epidemiológico de psicossocial da incidência do uso de benzodiazepínicos em Unidades Básicas de Saúde.

Objetivo secundário: Conhecer e descrever o uso de benzodiazepínicos.

MÉTODOS

O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura. Primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com a finalidade de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: benzodiazepínicos, atenção primária e dependência.

Foram pesquisados artigos pelos descritores “benzodiazepínicos”, “dependência” e “atenção primária” nas plataformas Scielo e Pubmed. Foi usado como filtro de seleção os anos de publicação, sendo procurados apenas artigos entre os anos de 2012 e 2020, nos idiomas português e inglês. No decorrer da pesquisa, foram

encontrados um total de 68 artigos, dos quais foram escolhidos 15 destes, de acordo com o resumo. Além disso, foram usados dados da Associação Médica Brasileira de Psiquiatria e Neurologia, em suas diretrizes, e dados do livro de Psicofarmacologia Stahl.

DESENVOLVIMENTO

Após a segunda metade do século XX, considera-se o acontecimento de um amplo desenvolvimento tecnológico na área da medicina, que revolucionou os diagnósticos e terapias, acrescentando recursos e mudando o jeito de abordar inúmeras patologias. Os remédios tornam-se formas de mercadoria imbuídas de poderes curativos que podem ser adquiridos como qualquer bem de consumo, formando um cruzamento entre o comercial e o mágico, o sagrado e o profano. Esses significados entrelaçados geralmente deixam de levar em consideração os efeitos potencialmente prejudiciais do uso inadequado de medicamentos, especialmente os benzodiazepínicos, como se fossem apenas uma fonte de benefícios.[2,11] A escolaridade tem sido descrita como um importante fator relacionado ao surgimento de problemas de saúde, além disso, em estudo prévio realizado na atenção primária, observou-se que pessoas com escolaridade baixa têm 1,7 vezes mais probabilidade de fazer uso de fármacos psicotrópicos.[1]

O grupo com os principais usuários crônicos de benzodiazepínicos é composto por idosos, que buscam principalmente o efeito hipnótico e sedativo da medicação. A proporção de uso desses fármacos por pacientes idosos é inadequada, porque o Clonazepam e o Diazepam são medicamentos de ação prolongada e não são recomendados para pacientes idosos, pois ambos têm períodos de sedação prolongados, aumentando o risco de quedas e consequentemente de fraturas, o que pode levar a morte ou sequelas graves, que irão prejudicar a qualidade de vida do indivíduo. Além disso, a meia-vida desses medicamentos pode ser triplicada em pacientes idosos. Quando é necessário prescreve-los para esses pacientes, são recomendados medicamentos intermediários ou de ação curta e, mesmo assim, em doses mais baixas, como, por exemplo, Lorazepam e Alprazolam. [7,12] O uso crônico desses medicamentos, por si só, não é recomendado para idosos, pois aumenta os riscos de efeitos colaterais, como dependência e disfunção cognitiva.[9]

O outro grupo de usuários crônicos é composto por indivíduos predominantemente do sexo feminino, que buscam o efeito ansiolítico.[7] Como cientificamente comprovado, as mulheres vivem mais que os homens, sofrem mais e mais frequentemente do que os indivíduos do sexo masculino pelos efeitos psicológicos

do envelhecimento e por problemas de saúde relacionados a distúrbios psíquicos. Em contrapartida, as mulheres têm mais contato com os serviços de saúde, conversam sobre seus problemas de saúde com mais facilidade durante as consultas médicas, expressam com mais clareza seu desejo de receita médica e demonstram uma maior aceitação das psicofarmacêuticas (entre as quais se incluem os benzodiazepínicos).[9] Há também uma tendência mais elevada das mulheres em manter vigilância sobre o próprio estado de saúde, reconhecer e relatar mais clara e facilmente sintomas físicos e psicológicos. Elas são menos resistentes ao uso de medicamentos, reconhecem os sintomas da doença, preocupam-se mais com a saúde e procuram mais serviços de saúde do que os homens. Essas categorias também são apresentadas em estudos internacionais.[8, 12]

Para conhecer melhor o mecanismo de ação dos fármacos benzodiazepínicos, é preciso entender como se dá a ação de alguns neurotransmissores. O ácido y-aminobutírico (GABA), é um dos principais neurotransmissores presentes na fisiopatologia da ansiedade e na atuação de fármacos com efeitos ansiolíticos utilizados para o tratamento de alguns transtornos de ansiedade. O mecanismos de ação dos medicamentos benzodiazepínicos, ao que tudo indica, é feito pelo aumento do efeito inibitório do GABA.[4] O ácido gama-aminobutírico é o principal neurotransmissor de efeito inibitório presente no cérebro. Os fármacos da classe dos benzodiazepínicos, são provavelmente os medicamentos ansiolíticos mais utilizados e conhecidos. Eles atuam intensificando as ações desse neurotransmissor, principalmente na amígdala e no córtex pré-frontal. A nível cerebral, o GABA tem sua produção e sintetização advinda do glutamato (ácido glutâmico), um aminoácido, que a partir da atuação de uma enzima conhecida por ácido glutâmico descarboxilase, o transforma no neurotransmissor. Após a formação do GABA em neurônios chamados pré-sinápticos, eles são transportados para o interior das vesículas sinápticas, onde ficam armazenados até serem recrutados e liberados para a utilização em sinapses, em efeitos de neurotransmissão inibitória. Por fim, quando a sinapse termina, uma bomba de recaptação entra em ação, interrompendo a sinapse e captando o GABA, sofrendo ação de uma enzima chamada GABA transaminase, que irá inativar o neurotransmissor e finalizar sua atuação.[13]

De modo geral, existem 3 receptores de GABA considerados principais, sendo o GABAa, GABAb e GABAc e muitos subtipos. Os subtipos dos receptores GABAa estão muito relacionados aos efeitos dos fármacos benzodiazepínicos, fármacos sedativos ou hipnóticos, álcool e barbitúricos, sendo envolvidos em processos de neurotransmissão

inibitória sejam tônicas ou fásicas, em sinapses gabaérgicas.[13]

Com as alterações metabólicas, como diminuição da excreção renal e do metabolismo hepático, queda no nível sérico de albumina e no volume de fluidos corporais, diminuição da massa muscular e crescente acúmulo de gordura, ocorre aumento dos níveis plasmáticos e da meia-vida de muitos medicamentos. Assim, o efeito do medicamento, que já é de eliminação lenta, é exacerbado, causando possível sonolência diurna e quedas e déficit cognitivo.[9, 13]

Os problemas relacionados ao abuso do uso de fármacos benzodiazepínicos sem justificativa podem ser observados em muitos países, tanto nos desenvolvidos quanto nos subdesenvolvidos, englobando metrópoles, grandes centros urbanos e ainda, áreas mais isoladas como população rural.[3] O uso crônico de benzodiazepínicos se da muitas vezes, além da prescrição médica indevida, pelo uso indicado por familiares, vizinhos e amigos, que fornecem ao usuário a medicação ou receituários de terceiros para que consigam adquirir a medicação. Isso reforça a conduta médica errônea de fornecer receituários, principalmente controlados, sem que haja uma relação entre médico e paciente consolidada e uma necessidade de uso comprovada.[5]

Na atenção básica, a setorialização do trabalho gera algumas limitações, principalmente relacionadas a comunicação, gestão e seguimento dos trabalhos. Isso pode impactar na forma de tratamento e no retorno dos pacientes. Isso se apresenta em diversas áreas da atenção básica, incluindo os serviços de saúde mental, que em muitos lugares ainda apresentam um serviço precário que carece de melhor formação e especialização profissional, estrutura física e de materiais, para que sejam realizados efetivamente. No âmbito da atenção primária, é desafiador elaborar ações que sejam resolutivas para questões consideradas simples, porém de diversas áreas, e em conjunto, manejar casos tão específicos e complexos como os relacionados à saúde mental.[5]

A falta de psiquiatras nos centros de saúde de atenção primária pode ser uma das razões por que a maioria das prescrições é feita por clínicos gerais. Uma das funções da atenção primária é resolver casos simples e de média complexidade e pequenos problemas devem ser resolvidos no nível dos centros de saúde e somente quando necessário, os casos devem ser encaminhados para atendimento especializado.[12]

O primeiro desafio é conscientizar o indivíduo a respeito dos riscos, tanto por parte dos usuários quanto dos profissionais membros da equipe de saúde, e a otimização

do suporte por parte de uma equipe especializada em saúde mental, sendo essencial para que a prescrição e fornecimento de fármacos benzodiazepínicos e outros medicamentos psicotrópicos não sejam a primeira ou única alternativa no tratamento de transtornos de ansiedade ou outros transtornos mentais, principalmente pelos profissionais da atenção básica.[1]

A utilização de fármacos benzodiazepínicos deve ser realizada com cautela, acompanhada por médicos e avaliado seu custo benefício, sua dose e tempo de uso. É necessário que se evite o uso prolongado (tempo maior que 3 meses), por aumentar as chances do desenvolvimento de tolerância medicamentosa e dependência a substância, dependendo da predisposição genética, uso concomitante de outros fármacos e álcool. Alguns fatores acabam facilitando a acessibilidade desses medicamentos, como consultas particulares e os planos de saúde. A dependência gerada pelos benzodiazepínicos (BZD) se apresenta de forma um pouco diferente se comparada a outros tipos de dependência, visto que seu uso, geralmente, é iniciado e incentivado por profissionais da saúde, mesmo quando não há indicação clínica para tal. Com isso, os pacientes podem se apresentar com sintomas diferentes de outras síndromes de dependência. O surgimento da dependência a medicamentos benzodiazepínicos está intimamente relacionado ao seu tempo de utilização (quanto maior o tempo, maior o risco de se ter tolerância e dependência), predisposição genética, álcool e características pessoais de personalidade. Assim, o desejável é que o uso seja feito durante o menor tempo possível e sempre com acompanhamento de um profissional médico.[6, 8]

Sem dúvida, a transformação de um objeto mágico (capaz de curar, impedir ou alterar estados de consciência) em mercadoria acessível não ocorre sem alguma forma de ritual coerente na cosmologia da biomedicina, envolvendo a necessidade, até certo ponto, de estão de acordo com a sabedoria e os ritos da medicina ocidental (consultas, diagnósticos, prescrições etc.), mesmo que esses ritos possam ocorrer na ausência de seus caracteres - como os próprios prescritores. A concretude dos medicamentos concede a eles uma função metonímica que permite que a perícia médica (o conhecimento incorporado simbolicamente no médico) seja incorporada às pílulas, gotas ou qualquer forma que a substância médica assuma. Isso permite que seus usuários se apropriem de seus usos e efeitos além das descrições feitas nos discursos daqueles autorizados a falar em seu nome, como o discurso biomédico. Acredita-se que os medicamentos contenham o poder da cura em si mesmos. Quem obtém acesso a eles

pode aplicar seu poder.[11]

Foi identificada uma síndrome a partir da dependência de fármacos benzodiazepínicos, que é diagnosticada por critérios estabelecidos, segundo a Classificação Internacional de Doenças, versão número dez (CID 10), que é um sistema usado no Brasil. Os critérios para se diagnosticar dependência de substâncias são: *"Desejo muito forte ou compulsão para usar a substância; Dificuldades para controlar o uso em termos de início, término ou quantidade consumida; Síndrome de abstinência ou ingesta de alívio (para evitar as síndrome de abstinência);Tolerância (a dose inicial não produz o mesmo efeito ou é necessário aumentar as doses para atingir o efeito inicial); Persistência do consumo, apesar da consciência de problemas relacionados à droga."*[6] O desenvolvimento da Síndrome de abstinência se da entre 24 a 72 horas da retirada do medicamento, dependendo da meia-vida (substâncias com meia-vida mais longa e metabólitos ativos levam a um início mais tardio da abstinência) e tem duração média de 7 a 15 dias. O uso contínuo desses fármacos pode causar manifestações de abstinência, o que pode ser confundido com o reaparecimento dos sintomas de ansiedade, os quais foram o gatilho para o início da terapia medicamentosa.[12]

Os benzodiazepínicos geram uma dependência química a partir da tolerância à medicação e comprovada pela busca de maiores doses de maneira escalonada pelos indivíduos, de maneira a adquirir melhor efeito. Segundo especialistas, o uso desses fármacos deve ser suspenso de forma adequada para que se possa minimizar os efeitos adversos e de abstinência, o que muitas vezes não é algo simplificado. De acordo com estudos, a síndrome de abstinência gerada por esses medicamentos, atinge cerca de um terço dos usuário que os utilizam por mais de três meses. Os sintomas desta síndrome incluem insônia, manifestações de ansiedade (física e psicológicas), depressão, percepções sensoriais aumentadas, agitação psicomotora, torpor, delirium, crises epiléticas e distúrbios de alimentação (perda de apetite), que podem durar de semanas a meses.[14]

O desmame medicamentoso envolve mecanismos estratégicos que abordam reuniões, assistência médica especializada, psicoterapia individual ou em grupo, aconselhamento e a utilização de outros fármacos que possam reverter alguns efeitos colaterais ocasionados pela abstinência desses medicamentos.[15]

Estudos indicam que, de maneira geral, as reações adversas mais comumente apresentadas pelos indivíduos com abstinência aos benzodiazepínicos atingem as

capacidades mentais e motoras, afetando o desenvolvimento neuropsicomotor. Sendo então mais frequentes as quedas, principalmente em pacientes que possuem hipotensão postural; fraturas de quadril; e acidentes automobilísticos, devido ao déficit cognitivo;[16]

Existe uma clara linha divisória nas contas dos usuários antes e depois do primeiro uso do clonazepam. Ao se adaptarem ao seu uso regular, efetuaram uma mudança no relacionamento com os limites emocionais - emoções que podem desencadear uma crise ou os sintomas que os levaram a usar a substância em primeiro lugar. Após o primeiro surto da crise e o uso regular, eles se tornam mais sintonizados com suas próprias mudanças de humor e tentam enfrentá-las, evitando possíveis crises, através do uso da droga.[11]

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) e o INCB (Internacional Narcotics Control Board), o uso indevido e não controlado de fármacos psicotrópicos nos países subdesenvolvidos são favorecidos pelo preço. Os profissionais confirmam essa teoria de que o baixo custo é um dos motivos pelos quais esses medicamentos são tão populares.[7] De um modo geral, os resultados apontaram que existe um julgamento de valor intrigante sobre o medicamento, que a maioria dos usuários considera inócuo (em termos de seus reais efeitos esperados, bem como de seus efeitos e riscos adversos), enquanto ao mesmo tempo eles têm nenhuma intenção de parar com seu uso contínuo.[11]

Os usuários desenvolvem um conhecimento leigo sobre as dosagens do medicamento, incluindo métodos "personalizados" para usá-lo e compartilhá-lo. Esses usos do medicamento são paralelos aos esquemas prescritos. Eles ajustam a dose, sem consultar o médico, aumentando-a quando se sentem ansiosos ou tensos e diminuindo-a quando se sentem sedados. Alguns compartilham seu suprimento do medicamento com parentes próximos (cônjuges, filhos) e amigos e recomendam doses específicas para outras pessoas próximas a eles. Eles tomam o tratamento com as próprias mãos: depois de receberem receita médica de um médico, podem continuar por anos recebendo outras prescrições para o mesmo medicamento de outros especialistas, sem nenhum acompanhamento da queixa que levou à prescrição do medicamento. Os profissionais acreditavam que a frequente busca de receituário pelos usuários leva a um aumento das queixas e da simulação de patologias.[7, 11]

A tolerância é o primeiro resultado observável do uso crônico desses fármacos. Caracteriza-se por uma diminuição da resposta farmacológica e possivelmente está relacionada a alterações em relação aos receptores desses fármacos. A administração

repetida do medicamento causa um deslocamento da curva dose-resposta, fazendo com que doses/concentrações mais altas do medicamento são necessárias para produzir o mesmo efeito, aumentando assim o risco de usuários de benzodiazepínicos tomarem doses maiores do que as prescritas por médicos que os acompanham.[12]

Sabe-se que os medicamentos da classe dos benzodiazepínicos não são eficazes para tratar insônia crônica a longo prazo, uma vez que estes levam a alterações do curso do sono, principalmente quando há uso crônico, contraindicando seu uso para esta finalidade. Neste conjunto de alterações, ocorre diminuição do sono, inclusive do sono REM, e, a partir de certo momento, é criada uma tolerância para o efeito indutor de sono.[6]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os benzodiazepínicos são fármacos amplamente utilizados na prática médica no Brasil e no mundo, e cada vez mais presentes na atenção básica. O uso crônico destes medicamentos se dá pela facilidade de acesso e minimização do acompanhamento feito por um grupo interprofissional.

Foi observado que existem dois grandes grupos de usuários dos benzodiazepínicos no Brasil, sendo o maior deles composto por idosos e o segundo, composto por indivíduos do sexo feminino. Isso se dá pelo fato de termos uma grande sobrecarga de atividades e necessidades impostas as pessoas que pertencem a esses grupos, sendo eles também, os que possuem maior adesão a tratamentos e que mais buscam o serviço de saúde.

Com isso, temos no Brasil que, os fármacos da classe dos benzodiazepínicos estão entre os 5 principais medicamentos que compõem a troca de receitas de uso contínuo na atenção primária. Sendo assim, partimos do princípio em que o controle desse uso deve ser iniciado pela conscientização da equipe de saúde, evitando prescrições indevidas e não observadas.

O uso crônico desses fármacos, identificado pelo uso contínuo por mais de 3 meses, traz com consigo consequências importantes na qualidade de vida dos seus usuários. Um exemplo disso, é entre os idosos, onde se exacerba o risco de quedas e acidentes de trânsito ou domésticos, onde podemos ter prejuízos por meio de sequelas ou até mesmo o óbito. Além disso, os usuários podem sofrer com outros efeitos adversos ou dependência e ainda, com a síndrome de abstinência, quando é considerada a retirada do medicamento para interrupção do uso, de forma incorreta ou inadequada.

Como experiência na prática acadêmica durante a minha formação, vivenciei inúmeras vezes, a prescrição inadequada e sem acompanhamento dos fármacos em questão, na atenção primária. Em muitos momentos, a prática médica que acompanhei se deu fazendo visão a doença e não ao doente, o que sabemos desde o momento em que iniciamos a graduação em medicina, que é um erro. Sempre devemos fazer o melhor por nossos pacientes, enxergando-os como um todo, como o ser humano que precisa de ajuda e jamais como uma doença a ser tratada.

Portanto, é necessário que o médico e toda a equipe multiprofissional saibam quando prescrever e renovar receitas de benzodiazepínicos, visto que os prejuízos podem ser maiores do que seus benefícios. Estes fármacos devem ser utilizados de maneira correta e os indivíduos que os utilizam devem ser sempre acompanhados e orientados, para que não ocorram seus efeitos indesejados de dependência, os quais são mais complexos de serem tratados. Cabe ressaltar, que o uso indiscriminado de medicamentos, assim como prescrições indevidas, é discriminado por todas as sociedades da área da saúde. Então, é dever de toda a equipe médica e de atenção primária zelar pela melhor opção pra saúde de cada usuário de seu serviço, de maneira ética e correta.

REFERÊNCIAS

1. Silva PA, Almeida LY, Souza J. O uso de benzodiazepínicos por mulheres atendidas em uma Unidade de Saúde da Família. Rev Esc Enferm USP. 2019; 53: e03419.
2. Silveira LC, Almeida AN, Carrilho C. Os benzodiazepínicos na ordem dos discursos: de objeto da ciência a objeto gadget do capitalismo. Saúde Soc. 2019; 28(1): 107-120.
3. Firmino KF, Abreu MHNG, Perini E, Magalhães SMS. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. Cad Saúde Pública. 2011; 27(6): 1223-1232.
4. Bernik MA, Soares MRM, Soares CN. Benzodiazepínicos. Arq Neuro-Psiquiat. 1990; 48(1): 131-137.
5. Fegadolli C, Varela NMD, Carlini ELA. Uso e abuso de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde: práticas profissionais no Brasil e em Cuba. Cad Saúde Púb. 2019; 35(6): e00097718.
6. Palhares H, Saad AC, Zilberman M, et al. Abuso e dependência de Benzodiazepínicos. AMB, 2013.
7. Abi-Ackel MM, Lima-Costa MF, Castro-Costa E, Loyola Filho AI. Uso de psicofármacos entre idosos residentes em comunidade: prevalência e fatores associados. Rev Bras Epidemiol. 2017; 20(1): 57-69.
8. Orlandi P, Noto AR. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. Rev Latino-am Enf. 2005 setembro-outubro; 13(n esp):

896-902.
9. Alvarenga JM, Loyola Filho AI, Firmo JOA, Lima-costa MF, Uchoa E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: The Bambuí Health and Aging Study (BHAS). Rev Bras Psiquiatr. 2008; 30(1): 7-11.
10. Fiorelli K, Assini FL. A prescrição de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura / The prescription of benzodiazepines in Brazil: a literature review. ABCS health sci. 2017 26 abr; 42(1): 40-44.
11. Zorzanelli R, Marca R. The case of chronic clonazepam use in Rio de Janeiro through the voices of users. Psicol Conoc Soc. 2018 Nov; 8(2): 133-146.
12. Schallemberger JB, Colet CF. Assessment of dependence and anxiety among benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil. Trends Psychiat Psychother. 2016; 38(2): 63-70.
13. Stahl SM. Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas – 4. ed. – [Reimpr.]. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
14. Zorzanelli RT, Giordani F, Guaraldo L, et al. Consumo do benzodiazepínico clonazepam (Rivotril®) no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2009-2013: estudo ecológico. Cienc Saúde Colet. 2019; 24(8): 3129-3140.
15. Bueno JR. Emprego clínico, uso indevido e abuso de benzodiazepínicos – uma revisão. Rev Debates Psiquiatr. 2012; 6-11.
16. Cook JM, Biyanova T, Thompson R, Coyne JC. Older primary care willingness to consider discontinuation of chronic benzodiazepines. Gen Hosp Psychiatry. 2007; 29(5): 396-401.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO DA DEMÊNCIA VASCULAR

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF VASCULAR DEMENTIA

Luiza A. P. Vieira[1]; Benisia Maria B. C. Adell[2]

Descritores: Demência Vascular, Fatores de Risco, Epidemiologia, Hipertensão, Diabetes Mellitus, Obesidade
Keywords: Dementia Vascular, Risk Factors, Epidemiology, Hypertension, Diabetes Mellitus, Obesity

RESUMO

Introdução: A Demência Vascular (DVa) é a segunda principal causa de demência entre os quadros demências nos últimos anos sua prevalência tem aumentado. Esta patologia compromete a cognição, aumenta o declínio funcional e afeta bruscamente a qualidade de vida destes pacientes. Ao compreender os fatores de risco e etiopatogênese da Demência Vascular é possível realizar uma prevenção efetiva dessa patologia. **Objetivo**: Identificar os fatores de risco da demência vascular e, assim, compreender as formas de sua prevenção**. Método:** Realizado revisão de literatura, por pesquisa eletrônica nas plataformas digitais: PUBMED e Google Acadêmico, sendo selecionados 19 artigos por meio dos descritores. **Conclusão**: Conclui-se que a prevenção da ocorrência de Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE) é de suma importância para diminuir prevalência de Demência Vascular. Além disso, os fatores de risco da DVa passíveis de intervenção que permitem a prevenção da patologia foram: Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus, Depressão, Obesidade, IMC>30 na meia idade, Problemas Cardíacos, Arritmias, Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Tabagismo, Abuso no consumo de Álcool e Exposição ocupacional a pesticidas ou fertilizantes.

ABSTRACT

Introduction: Vascular Dementia (VAD) is the second leading cause of dementia among dementia and in recent years its prevalence has increased. This pathology compromises cognition increases functional decline and sharply affects the quality of life of these patients. By understanding the risk factors and etiopathogenesis of vascular dementia, it is possible to effectively prevent this pathology. **Objective:** To identify the risk factors of vascular dementia and thus to understand the ways of its prevention. **Method:** A literature

[1] Academica de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - luiza.a.pessoa@gmail.com

[2] Docente do Centro Universitário Serra dos Órgãos - benisiamariaadell@unifeso.edu.br

review was performed by electronic search on digital platforms: PUBMED and Google Scholar, and 19 articles were selected through the descriptors. **Conclusion:** It is concluded that the prevention of the occurrence of stroke is extremely important to decrease the prevalence of vascular dementia. In addition, the risk factors for VAD that could prevent pathology were: Hypertension, Diabetes Mellitus, Depression, Obesity, BMI> 30 in middle age, Heart Problems, Arrhythmias, Hypercholesterolemia, Hypertriglyceridemia, Smoking, Abuse in alcohol consumption and occupational exposure to pesticides or fertilizers.

INTRODUÇÃO

A Demência Vascular (DVa) é a mais prevalente entre as demências secundarias e ocupa o segundo lugar entre todos os quadros demenciais depois da Doença de Alzheimer (DA).[1,2,3] A característica básica da DVa de acordo com os critérios diagnósticos é o desenvolvimento de comprometimento cognitivo em múltiplos domínios, que inclui deficiência da memória(amnésia) e de um ou mais transtornos cognitivos, como afasia, apraxia, agnosia ou disfunção executiva. Estes causam importantes déficits no trabalho ou em atividades habituais do dia a dia e, consequentemente, levam a um declínio significativo na função psicossocial dos pacientes.[1] O diagnóstico da DVa engloba sinais e sintomas neurológicos, além de evidências laboratoriais e de neuroimagem que indiquem a Doença Cerebrovascular (DCV), como infartos múltiplos atingindo o córtex e a substância branca subcortical.[1,2,4]

A deterioração cognitiva que caracteriza a Demência Vascular é causada por isquemia, geralmente como resultado da oclusão das artérias cerebrais que ocorre por diversos tipos de processos patogênicos. Estes relacionados a hipercolesterolemia, processo aterosclerótico, tromboembolia, hipertensão arterial, obesidade, arritmias, entre outros. Em meio a isso a demência está se tornando um dos distúrbios mais importantes em nossa sociedade em envelhecimento. Sua prevalência no Canadá foi estimada em 8% em pessoas com idade ≥ 65 anos e atinge 34,5% entre pessoas com idade ≥ 85 anos.[1,4] No Brasil a prevalência da doença de Alzheimer e outras demências aumentou 7,8% entre 2000 e 2016. Em 2000 era de 961,7 para cada 100.000 habitantes; crescendo para 1.036,9 a cada 100.000 habitantes em 2016.[20]

A DVa pode ser classificada em Pós-Ictus(único, múltiplo, estratégico); Subcorticais (lacunares, hiperintensidades de extensão variável) e Doença Mista – associação da Demência Vascular com Demência de Alzheimer.[1] Porém a última

distingue-se da Doença de Alzheimer devido a DA ser considerada uma forma puramente neurodegenerativa de demência.[5] O quadro clínico da demência vascular é extremamente variável, podendo ter início súbito a desenvolvimento gradual, presença de déficit neurológico focal ou não e curso flutuante ou em degraus. Assim a Demência Vascular pode afetar de diversas formas e graus variados a qualidade de vida do paciente.[6,7]

A demência vascular é considerada uma afecção evitável devido a maioria e os mais influentes fatores de risco serem modificáveis.[4,6] Paralelo a isso sua prevalência vem aumentando devido ao envelhecimento populacional.[8] O quadro da Demência Vascular compromete a cognição, aumenta o declínio funcional e afeta bruscamente a qualidade de vida desses pacientes e de seus cuidadores/familiares. Somado a isso os estudos mostram que os idosos com demências apresentam alta prevalência de comorbidades, em relação àqueles que não possuem este quadro.[5,6,8] Logo é de extrema importância que haja compreensão dos fatores relacionados às demências e das formas de prevenção efetiva deste quadro, visando uma melhor qualidade de vida para a população senil.

Dessa maneira o presente estudo busca compreender a epidemiologia da demência vascular, a sua fisiopatologia e os principais fatores de risco associados. Assim, entender como podemos prevenir efetivamente essa afecção e suas complicações, bem como promover melhor qualidade de vida a população senil.

HIPÓTESES

A identificação dos fatores de risco da demência vascular permite a intervenção nestes e, logo, modificação da sua incidência.

Ações preventivas na atenção básica de saúde podem alterar a prevalência da demência vascular.

OBJETIVOS

Conhecer os fatores de risco e a epidemiologia da Demência Vascular.

Identificar as formas de prevenção da Demência Vascular.

MÉTODOS

Com o objetivo de compreendermos essa questão, realizamos uma Revisão de Literatura a partir da busca em duas bases de dados, PUBMED e Google Acadêmico, com os Descritores em Ciências da Saúde (DeSC) da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Os descritores selecionados foram: Demência Vascular, Fatores de Risco, Epidemiologia, Hipertensão, Diabetes Mellitus, Obesidade, tanto na língua inglesa, como na portuguesa. No total foram encontrados 3830, sendo 20 na base de dados PUBMED e 3810 no Google acadêmico. Assim, foi necessário adotar alguns critérios de exclusão e inclusão de artigos no estudo: estudos com maior especificidade quanto ao assunto e maior nível de evidência científica, sendo excluídos aqueles que não contemplavam as hipóteses construídas. Dessa maneira, ao todo selecionamos 19 artigos científicos sendo estes analisados a fim de facilitar a compreensão e apreensão dos conteúdos importantes, com o intuito de conhecer os fatores de risco da Demência Vascular e identificar as formas de prevenir a ocorrência patológica.

DISCUSSÃO

A Demência Vascular possui uma serie de etiologias diferentes. Qualquer afecção que lese diretamente o sistema nervoso central, dependendo da área e forma como ocorre, leva ao desenvolvimento da demência vascular. O desenvolvimento desta patologia está associado principalmente ao acometimento de áreas subcorticais e sistema límbico, áreas relacionadas com a cognição, memória e pensamento.[1,6] Paralelamente, o córtex pré-frontal tem uma importante função em relação à cognição, tomada de decisões, em como nós humanos interpretamos o mundo e o senso crítico do certo e errado perante as leis da sociedade. Esta área é acometida frequentemente nos traumas cranianos, originados por quedas de grandes alturas e acidentes automobilístico. Assim a demência pode ser muitas vezes associada a lesões que acometem essa região irrigada pela artéria cerebral anterior, seja por concussão, acidentes vasculares cerebrais ou mesmo trauma, como citado anteriormente.[1,2,6,9] Didaticamente a Demência Vascular pode ser classificada de acordo com seus aspectos clínicos. Se classificam em **Pós-Ictus** e subdividido em Único, Múltiplo e Estratégico; que são eventos agudos originados principalmente de acidentes vasculares cerebrais, seja por isquemia ou hemorragia Cerebral.[9-14] E **Sub-corticais** que são subdivididos em Lacunares e Hiperintensidades de extensão variável.[9] Os subcorticais estão geralmente associados a síndrome metabólica, resistência insulínica, aterosclerose de pequenos vasos cerebrais e deposição de placas amiloides. Estas alterações metabólicas no organismo acometem os pequenos vasos, geralmente das áreas subcorticais, e, por vezes ocorre uma interseção fisiopatológica com a Demência de Alzheimer.[9,15-1.] A doença de Alzheimer atualmente tem não só uma relação com herança genética familiar,

mas também alterações metabólicas inflamatórias e ateroscleróticas cerebrais, que causam a deposição das placas amiloides, assim como é encontrado na Demência Vascular.[9,17]

Demência vascular Pós-Ictus

- DVa por infarto Único:

Tem como etiologia o Acidente Vascular Encefálico (AVE) ou Ataque Cerebrovascular (ACV). Nestes ocorre interrupção abrupta da adequada irrigação vascular de determinadas áreas cerebrais. Como consequência ocorre um infarto cortiço ou subcortical, que podem originar não somente comprometimentos neurológicos focais, mas também transtornos cognitivos e de comportamento. Caracteriza-se por um início abrupto associado a déficit neurológico focal como afasia, apraxia e agnosia. Este subtipo surgiu dentro de um período de 3 meses após o ictus. O paciente pode permanecer estável por um determinado tempo ou evoluir com declínio cognitivo gradual, algumas vezes acompanhado por depressão ou outros transtornos psiquiátricos.[9,10, 11]

- DVa por infartos Múltiplos:

Caracterizada pela presença de infartos múltiplos corticais e/ou subcorticais, de menor monta e que são recorrentes. Pode originar não somente comprometimentos neurológicos circunscritos e bem delineados, mas também transtornos cognitivos e de comportamento, na dependência das áreas atingidas. [9,12]

- DVa por infarto Estratégico:

Caracterizado por pequena área de isquemia, porém localizada em áreas corticais estratégicas como hipocampo, giro angular, córtex pré-frontal ou estruturas subcorticais, prosencéfalo basal, tálamo - principalmente núcleos mediodorsal, anterior e caudado. O acometimento dessas regiões pode originar DVa de instalação abrupta. Os aspectos clínicos podem variar de acordo com a localização dessas lesões corticais ou subcorticais e/ou suas conexões (desconexões tálamo-corticais)[9,13]

- DVa Pós-Ictus Hemorrágico:

Estes Ictus correspondem à 20% dos Ataques Cerebrovasculares e engloba, hemorragias lobares e as subcorticais com extensão e gravidade variáveis. A Hemorragia Subaracnóidea pode causar vasoespasmo e isquemia nas regiões subcorticais.[14]

Demência Vascular por Isquemia Subcortical

Tem sua etiologia na doença de vasos pequenos e desmielinização

microangiopática, relacionadas ao Envelhecimento, Síndrome Metabólica e Resistencia Insulínica, Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus, Angiopatia amiloide cerebral (AAC), entre outras, que acometem a região subcortical e causam infartos lacunares e lesões isquêmicas da substância branca de extensão variável. Esse subtipo de demência vascular abrange desde os espectros clínicos do estado lacunar à doença de Binswanger.[15,16] As lesões subcorticais se relacionam com interrupção dos circuitos subcortico-pre-frontais. Clinicamente apresenta-se com início lento e insidioso; disfunção executiva, como resultado de formulação inadequada de objetivos, iniciação, planejamento e organização; alteração do pensamento abstrato, mas menos acentuado do que na Doença de Alzheimer, o que as diferencia.[15,16] Sinais motores focais, desordens da marcha, urgência urinaria e lentificação psicomotora ocorrem com frequência. Além disso os infartos limítrofes ou estratégicos que atingem áreas subcorticais gânglios da base, tálamo ou substância branca (conexões), também podem ser considerados nesta categoria.[9,17]

Demência Mista

Os quadros demenciais são classificados como misto quando a Demência Vascular se associa a Demência de Alzheimer (DA). Este quadro é encontrado cada vez com maior frequência em estudos, devido a associação de aspectos clínicos, mecanismos patogênicos e fatores de risco entre as duas afecções. Este quadro engloba manifestações clínicas de ambas as condições. Isso porque a DA sofre forte influência da Doença Cerebrovascular.[1]

Um estudo de caso-controle realizado em 1997 incluiu 129 pacientes com diagnóstico clínico de Demência Vascular com duração de sintomas não superior a 3 anos e um grupo controle de 535 indivíduos pesquisou os fatores de risco associados aos pacientes com Demência Vascular.

Neste foi avaliado uma série de fatores de risco para Demência Vascular. Aqui enumeramos e descrevemos aqueles que tiveram comprovado a associação com a patologia. Concluíram então que a DVa está associada à história de **Hipertensão arterial** ([Oddis Ratio] OR=2,08 Intervalo de Confiança [IC] de 95%, 1,29 - 3,35). Também foi verificado associação significativamente elevadas com histórico de **abuso de álcool** (OR=2,45), histórico de **problemas cardíacos** (OR=1,71), **uso crônico de aspirina** (OR=3,10), **exposição ocupacional a pesticidas e herbicidas** (OR=2,60) e **exposição à plástico ou borracha líquida** (OR=2,59).[4] Neste estudo

denotou-se que níveis mais altos de educação diminuem o risco ou retardam o aparecimento dos sintomas da demência vascular. O uso de aspirina pode ser um preditor de sobrevivência e não um fator de risco. As associações ocupacionais, particularmente com pesticidas e fertilizantes, precisam de mais estudos.[4] É possível observar na ***Quadro 1*** abaixo os fatores de risco analisados neste estudo que comparou dos grupos clínicos, aqueles com Demência Vascular confirmada e um grupo controle.[4]

Quadro 1. Fatores de Risco da Demência estudo 1997

Fatores de Risco	**Oddsratio**	**Intervalo de confiança 95%**
Hipertensão arterial	2,08	1.29 - 3,35
Abuso de álcool	2,45	1.14-5.28
Cardiopatias	1,71	1.06-2.75
Uso crônico aspirina	3,10	1.92-5.03
Exposição ocupacional a pesticidas e herbicidas	2,60	1.30-5.23
Exposição a plástico ou borracha liquida	2,59	1.02-6.60

Fonte: Lindsay J, Hébert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging Risk Factors for Vascular Dementia Canada. 28:526–530, Mar 1997.

Posteriormente foi realizado um novo estudo para análise dos fatores de risco da Demência Vascular no ano de 2000. Com este objetivo realizou-se a comparação de 105 casos incidentes de DVa de acordo com os critérios do NINCDS-AIREN com 802 indivíduos de controle. Os fatores de risco significativos foram: **Sexo masculino** (OR= 1,02), **Residência em área rural** (OR=2,03 IC95% 1,14-3,49), **Diabetes Mellitus** (OR=2,15 IC95% 1,15-3,86), **Depressão** (OR=2,41 IC95% 1,22-4,52), **Apolipoproteína E ε4** (OR=2,34 IC95% 1,29-4,15), **Hipertensão para mulheres** (OR=2.05 IC95% 1,20-3,53), **Problemas cardíacos para homens** (OR=2.52 IC95% 1,27-4,95), **Uso de aspirina** (OR=2.33 IC95% 1,47-3,70) e **exposição ocupacional a pesticidas ou fertilizantes** (OR=2.05 IC95% 1,03-3,85). Os **fatores de proteção** foram: **comer mariscos** (OR=0,46 IC95% 0,22-0,88) e **exercícios regulares para as mulheres** (OR= 0,46 IC95% 0,25-0,82). Não houve relação com sexo, terapia de reposição de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

estrogênio, educação ou álcool. Neste estudo não foi possível comprovar a associação com **tabagismo** (OR 0,83 IC95% 0,51-1,33).[3] Destrincha-se na ***Quadro 2*** esses fatores de risco e protetores para demência vascular avaliados neste estudo.[3]

Quadro 2. Fatores de Risco Demência Vascular estudo 2000

Fatores de Risco		
	OddsRatio	**Intervalo de Confiança 95%**
Sexo Masculino	1,02	0,66 – 1,56
Residência em área rural	2,03	1,14 – 3,49
Residentes em Instituições	2,33	1,16 – 4,41
Diabetes Mellitus	2,15	1,15 – 3,86
Depressão	2,41	1,22 – 4,52
Apolipoproteína E ε4	2,34	1,29 – 4,15
Hipertensão nas mulheres	2,05	1,20 – 3,53
Hipertensão nos homens	0,86	0,38 – 1,78
Cardiopatias nas mulheres	0,71	0,37 – 1,32
Cardiopatia nos homens	2,52	1,27 – 4,95
Uso de Aspirina	2,33	1,47 – 3,70
Terapia de reposição de estrogênio	0,25	0,00 – 1,91
Exposição ocupacional a pesticidas e fertilizantes	2,05	1,03 – 3,85
Exposição Ocupacional a plásticos ou borrachas	1,75	0,57 – 4,45
Tabagismo	0,83	0,51-1,33

Consumo de cerveja pelo menos uma vez na semana	0,66	0,31 – 1,26
Consumo de vinho pelo menos uma vez na semana	0,72	0,34– 1,39
Fatores de proteção		
	OddsRatio	**Intervalo de Confiança 95%**
Comer mariscos	0,46	0,22-0,88
Exercícios Regulares por homens	1,24	0,57 – 2,94
Exercícios Regulares por mulheres	0,46	0,25 – 0,82

Fonte: Hébert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G. Incidence and Risk Factors in the Canadian Study of Health and Aging, Canada;31:1487–1493, 2000.

Em 2001 foi realizado um estudo por meio da análise retrospectiva de prontuários dos pacientes matriculados no Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Neste obtiveram resultados a frequência dos casos de DVa ambulatorial foi de 8,0%. Os dados demográficos da amostra são: **64,0% homens**; **92,0% brancos** e 8,0% pardos; idade de 50 a 89 anos (68,7 ± 14,6 anos) e escolaridade média de 5,2 ± 4,4 anos. A instalação súbita do quadro clínico foi observada em 48,0% dos pacientes, instalação insidiosa do quadro ocorreu em 52,0% dos casos e a evolução em degraus e o curso flutuante ocorreram em 4,0% e 16,0% dos casos, respectivamente. Ao exame físico foi identificado sinal neurológico focal em 80%, porém apenas 48% tinha queixa de déficit focal. **História de AVE Isquêmico ou Hemorrágico** foi identificado em **64% dos pacientes**. A associação da demência vascular com outras comorbidades se deram na frequência de: **Hipertensão Arterial** (92,0%), **Hipercolesterolemia** (64,0%), **Insuficiência Coronariana** (40,0%), **Tabagismo** (40,0%), **Hipertrigliceridemia** (36,0%), **Diabetes Mellitus** (32,0%), **História familiar** (32,0%), **Valvopatia** (28%), **Etilismo** (16,0%) e Arritmia cardíaca (8,0%).[7] Este estudo mostrou uma forte relação dos Fatores de Risco pra DCV com FR para DVa.[7]

Outro estudo realizado em 2009 teve como objetivo avaliar as implicações de afecções vasculares na demência em geral. Nele concluíram que o **risco de demência**

na população hipertensa não tratada foi estimado em aproximadamente **40%.** Já o risco estimado em relação à população do aleloε4 do genótipo *APOE*, um potente fator de risco genético para demência, foi de 20%. Além disso, a importância do fator de risco Hipertensão Arterial está relacionada a sua alta prevalência da população mundial quando comparado a prevalência dos portadores do alelo ε4.[5,7] Este mesmo estudo mais recente enfatiza a importância de conduzir a demência como uma afecção única, desconstruindo a dicotomia e as classificações demenciais.[5] Isso porque a demência tem um quadro clínico de vasto espectro e os recentes estudos demonstram que é frequente os médicos identificarem fatores vasculares associados a Doença de Alzheimer e fatores neurodegenerativos associados à Demência vascular.[5]

Diabetes mellitus (DM) e Demências constituem dois problemas de saúde crescentes na população mundial e, em particular, nos países em desenvolvimento. Isso ocorre não só pelo aumento da longevidade mundial; mas também pela prevalência de fatores etiopatológicos envolvidos nestas patologias.[18] A DM e a Demência vêm sendo associadas a anos, devido a fatores de risco relacionados – como obesidade, hipertensão – e agora como fator causal, a DM atuando na etiopatogenia do quadro demencial.[18] Em meio a este cenário, em 2011 foi realizado um estudo prospectivo com 5398 indivíduos triados, dentre os quais 749 (13,8%) possuíam DM. O **risco de desenvolver demência** no grupo com DM foi o **dobro** da população (RR=2,08 IC 95%, 1,59-2,73). Este risco aumentou ainda mais na população com **80 anos ou mais de idade** (RR=2,44 IC 95%, 1,46-4,08) e em **homens** (RR=2,25 IC 95%, 1,46-3,49).[18] Estar **em tratamento com insulina** aumentou o risco de demência (RR=2,83, IC 95%, 1,58-5,06), o que evidência maior risco em pacientes com graus mais avançados de DM do tipo 2. Quando associado o Diabetes Mellitus a outras comorbidades elevou ainda mais o risco. **Diabetes mais Obesidade** (RR= 2,00 IC95% 1,00 - 3,98), **Diabetes mais hipertensão** (RR= 2,75 IC95% 1,86 - 4,07) e **Diabetes mais obesidade mais hipertensão** (RR=2,80 IC95% 1,09 - 7,21). Quando associado à **Depressão** (RR=3,78 IC 95% 2,37-6,04). Neste estudo também houve relação com o nível de escolaridade inferior a 7 anos de estudo.[18]

Recentemente, em 2017, realizou-se uma pesquisa para entender a relação da demência com a obesidade. Neste estudo do tipo Coorte **o IMC (Índice de Massa Corporal) ≥30 kg / m2 foi associado a maior risco de demência aos 50 anos** (HR = 1,93; 1,35-2,75; P <0,0001), mas não aos 60 anos (HR = 1,31; 0,89-1,92; P = 0,17) ou

70 anos (HR = 0,87; 0,56-1,34; P = 0,53). O IMC ≥30 kg/m^2 nas três idades foi associado a maior risco de mortalidade.[19] Esses dados são realmente preocupantes devido ao fato de que a obesidade é crescente não só na população mundial, mas nos indivíduos jovens.[6,19] Assim foi possível concluir que a obesidade na meia-idade é um fator de risco para demência.[19]

CONCLUSÃO

Após a revisão de estudos científicos foi possível compreender a epidemiologia e os fatores de risco associados a demência vascular e a importância de cada um desses no desenvolvimento da patologia. Observou-se a importância do Acidente Vascular Encefálico (AVE) nas suas mais distintas formas na etiologia da demência vascular. Assim a prevenção e abordagem adequada da isquemia cerebral por AVE são fundamentais para evitar e, logo, diminuir a prevalência da Demência Vascular. Os fatores de risco podem ser divididos em modificáveis, aqueles que podemos alterar e ou evitar; e não modificáveis, os quais são intrínsecos do indivíduo e, tanto os profissionais de saúde quanto o paciente, não podem interferir. Dentre os fatores de risco não modificáveis aqueles que tiveram comprovação científica neste estudo foram sexo masculino, ApoliproteínaE ε4 (APOE), raça branca e idade. Porém os fatores de risco de maior importância para o presente trabalho são os modificáveis, devido a possibilidade de intervenção destes pelo profissional da saúde, possibilitando a prevenção da demência vascular com o cuidado em saúde. Estes foram: Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus, Depressão, Obesidade, IMC>30 na meia idade, Problemas Cardíacos, Arritmias, Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Tabagismo, Abuso no consumo de Álcool e Exposição ocupacional a pesticidas ou fertilizantes. Os fatores de proteção identificados foram comer marisco e prática de exercício físico regular.

Faz-se importante ressaltar que os fatores de risco Hipertensão, Diabetes Mellitus e Obesidade quando associados aumentam ainda mais a chance de desenvolvimento da Demência Vascular. Além disso, a depressão se mostrou um expressivo fator de risco dentre os outros no desenvolvimento desta patologia. No entanto, fica claro que o tema carece de estudos científicos com uma amostra mais ampla e maiores níveis de evidência, como ensaio clínico, revisão sistemática e metanálise, para esclarecer controvérsias mostradas neste trabalho e, assim, ajudar a definir com maior acurácia as ações preventivas eficazes para demência vascular.

REFERÊNCIAS

1. Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM, Okamoto IH, Cavalcanti JLS. Demência vascular. Critérios diagnósticos e exames complementares. Dement. Neuropsychol. 2011;5 supl.1:49-77.

2. Atalaia-Silva KC, Ribeiro PCC, Lourenço RA. Epidemiologia das demências. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2008;7(1):46-51.

3. Hébert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G. Incidence and Risk Factors in the Canadian Study of Health and Aging, Canada;31:1487–1493, 2000.

4. Lindsay J, Hébert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging Risk Factors for Vascular Dementia Canada. 28:526–530, Mar 1997.

5. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward. Neurology. 72(4):368–374; 2009.

6. Pimenta APF, Bicalho ACM, Romano-Silva MA, Moraes NE, Rezende AN. Doenças crônicas, cognição, declínio funcional e Índice de Charlson em idosos com demência. Rev. Assoc. Med. Bras. Aug; 59 (4): 326-334, 2013.

7. Smid J, Nitrini R, Bahia SV, Caramelli P. Caracterização clínica da demência vascular: avaliação retrospectiva de uma amostra de pacientes ambulatoriais. Arq. Neuro-Psiquiatr, vol.59, n.2B. 2001

8. Atalaia-Silva KC, Ribeiro PCC, Lourenço RA. Epidemiologia das demências. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2008;7(1):46-51.

9. Engelhardt E, Moreira DM, Alves G, et al. Demencia vascular: os grandes subtipos clínico-patologico sisquemicos. Ver BrasNeurol2006; 42:5-15.

10. Tatemichi TK, Desmond DW. Epidemiology of vascular dementia. In: Prohovnik I, Wade J, Knezevic S, Tatemichi T, Erkinjuntti T (Eds). Vascular dementia: current concepts. Chichester: Wiley; 41-71, 1996.

11. O'Brien J, Reisberg B, Erkinjuntti T. Vascular burden of the brain. Int Psychogeriatr; 15:7-10, 2003.

12. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. Lancet; 2:207-210, 1974.

13. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. Neurobiology of Aging; 24:213-219, 2003.

14. Engelhardt E, Laks J, Cavalcanti JLS, Moreira DM, Madalen C. Demencia vascular. Rev Bras Neurol; 40:5-25, 2004.

15. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci; 9:357-381, 1986

16.Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. J Psychosom Res; 53:647-654, 2002.

17. CHUI, Helena C. Subcortical ischemic vascular dementia. Neurologicclinics, v25, n3, p.717-740, 2007.

18. Mejía SA, Zúñiga CG. Diabetes mellitus como factor de riesgo de demencia en la población adulta mayor mexicana [Diabetes mellitus as a risk factor for dementia in the

Mexican elder population]. Rev Neurol ;53(7):397-405. 2011.

19. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, Brunner EJ, Elbaz A, Sabia S, Kivimaki M. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. Alzheimer's & dementia: the jornal of the Alzheimer's Association; 14(2), 178–186, 2018.

20. Simone CM, Ana Paula SC, Rúbia FG, Deborah CM, Valéria MAP. Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000–2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. Arq. Neuro-Psiquiatr; 78(12): 762-771.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

EFICÁCIA DO RIVAROXABANA COMO MONOTERAPIA NO TROMBOEMBOLISMO

THE EFECTIVENESS OF RIVAROXABAN AS MONOTHERAPY IN VENOUS THROMEMBOLISM

Thiago da R. Granito[1]; Mario C. A. Perez[2]

Descritores: rivaroxabana, tromboembolismo, profilaxia
Keywords: rivaroxaban, thromboembolism, prophylaxis

RESUMO

Introdução: O tromboembolismo venoso (TEV) é um grave problema de saúde. A rivaroxabana, um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa, de uso oral, possui ampla janela terapêutica e efeito anticoagulante previsível, o que permite o seu uso em doses fixas e torna desnecessário monitoramento periódico rotineiro da coagulação. Apesar de existirem alguns problemas relacionados ao seu uso, como a inexistência de um antídoto específico amplamente disponível e a necessidade de ajustes de dose de acordo com a função renal, a rivaroxabana oferece ainda a vantagem de simplificar o tratamento, melhorando, assim, a adesão e reduzindo a incidência de complicações. **Justificativa:** Diante da compreensão de que o TEV é um grave problema de saúde mundial, levando a que novas terapias venham sendo desenvolvidas, com suposta melhor eficácia e relação custo-benefício mais favorável, torna-se imprescindível uma análise crítica quanto ao seu real impacto no tratamento da condição. **Objetivos:** Descrever o mecanismo de ação da rivaroxabana, analisando sua eficácia comparada aos demais agentes anticoagulantes orais em uso no tratamento do TEV. **Métodos:** Foram consultados, para realização desta pesquisa, os bancos de dados SciELO e PubMed, utilizando os descritores *rivaroxaban, prophylaxis e thromboembolism,* checando os artigos publicados nos últimos 5 anos. **Resultados**: Parece claro que a rivaroxabana apresenta um perfil risco-benefício amplamente favorável em várias indicações clínicas, podendo oferecer vantagens em muitas de tais situações. **Conclusão:** A rivaroxabana vem ganhando espaço na prática clínica como monoterapia antitrombótica profilática, mas a aplicação dos fármacos de sua classe terapêutica ainda é pouco abrangente, sendo necessária a realização de mais ensaios clínicos.

[1] Interno de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos;

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

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolism (VTE) is a major health problem. Rivaroxaban is a highly selective direct oral inhibitor of factor Xa. It has a wide therapeutic window and a predictable anticoagulante effect. Hence, there is no need for routine periodic monitoring of anticoagulation, allowing fixed doses to be used. However, there isn´t yet any specific antidote for wide spread use at this time, and dose adjustments are of tem required according to derrangements in kidney function. An addition al advant age over standard therapy is the fact that rivaroxaban simplifies therapy. Thus, it improves compliance and reduces the incidence of complications. **Justification**: In view of the understanding that VTE is a serious global heal thproblem, leading to new therapies being developed, with supposed lybetterefficacyand more favorablecost-benefitratio, a critica lanalysis of its real impact on treatment is essential. **Objectives:** The authors describe the mechanism of action of rivaroxaban, analysing its effectiveness compared to other oral anticoagulants used in thetreatment of VTE. **Methods:** the SciELO and PubMed databases were search ed using the descriptors rivaroxaban, prophylaxis, and thromboembolism. Only papers published in the last 5 years were selected. **Results:** It seems clear that rivaroxaban has a widely favorable risk-benefit profile in several clinical indications, and may offer advantages in many of these situations. **Conclusion**: Rivaroxaban has been gaining ground in clinical practice as prophylactic antithrombotic monotherapy, but the application of drugs in its therapeutic class is still not comprehensive, requiring further clinical trials

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é um grave problema de saúde porque, além de atingir de forma mais incidente uma população que frequentemente já possui comorbidades, apresenta prognóstico pouco favorável.[1] Entretanto, a ocorrência de TEV pode ser prevenida quando realizada uma avaliação criteriosa e identificada a presença de fatores de risco para o seu desenvolvimento, implementado-se, então, medidas profiláticas de forma precoce.[2]

Nas duas últimas décadas, a terapia antitrombótica vem sendo inovada com o lançamento de novos anticoagulantes orais, que vem sendo empregados como monoterapia no contexto da realização de procedimentos ou ocorrência de eventos mórbidos que levam o paciente a uma exposição acentuada a fatores desencadeantes de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar.[1] Tais fármacos

apresentam-se como uma alternativa terapêutica de fácil implementação, ganhando protagonismo em relação às terapias antitrombóticas anteriores, como a administração de heparina, antagonistas da vitamina K(varfarina) e antiagregantes plaquetários.[1]

A rivaroxabana é um inibidor do fator Xa que tem sido utilizado na prevenção de TEV após a realização de procedimentos de grande porte, como cirurgias ortopédicas, sendo observada uma relação custo-benefício favorável quando administrada em tal contexto, visto que reduz o tempo de internação hospitalar e conduz a uma redução na ocorrência tanto de trombose venosa profunda como TEV, levando a taxas de incidência próximas a zero. [3] Esse agente possui ampla janela terapêutica e efeito anticoagulante previsível; consequentemente, não é necessário monitoramento periódico de rotina do grau de anticoagulação, sendo possível a manutenção de doses fixas do agente. No entanto, existem também alguns obstáculos associados ao seu uso rotineiro, como a inexistência atual de um antídoto específico amplamente disponível e a necessidade de ajustes de dose no contexto de deterioração da função renal. Por outro lado, outra vantagem adicional da rivaroxabana em relação à terapia padrão constitui-se na opção de simplificação do tratamento anticoagulante, reduzindo, assim, a incidência de complicações e melhorando as taxas deadesão[4].

Componente de uma nova classe de fármacos, os chamados “novos anticoagulantes orais”, a rivaroxabana vem ganhando, nos últimos anos, espaço na prática clínica como terapia antitrombótica profilática. Contudo, a implementação de uma forma mais abrangente do uso desse fármaco continua limitada, sendo necessária a realização demais ensaios clínicos que permitam uma melhor compreensão de seus efeitos nas mais diversas situações clínicas, incluindo a existência de comorbidades que possam tornar o seu uso mais complexo.[4]

OBJETIVOS

Objetivo primário: Analisar a eficácia da rivaroxabana na prevenção do trombembolismo pulmonar.

Objetivo secundário: Compreender o mecanismo de ação da rivaroxabana relacionado ao seu uso na prática médica.

MÉTODOS

Para a realização deste trabalho científico, foi realizada busca nas bases de dados SciELO e PubMed, sendo procedida uma revisão dos artigos publicados na

literatura médica acerca do uso da rivaroxabana na prevenção de eventos tromboembólicos. Os descritores utilizados foram *rivaroxaban*, *thromboembolism* e *prophylaxis*, sendo avaliadas apenas publicações lançadas no período de 2015 a 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão foram: trabalhos inconclusivos; pesquisas onde o rivaroxaban não era protagonista; e publicações que avaliavam a rivaroxabana em situações não profiláticas. Na base SciELO foram encontradas 3 publicações, sendo duas incluídas; a outra publicação foi excluída por apresentar resultados inconclusivos. No PubMed, foram encontradas 706 publicações, sendo 22 selecionadas; os critérios de exclusão supracitados foram responsáveis pela seleção dos artigos.

RESULTADOS

A análise dos artigos selecionados nesta revisão da literatura nos permite estabelecer algumas evidências que já podem ser tidas como certas com algum grau de segurança. A rivaroxabana é um fármaco seguro, apresentando farmacocinética e farmacodinâmica bem definidas, com uma maior segurança quanto ao risco de indução de sangramentos.[3]

A incorporação desse fármaco no arsenal terapêutico para anticoagulação de pacientes afetados por condições tromboembólicas é resultado direto do desenvolvimento de novos anticoagulantes, como os inibidores do fator Xa e os inibidores diretos da trombina, agentes que têm se mostrado promissores no tratamento de tais afecções. [4,5]Em estudos comparativos com outras drogas antitrombóticas, parece seguro afirmar que a rivaroxabana e os análogos da heparina podem reduzir a incidência de trombose.[6] No entanto, a despeito do efeito anticoagulante dos chamados novos anticoagulantes orais (NOACs) ser previsível, quando indicado o controle de sua eficácia, este não é facilmente mensurável na prática clínica de rotina, de forma que uma série de incertezas permanece em torno do uso desses agentes.[7]

As doses profiláticas de NOACs têm alguns benefícios, como o fato de não ser requerido monitoramento laboratorial de rotina ou reajuste de dose de tais fármacos, menos interações com outras drogas ou alimentos (em comparação com o padrão-ouro da anticoagulação oral até hoje, o antagonista de vitamina K varfarina), menor risco de muitas formas de sangramento e uma redução significativamente maior na recorrência de TEV quando comparado com a aspirina[8]. A rivaroxabana, na dose de 20 mg/dia, apresenta evidências para ser considerada superior às heparinas de baixo peso

molecular (HBPMs) na terapia e profilaxia de TEV.[9]Considerando especificamente os desfechos morte e TEV sintomático, em um estudo a rivaroxabana apresentou melhores resultados, com menores taxas de eventos adversos que a enoxaparina, embora quanto ao risco de sangramentos, seus autores sugerem a necessidade de novos estudos que avaliem sua real segurança.[1] Todavia, no dizer de Krivoshchekov et al, os estudos mostram um perfil de benefício favorável da rivaroxabana em pacientes com TEV, permitindo que este fármaco possa ser considerado como terapia inicial nesse contexto.[10]

A rivaroxabana tem se mostrado uma alternativa eficaz e segura à anticoagulação padrão para o tratamento de TEV em uma ampla gama de pacientes adultos.[11] Quanto a algumas indicações específicas de anticoagulação plena, um grande corpo de evidências sugere que os agentes anticoagulantes orais não dependentes da vitamina K (NOACs) reduzem significativamente o risco de acidente vascular encefálico, hemorragia intracraniana e mortalidade.[12] Essa conclusão, contudo, não foi seguida em outros estudos de segurança.

No estudo de Lindquist*et al,*em que um total de 1.244 pacientes foram incluídos para avaliação do risco relativo de sangramento em vigência do uso de aspirina (n = 366), enoxaparina (n = 438)e rivaroxabana (n = 440), aqueles que receberam aspirina ou enoxaparina foram menos propensos a sofrer qualquer tipo de sangramento em comparação com os pacientes que receberam rivaroxabana ($p < 0,05$), sendo também observada uma menor taxa de sangramentos importantes nesses grupos, embora tais diferenças não tenham revelado significado estatístico.[13]De forma análoga, em estudo que comparou o uso de rivaroxabana com dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvular, o tratamento com rivaroxabana 20 mg, uma vez ao dia, foi associado a aumentos estatisticamente significativos na incidência de hemorragias intracranianas e de hemorragia extracraniana major, incluindo hemorragia gastrointestinal grave.[14]

Especificamente no contexto da profilaxia de TEV em pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos de alto risco, tanto a aspirina como a rivaroxabana podem ser consideradas úteis – consideradas todas as medicações disponíveis – para a prevenção de TEV após artroplastia de joelho.[2] Num estudo recente, Huang et al concluem que após artroplastia de joelho a rivaroxabana é mais eficaz do que a enoxaparina, não aumentando a incidência de sangramento importante ou a mortalidade por todas as causas.[15]

Em termos de segurança do uso da rivaroxabana, sabe-se que, em geral, há aumento da incidência de sangramentos e taxas de mortalidade mais altas em pacientes com peso < 50 kg em comparação com pacientes com peso entre 50–100 kg, bem como o extremo oposto com pacientes acima de 150 kg.[16] Num estudo desenvolvido na Turquia reunindo pacientes com TEV em equilíbrio para anticoagulação estendida, uma dose de tratamento (20 mg) ou uma dose profilática (10 mg) de rivaroxabana, em comparação com o ácido acetilsalicílico, reduziu significativamente o risco de recorrência de TEV sem um aumento significativo no risco de sangramentos.[17]

A presença de disfunção orgânica também impõe possíveis limitações ao uso da rivaroxabana. Em pacientes hepatopata sem estágio avançado (estágios B ou C de Child-Pugh), com doença renal crônica avançada, gestantes ou mulheres que estejam amamentando, além de qualquer individuo que possua algum fator predisponente para sangramentos importantes, está contraindicado o uso da rivaroxabana.[18] Entretanto, em um estudo publicado por Koulouri et al em 2016, pacientes com piora da função renal e sob tratamento com rivaroxabana, foram observadastaxas mais baixas de acidente vascular encefálico e embolia sistêmica, sem diferençaestatisticamente significativa na incidência de eventos hemorrágicos maiores ou não clinicamente relevantes, em comparação aos pacientes tratados com varfarina.[19]

Outro ponto que merece destaque diz respeito ao uso conjunto da rivaroxabana com AINES e antiagregantes plaquetários. Nos pacientes usuários destes fármacos, deve ser analisada com cautela a possibilidade de associar-se a rivaroxabana, avaliando o risco de sangramento do paciente, pois a associação dos fármacos assinalados favorece a ocorrência e agrava a intensidade de possíveis episódios de sangramento.[20,21]

Por fim, embora haja limitações claras para se chegar a esse tipo de conclusão, parece claro que a rivaroxabanaapresenta um perfil risco-benefício amplamente favorável em várias indicações clínicas, podendo oferecer vantagens em muitas de tais situações.[22,23] Em comparação com as HBPMs e ofondaparinux, que requerem via de administração subcutânea, e comos antagonistas da vitamina K (AVKs), que requerem monitoramento regular do índice internacional normalizado, a rivaroxabana é relativamente fácil de administrar e ter segurança de sua eficácia.[24]

DISCUSSÃO

A formação de trombos está associada à presença da clássica tríade de Virchow:

estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade. A maioria dos trombos desenvolve-se nas veias profundas da panturrilha, daí estendendo-se para as coxas.[1] Atualmente, os novos anticoagulantes orais, como a rivaroxabana, apresentam-se como uma opção terapêutica eficaz para a prevenção de eventos tromboembólicos nos pacientes que se apresentam sob risco aumentado de sua ocorrência.[2]

Como já assinalado, a rivaroxabana é um inibidor seletivo do fator Xa de administração oral que apresenta farmacocinética e farmacodinâmica bem definidas. A biodisponibilidade é de 80% a 100% após uma dose oral de 10 mg, sendo de 66% após uma dose de 20 mg.[3] Os níveis plasmáticos máximos são atingidos aproximadamente 2 a 4 horas após a administração. O fármaco é bem absorvido por via oral, inibindo a formação da trombina por 24 horas. Sua excreção é principalmente renal, tendo tempo médio de eliminação de 5 a 9 horas em jovens e 11 a 13 horas, em idosos. A farmacocinética da rivaroxabana é minimamente influenciada pelo sexo e idade do paciente.[4]

A rivaroxabana é aprovada nos Estados Unidos para uso em um total de sete indicações, em cinco áreas clínicas de uso: (1) Prevenção de TEV em pacientes adultos submetidos a cirurgias eletivas de substituição do quadril; (2) Prevenção de TEV em pacientes adultos submetidos a cirurgias eletivas de substituição do joelho; (3) Prevenção de acidente vascular encefálico e embolia sistêmica em pacientes adultos portadores de fibrilação atrial não valvar (NVAF); (4) Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) em adultos; (5) Tratamento de embolia pulmonar (EP) em adultos; (6) Prevenção de TVP e EP recorrente em adultos; e (7) Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos com síndrome coronariana aguda (SCA) associada à elevação de biomarcadores cardíacos, sendo nesse contexto coadministrada apenas com ácido acetilsalicílico (AAS) ou com a associação desse agente ao clopidogrel ou ticlopidina.[5]

Percebe-se uma relação custo-benefício favorável de seu uso profilático contra a ocorrência de TEV após a realização de procedimentos, visto que reduz o tempo de internação hospitalar e conduz a uma redução na ocorrência tanto de TVP como TEV para taxas de incidência próximas a zero.[3] Considerados especificamente os procedimentos traumáticos, a rivaroxabana aparece comparativamente mais eficaz que alguns anticoagulantes antigos, como a enoxoparina, não tendo o seu uso aumentado a ocorrência de sangramento grave ou mortalidade.[7] Dessa forma, na programação da

implantação de cuidados médicos de rotina previamente à realização de procedimentos que predispõem os pacientes à ocorrência de eventos tromboembólicos, a rivaroxabana pode ser uma alternativa de fármaco de administração oral apropriada para a profilaxia de TEV.[6,8,9,15]

Cerca de dois terços da dose oral da rivaroxabana são metabolizados pelo fígado antes de serem eliminados pelos rins e nas fezes (em proporções iguais). O terço restante é eliminado diretamente pelos rins, através de secreção tubular ativa. Por esse motivo, pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular< 30 ml/min) têm sido excluídos dos ensaios clínicos de fase III. Além disso, foi demonstrado que, à medida que a função renal diminui, a exposição à rivaroxabana aumenta. Por essa razão, antes de se iniciar o tratamento com rivaroxabana, é obrigatória a determinação da função renal, sendo avaliado o risco da ocorrência de sangramentos e os possíveis benefícios do tratamento com rivaroxabana em relação à terapia padrão.[7]

Em geral, considera-se que o tratamento anticoagulante por curto prazo para TVP aguda ou EP reduz efetivamente o risco de recorrência da doença durante os primeiros 6 a 12 meses da terapia.[22] No entanto, a manutenção continuada da anticoagulação por tempo prolongado geralmente não é instituída devido à percepção entre os médicos de que o risco da ocorrência de sangramentos significativos (maiores) supera o risco do surgimento de novos episódios trombóticos venosos. Todavia, no caso do uso da rivaroxabana, tem sido observado um benefício clinicamente importante, com uma relação risco-benefício favorável da continuação da anticoagulação por tempo prolongado.[7,22]

Em termos de contraindicações, o uso da rivaroxabana é contraindicado em pacientes com reconhecida hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer um de seus excipientes, histórico de sangramento ativo clinicamente significativo, presença de lesões ou condições que aumentam o risco da ocorrência de sangramentos graves, uso concomitante com qualquer outro medicamento anticoagulante (exceto ao mudar a terapia para a rivaroxabana) e existência de doença hepática avançada, com coagulopatia associada e, portanto, risco de instalação de sangramentos clinicamente relevantes (por exemplo, diagnóstico de cirrose hepática classificada com Child-Pugh B ou C). O uso de rivaroxabana também é contraindicado em mulheres grávidas e amamentando.[18]

Além das contraindicações acima, geralmente considera-se que os

anticoagulantes orais diretos são contraindicados em pacientes no estágio 5 da doença renal crônica.[7] Alguns estudos propuseram que, em fases não tão avançadas de disfunção renal, ajustes empíricos da dose podem ser feitos de acordo com o grau de insuficiência renal, permitindo a sua utilização nesse contexto. Nesse sentido, no estágio 4 da doença renal crônica (taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min), tem sido proposta uma dose mais baixa de rivaroxabana (15 mg/dia). Há que se ressaltar, contudo, que os dados relativos a essa conduta ainda são limitados.[19] Em verdade, em pacientes com piora da função renal mantidos em tratamento com rivaroxabana, alguns estudos mostraram taxas mais baixas de ocorrência de acidente vascular encefálico e embolização sistêmica, a despeito da inexistência de diferenças significativas na ocorrência de eventos hemorrágicos clinicamente relevantes.[7,12,19]

Importante destacar ainda que extremos de peso corporal podem afetar a eficácia e/ou a segurança da rivaroxabana.[16] Em geral, aumento da incidência de sangramentos e maiores taxas de mortalidade são observadas em pacientes com peso <50 kg, em comparação àqueles com pesos entre 50 e 100 kg. Há que se ressalvar, todavia, que esse efeito também pode ser explicado pela presença de condições subjacentes associadas à perda de peso e risco de tais desfechos, como o câncer. No extremo oposto do espectro do peso corporal, pode ocorrer menor eficácia antitrombótica, talvez devido ao efeito dilucional provocado por um maior volume de distribuição do fármaco. [16]

Em comparação com o uso de AAS como antiagregante plaquetário, nos pacientes com TEV em planejamento de anticoagulação prolongada, uma dose terapêutica (20 mg) ou profilática (10 mg) de rivaroxabana parece reduzir significativamente o risco de recorrência de TEV, sem aumentar significativamente o risco de sangramentos.[10,17] Por outro lado, o uso concomitante com AAS ou outros anti-inflamatórios não-esteroides está associado a um risco aumentado da ocorrência de sangramentos clinicamente relevantes e graves.[20] Portanto, o uso concomitante de rivaroxabana com agentes antiplaquetários ou anti-inflamatórios não esteroides deve ser tratado com cautela, principalmente em pacientes com um risco de sangramento reconhecidamente aumentado.[20,21] Além disso, como a eficácia e segurança do uso de rivaroxabana em associação com agentes antiplaquetários foi investigada apenas em combinação com clopidogrel e ticlopidina, seu uso concomitante com prasugrel ou ticagrelor não é recomendado. [13]

A rivaroxabana, administrada na dose de 15 mg duas vezes ao dia, por 21 dias, seguida por uma dose de 20 mg uma vez ao dia, tem se mostrado uma alternativa eficaz e segura à anticoagulação padrão para o tratamento de TVP e EP em uma ampla gama de pacientes adultos.[11] Em verdade, essa percepção tem sido suportada por quantidades crescentes de dados do mundo real, com pacientes tratados com rivaroxabana na prática clínica de rotina em todo o mundo.[11]

Deve ser ressaltado, porém, que o tratamento com rivaroxabana na dose de 20 mg uma vez ao dia, realizado pela população idosa, tem sido associado a aumentos estatisticamente significativos na incidência de hipertensão intracraniana e na ocorrência de sangramentos extracranianos maiores, incluindo sangramentos gastrointestinais maiores, de forma que o uso deste fármaco em tal população deve ser realizado com cautela.[14]

Importante assinalar que, de uma forma bastante lógica e racional, a decisão de prescrever terapia anticoagulante deve sempre considerar o equilíbrio entre a redução do risco da ocorrência de eventos tromboembólicos e a não elevação do risco de sangramentos. Nesse sentido, embora existam limitações claras para a realização desse tipo de análise, a rivaroxabana parece demonstrar um perfil de risco *versus* benefício amplamente favorável em várias de suas possíveis indicações clínicas.[23] Nesses termos, a rivaroxabana é tão eficaz quanto, porém parece mais segura do que a terapia padrão no tratamento do TEV.[13] No entanto, como se trata de um agente terapêutico relativamente novo, muitas questões permanecem ainda incertas, de forma que mais pesquisas são necessárias para fornecer respostas específicas, baseadas em evidências,a muitas dúvidas que persistem na prática clínica.[24]

CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados, percebe-se que, como o TEV é um problema mundial de saúde com alta incidência, a implementação de uma terapia profilática precoce em pacientes sujeitos ao seu desenvolvimento revela-se muitas vezes efetiva. Entretanto, para que isto ocorra, deve ser realizada uma avaliação criteriosa, voltada à correta identificação dos pacientes que se podem se beneficiar de terapia antitrombótica.

A rivaroxabana, um antagonista direto do fator Xa, vem ganhando espaço na prática clínica como monoterapia antitrombótica profilática. Entretanto, a aplicação dos fármacos de sua classe terapêutica ainda é pouco abrangente, sendo necessária a

realização de mais ensaios clínicos, que permitam uma melhor compreensão de seus impactos sobre as mais diversas situações médicas, incluindo a coexistência de comorbidades nos pacientes candidatos à sua utilização.

REFERÊNCIAS

1. Rodarte RRP, Guimarães JAM, Franco JS, Fonseca L, Nascimento V, Aramburu JPG et al . Revisão sistemática da profilaxia para tromboembolismo venoso após artroplastia do joelho: enoxaparina versus rivaroxabana. Rev. Col. Bras. Cir. [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 30] ; 46(2): e2075. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912019000200301&lng=en. Epub May 09, 2019. https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192075.
2. Colleoni JL, Ribeiro FN, Mos PAC, Reis JP, Oliveira HR, Miura BK. Profilaxia do tromboembolismo venoso após artroplastia total de joelho: aspirina vs. rivaroxabana. Rev. bras. ortop. [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 June 22] ; 53(1): 22-27. Availablefrom: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-36162018000100022&lng=en. http://dx.doi.org/10.1016/j.rboe.2017.11.007.
3. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. Chest. 2017;151(1):127-138. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1462
4. Špinar J, Špinarová L. Rivaroxaban u rizikovýchpacientů [Rivaroxaban in high-riskpatients]. VnitrLek. 2017;63(6):424-430.
5. Camm AJ. The Rivaroxaban Pogram and the Management of Un met Needs in Thromboembolic Disease. ThrombHaemost. 2018;118(S 01):S2-S11. doi:10.1055/s-0038-1632387
6. Mao YC, Chen ST, Chen CH, Hsieh KP, Gan KH. Rivaroxaban in preventing venous thromboembolism after arthroplastic surgery in Taiwan. Kaohsiung J MedSci. 2015;31(10):534-539. doi:10.1016/j.kjms.2015.08.003
7. Verma A, Ha ACT, Rutka JT, Verma S. What Surgeons Should Know About Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: A Review. JAMA Surg. 2018;153(6):577-585. doi:10.1001/jamasurg.2018.0374
8. Peñaloza-Martínez E, Demelo-Rodríguez P, Proietti M, et al. Update on extended treatment for venous thromboembolism. Ann Med. 2018;50(8):666-674. doi:10.1080/07853890.2018.1538564
9. Wang X, Wang S, Morse MA, et al. Prospective randomized comparative study on rivaroxaban and LMWH for prophylaxis of post-apheresisthrombosis in adoptive T cell immunotherapy câncer patients. J ThrombThrombolysis. 2019;47(4):505-511. doi:10.1007/s11239-019-01844-7
10. Krivoshchekov EP, Migunov IA, Romanov VE. Monoterapiya Rivaroksaban omvenoznykh tromboembolic hes kikhos lozhnenii [Rivaroxaban as monotherapy in patients with venous thromboembolism]. Khirurgiia (Mosk). 2016;(10):61-65. doi:10.17116/hirurgia20161061-65

11. Barkoudah E, Piazza G, Hecht TEH, et al. Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis in Medical ly I ll Patients: An NATF Anticoagulation Action Initiative. Am J Med. 2020;133 Suppl 1:1-27. doi:10.1016/j.amjmed.2019.12.001
12. Di Lullo L, Ronco C, Cozzolino M, et al. Non vitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with atrial fibrillation. Thromb Res. 2017;155:38-47. doi:10.1016/j.thromres.2017.04.027
13. Lindquist DE, Stewart DW, Brewster A, et al. Comparison of Post operative Bleeding in Total Hip and Knee Arthroplasty Patients Receiving Rivaroxaban, Enoxaparin, or Aspirin for Thromboprophylaxis. ClinApplThrombHemost. 2018;24(8):1315-1321. doi:10.1177/1076029618772337
14. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elder ly Medic are Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Non valvular Atrial Fibrillation [publishedcorrectionappears in JAMA Intern Med. 2016 Nov 1;176(11):1729]. JAMA Intern Med. 2016;176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954
15. Huang HF, Li SS, Yang XT, Xie Q, Tian XB. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(48):e13465. doi:10.1097/MD.0000000000013465
16. De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight – a systematic literature review. Clin Res Cardiol. 2017;106(8):565-572. doi:10.1007/s00392-017-1102-5
17. Kaymaz C. EINSTEIN CHOICE: Venöz tromboemboli olgularınd auzatıl mışte daviderivaroks abantedavi veprofilaksidoz larınınaspirinilekarşılaştırılması [EINSTEIN CHOICE: Comparison of rivaroxaban treatment and prophylactic doses with aspirin in the extended treatment of patient swith venous thromboembolism]. TurkKardiyolDernArs. 2017;45(Suppl4):1-7. doi:10.5543/tkda.2017.02646
18. Sciascia S, Radin M, Schreiber K, Fenoglio R, Baldovino S, Roccatello D. Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulante agents. InternEmerg Med. 2017;12(8):1101-1108. doi:10.1007/s11739-017-1753-2
19. Koulouri A, Calanca L, Mazzolai L. Anticoagulation and Renal Insufficiency. TherUmsch. 2016;73(10):567-572. doi:10.1024/0040-5930/a000836
20. Bernardi E, Carbone G, Dentali F; Advisory Board of the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). How to manage patients on rivaroxaban in the emergency department: a state ment of theItalian society of emergency medicine advisory board. Eur J Emerg Med. 2016;23(5):320-329. doi:10.1097/MEJ.0000000000000322
21. Tomkowski WZ, Davidson BL. Thromboprophy laxis by rivaroxaban, aspirin, both, or placebo after hospitalization for medical ill ness. Thromb Res. 2019;180:62-63. doi:10.1016/j.thromres.2019.06.002
22. Wells PS, Prins MH, Levitan B, et al. Long-term Anticoagulation With Rivaroxaban for Preventing Recurrent VTE: A Benefit-Risk Analysis of EINSTEIN-Extension. Chest. 2016;150(5):1059-1068. doi:10.1016/j.chest.2016.05.023

23. Ageno W. Rivaroxaban: Na Evaluation of its Cardiovascular Benefit-Risk Profile Across Indications Based on Numbers Needed to Treat or Harm, and on Clinically Meaning ful End point Comparisons. Drugs R D. 2015;15(4):295-306. doi:10.1007/s40268-015-0105-9
24. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. CurrDrugMetab. 2017;18(7):636-642. doi:10.2174/1389200218666170518165443

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

AS CONSEQUÊNCIAS FÍSICAS E EMOCIONAIS DO TRATAMENTO DO CANCER DE MAMA

THE PHYSICAL AND EMOTIONAL CONSEQUENCES OF BREATS CANCER TREATMENT

Natalia F Gonçalves[1]; Cláudia L Ribeiro[2]

Descritores: Câncer de Mama, Terapêutica, Qualidade de Vida, Saúde Mental.
Keywords: Breast Neoplasms, Therapeutics, Quality of Life, Mental Health.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é um importante problema na saúde pública, sendo a neoplasia mais frequente que acomete as mulheres em todo mundo, quando diagnosticado e tratado de forma precoce aumenta a sobrevida. O diagnóstico do câncer tem um impacto psicológico, e as terapias do câncer de mama causam sequelas físicas que afetam a saúde mental da mulher. **Objetivo:** O objetivo principal desse trabalho é apresentar os impactos causados na saúde mental da mulher devidos aos efeitos físicos do tratamento. Além de abordar sua incidência, os fatores de risco, tratamento e suas consequências físicas e psicológicas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada, sendo consultados artigos científicos selecionados no banco de dados do PubMed, Lilacs e Scielo. **Resultado**: A neoplasia mamaria é a mais temida pelas mulheres, causando um conflito interno, devido ao medo e incerteza do futuro. O tratamento desse câncer tem objetivo aumentar a expectativa de vida, através da cura. No entanto, eles acabam comprometendo a qualidade de vida das mulheres. A quimioterapia, hormonioterapia e o tratamento cirúrgico são responsáveis por efeitos colaterais que alteraram a autoimagem, feminilidade, o bem-estar das mulheres, interferindo diretamente na saúde mental. Como consequência os pacientes podem desenvolver quadro de ansiedade e depressão. **Conclusão:** O apoio da família e parceiro, associado ao acompanhamento de uma equipe multidisciplinar com medico, psicólogo, enfermeiros e nutricionista auxiliam o enfrentamento da doença e podem minimizar as consequências e mudanças causadas tanto no físico quanto no psicológico dessas mulheres.

[1] Aluna do Curso de Medicina da UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. natigoncalves9@gmail.com

[2] Professora do Curso de Medicina UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. claudiaribeiro@unifeso.edu.br

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is an important public health problem, being the most frequent neoplasm that affects women worldwide, when diagnosed and treated early increases survival. The diagnosis of cancer has a psychological impact, and breast cancer therapies cause physical sequelae that affect a woman's mental health. **Objective**: The main objective of this work is to present the impacts caused on the woman's mental health due to the physical effects of the treatment. In addition to addressing its incidence, risk factors, treatment and its physical and psychological consequences. **Methods:** This is a bibliographic review based on specialized literature, with scientific articles selected from the database of PubMed, Lilacs and Scielo being consulted. **Result:** Breast cancer is the most feared by women, causing an internal conflict, due to fear and uncertainty of the future. The treatment of this cancer aims to increase life expectancy, through cure. However, they end up compromising women's quality of life. Chemotherapy, hormone therapy and surgical treatment are responsible for side effects that altered women's self-image, femininity, well-being, directly interfering with mental health. As a consequence, patients may develop anxiety and depression. **Conclusion:** The support of the family and partner, associated with the monitoring of a multidisciplinary team with a doctor, psychologist, nurses and nutritionist help to cope with the disease and can minimize the consequences and changes caused both in the physical and in the psychological of these women.

INTRODUÇÃO

As células do corpo humano estão programadas para dividir, constituir os tecidos e se agruparem para a formação dos órgãos. Essas podem apresentar defeitos como mutações, cursando com alterações genéticas, comprometendo a capacidade de controlar sua divisão, se multiplicando de forma desordenada, dando origem as células cancerosas. O processo de formação do câncer é chamado de oncogênese, sendo caracterizado por ocorrer de forma gradual e lenta, através da supressão dos genes de crescimento. Dessa forma, podem demorar anos para as células cancerosas se desenvolverem e assim originar o tumor. [1]

O câncer de mama é um importante problema na saúde pública, sendo que no Brasil ele é o segundo tipo de câncer mais frequente, acometendo principalmente as mulheres. Segundo a Sociedade Americana do Câncer, a cada oito mulheres uma desenvolvera o câncer de mama. [2] Segundo Globocan 2018, as últimas estatísticas

mundiais apresentam dados estimados de 2,1 milhões de casos novos de câncer e 627 mil óbitos pela doença. As taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, devido diagnóstico ocorrer tardiamente. [3]

A neoplasia da mama é uma doença crônica devendo ser compreendida de forma abrangente, visto que é uma das neoplasias mais temidas pelas mulheres, por conta dos efeitos físicos e psicológicos causados durante e após o tratamento. As terapias utilizadas no câncer de mama aumentaram a sobrevida dos pacientes, no entanto são responsáveis por modificar de forma negativa a qualidade de vida devido aos seus efeitos colaterais e impactos na saúde mental. [4]

A quimioterapia, por exemplo, é um dos métodos mais utilizados para tratar e prevenir o crescimento e disseminação do câncer, em contrapartida, os pacientes referem mudanças no humor, perda de cabelo, enfraquecimento, infertilidade, maior suscetibilidade a infecções e inflamação, dor, náuseas e vômitos.[5, 6] As consequências físicas do tratamento geram depressão, angústia e tristeza. A retirada da mama através do processo cirúrgico causa uma repercussão negativa, implicando na sua imagem corporal, causando isolamento devido a vergonha e receio do preconceito das outras pessoas.[7]

Durante o tratamento do câncer de mama é importante que os pacientes, principalmente as mulheres, recebam acompanhamento multidisciplinar com psicólogo, nutricionista, cuidados médicos específicos integrados e apoio familiar, uma vez que a quimioterapia, radioterapia e cirurgia, são responsáveis por diversas modificações que têm forte impacto na saúde mental, no bem-estar e na imagem corporal das mulheres.[6] O diagnóstico e todo processo de tratamento geram medo e incerteza, desafiando, dessa maneira, a saúde da mulher. [8]

OBJETIVOS

Objetivo Primário: Buscar nas bases de dados eletrônicos os impactos causados na saúde mental das mulheres devido aos efeitos físicos causados pelo tratamento do câncer de mama.

Objetivo Secundário: Abordar sobre o câncer de mama, sua incidência, os fatores de risco, tratamento e as consequências físicas e psicológicas.

MÉTODOS

O estudo é uma revisão de literatura, realizado através da busca de artigos em

plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Foi utilizado uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeSC) com intuito de definir as palavras chaves do artigo, chegando aos descritores: Câncer de Mama, Terapêutica, Qualidade de Vida e Saúde Mental. Para esse fim, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, SCIELO e LILACS.

Na primeira busca foram utilizados os seguintes filtros: ter a presença dos descritores, conter o assunto principal, disponibilidade da versão completa do artigo, pesquisa realizada em humanos e publicado nos últimos 5 anos. Foram encontrados artigos, de idioma inglês, espanhol e português, sendo selecionados 23 artigos pertinentes. Na segunda busca de artigos foram utilizados os mesmos descritores e os seguintes critérios: conter o assunto principal, disponibilidade completa do artigo e publicado nos últimos 10 anos, dos artigos encontrados foram selecionados 2.

DESENVOLVIMENTO

O câncer de mama ganhou relevância na medicina brasileira no início do século XX. Os tumores das mamas inicialmente eram considerados comuns em mulheres idosas, ainda não existia explicação plausível para esse fenômeno e acreditavam que a única forma de cura, era através da retirada cirúrgica da mama, conhecida atualmente como mastectomia radical. No entanto, com os avanços na medicina o cenário modificou. [9]

No Brasil, o câncer de mama representa a principal causa de mortalidade entre as mulheres. Embora a incidência de câncer de mama aumente com a idade, é a neoplasia maligna mais comumente diagnosticada em mulheres em idade fértil, com 10,5% dos novos casos diagnosticados a cada ano em pacientes com menos de 45 anos.[10] No entanto, o diagnóstico é raro antes dos 25 anos e começa a aumentar depois desse tempo. [11]

Os fatores de risco associado aos tumores de mama podem ser explicados por causas conhecidas, como idade, gênero feminino e cor da pele branca. Além disso, menopausa tardia, menarca precoce, nuliparidade, idade avançada da primeira gestação, doenças proliferativas da mama e obesidade. Em relação a terapia hormonal (TH) e o risco de desenvolvimento do câncer de mama, ainda existe muitas divergências. A TH não idêntica está associada a maiores riscos de desenvolvimento e recorrência do câncer de mama e não deve ser prescrito para mulheres com passados da doença ou que apresentam alto risco. Já a TH bi idênticos permanecem incerta, sendo necessário

novos estudos. [2]

Devido os avanços científicos, o câncer de mama foi classificado devido sua expressão gênica em quatro subtipos moleculares: luminal A, luminal B, superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e basal. A evolução do câncer de mama e o tratamento instituído depende do subtipo molecular. Os indivíduos que expressão os receptores hormonais (HR) apresentam um comportamento menos agressivo e beneficiam do tratamento hormonal com ou sem quimioterapia. Aqueles que superexpressam HER2 têm um comportamento mais agressivo associada a maior risco de recorrência e redução da sobrevida. [12]

Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer em 2020, a incidência do câncer de mama foi 66.280, configurando 29,7% dos casos na população feminina. Registrou no ano de 2019 18.068 casos de óbitos em mulheres por câncer de mama, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil.[13] De acordo o Concord-3, no Brasil, as estimativas de sobrevida nos últimos cinco anos foram de 76,9% entre 2005 a 2009 e de 75,2% no período de 2010 a 2014. Essa diminuição na expectativa de vida dos pacientes está associada a dificuldade de acesso aos métodos diagnósticos e ao tratamento adequado.[14] O Ministério da Saúde recomenda a realização da mamografia para rastreamento do câncer de mama, é preconizada para mulheres com idade de 50 a 69 anos, realizado a cada dois anos. [15]

Sabe-se que quanto mais cedo um tumor invasivo for detectado e o tratamento iniciado, maior a probabilidade de cura.[14]Visando ampliar e garantir o acesso ao tratamento para as mulheres com câncer, em 2012, foi sancionada a Lei nº 12.732 da Presidência da República, a qual estabelece um prazo de 60 dias para o início do tratamento de câncer após diagnóstico. De acordo com estudos observou-se que a média entre o período do diagnóstico e início tratamento demorava 112 dias, o que justifica os dados acima.[16]

O diagnóstico e tratamento dessa patologia podem gerar um grande sofrimento para as mulheres e seus familiares. Ao descobrir o câncer de mama, a mulher vivencia fases de luto, crises emocionais, instabilidades, medos, frustações, conflitos internos que oscilam desde a negação da doença até a esperança da cura.[4,8]

Nas pacientes com câncer de mama é muito comum o receio à mutilação, os julgamentos sociais, o medo da morte, sentimentos depressivos e de desvalorização social. O tratamento pode ocasionar alterações na sua autoimagem, mudanças a nível

físico, psíquico, emocional e social. A doença muitas vezes causa uma perda de papéis relacionadas ao trabalho, à família e à sexualidade.[7,17]

O tratamento do câncer de mama pode ser realizado através de procedimentos locais e/ou sistêmicos. A quimioterapia e hormonioterapia são técnicas sistêmicas que possuem o objetivo de controlar ou destruir o câncer. A cirurgia e a radioterapia podem ser entendidas como formas de tratamento local e removem ou provocam a destruição do tumor em uma determinada área do corpo.[17] Eles proporcionam alívio temporário dos sintomas, prolongam a vida e podem levar a cura da doença. Porém os tratamentos possuem efeitos colaterais que interferem na qualidade de vida do paciente, tendo forte impacto no bem-estar psicossocial.[1]

Os principais efeitos colaterais do tratamento químico estão associados a queda de cabelo, insônia, fadiga, infertilidade, menor funcionalidade física e prazer sexual. Além desses sintomas, os pacientes referem náuseas, diarreia e perda de peso.[1]Já o tratamento cirúrgico é realizado através da mastectomia responsável pelos efeitos adversos como sensibilidade, inflamação temporária, esclerose e aparência alterada da mama. No entanto, a cirurgia é ainda o principal recurso terapêutico para desempenhar o controle da doença e, dessa maneira, evitar a sua disseminação. [18]

Durante a fase ativa do tratamento quimioterápico os efeitos colaterais têm como principal consequência o sofrimento psicológico, prejudicando diretamente a saúde mental. Aproximadamente 37,5% das mulheres em tratamento quimioterápico desenvolvem depressão moderada e 15,6% ansiedade moderada ou grave.[6]

A alopecia induzida por quimioterápicos é um dos efeitos colaterais mais difíceis, afetando a imagem, sexualidade e autoestima. Em um estudo transversal na qual foi realizado com 100 mulheres que estavam em tratamento quimioterápico para o câncer de mama, foi possível observar que as mudanças físicas como queda de cabelo podem criar uma discrepância do eu ideal, causando sentimento de angústia ou transtornos de adaptação.[18] Aproximadamente 8% dos pacientes recusam realizar quimioterapia devido a possibilidade da queda do cabelo, visto que esse sintoma afeta sua feminilidade. [19]

As mulheres mais jovens apresentam um subtipo de tumor mais agressivo, necessitando de quimioterapia gonadotóxica e subsequentemente terapia endócrina, podendo prejudicar significativamente a fertilidade. No momento atual as mulheres estão adiando a maternidade devido a modernização sociocultural e, por isso, muitas ao serem diagnosticadas com câncer de mama ainda não tiveram filhos, e a possibilidade de não

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

ser mãe implica diretamente no psicológico. [10]

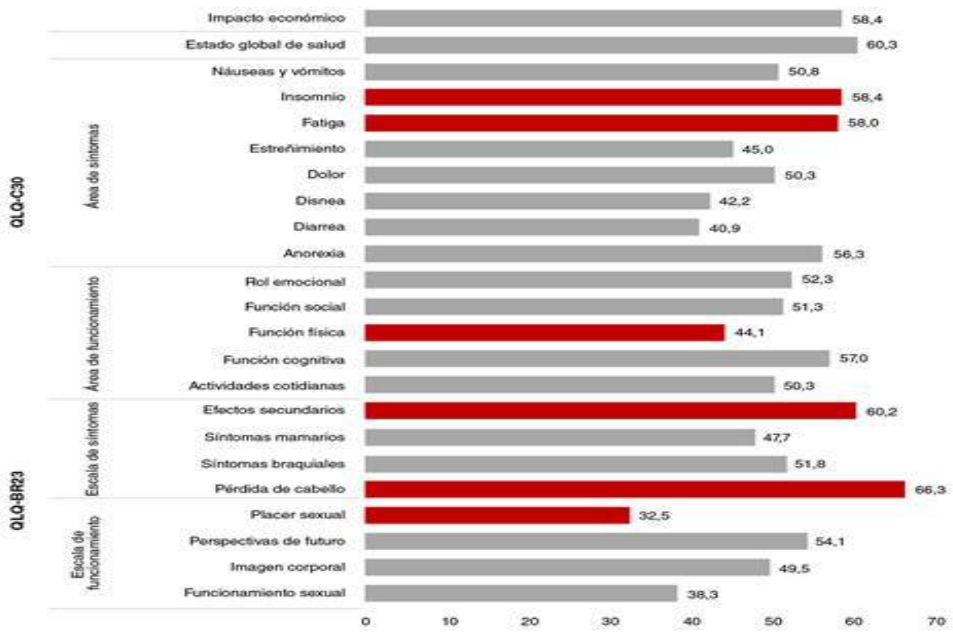
As consequências da infertilidade após o tratamento do câncer foram descritas como “devastadoras”, resultando em angústia, medo e um estado de sentimento de “coração partido”, associado a depressão, ansiedade, luto, diminuição da qualidade de vida e baixa autoestima, uma vez que para a maioria das mulheres a maternidade biológica é um significado central na feminilidade. A infertilidade causa um sentimento de culpa, falha em cumprir com o papel de “boa esposa “e “mãe”. [10]

A perda de peso está associada a fisiopatologia da doença e aos efeitos citotóxicos gastrointestinais dos quimioterápicos. Esses medicamentos, estimulam o sistema nervoso levando a episódios de náuseas, vômitos e até mesmo diarreia, causando assim, comprometimento do estado nutricional do paciente e um pior prognóstico. O emagrecimento também interfere na saúde dessas mulheres, na qual apresentam uma distorção da sua imagem, contribuindo para um isolamento social. [20]

A diminuição do prazer sexual também tem sido motivo para alterar a qualidade de vida das mulheres em tratamento do câncer de mama. As medicações alteram a síntese de neurotransmissores causando problema na resposta sexual por afetar as emoções, o desejo sexual e os componentes do sistema nervoso centrais e periféricos, vascular pélvico e do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. [21,22]

No estudo observacional e transversal realizado em um hospital público e em duas instituições privadas em Cali em 2017, foi realizado um questionário QLQ-C30 e QLQ-BR23 (específico para câncer de mama) com objetivo de avaliar a qualidade de vida em 80 mulheres adultas em tratamento do câncer de mama. Escores maiores que 50 representam boa qualidade de vida e menores estão associados a percepção da qualidade de vida ruim. No questionário QLQ-BR23 em relação à escala de funcionamento, o prazer sexual foi o mais afetado, apresentando uma pontuação de 32,5 indicando um sintoma que interfere negativamente a qualidade de vida do paciente, como demonstra a figura abaixo. [21]

Figura I- **Distribución de los puntajes según el cuestionario y la dimensión en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama sometidas a quimioterapia en Cali, 2017.**



Fonte: Mejía-Rojas MA [21]

Além do estudo citado, outro foi realizado no Hospital de la Serena no período de maio a junho de 2018 com 41 mulheres em tratamento para o câncer de mama, foi efetivado o mesmo questionário para avaliar a qualidade de vida das mulheres que receberam tratamento com quimioterápicos. A qualidade de vida foi referida como boa em 73,2% das mulheres. O que mais afetou a qualidade de vida foi a diminuição do prazer sexual e as preocupações com o futuro e incertezas do tratamento.[22]

Em relação ao tratamento cirúrgico sabe-se que os processos cirúrgicos são os mais utilizados. Existe duas classificações: conservadoras e a mastectomia. A primeira retira apenas parte da glândula mamaria que se localiza o tumor, não causa consequências na sobrevida, no entanto existe uma chance de recidiva local. A mastectomia, é um procedimento que retira toda glândula mamaria, com objetivo de melhorar a expectativa de vida das mulheres. [17]

A cirurgia é responsável por causar alterações na imagem corporal da mulher, autoestima e identidade podendo refletir na expressão de sua sexualidade e desencadear sintomas de depressão e ansiedade. [11] O processo cirúrgico é caracterizado por um momento estressante, devido ao medo da cirurgia, perda da mama e principalmente da morte comprometendo seu estado emocional. A perda da mama origina um sentimento de rejeição e inferioridade, pois a mulher perde a capacidade de

amamentação, acarretando dificuldades para a mulher em relação a sua identidade. [15]

A mulher que passou pela mastectomia enfrenta a realidade de conviver sem a mama. O maior medo dessas mulheres é de não ser mais atraente sexualmente, já que a mama, simbolicamente, se associa a identidade feminina e a sua ausência representaria uma limitação estética e psíquica muito significativa. Esse procedimento simboliza a possibilidade de cura gera uma ansiedade. Atualmente, sempre que possível o tratamento cirúrgico de escolha é aquele que preserva a mama e diminuam significativamente o sofrimento psicológico e social da mulher. [17]

Todas as mulheres submetidas a uma mastectomia devem ter a opção de realizar o tratamento cirúrgico reconstrutivo. A questão mais significativa como dito é o efeito psicossocial da distorção física e estética, que pode incluir nervosismo, tristeza e impactos negativos na figura corporal e na atividade sexual. Pesquisas recomendam que a reconstrução mamária restaure a representação corporal, feminilidade, sexualidade e influenciando de forma otimista os sentimentos de conforto e qualidade de vida do paciente.[19]

É importante salientar que existem aspectos que influenciam a reação emocional das mulheres que foram diagnosticadas e estão sendo tratadas. Devem ser considerados o contexto social, econômico, história de vida ao analisar os de preditos de sofrimento. Pacientes jovens, etnia não branca, solteira e menor nível socioeconômico (menor escolaridade ou renda) apresentam mais chance de sofrimento psicológico. Além disso, mulheres com problemas de saúde mental também apresentam risco elevado.[23]

Além disso, como já foi citado anteriormente o diagnóstico do câncer e alterações físicas causadas pelo tratamento são responsáveis por desencadear transtornos mentais nas pacientes. Pacientes com história pregressa de ansiedade ou transtorno depressivo, idade jovem, baixo suporte social, tratamento ativo de câncer, tratamentos com medicamentos específicos, preocupações com o medo da morte, recorrência da doença, imagem corporal alterada, alteração da feminilidade, sexualidade e atratividade, apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de depressão e ansiedade. [24]

O câncer tem consequências psicossociais significativas para o paciente e familiares. Hoje, existe evidências cientificas dos benefícios de fornecer atendimento psicossocial ao paciente como parte do atendimento padrão, com objetivo de reduzir o sofrimento e morbidade psicossocial associada ao diagnóstico do câncer e seu

tratamento. Atuando assim na promoção de uma melhor qualidade de vida durante e após o tratamento e, eventualmente, no aumento da sobrevida. Os médicos oncologistas necessitam de maiores conhecimentos na área psiquiátrica e psicossocial, para promover uma assistência continua através do aconselhamento, apoio educacional e terapias individuais e coletivas. [25]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer em mulheres brasileiras, perdendo para o câncer de pele e em nível mundial cede o lugar apenas para o câncer de pulmão. Além disso, o câncer de mama causa diversas sequelas psicológicas para o indivíduo, diminuindo a qualidade de vida. Com o avanço da ciência e o desenvolvimento da tecnologia o conhecimento na aérea médica se tornou mais abrangente e novas terapias foram instituídas ao longo dos anos na tentativa de estabelecer um tratamento mais eficaz para essa patologia.

Os tipos de tratamento são responsáveis por aumentarem a expectativa de vida do paciente, no entanto ao longo prazo foi possível observar algumas complicações e efeitos colaterais que podem diminuir a qualidade de vida desses pacientes, implicando muitas vezes de forma negativa na saúde mental e corporal do paciente.

Como foi abordado ao longo do trabalho os efeitos colaterais e físicos do tratamento causam diversas consequências na saúde física e mental das mulheres. A queda de cabelo, infertilidade, emagrecimento, diminuição do prazer sexual, perda da mama compromete o psicológico dessas mulheres. As repercussões do tratamento do câncer de mama na vida das mulheres acarretaram vários tipos de enfrentamentos. As mulheres vivenciam um momento de incerteza, medo e impacto emocional, levando a quadros de depressão, ansiedade e isolamento social. Tudo isso devido principalmente as consequências na sua identidade, auto estima e imagem corporal.

Devido ao impacto causado pelo diagnóstico e tratamento do câncer de mama, tem se dado uma maior importância nas pesquisas que buscam relacionar a qualidade de vida e a saúde mental das pacientes, com intuito de buscar novas formas de minimizar os impactos causados. Os efeitos físicos e psicológicos podem ser revertidos, é preciso que a paciente apresente uma relação de confiança com os profissionais que estão envolvidos no seu caso, pois estes podem orienta-las sobre cada efeito e tomar medidas para diminuir as consequências. Além disso, é importante o apoio da família e do parceiro para minimizar o sofrimento.

Dessa maneira, fica evidente a necessidade de estudos e pesquisas específicas sobre o tema em questão para que os profissionais da saúde possam realizar intervenções multidisciplinares, com médicos, enfermeiros, nutricionista e psicólogos, mais qualificadas e que possibilitem a compreensão de que cada mulher se encontra em uma fase, seja no momento do diagnóstico, durante o tratamento ou até mesmo após, apresentando sentimentos distintos e necessitando de cuidados especiais para enfrentamento desse processo tão doloroso.

É necessário que os profissionais da saúde desenvolvam um olhar mais humanizado e voltado para a saúde mental dessas mulheres, com intuito de acolher a paciente e seus familiares, orientá-los e utilizar do conhecimento da aérea da psicologia e psiquiatria para que os momentos vivenciados ao longo da doença transcorram de forma leve e sustentável. Dessa forma, o cuidado com a saúde mental ajuda o indivíduo encontrar forças e estratégia para enfrentar o estigma da doença e os efeitos do seu tratamento.

REFERÊNCIAS

1.Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast câncer. Biol Res. 2017; 50: 33.

2.Pereira BMB, Guedes CMF, Machado CAC. Terapia hormonal e câncer de mama. Rev Bras Mastologia. 2017; 27 (1): 15-20.

3.Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwid for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer j clin. 2018; 68: 394-424.

4.Machado MX, Soares DA, Oliveira SB. Significado do Câncer de mama para mulheres no contexto do tratamento quimioterápico. Physis. 2017; 27(3): 433-451.

5.Miaja M, Platas A, Martinez-Cannon BA. Psychological impact of alterations in sexuality, fertility, and body image in young breast cancer patients and their partners. Rev Inves Clin. 2017; 69: 204-209.

6.Pereira MG, Paredes AC, Nabiço R, Ribeiro C, Ferreira G. Quality of life in breast cancer patients: the moderator role of family stress. Anal. Psicol. 2019; 35(2): 181-187.

7. Urio A, Souza JB, Manorov M, Soares RB. O caminho do diagnóstico à reabilitação: os sentimentos e rede de apoio das mulheres que vivenciam o câncer e a mastectomia. Rev Fun Care Online. 2019; 11(4):1031-1037.

8.Campbel-Enns H, Woodgate R. The psychosocial experiences of women with breast cancer across the lifespan: a systematic review protocol. JBI Database System Rev Implement Rep. 2015; 13 (1): 112-121.

9.Teixeira LA, Neto LAA. Prevenção do câncer no Brasil: mudança conceitual e

continuidade institucional no século XX. 2019. Saude soc. vol.29 no.3 São Paulo 2020 Epub Oct 12, 2020

10. Vukovic P, Kasum M, Raguz J, Lonjak N, Knezevic SB, Oreskovic I, et al. Fertility preservation in young women with early-stage breast cancer. Acta Clin Croat. 2019; 58: 147-156.

11. Talhaferro B, Lemos SS, Oliveira E. Mastectomia e suas consequencias na vida da mulher. Arq Ciênc Saúde 2007 jan-mar;14(1):17-22 2007

12. Valle-Solís AE, Miranda-Aguirre AP, Mora-Pérez J, et al. Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo. 2019;155:S50-S55

13.Migowski A, Silva GA, Dias MBK, Diz MDPE, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II- Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Cad Saúde Pública. 2018; 34 (6): e00074817.

14.Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. 2019. Rio de Janeiro: INCA; 2019.

15.Lorenz AS. Impactos da mastectomia em mulheres diagnosticadas com câncer de mama em relação à autoimagem. Lajeado-RS: Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES; 2018. 19f.

16.Sousa SMMT, Carvalho MGFM, Santos Júnior LA, Mariano SBC. Acesso ao tratamento da mulher com câncer de mama. Saúde Debate. 2019 jul-set. 43 (122): 727-741.

17.Majewski JM, Lopes ADF, Davoglio T, Leite JCC. Qualidade de vida em mulheres submetidas à mastectomia comparada com aquelas que se submeteram à cirurgia conservadora: uma revisão de literatura. Ciência & Saúde coletiva. 2012; 17(3): 707-716.

18.Cavalcante FP, Millen EC, Zerwes FP, Novita GG. Progress in local treatment of breast cancer: a narrative review. Rev Bras Ginecol Obstet. 2020; 42(6): 356-364.

19.Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Pranteda G, Garelli V, Pompili U, et al. Chemotherapy-induced alopecia management: clinical experience and practical advice. J Cosmet Dermatol. 2017 dec; 16(4): 537-541.

20.Rocha IMG, Moura ISC, Luz MCL, Pinho CPS, Cronemberger IF, Mattos Junior LAR, et al. Associação da quimiotoxicidade com o estado (de la quimiotoxicidad con el estado) nutricional em pacientes oncológicos/ Nutritional status and chemotoxicity in oncology patients. Salud(i)ciencia. 2018; 23(1): 20-26.

21.Mejía-Rojas ME, Contreras-Rengifo A, Hernández-Carrillo M. Calidad de vida en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimoterapia en Cali, Colombia. Biomédica. 2020; 40: 349-61.

22.Rivas PS, Benavente JP, Astudillo JA. Relación entre satisfacción usuaria y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama en quimioterapia. Rev Chil Obstet Ginecol. 2019; 84(4): 277-286.

23.Syrowatk A, Motulsky A, Kurteva S, Hanley JA, Dixon WG, Meguerditchian AN, Tamblyn R. Predictors of distress in female breast cancer survivors: a systematic review. Breast Cancer Res Treat, 2017; 165:229–245.

24.Tsaras K, Papathanasiou IV,Mitsi D , Veneti A , Kelesi M, Zyga S , Fradelos EC. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. Asian Pac J Cancer Prev. 2018; 19 (6): 1661-1669

25. Caruso R, Breitbart W. Mental health care in oncology. Contemporary perspective on the psychosocial burden of cancer and evidence-based interventions. Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2020; 20: e86.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

HÉRNIA DE DISCO LOMBAR: SEMIOLOGIA E PROPEDÊUTICA

LUMBAR DISC HERNIATION: SEMIOLOGY AND PROPAEDEUTICS

Yolanda N. Coelho[1]; Ari B. Scussel Jr[2]

Descritores: Hérnia de disco lombar; Deslocamento do Disco Intervertebral; Coluna Vertebral; Lombalgia; Ciática
Keywords: Intervertebral Disc Displacement; Spine; Low Back Pain; Sciatica

RESUMO

Introdução: A Hérnia de Disco Lombar é uma desordem degenerativa musculoesquelética de alta incidência, considerada um problema de saúde pública com alto poder incapacitante devido aos seus sintomas. O seu diagnóstico é pautado na semiologia clínica através de diferentes Testes em busca de achados sugestivos de acometimento de segmentos específicos da coluna lombar. A propedêutica adotada depende do tipo de hérnia, do tamanho e da sua localização, sendo imprescindível que o médico responsável pelo paciente exclua outras patologias e tenha conhecimento sobre as condutas preconizadas em cada caso. **Objetivos:** A revisão bibliográfica visa expor a alta incidência da Hérnia de Disco Lombar, a sintomatologia e os achados clínicos existentes, além de apresentar a propedêutica preconizada nos diferentes casos para a melhoria do bem-estar e da qualidade de vida do paciente. **Métodos:** Foram selecionadas 18 fontes bibliográficas, dentre artigos de revistas de especialidades médicas e livros referência cuja temática abrange diferentes questões da patologia. **Resultados:** A anamnese e o exame físico com aplicação de Testes durante o exame físico é essencial para o conhecimento do nível da coluna acometido e da propedêutica ideal de ser adotada. **Conclusões:** Há diversos fatores envolvidos no surgimento da Hérnia de Disco Lombar, sendo a maioria evitável, justificando a orientação do paciente quanto à mudança de hábitos. Os sinais e sintomas são achados importantes para o diagnóstico e para a escolha da conduta terapêutica a ser adotada.

ABSTRACT

Introduction: Lumbar Disc Herniation is a degenerative musculoskeletal disorder of high incidence, considered as a public health problem with high disabling effect due to its

[1] Acadêmica do décimo primeiro período da graduação de Medicina da UNIFESO. yolandanaime@gmail.com;
[2] Membro titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia (SBN).

symptoms. Its diagnosis is based on clinical semiology through different tests in search of suggestive commitments of specific segments of the lumbar spine. For instance, the propaedeutic adopted depends on the type of hernia, its size and location, being substancial that the doctor responsible for the patient excludes other pathologies and has knowledge about the recommended procedures in each case. **Aims:** This literature review aims to expose the high incidence of Lumbar Disc Herniation, the symptoms and the existing clinical findings, in addition to presenting the propaedeutic recommended in different cases to improve the well- being and quality of life of the patient. **Methods:** Eighteen bibliographic sources were selected, among articles from magazines of medical specialties and reference books whose theme discuss different issues of pathology. **Results:** Anamnesis and physical examination with the application of Tests during the physical examination is essential for understanding the level of the affected spine and the ideal propaedeutic to be adopted. **Conclusions:** There are several factors involved in the appearance of Lumbar Disc Herniation, most of which are preventable, justifying the patient's guidance on changing habits. The signs and symptoms are important elements for the diagnosis and for the appropriate choice of the therapeutic approach.

INTRODUÇÃO

A hérnia de disco é considerada mundialmente um problema de saúde pública devido à sua alta incidência na população economicamente ativa entre 40-50 anos de idade, sua sintomatologia potencialmente incapacitante, disfunção e pela alta demanda de atendimento no departamento de emergência[1,2,3,4]. É uma desordem degenerativa musculoesquelética que ocorre quando há deslocamento do disco intervertebral para além da sua membrana externa, comprimindo o canal medular e/ou raízes nervosas adjacentes[1,5]. Considerada uma causa comum de afastamento dos indivíduos das suas atividades laborais, gerando altos custos para o sistema previdenciário, é também a mais comum alteração degenerativa da coluna e a principal causa cirúrgica neste segmento[1,2,4,6].

Aproximadamente 95% das hérnias discais acometem o segmento lombar L4-L5 ou L5-S1, pois esses segmentos estão mais próximos da extremidade inferior da coluna e recebem maior carga do peso corporal favorecendo a degeneração precoce do disco intervertebral[7]. A sintomatologia apresentada pelo paciente é diversa e se correlaciona diretamente com a localização da hérnia, a raiz nervosa acometida (se acometida), seu tamanho e tipo, podendo ser uma lombalgia, lombociatalgia, dormências, sensação de

formigamento (parestesia), diminuição de força no membro inferior (paresia)[3,8,9,10,11,12].

O prognóstico é bom, com 90% dos casos tendo regressão espontânea dos sintomas em quatro a seis semanas após o seu início e 10% apresentando complicações e/ou demandando intervenção cirúrgica[2,5]. Entretanto, há casos considerados emergência cirúrgica e que não devem ser negligenciados pelo paciente nem pelo médico atendente, como a presença da Síndrome da Cauda Equina, déficit motor progressivo com fraqueza motora aguda ou em progressão, presença de dor intensa não controlada com medicamentos[2,8,12,13].

Uma vez que o diagnóstico é clínico através da anamnese e exame físico, médicos generalistas devem estar aptos a reconhecer durante o atendimento a possibilidade de se tratar de hérnia de disco lombar[6,9,14]. Sendo assim, é relevante que o médico realize testes durante o exame físico e correlacione os seus achados com o provável nível da coluna acometido, sabendo instituir a terapêutica mais adequada ao caso e a necessidade ou não da solicitação de exames complementares e referenciamento do paciente a um especialista[5,8,9,14].

OBJETIVOS

Objetivo Primário: Evidenciar a alta incidência da hérnia de disco lombar na população brasileira. Analisar os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes e os respectivos achados clínicos durante o atendimento médico de acordo com o nível da coluna lesado.

Objetivo Secundário: Apresentar o impacto na qualidade de vida do indivíduo com hérnia de disco lombar frente às suas queixas. Verificar os diferentes tratamentos possíveis para cada caso e saber empregá-los de forma adequada.

MÉTODOS

As plataformas BVS/Lilacs, Google Acadêmico, PubMed e SciElo foram consultadas através dos descritores “Hérnia de disco lombar”, “Deslocamento do Disco Intervertebral”, “Coluna Vertebral”, “Lombalgia” e “Ciática”. Através dos filtros “artigos” e “ciências da saúde”, foram selecionados 15 artigos com conteúdos pertinentes ao meu objetivo, alguns publicados em revistas das especialidades que tangem à temática aqui apresentada. Ao selecionar a bibliografia a ser utilizada como base para a produção do presente trabalho, foi considerado o grau de classificação dos artigos e revistas, escolhendo as melhores colocadas; a data de publicação e a abordagem do tema

proposto. Juntamente com o material das plataformas, foram utilizados os livros “Moore Anatomia Orientada para a Clínica”, “Medicina de Emergência - Abordagem Prática” e o “Manual de Neurocirurgia”, que são referências nas respectivas disciplinas.

RESULTADOS

A hérnia de disco lombar é o tipo de hérnia de disco mais frequente, sendo os níveis L5-S1 e L4-L5 os mais acometidos[3,7,12]. Cerca de 2-3% da população sofre com a patologia, sendo 4,8% da população masculina e 2,5% da população feminina[1,2]. Dentre os sinais e sintomas apresentados estão a lombalgia, ciática, parestesia e paresia[3,5,8,9,10].

Indivíduos com hérnia de disco lombar possuem disfunção por alteração das atividades diárias, diminuição da produtividade no trabalho e impacto direto na vida social em decorrência dos seus sintomas[1,2,4,6]. As hérnias podem acometer diferentes níveis da coluna lombar e serem de diferentes tipos, justificando a aplicação de Testes durante o exame físico para o conhecimento deles e da melhor propedêutica a ser adotada[5,8,9,10].

O paciente pode ser manejado ambulatorialmente pelo médico generalista ou por um especialista de coluna através do tratamento medicamentoso em conjunto com fisioterapeuta, e educador físico[1,2,5,8,9,12]. Nos casos em que não há melhora da dor, há persistência ou piora dos sintomas após cerca de 04-06 semanas do tratamento medicamentoso, deve-se considerar a cirurgia com um especialista[9,13].

Há condutas a serem instituídas em determinadas fases da crise álgica e, quando necessária a abordagem cirúrgica, há diversas possibilidades de abordagem de acordo com o local da lesão e os sintomas apresentados pelo paciente[2,5,6,8,9]. A revisão bibliográfica feita evidenciou que a instituição de um manejo precoce e assertivo cursa com um bom prognóstico sem necessidade de conduta invasiva[2,10].

DISCUSSÃO

A hérnia de disco é uma desordem degenerativa de origem musculoesquelética decorrente da projeção da parte central do disco intervertebral (o núcleo pulposo) para além da sua membrana externa (o ânulo fibroso), com ruptura ou não do ânulo, acarretando em alteração do funcionamento biomecânico da coluna e das funções dos tecidos que circundam a região acometida[1,5]. É frequentemente associada ao afastamento de indivíduos do trabalho e, em casos mais graves, limitação das atividades simples diárias[1,2,3,4]. Sendo assim, é mundialmente considerada um problema de saúde pública pela sua alta incidência na população, pela alta demanda de atendimentos no

sistema público de saúde e pelo seu alto poder incapacitante com comprometimento das atividades laborais, afetando não só a economia como a qualidade de vida do indivíduo[1,2,3,4,6].

Há relatos de lombalgia (dor na região lombar) há milhares de anos, ainda na Antiguidade - na Bíblia e em materiais de Hipócrates - embora a associação entre a lombalgia e a hérnia discal só tenha ocorrido por volta de 1934[2,15]. No Brasil, as doenças de coluna são as principais causas de pagamento de auxílio-doença e a terceira de aposentadoria por invalidez[5].

A herniação do disco intervertebral pode ocorrer na coluna vertebral nos níveis cervical, torácico e lombar; sendo a lombar a mais incidente em detrimento de apenas 0,25% de hérnia de disco torácica[8,10]. Topograficamente, 71% das hérnias acometem L5-S1, 18% L4-L5, 11% se localizam em L3-L4 e 3% em L2-L3[3,12]. Aproximadamente 2 a 3% da população é afetada pela doença, com a incidência entre 40-50 anos de idade, com idade média de 37 anos de idade, sendo os homens os mais afetados (4,8%) quando comparados às mulheres (2,5%)[1,2]. É considerada a causa mais comum de alterações degenerativas da coluna lombar e a principal causa cirúrgica em coluna[2,6].

No que se diz respeito à sintomatologia decorrente da afecção, cerca de 4-6% das hérnias são sintomáticas, sendo que 80% das pessoas adultas terão lombalgia moderada a grave, 35% dos pacientes acometidos apresentarão ciática e 90% terão recorrência da dor[5,15]. Estima-se que a melhora dos sintomas aconteça em até 30 dias após seu início em até 75% dos casos e que apenas 19% necessitam de tratamento cirúrgico[15]. Uma observação relevante clinicamente é que a dor lombar pode anteceder em até 10 anos a primeira crise apresentada pela hérnia de disco lombar, sendo um sinal de alerta para os médicos[1].

Alguns fatores de risco são associados à maior incidência da patologia através da predisposição à degeneração do disco intervertebral: tabagismo, exposição a cargas repetidas, vibração prolongada e genética através dos genes VDR, COL9A2 e AGC que são responsáveis pelo receptor de vitamina D, codificação de cadeias polipeptídicas do colágeno IX e codificação do proteoglicano, respectivamente[15]. Dentre as causas de herniação, além do envelhecimento dos discos intervertebrais, o estilo de vida tem grande participação através da má postura, levantamento de excesso de peso, movimentos incorretos, hiperflexão violenta e torção da coluna vertebral, somados às quedas e traumas[3,4,5,7].

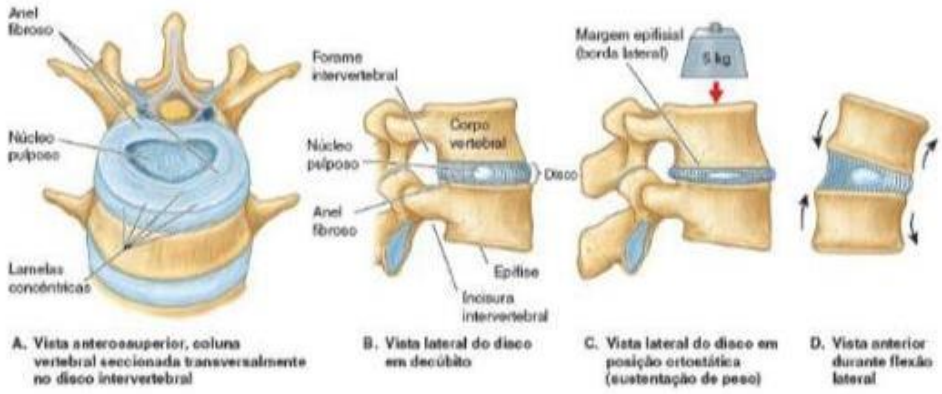
Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Estudos desenvolvidos até o presente momento sinalizam alguns fatores comumente encontrados em pacientes com recidivas da hérnia de disco e da sintomatologia radicular somados à dor lombar residual, sendo eles: o sexo feminino, a presença de hipertensão, diabetes, o tipo de profissão exercida, tabagismo e o nível de escolaridade do indivíduo[15]. Características como o tipo de hérnia existente, o tamanho do defeito no ânulo fibroso, os achados radiológicos preoperatórios e a quantidade de disco intervertebral retirada se relacionam mais intimamente com a recorrência da doença que os fatores antes citados[15].

Entre dois corpos vertebrais há um disco intervertebral na região central possibilitando a união entre as vértebras, sua respectiva movimentação e deformação parcial de acordo com a posição do indivíduo e, consequentemente, absorção do choque mecânico[7,9,14]. Cada disco é formado por um anel/ânulo fibroso com fibrocartilagem concêntrica e uma substância gelatinosa centralmente denominada núcleo pulposo[7,14]. A inserção do anel fibroso ocorre nas faces articulares dos corpos vertebrais através das suas fibras em disposições obliquas, conferindo uma ligação forte e uma rotação limitada; o fato do anel ser mais fino posteriormente e a sua vascularização reduzir em direção ao centro explica parte da incidência de alguns tipos de hérnia de disco lombar[7]. O núcleo pulposo, disposto centralmente no disco, é formado por 88% de água e predominantemente mais cartilaginoso; além disso, para amortecer o choque mecânico, suportar compressão, extensão, flexão, rotação e cisalhamento, o núcleo pulposo se torna mais largo quando comprimido e mais fino quando tensionado[7,9].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Figura 1: Anatomia da Coluna vertebral e Disco intervertebral



Fonte: Moore KL. [7]

Com o envelhecimento do ser humano, o núcleo pulposo passa por alterações degenerativas, a sua porcentagem de água vai diminuindo levando a uma desidratação, perdendo elastina e proteoglicanos, se tornando mais fibroso; o que explica o fato da coluna diminuir progressivamente a sua flexibilidade e se tornar mais rígida[7,8,9]. Por sua vez, o ânulo fibroso se sobrecarrega mais, recebe maior pressão, as suas fibras se espessam e podem surgir fissuras na sua estrutura, o que explica o aparecimento da hérnia de disco em pacientes acima de 40 anos de idade[5,7]. Curiosamente, sabe-se que os discos intervertebrais aumentam em até 10% do seu tamanho com o envelhecer e 10% da sua espessura; sendo assim, o seu estreitamento sugere doença e não um acontecimento fisiológico do corpo humano[7].

A ruptura do disco intervertebral acontece quando o núcleo pulposo se degenera e o anel fibroso sofre erosão, dando origem à ruptura interna do disco[9,16]. O prolapso acontece quando há uma fissura radial do ânulo fibroso com a integridade do ligamento posterior mantida, enquanto a extrusão discal deriva do rompimento do ligamento com o núcleo pulposo invadindo o canal vertebral ou os espaços em que se localizam as raízes nervosas, levando à compressão da raiz e o aparecimento de sintomas a depender do nível vertebral em que se encontra[9,10,12]. Há ainda a possibilidade de parte da hérnia migrar para cima, para baixo ou para o interior do forame, com separação completa do fragmento, sendo denominada hérnia sequestrada[9,12].

Simplificadamente, o prolapso se dá quando a altura da hérnia é menor que a distância da base; a extrusão, quando a distância da base é menor que a altura e, o sequestro, quando o conteúdo herniado não tem contato com o disco[2]. As diferentes ocorrências cursam com diferente sintomatologia e prognóstico, a exemplo disso há o fato de que hérnias extrusas têm maior proporção de infiltrado inflamatório e de

neovascularização, tendência a uma menor morte celular, uma maior taxa de reabsorção e resolução espontânea em detrimento do seu maior comprometimento clínico[2,16]. O tipo contido apresenta baixa neovascularização e pouco infiltrado inflamatório (apenas 5%)[16]. Hérnias em que o fragmento discal é preponderante cursam com dor mais duradoura e de maior intensidade, corroborando com a hipótese da dificuldade de reabsorção do fragmento herniado[16].

É possível classificar a hérnia tendo como referencial a anatomia da vértebra em mediana, centrolateral, foraminal, extremolateral/extraforaminal[9,10]. A mediana cursa com dor aguda e irradiada; a centrolateral cursa com acometimento da raiz que passa por ela ou que sai da região; a foraminal (mais rara, menos responsiva ao tratamento clínico), com a raiz que emerge da região e, a extraforaminal, com a raiz superior[9,12]. As hérnias discais localizadas anteriormente à coluna podem não acometer raiz nervosa[8]. Ou seja, a hérnia póstero-lateral do nível L4-L5 atinge a quinta raiz nervosa lombar e a de L5-S1 atinge a primeira raiz nervosa sacral[5].

A Clínica da Hérnia de Disco

O paciente com herniação discal apresenta uma clínica que se origina da compressão de uma ou mais raízes nervosas pela hérnia, produzindo radiculopatia lombar, lombalgia, lombociatalgia e, mais raramente, síndrome da cauda equina[8,9]. As queixas são variáveis de acordo com a localização da hérnia, o seu tipo, tamanho e o respectivo nervo acometido[8,9]. O aparecimento de sintomas é mais frequente nas hérnias posterolaterais devido à proximidade com as raízes dos nervos espinhais[7]. O quadro clássico relatado pelo paciente ao médico caracteriza-se por lombalgia inicial, progredindo para lombociatalgia após aproximadamente uma semana, que evolui para ciática pura[2,7,12]. Pacientes assintomáticos normalmente têm uma herniação para o centro dos corpos vertebrais - hérnia intravertebral - chamada de Nódulo de Schmorl[8,10]. O prognóstico dessa patologia é bom, cursando com resolução espontânea da hérnia em quatro a seis semanas após o quadro inicial na maioria das vezes em contraste com as possíveis complicações que podem surgir (rigidez das costas, imobilidade e paralisia de membros inferiores)[2,5].

O indivíduo pode relatar dor nas costas de longa data (em média 34 meses), dormências, sensação de formigamento, diminuição de força em membro inferior e até atrofia muscular de membro inferior[3,10,11,12]. A dor piora ao realizar movimento de extensão da coluna e é aliviada com a flexão lenta do joelho e coxa, sendo comum que

os pacientes evitem movimentos excessivos e adotem uma mesma posição por um tempo longo, embora o preconizado seja uma mudança de posição a cada 10-20 minutos[8,10]. Há piora álgica em vigência de tosse, espirro ou ao defecar, pois tais atividades cursam com aumento da pressão intratecal[8,12,14]. Estudos demonstraram que pessoas afetadas pela patologia apresentam aumento sérico dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e IL-6, causando edema em volta das raízes nervosas, desmielinização das fibras nervosas e hiperalgesia periférica[11].

A lombalgia (dor no dorso abaixo da margem costal/acima dos glúteos, tensão muscular ou rigidez) aguda concomitantemente à ciática é vista em apenas 1% dos indivíduos e, quando encontrada isoladamente deve ser investigada com maior cautela pelo médico, uma vez que é uma sintomatologia comum a diversas afecções[8,14]. Em contrapartida, a presença de dor ciática é bastante sensível para o diagnóstico de hérnia de disco lombar[8]. No departamento de emergência, a procura por atendimento em vigência de dor lombar é muito frequente, chegando a 5% do total das consultas, sendo essencial aos médicos o conhecimento sobre as diversas etiologias da dor lombar e o seu mecanismo para realizar um diagnóstico preciso e um tratamento efetivo para o caso[14].

A lombalgia aguda (duração menor que doze semanas) na hérnia discal ocorre pela pressão sobre os ligamentos do anel fibroso e pela inflamação local decorrente da irritação química por substâncias do ânulo fibroso lesado, sendo uma dor localizada[7,14]. A lombalgia crônica (duração maior que doze semanas) da herniação do disco intervertebral advém da compressão das raízes nervosas pela hérnia e é uma forma de dor referida, relatada no dermátomo do nervo acometido[7,14]. Com a evolução do quadro álgico, surge isquemia relativa e a musculatura dorsal sofre espasmos, se torna tensa e mais dolorosa ao menor movimento[7].

A dor na região lombar pode ter diversas etiologias e é importante saber caracterizá-la como sendo de origem mecânica (trauma direto, esforços da musculatura acessória, degeneração discal e articular), sistêmica (neoplasias, processos infecciosos), neuralgia ou dor referida (cuja origem está em uma perfuração de úlcera péptica, pancreatite aguda, litíase urinária, dissecção de aorta, pielonefrite, etc)[9,14]. A radiculopatia costuma aparecer após repetidas crises de dor localizada, tem início súbito e pode se irradiar da coluna para a distribuição da raiz nervosa, sendo exacerbada durante atividades e aliviada pelo repouso[10]. Um forte indicativo de radiculopatia lombar

é a piora do quadro álgico durante a manobra de Valsalva - manobra realizada pelo paciente que desencadeia aumento da pressão intratecal - sendo um achado frequente visto que o acometimento de raiz nervosa é uma das principais causas de lombalgia[14].

A ciatalgia é definida como dor na região lombar e do quadril, irradiada pela posterior da coxa até a perna e é decorrente da irritação e/ou compressão do nervo ciático a nível de L5 ou S1[5,7]. Movimentos e/ou manobras que distenda o nervo ciático provocam ou exacerbam a dor ciática, como flexão da coxa com a perna estendida[7].

Os médicos precisam se atentar para o fato de que cerca de 2% dos indivíduos com hérnia de disco lombar apresentam Síndrome da Cauda Equina - uma emergência neurocirúrgica - pela compressão do feixe de raízes nervosas que se localizam abaixo do cone medular, de L2 a S5, por uma herniação massiva ou um processo inflamatório instalado localmente[8,14]. Essas raízes são responsáveis pelos estímulos motores e sensoriais levados ao períneo, bexiga e membros inferiores, justificando a presença de um quadro de disfunção esfincteriana (retenção urinária, incontinência urinária/fecal, diminuição do tônus esfincteriano anal), anestesia em sela da região perineal, fraqueza motora dos membros inferiores, lombalgia e/ou ciatalgia ou até mesmo disfunção sexual[8].

Diagnóstico

Devido à grande variedade clínica, é imprescindível que o médico atendente esteja preparado para fazer um diagnóstico adequado, excluindo outras patologias e fazendo encaminhamento ao especialista adequado quando necessário[2]. O diagnóstico de hérnia de disco é clínico em 90% das vezes, estando os exames complementares indicados quando há presença de sinais de alarme ou após 04 (quatro) semanas de observação clínica e tratamento clínico sem sucesso[14].

O diagnóstico clínico se resume à anamnese e ao exame físico do paciente[6,9,14]. Durante a anamnese, é de extrema importância abordar as características do quadro, como o início da dor, a sua localização, a duração da dor, o que a exacerba e alivia, medicamentos tomados e possíveis tratamentos já instituídos[5,14]. De forma a tornar mais palpável através da anamnese, é possível elencar os seguintes achados específicos do acometimento de cada nível vertebral durante à anamnese e exame físico:

“L1: dor em região inguinal, fraqueza de flexão do quadril, diminuição de sensação em região inguinal e pode afetar reflexo cremastérico. L2: a dor pode aparecer em região inguinal e anterior da coxa, fraqueza muscular para flexão e adução do quadril

(músculo íliopsoas envolvido) e podem alterar-se os reflexos cremastéricos e adutor da coxa. L3: dor em região anterior da coxa e joelho, alterações sensitivas em região anteromedial distal de coxa incluindo joelho e flexão e adução do quadril (músculo quadríceps), com alteração do reflexo patelar e adutor da coxa. L4: dor em região anterior de coxa e parte medial da perna, alterações sensitivas em perna medial, alteração de força muscular para extensão do joelho e flexão e adução do quadril (músculo tibial anterior) e pode ocorrer alteração do reflexo patelar. L5: dor em região posterolateral de coxa, lateral de perna e medial de pé, com alterações sensitivas em região lateral da perna, dorsal de pé e em primeiro artelho do pé, diminuição de força muscular para dorsiflexão de pé e artelhos, flexão de joelho e extensão de quadril (músculo extensor longo do hálux), sem alteração de reflexos. S1: região posterior de coxa e perna e lateral de pé, alterações sensitivas posterolateral de perna e lateral de pé, com diminuição de força muscular para flexão plantar de pé e artelhos, flexão de joelho e extensão do quadril (músculo tríceps rural), alteração de reflexo de aquileu[14].”

Ao exame físico, o médico deve realizar o exame ectoscópico geral do corpo para checagem de manchas e lesões; palpação abdominal em busca de massas; inspeção e palpação da coluna para verificar deformidades e presença de dores localizadas; exame neurológico para averiguar marcha, equilíbrio, fraqueza; realizar manobras e testes a fim de excluir síndromes específicas e checar a função motora, sensibilidade e reflexos[5,14]. Dos pacientes com dor nas pernas irradiada em acompanhamento ambulatorial pela neurocirurgia, 28% tiveram perda motora, 45% tiveram distúrbios sensoriais e 51% tiveram prejuízo nos reflexos testados[8]. A radiculopatia traduz-se pelos achados de dor irradiada para baixo, fraqueza motora, alterações sensoriais no dermátomo, alterações nos reflexos testados e Sinal de Laségue positivo[8].

Os testes descritos na literatura e de importância diagnóstica da hérnia de disco são:

Tabela 01: Testes de importância diagnóstica da hérnia de disco8,5.

Testes	Exame clínico
Sinal de Laségue/Teste de elevação da perna estendida (SLR)	Com o paciente em posição supina, eleva-se progressivamente, pelo tornozelo, o membro inferior estendido causando tensão sobre o nervo ciático e dor na topografia da raiz nervosa ou parestesia; o verdadeiro Laségue surge antes da flexão em 60 graus.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Testes	Exame clínico
Manobra de Valsalva	Pede-se ao paciente para soprar o dorso da mão, o que irá aumentar a pressão intratecal e causar dor na lombar e membros inferiores.
Teste de Bragard	Eleva-se a perna e realiza dorsiflexão do pé de forma a fazer tração no nervo ciático e desencadear dor entre 35-70 graus quando há irritação da raiz do nervo ciático.
Teste de Dejerine	Com o paciente sentado, pedir para ele tossir, espirrar e fazer força como se estivesse defecando; o aparecimento de lombalgia é indicativo de aumento de pressão intratecal por uma lesão ocupado (defeito discal, massa, osteófito).
Teste de Néri	Com o paciente em posição ortostática, solicita-se que ele faça anteflexão cervical, estirando a medula espinhal e os envoltórios meníngeos; em vigência de dor lombar ou nevralgia, constata que há inflamação da raiz nervosa correspondente.
Teste de Cram	Com o paciente em posição supina, eleva-se a perna sintomática com o joelho ligeiramente flexionado e em seguida o estenda; os achados são similares aos do teste de elevação da perna estendida (SLR).
Sinal de Fajersztajn/Teste de elevação das pernas estendidas cruzadas	Ao elevar a perna não afetada provoca dor no membro contralateral.
Teste do Estiramento Femoral/Teste de elevação reversa da perna estendida	Com o paciente em posição pronada, palma do examinador na fossa poplíteo, o joelho é dorsiflexionado; frequentemente positivo com compressão da raiz nervosa de L2, L3 ou L4 ou com hérnia discal lombar lateral extrema.
Sinal da Corda de Arco	Depois que ocorrer dor com SLR, abaixar o pé até a cama flexionando o joelho e mantendo o quadril flexionado; a dor ciática cessa à manobra, mas a dor no quadril persiste.
Teste de extensão do joelho sentado	Com o paciente sentado e ambos os quadris e joelhos flexionados a 90 graus, estender lentamente um dos joelhos.

Os exames de imagem não são fundamentais para fechar o diagnóstico, mas auxiliam na determinação do local exato da hérnia, a extensão, afastar outras etiologias e para guiar a propedêutica ideal a ser instituída[9]. Cada exame de imagem apresenta benefícios e desvantagens próprias, devendo ser solicitado com parcimônia de acordo com os sinais e sintomas do paciente, a hipótese diagnóstica e a experiência dos médicos envolvidos[9].

A radiografia (raio X) simples da coluna lombossacra é um exame rápido, de fácil acesso e baixo custo, sendo usada não para o diagnóstico, mas com a finalidade de descartar outras patologias de origem degenerativa, tumoral ou infecciosa presentes na coluna[2,5,9]. Quando se deseja avaliar os pedículos, os pares e as facetas articulares, a incidência oblíqua deve ser solicita[9]. A hérnia de disco é, frequentemente, encontrada em associação com alterações congênitas da transição lombossacra, cujo raio x mostra lombarização de S1 ou sacralização de L5; a espinha bífida também é um achado comum no raio x na população e é considerada uma variação anatômica[9].

A Mielografia Lombar era o exame padrão outro na década de 80 pela sua

sensibilidade de 70%, caindo em desuso na rotina devido aos efeitos colaterais de cefaleia, náuseas e vômitos[9]. Este exame visualiza apenas a porção mais proximal da raiz nervosa, sendo usado na investigação de patologias do canal vertebral, já que mostra anormalidades que cursam com deslocamento do saco tecal e da raiz nervosa sem comprovar a causa[9]. A Mielografia Computadorizada é a associação da tomografia computadorizada com um contraste hidrossolúvel intratecal, indicada para avaliar anormalidades intratecais ao redor do cones medular e da cauda equina, reservada nos casos em que a tomografia computadorizada e a ressonância magnética forem duvidosas[5,9].

A Tomografia Axial Computadorizada (TC) possui sensibilidade de 80-90%, importante para realizar o diagnóstico diferencial com estenose de recesso lateral, estenose foraminal, hérnias foraminais e extremolaterais[9]. É possível visualizar melhor a anatomia óssea e patologias ósseas e articulares, além de um bom estudo do canal vertebral através dos cortes axiais e da reconstrução em vários planos[9]. O diagnóstico da hérnia de disco é fechado pela TC através dos critérios: protusão discal deve ser focal e assimétrica diretamente sob a raiz que passa pelo nível avaliado; compressão sobre a raiz nervosa ou sobre o saco tecal ou presença de um desvio; edema da raiz afetada, com o seu alargamento e apagamento das suas bordas[9].

A Tomografia Computadorizada Contrastada realizada com contraste intravenoso atualmente é o exame de escolha no Brasil na avaliação inicial do paciente com lombociatalgia[2,9]. Ela permite a visualização de fibrose e de hérnia residual ou recidivada[9].

A Ressonância Magnética (RM) realiza um estudo tridimensional a nível do pedículo, forame e do disco, sendo capaz de detectar até mesmo a degeneração do disco e alterações precoces, tendo uma qualidade superior à TC[2,9]. Embora seja o padrão ouro e tenha uma sensibilidade e acurácia melhores que a TC, é um exame caro e de disponibilidade variável, ficando reservada como complemento nos casos duvidosos após a realização da tomografia computadorizada[5,9]. No exame normal, no corte sagital o disco intervertebral aparece com baixo sinal em T1 e áreas no centro de alto sinal em T2; a medula e a cauda equina aparecem com médio sinal em T1 e alto sinal em T2[9]. O corte axial é útil para classificar a hérnia como centrolateral, mediana, foraminal ou extraforaminal[9].

O exame mais indicado no pós-operatório de hérnia de disco é a Ressonância

Magnética com injeção de contraste intravenoso de gadolínio, pois o contraste impregna no tecido fibroso vascularizado e demonstra alterações inflamatórias através de um sinal de alta intensidade[9]. Para avaliar o grau de ruptura do ânulo fibroso e a integridade do ligamento longitudinal posterior, o exame solicitado deve ser a Discografia[9]. Caso haja rompimento do ligamento, ocorre extravasamento do contraste para o interior do canal vertebral[9].

Um exame invasivo com efeitos colaterais importantes, porém de alta sensibilidade é a CT-Discografia (discografia associada à tomografia)[9]. Ele é indicado em casos de dor elevada, com anamnese e exame físico apontando para a hipótese de patologia orgânica[9]. Outros exames existentes e pouco utilizados são a eletromiografia associada aos testes de velocidade de condução nervosa, a resposta ao reflexo H e F e o potencial evocado que determinam presença da lesão, seu nível e o grau de disfunção da raiz lesada, fornecendo o diagnóstico e o prognóstico[9]. Porém, a eletromiografia não é especifica e pode estar alterada em outras etiologias compressivas[9].

Pacientes que comparecem ao Departamento de Emergência (DE) com queixa de lombalgia aguda devem ser submetidos a uma anamnese minuciosa e a um exame físico capaz de identificar sinais de alarme, hipersensibilidade espinhal e déficit neurológico agudo[14]. Nos casos em que houver déficit neurológico agudo, uma RM deve ser solicitada de imediato simultaneamente a uma avaliação pelo neurocirurgião[14].

Tratamento

O tratamento da hérnia de disco lombar objetiva findar a dor, estimular a recuperação neurológica e restabelecer a estabilidade do segmento afetado, podendo ser instituído através do manejo clínico e/ou da abordagem cirúrgica eletiva, a depender do comprometimento neurológico e da dor apresentada pelo paciente[2,4,9,10]. A cirurgia de emergência (antes de 5-8 semanas de sintomas) é indicada na presença da Síndrome da Cauda Equina, de déficit motor progressivo com fraqueza motora aguda ou em progressão, presença de dor intensa que não é controlada com analgésicos[2,8,12,13].

O manejo não cirúrgico da lombociatalgia causada pela herniação discal além de ter baixo custo, apresenta bons resultados em 80-90% dos casos em um período de 04 a 06 semanas , sendo preconizado como primeira escolha[1,2,5,9,12]. Tem como pilares a educação do paciente, a modificação de hábitos, o uso de analgésicos, anti-inflamatórios e relaxantes musculares, terapia de manipulação espinhal e o uso de injeções epidurais, em um âmbito multidisciplinar envolvendo médicos generalistas,

educadores físicos, fisioterapeutas e neurocirurgiões[8,9].

Na fase aguda da dor incapacitante, é preconizado analgesia potente e fisioterapia precoce, com o objetivo de reduzir o edema perirradicular, diminuir a pressão nas raízes nervosas afetadas e abolir os movimentos que causam dor, com retorno gradual das atividades de forma a evitar a instalação de rigidez, fraqueza e dor intensa[2,5,8,9]. Na fase pós-aguda, isto é, após 07 dias do início da dor intensa e do manejo inicial, a dor se torna menos insuportável e é o momento de instituir o acompanhamento com um fisioterapeuta de forma a minimizar a interrupção das atividades diárias através de exercícios de alongamento e de reforço muscular gradual[8,9,12]. A fase tardia é caracterizada pelo desconforto relatado pelo paciente, cujo manejo tem ênfase na mudança postural, manutenção do tônus muscular e da elasticidade[9].

É importante que o paciente modifique as suas atividades diárias para que diminua a incidência de lombalgia e a recidiva de herniação: evitar empregos de trabalho pesado ou repetitivo, de vibração do corpo (motoristas de máquinas industriais e caminhões); evitar posturas assimétricas e mantidas por muito tempo; realizar caminhadas curtas ou nadar e intensificá-las gradualmente, praticar RPG (Reeducação Postural Global) e pilates de forma regular por uma hora, 02 vezes na semana, por 06 semanas[1,8,10]. Os exercícios físicos devem ser prescritos com parcimônia e de forma não vigorosa (até 30 minutos diários de forma moderada); eles objetivam o fortalecimento do tronco, membros superiores e inferiores, de forma a aumentar a resistência do indivíduo, dar suporte ao corpo e evitar posturas de compensação[1,10]. Outras orientações posturais pertinentes no combate à lombalgia e à recidiva da hérnia discal são: andar com o corpo ereto, evitar dobrar o corpo em posição ortostática, não cruzar as pernas ao sentar e manter a coluna totalmente encostada, dormir em decúbito lateral com as pernas fletidas, não levantar peso acima dos ombros, evitar torção do pescoço e do tronco, evitar sapatos de salto alto[10].

O programa de fisioterapia está intimamente relacionado à educação do paciente, pois possibilita a compreensão de forma ativa sobre como manter a sua postura a fim de evitar recorrência do acometimento e técnicas adequadas para cada movimento[8,10]. O acompanhamento fisioterapêutico tem o objetivo de assistir a saúde da coluna, recuperar a função e evitar a recorrência da hérnia de disco através do fortalecimento dos músculos abdominais e dorsais[2,10,12]. O indivíduo acometido pela patologia apresenta uma redução significativa dos ângulos medidos no plano sagital

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

lombar e aumento na angulação do platô sacral, sendo assim, a fisioterapia deve trabalhar de forma a re-lordosar a coluna lombar, diminuir a angulação do platô sacral, corrigir a convergência facetaria contra-lateral à lesão e flexibilizar as articulações de "dobradiça" (joelhos, quadris, etc) de modo a diminuir os riscos durante os movimentos conhecidos como causais das hérnias[12]. Fazem parte da fisioterapia a aplicação de calor, a massagem, a acupuntura e a aplicação de correntes dinâmicas através da eletroterapia[1,10,12].

A eletroacupuntura, quando aplicada por 30 minutos por dia, 03 vezes na semana por 03 semanas cursa com diminuição da queixa álgica[1]. O TENS é uma técnica de neurocondução baseada na aplicação de uma corrente de baixa frequência que diminui a percepção de dor pelo paciente por reduzir a condutividade e a transmissão de impulsos dolorosos das pequenas fibras para o sistema nervoso central[5]. O uso de TENS tem um efeito analgésico e, somado aos medicamentos orais, possui uma boa resposta sistêmica para o paciente[5,8].

A terapia de manipulação espinal (neurodinâmica) consiste em aplicar cargas à coluna através de movimento de alavanca seguida de descarga de impulso, objetivando restabelecer a funcionalidade do tecido neural lesionado através da promoção da função normal do sistema musculoesquelético[3,8]. A técnica causa pequenos estiramentos no nervo para que haja ativação de agentes restauradores e possui a vantagem de aumentar a amplitude de movimento e aliviar a dor[3]. Pode ser prescrita para pacientes com lombalgia aguda sem radiculopatia no primeiro mês de sintomas e não deve ser usada caso haja déficit neurológico grave ou progressivo[3,8].

O analgésico usado no período inicial a curto prazo pode ser o paracetamol ou anti-inflamatório não esteroidal (AINE) e, em caso de dor intensa e dor radicular geralmente acentuada, a prescrição de opioides se faz necessária[5,8]. O médico deve se atentar em não prescrever opioides por mais de 2-3 semanas devido aos efeitos colaterais e à comprovação de não serem superiores aos AINES e analgésicos após esse período de uso[1,8]. A Gabapentina (um anticonvulsivante) pode ser usada na dose máxima de 2.400 mg/dia para reduzir a dor e a incapacidade, tendo resultados expressivos em até 03 meses após o seu uso[1].

Outra possibilidade é o uso de relaxantes musculares (ex. clorzoxazona) para aliviar o espasmo muscular, porém há controvérsias sobre a sua eficácia, já que estudos não demonstraram superioridade do seu uso combinado com os AINES quando

comparado ao seu uso isolado[8]. Além disso, os relaxantes musculares causam sonolência e risco de hepatotoxicidade, não devendo ser usados por mais de 2-3 semanas quando prescritos[8].

Para os pacientes com lombalgia aguda e radiculopatia com controle álgico ineficaz através da medicação oral, uma opção é a injeção epidural de corticoesteroides e anestésico[8,2]. Embora essa medida não altere a necessidade de cirurgia, proporciona melhora da dor temporariamente em 3-6 semanas, sendo necessária a avaliação de aplicação de novas injeções em períodos mais curtos na tentativa de protelar a realização de cirurgia[8,17]. Injeções nos pontos de gatilho, nos ligamentos e na faceta articular também são opções terapêuticas levemente invasivas, feitas com 0,5% de bupivacaína como anestésico local e 0,5 para 2,0 ml de dexametasona (40mg/ml)[8,1]. O bloqueio pode ser interlaminar, transforaminal e por via caudal, todos eficazes no alívio da dor[10]. O bloqueio anestésico transforaminal lombar é a conduta preferencial atualmente no manejo inicial dos pacientes com hérnia discal lombar e dor aguda por ser o mais eficaz, embora a técnica interlaminar tenha maior segurança e menor desconforto lombar[2,10].

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico deve ser a escolha do neurocirurgião nos 10% dos casos de hérnia de disco lombar em que não há melhora da queixa álgica, há progressão ou persistência do déficit neurológico e crises dolorosas repetitivas após 6-8 semanas de instituição do tratamento não cirúrgico/“conservador”[4,5,9,13]. A cirurgia visa a retirada do(s) disco(s) herniado(s) e a fixação dos componentes lesados, restabelecendo a resistência e estabilidade da coluna vertebral[10].

A discectomia lombar é um procedimento que remove a porção do disco que está comprimindo o nervo, com cerca de 6% dos casos evoluindo com complicação[8]. A microdiscectomia é um procedimento similar com a vantagem estética da incisão cirúrgica ser menor e haver menor perda de sangue, sendo o procedimento padrão indicada para os casos de hérnia de disco lombar refratários ao tratamento clínico[2,6,8]. A laminectomia e discectomia lombar aberta padrão apresentam resultados similares, com 10% dos pacientes necessitando de nova cirurgia lombar um ano depois[8]. Esteroides epidurais (ex. depo-medrol 160 mg IM e succinato sódico de metilprednisolona 250 mg IV) podem ser usados após discectomia somados à infiltração de 30ml de bupivacaína no perioperatório, reduzindo a necessidade de uso de narcóticos no pós-operatório e o

tempo de internação[8]. Pacientes com histórico de lombalgia anterior importante e com discos altos podem se beneficiar de artrodese/artroplastia, especialmente se jovem[2].

Outra possibilidade é a cirurgia de vídeo totalmente endoscópica que pode ser realizada via transforaminal (para níveis lombares altos) e via interlaminar (para acessos mais baixos como L4-L5 e L5-S1)[18]. É uma técnica minimamente invasiva com resultados semelhantes, porém menos traumática, realizada com anestesia local ou sedação, com menor sangramento e tempo cirúrgico reduzido, o que diminui drasticamente o risco de infecção[17,18].

O médico responsável pela indicação cirúrgica deve orientar o paciente quanto aos benefícios, os riscos e possíveis complicações (infecção, aumento do déficit motor, lesão da duramáter (durotomia) não intencional, hérnia discal recorrente, retenção urinária) no pós operatório[8,15].

Prognóstico e Recorrência

O curso da hérnia de disco lombar é benigno, com alívio dos sintomas de 4-6 semanas e com apenas 5% de cirurgia para recorrência da hérnia e até 36% de dor lombar residual e recorrência dos sintomas radiculares, independentemente do tipo de tratamento escolhido[2,15].

A recorrência de lombociatalgia após o tratamento cirúrgico é visto em 15-25% dos casos e está intimamente relacionada com: presença de lombalgia, presença de ciatalgia com evolução por mais de 06 meses, déficit sensitivo associado ou não a déficit motor, Laségue positivo no pré-operatório, presença de fibrose no espaço epidural, estenose de canal, lesão da raiz nervosa perioperatória, instabilidade segmentar e discite[4,6,9,13]. A ciatalgia com duração maior que 06 meses no pré-operatório possui um valor prognóstico negativo, no entanto, quando inferior a 06 meses possui um índice de melhora de aproximadamente 56%, tendo um valor prognóstico positivo[6]. A presença de paresia (déficit motor) no pré-operatório se relaciona com mau prognóstico na recuperação sem se correlacionar com o seu tempo de evolução; isso ocorre pois a compressão da raiz nervosa gera degeneração retrógrada do neurônio motos no corno anterior da medula que pode não regredir após a cirurgia[6]. O Sinal de Laségue positivo no pré-operatório apresenta melhor prognóstico cirúrgico, com até 59% dos pacientes apresentando melhora da lombalgia e 79% melhora da ciatalgia[6].

O fato é que o tratamento cirúrgico implica diretamente em ganho funcional para todos os pacientes, diminuição das limitações diárias e aumento na qualidade de vida do

indivíduo em decorrência da diminuição da dor[4]. Os dados nos mostram a importância de se conhecer as características da lesão existente para adotar a melhor técnica cirúrgica para o caso, uma vez que a remoção agressiva de disco acelera a doença degenerativa, ocasionando maior a recorrência e dor residual[2,15]. É importante ressaltar que a hérnia de disco é uma patologia prevenível e que a população deve estar ciente dos meios existentes para evitá-la, dos seus sintomas e da necessidade de buscar atendimento médico[10].

CONCLUSÃO

A alta incidência da hérnia de disco lombar na população e as consequências da sua sintomatologia são responsáveis pela disfunção e pelo afastamento de parcela significativa da população economicamente ativa, cursando com aumento dos gastos públicos com o auxílio previdenciário nos casos de invalidez e com o tratamento cirúrgico nos casos mais graves.

Embora o envelhecimento exerça importante papel na etiologia da hérnia de disco lombar, outros fatores podem ser elencados como facilitadores da lesão do disco intervertebral, como obesidade, tabagismo, exposição à vibração contínua, levantamento de excesso de peso, má postura, movimentos bruscos, quedas e traumas. É sabido que tais fatores são evitáveis e devem ser de conhecimento do indivíduo o papel deles no desenvolvimento da patologia, tornando-o ativo no processo de identificação do acometimento pela patologia através da mudança de hábitos e da busca por atendimento médico quando apresentar sintomas sugestivos.

A maioria dos pacientes com hérnia de disco lombar procuram o Departamento de Emergência (DE) com queixa de lombalgia somada ou não à ciatalgia, parestesia e paresia: achados muitas vezes negligenciados, erroneamente, pelo profissional atendente por não haver achados significativos na radiografia simples de coluna que justifiquem os sintomas. Porém, o diagnóstico deve feito através da anamnese e exame físico com testes específicos que são capazes de determinar a etiologia dos sintomas e o provável nível da coluna acometido sem a necessidade de solicitação de exames de imagem mais complexos e/ou referenciamento ao especialista em coluna.

Há uma grande quantidade de doenças que cursam com lombalgia assim como a hérnia de disco lombar, porém através do conhecimento da patologia e da sua clínica, o médico generalista é capaz de traçar uma conduta mais assertiva na exclusão das demais patologias, sem onerar o serviço com a solicitação de exames desnecessários e

instituindo a terapêutica preconizada de forma precoce e pelo tempo adequado. A escolha do tratamento ideal para um determinado paciente é individualizada, respeitando as indicações existentes do tratamento não cirúrgico e do tratamento cirúrgico (de emergência e eletivo).

Por sua vez, ter ciência sobre os índices de sucesso dos diferentes tipos de tratamento, as possíveis complicações que podem surgir e as chances de recorrência da hérnia de disco e dos seus sintomas possibilitam ao profissional trabalhar em uma realidade mais palpável, valorizando toda e qualquer queixa álgica do paciente que possa indicar uma nova intervenção. Manejar a dor, seja no âmbito ambulatorial ou na emergência, requer um olhar humano que saiba valorizá-la tanto quanto um conhecimento farmacológico e de técnicas existentes para aliviá-la.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à toda a Equipe de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO) e do Hospital São José de Teresópolis pelo conhecimento compartilhado e pelas oportunidades concedidas a mim, me impulsionando na confecção deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho LB, Oyakawa A, Martins RS, Castro PCG, Ferreira LMN, Melo JSA, et al. Hérnia de disco lombar: tratamento. Acta Fisiatr. 2013;20(2):75-82.
2. Vialle LR, Vialle EN, Henao JES, Giraldo G. Hérnia Discal Lombar. Rev Bras Ortop. 2010;45(1):17-22.
3. Pitanga JG, Mélo TM, Maciel NFB. Mobilização neural na hérnia de disco lombar: revisão sistemática. Arch Health Invest. 2018;7(7):289-92.
4. Milani JP, Martins MRI, Silva EC, Rocha CE. A qualidade de vida no período pré e pós-operatório de pacientes portadores de hérnia de disco lombar. Rev Dor. 2009;10(1):33-7.
5. Pinto LCX. Tens no Tratamento da Hérnia de Disco [trabalho de pós-graduação]. Faculdade Ávila, pós-graduação em Traumato Ortopedia com ênfase em terapia manual; 2012.
6. Falavigna A, Neto OR, Bossardi J, Hoesker T, Gasperin PC, Silva PG, et al. Qual a relevância dos sinais e sintomas no prognóstico de pacientes com hérnia de disco lombar? Coluna/Columna. 2010;9(2):186-192.
7. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Moore Anatomia Orientada para a Clínica. 7a ed. Rio de Janeiro: Koogan; 2014.
8. Greenberg MS. Manual de Neurocirurgia. 8a ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter; 2018.
9. Hennemann SA, Schumacher W. Hérnia de disco lombar: revisão de conceitos atuais.

Rev Bras Ortop. Março 1994;vol (29):115-126.
10. Santos M. Hérnia de Disco: uma revisão clínica, fisiológica e preventiva. Efdeportes. Octubre 2003 [citado em 18 dez. 2020];vol(65). Disponível em: https://www.efdeportes.com/
11. Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Jesus RS, Carvalho EM. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analítica cross-sectional study. Sao Paulo Med J. 2010;128(5):259-62.
12. Dias CL, Aires JM, Weidebach W. A Clínica e o Tratamento Fisioterápico da Hérnia Discal Lombar. Rev Coluna Fisioterápica. 2001;1(1):10-4.
13. Sousa AL, Zortéa PL, Eller JL, Alves ON. Análise retrospectiva de 242 pacientes com hérnia discal lombar tratados cirurgicamente. J Bras Beurocirurg. 1997;8(3):106-110.
14. Velasco IT, Brandão Neto RA, Souza HP, Marino LO, Marchini JFM, Alencar JCG. Medicina de Emergência: Abordagem prática. 13a ed. Barueri: Manole; 2019.
15. Segura AR, López EM, Sosa RC. Factores de Riesgo para la Recurrencia de Hérnia de Disco Lumbar. Coluna/Columna. 2012;11(2):114-9.
16. Rodrigues LMR, Rachell TT, Mader AM, Milani C, Ueno FH, Pinhal MAS. Análise Comparativa Histopatológica entre a Hérnia de Disco Contida e Extrusa. Coluna/Columna. 2011;10(1):55-7.
17. Rezende R, Jacob Júnior C, Silva CK, Zanon IB, Cardoso IM, Batista Júnior JL. Comparação da eficácia das técnicas transforaminal e interlaminar de bloqueio radicular feito no tratamento de hérnia de disco lombar. Rev Bras Ortop. 2015;50(2):220-5.
18. Alvarenga MAM, Vargas AAR, Lima MSX, Kaleff PR. Descrição da técnica cirúrgica minimamente invasiva vídeo totalmente endoscópica interlaminar para tratamento de hérnia de disco lombar. Arq Bras Beurocir. 2014;33(3):202-6.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

VÍCIO EM VIDEOGAMES: UM TRANSTORNO MENTAL

VIDEOGAME ADDICTION: A MENTAL DISORDER

Matheus C. M. Haine[1]; Marcos Argolo[2]

Descritores: “internet gaming disorder” AND “behavioral addiction” AND “gaming addiction” AND “comorbidities”.
Keywords: “internet gaming disorder” AND “behavioral addiction” AND “gaming addiction” AND “comorbidities”.

RESUMO

Introdução: o uso mal adaptativo de videogames tem sido reconhecido por profissionais da área de saúde mental como um comportamento viciante de relevância clínica, de caráter excessivo, incontrolável e repetido que causa danos ou angústias significativas à vida do indivíduo. Há relações complexas entre as características intrínsecas dos videogames online, as consequências de seu abuso e as psicopatologias associadas. O estudo e o entendimento dos motivos por trás do uso abusivo do videogame é um aspecto central para traçar uma estratégia terapêutica, visto que a eficácia do tratamento depende das características específicas de cada caso. **Objetivos:** Produzir uma revisão bibliográfica compreensiva a fim de analisar o mecanismo psicopatológico do vício em videogames, entender os efeitos negativos do vício na esfera biopsicossocial do indivíduo aflito e avaliar as comorbidades relacionadas ao uso abusivo dos videogames. **Métodos:** revisão bibliográfica explorando bases de dados do PUBMED. Através dos descritores “internet gaming disorder” AND “behavioral addiction” AND “gaming addiction” AND “comorbidities”, foram encontrados 100 artigos, dos quais foram selecionados 19 através da leitura dos títulos e resumos. O DSM-5 também foi utilizado como referência. **Resultados:** A expressiva maioria dos estudos que abordavam as possíveis comorbidades relacionadas ao TJI relatou observar algum padrão de prevalência entre o TJI e outros transtornos psiquiátricos. **Conclusões:** o uso compulsivo e maladaptivo possui consequências negativas expressivas em diferentes esferas da vida, sendo um fator prognóstico ruim quando associado a outros transtornos psiquiátricos.

ABSTRACT

[1] Interno do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. matheus.haine@outlook.com

[2] Médico Psiquiatra, professor do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Background: The maladaptive use of videogames has been recognized by mental health care professionals as an addictive behavior with clinical relevance, portrayed by its excessive, uncontrollable and repeated nature that causes significant distress or damage to one's life. There are complex relationships between the intrinsic characteristics of online video games, the consequences of their abuse and the associated psychopathologies. The understanding of the reasons behind video game abuse is a core aspect when outlining a therapeutic strategy since the effectiveness of the treatment depends on the specific characteristics of each case. Aims: Produce a comprehensive bibliographic review in order to analyze the psychopathological mechanism of video game addiction, understand the negative effects of addiction on the afflicted individual's biopsychosocial sphere and evaluate the comorbidities related to the abuse of video games. Methods: bibliographic review exploring PUBMED databases. Through the descriptors "internet gaming disorder" AND "behavioral addiction" AND "gaming addiction" AND "comorbidities", 100 articles were found, of which 19 were selected by reading the titles and abstracts. The DSM-5 was also used as a reference. **Results:** The significant majority of studies that addressed possible comorbidities related to TJI reported observing some pattern of prevalence between TJI and other psychiatric disorders. **Conclusions:** compulsive and maladaptive use has significant negative consequences in different spheres of life, as well as being a poor prognostic factor when associated with other psychiatric disorders.

INTRODUÇÃO

A ideia de que o comportamento de uso compulsivo e excessivo de videogames deva ser reconhecido como um transtorno de vício adquirido foi inicialmente proposta na década de 1990, por Young.[1,2] As últimas atualizações da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) e do Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) categorizaram este tipo de comportamento como "transtorno", dentro da condição de necessitar de mais estudos. Isto demonstra a atual carência de informações e pesquisas disponíveis sobre o assunto, além do desconhecimento de suas implicações até mesmo por muitos profissionais da área [1,3,4]

Devido à grande variação da nomenclatura utilizada nos artigos pesquisados no que diz respeito a este único transtorno em questão, iremos nos referir a ele como "Transtorno de Jogos pela Internet" (TJI) ao longo deste trabalho, formato proposto pelo DSM. No entanto, vale observar que outros nomes foram propostos, como "Transtorno

de Vício em Videogames" e "Uso Patológico de Internet".[4]

Este uso mal adaptativo de videogames tem sido reconhecido por profissionais da área de saúde mental como um comportamento viciante de relevância clínica, de caráter excessivo, incontrolável e repetido que leva danos ou angústias significativas à vida do indivíduo; que, em algumas situações, não percebe da real necessidade de ajuda.[2,5,6]

O maior debate em torno da definição desta compulsão por videogames como um transtorno se deve a alguns motivos. Inicialmente, não há um critério padrão-ouro oficializado para vício em internet; as taxas de prevalência são variáveis devido aos aspectos socioculturais distintos de cada país; finalmente, o vício em internet é afetado de maneira importante pelo ambiente familiar e social, assim como por sintomas comórbidos e fatores psicológicos.[7]

Ao longo das últimas três décadas, a indústria do entretenimento tem sofrido mudanças em seus segmentos, tendo os jogos de computador e Internet como atividades que passaram a representar um percentual crescente, sendo de 8% ao ano em 2012. Acredita-se que mais de um bilhão de pessoas no mundo todo participem de jogos de internet.[7]

Existem relações complexas entre as características intrínsecas dos videogames online, as consequências de seu abuso e as psicopatologias associadas. A literatura mostra que adolescentes com altos escores para TJI também apresentam efeitos negativos nos níveis psicossociais: menor número de atividades recreacionais, menor número de atividades e contatos sociais, uma performance acadêmica reduzida e problemas financeiros.[5,8]

Quanto à pletora de comorbidades que o TJI pode vir a apresentar, esta revisão bibliográfica abordou as correlações com os quadros de maior prevalência aparente, como o Transtorno Depressivo Maior (TDM), o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), os Transtornos de Ansiedade, os Transtornos de Personalidade entre outros.

O estudo e o entendimento dos motivos por trás do uso abusivo do videogame é um aspecto central para traçar uma estratégia terapêutica, visto que a eficácia do tratamento depende das características específicas de cada caso.[6]

Este trabalho visa a dissecção dos diferentes aspectos deste transtorno sob os pontos de vista psicossocial, neurobiológico, psiquiátrico e terapêutico, a fim de ampliar

o conhecimento geral sobre este tema que é tão atual e peculiar em seus diferentes tipos de manifestações clínicas.[6]

OBJETIVOS

Primário: Produzir uma revisão bibliográfica compreensiva a fim de analisar o mecanismo psicopatológico do vício em videogames,

Secundários: entender os efeitos negativos do vício na esfera biopsicossocial do indivíduo aflito e avaliar as comorbidades relacionadas ao uso abusivo dos videogames.

MÉTODOS

Este artigo de revisão explorou artigos publicados na plataforma Pubmed. Foram utilizados os seguintes descritores previstos no DECS “internet gaming disorder” AND “behavioral addiction” AND “gaming addiction” AND “comorbidities”. Inicialmente, foram encontrados 100 artigos no Pubmed; posteriormente, ao filtrar as publicações para apenas aquelas dos últimos 6 anos, foram encontrados 83 resultados. A partir da busca inicial foram incluídos 19 artigos, selecionados a partir da leitura dos resumos e em conformidade com temáticas que envolvem a neurobiologia, psiquiatria ou psicologia comportamental do TJI e de outros transtornos relacionados ao mesmo. Nenhum artigo utilizado nesta pesquisa foi publicado em português. Adicionalmente, o DSM-5 foi utilizado como referência, sendo este a única exceção quanto à data de publicação (2014).

RESULTADOS

A expressiva maioria dos estudos que abordavam as possíveis comorbidades relacionadas ao TJI relatou observar algum padrão de prevalência entre o TJI e outros transtornos psiquiátricos. Havendo ou não relação com outros transtornos, foi consenso entre os artigos utilizados que a presença de comorbidades é prejudicial ao prognóstico do TJI, acarretando maiores dificuldades vivenciadas pelos aflitos. A Tabela 1 foi feita a fim de facilitar a análise dos padrões de comorbidade mencionados pelas referências utilizadas, onde “sim” significa que a comorbidade foi mencionada ao longo do trabalho, “NM” (não mencionado) significa que não fizeram menção à comorbidade em pauta e “Não” quando os padrões foram contestados. Nem todas as referências utilizadas abordavam os padrões comórbidos do TJI.

Devido à carência de concordância sobre as particularidades deste transtorno,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

os trabalhos utilizados nesta revisão divergiam um pouco quanto as possíveis teorias psicopatológicas por trás deste comportamento; no entanto, os danos psicossociais foram relatados em todas estas publicações, mesmo que sob diferentes perspectivas.

Tabela 01: Padrões de Comorbidades

Comorbidade / Estudo	Ref 2	Ref 3	Ref 6	Ref 7	Ref 10	Ref 12	Ref 13	Ref 15	Ref 16	Ref 19	Ref 20
TDM	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NM	Não	NM	NM
TDAH	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NM	Não	Sim	NM
Transtornos Ansiosos	Sim	Sim	NM	Sim	Sim	NM	NM	Sim	Não	NM	NM
Transtorno Bipolar	Sim	NM	Sim	Sim	NM	NM	NM	NM	Não	NM	NM
TUA	Sim	NM	Sim	NM	NM	NM	NM	NM	Não	NM	NM
TUS	Sim	NM	Sim	NM	Sim	NM	NM	NM	Não	NM	NM
TP	Não	NM	Sim	NM	NM	Sim	NM	NM	Não	NM	NM

Onde "Sim" significa que houve menção da comorbidade; "NM" (não mencionado) quando a comorbidade não foi abordada pelo estudo. Nota-se o padrão "Não" para a referência 16, que, das utilizadas, foi a única que não observou padrões de comorbidade entre TJI e diferentes patologias.

DISCUSSÃO

Transtorno pelos jogos de internet

O Transtorno pelos Jogos de Internet (TJI) tem ganhado maior visibilidade em diversos meios ao mesmo passo que a Internet tem se tornado uma ferramenta indispensável para nossas vidas diárias. O TJI é definido como o uso persistente e recorrente da internet para envolvimento em jogos de internet, acarretando prejuízo ou sofrimento clinicamente significativos. Apesar de sua denominação como um transtorno mental ainda não ter sido efetivada devido à carência de evidências e estudos, a proposta feita pelo DSM-5 é embasada em suas similaridades com outros transtornos psiquiátricos, como o Transtorno do Jogo (TJ) e o Transtorno por Uso de Substâncias (TUS).[1,4,9]

As sensações de bem-estar relacionadas aos nossos sistemas de recompensa a curto-prazo, como quando obtidas através do uso de drogas ilícitas, podem ser obtidas também através de comportamentos. Padrões comportamentais estabelecidos devido a uma mal adaptação do sistema de recompensa frequentemente apresentam traços excessivos, incontroláveis e repetitivos que podem vir a causar danos ou angústias. Quando, mesmo em virtude das consequências negativas, o comportamento ainda se

mantém, estamos possivelmente diante de uma situação em que o comportamento por si só é a fonte de dependência. Teoriza-se que estes pacientes viciados sejam dependentes não de uma substância ou atividade específica, mas sim da resposta cerebral associada à ação.[1,2,10]

Os vícios comportamentais têm início mais comumente durante a adolescência e durante o início da fase adulta, períodos em que o indivíduo apresenta uma maior vulnerabilidade devido as maiores necessidades de participar de dinâmicas sociais, aos comportamentos de risco inerentes da faixa etária e ao amplo encorajamento pela sociedade à novas experiências, além da imaturidade fisiológica cerebral para inibir certos impulsos.[1,11,12]

Como outros transtornos de vício, o TJI pode afetar diversas esferas na vida do indivíduo, englobando as esferas acadêmicas, sociais, interpessoais e ocupacionais, da mesma forma que outros problemas psiquiátricos. Mais especificamente, foram relatadas dificuldades nos relacionamentos entre pais e filhos, transtornos de sono, piora geral dos sintomas psiquiátricos, diminuição da prática de exercícios físicos, entre outros.[12,13]

Embora qualquer pessoa que tenha acesso a internet (independentemente do gênero, nível social ou idade) possa desenvolver um padrão viciante do uso da tecnologia, alguns fatores demográficos específicos podem aumentar este risco, tal como idade jovem, visto que grande parte da cultura social das gerações mais novas envolve a comunicação via meios digitais, seja por e-mail, mensagens ou redes sociais.[11]

A prevalência global deste transtorno varia entre estudos transversais realizados em diversos países, apresentando números desde 0.4% até 27.5% (a depender da região avaliada). Isto se deve à falta de um critério diagnóstico globalizado para o TJI, às diferenças nas ferramentas de avaliação, aos pontos de corte utilizados em pesquisas, e à diversos outros fatores culturais, sociais e psicológicos que devem ser levados em consideração durante questionamentos de hábitos e comportamento. Embora ainda não seja sabido o motivo, foi destacado também o fato deste transtorno aparentar maiores prevalências em alguns países asiáticos, onde chega a ser considerado um grave problema de saúde pública. Na República da Coréia do Sul, por exemplo, estima-se que os gastos referentes a medidas públicas com intuito de diminuir as adversidades deste comportamento neste país cheguem a 4.5 bilhões de dólares americanos.[1,2,6,9,10]

Os jogos online e suas características viciantes

Os jogos online são verdadeiros universos virtuais que apresentam comunidades sociais distintas dentro de um mesmo jogo ou de um mesmo servidor (como grupos de jogadores ávidos ou *hardcore* e *roleplayers,* jogadores que assumem e interpretam papéis dentro do jogo). Isto promove os jogadores a encontrarem, virtualmente, grupos sociais que dividem os mesmos interesses que eles e, finalmente, resulta em uma substituição dos círculos de amigos da "vida-real" para os online. Ao passar do tempo, as conexões do mundo real se deterioram ou desaparecem, e esta falta de suporte social pode acarretar o desenvolvimento da sintomatologia. Em outros casos, no entanto, os relacionamentos online podem ajudar a aliviar a angústia psicológica de alguns jogadores, que começam a construir suas vidas ao redor deste universo.[5,6,14]

A respeito dos tipos de jogos, os MMORPGs (*massive multiplayer online roleplaying games*) são aqueles com os maiores índices de repercussão e com maior capacidade viciante. Estes jogos (à exemplo do famoso *World of Warcraft*) oferecem atividades com inúmeras possibilidades de ação, em um universo virtual onde os jogadores criam seus próprios personagens e trabalham em equipe a fim de avançar em dada categoria do jogo (equipamentos, habilidades, maestrias, missões diárias etc.). Estes fatores fazem com que este tipo de jogo em particular seja difícil de largar, e passam, consequentemente, a ter controle sobre o tempo do dia do indivíduo. [2,6,10]

Outros tipos de jogos de internet também receberam destaque durante a avaliação dos artigos utilizados neste trabalho. FPSs (*first person shooters*, ou jogos de tiro), jogos de luta e jogos de estratégia em tempo real (do inglês *Real Time Strategy - RTS*), assim como os MMORPGs, combinam fatores que levam ao desenvolvimento do TJI em indivíduos vulneráveis. Estes fatores incluem o escapismo, a socialização, a competição e *grinding*, o ato de ficar perpetuamente subindo de nível ou melhorando personagens através do acúmulo de pontos, recompensas e moedas dentro dos jogos. Juntamente, estes elementos são sinérgicos na criação de hábitos. [2,10]

A anonimidade, juntamente a ausência de perigos reais e a capacidade de entrar e sair quando o indivíduo bem desejar, são características ofertadas pelo videogame. Estas características tornam o mundo virtual uma válvula de escape, onde há uma diminuição das manifestações ansiosas do transtorno. Em paralelo, os jogos online, especificamente, são criados para atender uma dinâmica social grupal, através de guildas e eventos que abrangem servidores por inteiro, dando a sensação de "pertencimento" para os jogadores, em um contexto mais amplo.[15]

Outro fator predisponente ao vício é a sensibilidade do jogador às deixas dos ambientes virtuais. Cabe aqui dizer que os ciclos de dia e noite nos jogos virtuais ocorrem em horários assíncronos com o do mundo físico; teoriza-se que este assincronismo seja um importante fator de imersão nos jogos. Mudanças de percepção de tempo relativo ao processamento de recompensas também foram vistas. Os jogadores se encontram tão focados no feedback constante e imediato às suas ações dentro do jogo que eles se tornam menos dispostos a responder aos sinais do mundo real (como cansaço, deixas sociais ou hora do dia), levando à uma rotina de jogo excessiva que muitas vezes invade as responsabilidades factuais.[2]

Os indivíduos que participam deste tipo de atividade online possuem diferentes características sociodemográficas e motivações. Estas diferenças podem ser mediadas também pela idade. No entanto, uma particularidade foi vista no que diz respeito à motivação para o uso. Foi consenso entre os artigos o fato de que tanto homens quanto mulheres podem se tornar viciados a este veículo, mas há distinções em seus padrões de uso. Homens tendem a se viciar em videogames online, pornografia digital e jogos de azar online, enquanto mulheres tendem a manifestar sintomas relacionados ao uso excessivo de redes sociais, mensagens e compras virtuais. [5,11,14]

Diagnóstico e curso clínico

O critério proposto para o TJI inclui 5 ou mais dos sintomas listados a seguir em um período de 12 meses, além de uso recorrente, persistente e mal adaptativo da Internet:[1,2,4]

1. Preocupação com jogos pela internet (o indivíduo pensa na partida anterior do jogo ou antecipa a próxima partida; o jogo pela internet torna-se a atividade dominante na vida diária);
2. Sintomas de abstinência quando os jogos pela internet são retirados (esses sintomas são tipicamente descritos como irritabilidade, ansiedade ou tristeza, mas não há sinais físicos de abstinência farmacológica);
3. Tolerância – a necessidade de passar quantidades crescentes de tempo envolvido nos jogos pela internet;
4. Tentativas fracassadas de controlar a participação nos jogos pela internet;
5. Perda de interesse por passatempos e divertimentos anteriores em consequência dos, e com a exceção dos, jogos pela internet;
6. Uso excessivo continuado de jogos pela internet apesar do conhecimento dos

problemas psicossociais;

7. Enganou membros da família, terapeutas ou outros em relação à quantidade do jogo pela internet;
8. Uso da internet para aliviar um humor disfórico (sentimentos de desamparo, culpa, ansiedade);
9. Colocou em risco ou perdeu um relacionamento, emprego ou oportunidade educacional ou de carreira significativo devido à participação em jogos pela internet.

Não há motivo exato para a linha de corte do diagnóstico ser de cinco critérios como a proposta pelo DSM-5. Foi sugerido inclusive que estes sintomas possuem prevalências diferentes e podem também apresentar importâncias distintas entre si, a depender do paciente em abordagem.[16]

Uma das poucas diferenças dos critérios diagnósticos entre o Transtorno de Jogo (jogos de azar) e o Transtorno pelos Jogos de Internet é o fato do primeiro necessitar de apenas 4 dos 9 critérios, enquanto o segundo requer 5 dos 9.[2] As associações feitas entre estes dois transtornos se deve às similaridades que eles apresentam entre si.[9]

Um estudo norueguês conduziu uma pesquisa com amostragem de 740 crianças entre 8 e 10 anos, que apresentavam quadros de uso compulsivo de videogames. Este estudo em específico utilizou critérios propostos pela própria equipe consoante aos propostos pelo DSM. Foi então relatado que, dos propostos, os critérios com maior valor preditivo positivo foram a perda de interesse em outras atividades seguido da tentativa de escapar de um estado disfórico. Nem todas as crianças demonstraram sintomas de abstinência, e, das crianças que possuíam diagnóstico efetivo de TJI, poucas preencheram este critério.[16]

Entre os artigos utilizados para esta revisão, foi vista bastante ênfase no critério de “perda de interesse em outras atividades”. Suplementarmente, pessoas com este transtorno gastam pouco ou nenhum tempo em outras atividades que não os jogos, e que o ato de jogar é usado tanto como um mecanismo de enfrentamento como uma forma de autoeficácia.[1,10,16]

O quadro do TJI é, essencialmente, o mesmo dos transtornos de vício (uso compulsivo, tolerância, abstinência, controle diminuído apesar das consequências negativas).[1] Assim como outros vícios, os danos nas diversas esferas biopsicossociais podem levar a comorbidades diversas como depressão, ansiedade, abuso de álcool; no

entanto, o TJI também pode ser causado (ou agravado) por outros transtornos psiquiátricos de base, como o TDAH.[5,7,11]

O TJI foi moderadamente correlacionado com sentimentos de solidão. Jogadores ávidos demonstram menores níveis de satisfação com suas vidas pessoais. De acordo com estes achados, presume-se que o TJI seja associado a efeitos negativos no bem-estar psicológico dos indivíduos.[9] De nota, foi visto que a inversão do padrão sono-vigília é um dos sinais de alarme do uso problemático do videogame.[6]

A estabilidade do curso do TJI é diversa. No entanto, um estudo longitudinal de 5 anos observou uma diminuição de moderada a intensa nas gravidades dos sintomas ao longo dos anos, para ambos os sexos. Adicionalmente, este estudo em específico avaliou achados similares em outros transtornos comportamentais por vício.[10]

As consequências do transtorno em pauta são diversas e dependem da gravidade e da natureza dos sintomas.[5,13] Um estudo realizado nos Estados Unidos da América reportou que o vício em videogames estava negativamente relacionado ao coeficiente de rendimento de universitários, assim como a violações institucionais concernentes a drogas e abuso de álcool.[10]

Neurobiologia do transtorno pelos jogos de internet

O processo responsável pelo vício é embasado em disfunções nos sistemas de recompensa e impulsividade. Acredita-se que estes circuitos neurais sejam reconfigurados durante a adição. Embora as substâncias de abuso e o estímulo referente ao uso da tecnologia digital diferem em como o estímulo é recebido pelo cérebro, ambas parecem estimular uma via comum pela qual o prazer é experimentado, reforçado e regulado: o sistema dopaminérgico. Disfunções nesta área são esperadas em todos os transtornos por uso de substâncias e vícios comportamentais.[1,2]

O ato de jogar videogames causa a liberação de dopamina no núcleo accumbens, região do cérebro encarregada de mediar o prazer, em magnitude similar àquelas criadas por uso recreativo de drogas. Através de exposição prolongada e excessiva de recompensas imediatas dentro dos jogos, pode ocorrer *downregulation* dos receptores de dopamina e glutamato no núcleo accumbens, acarretando tolerância, abstinência e busca compulsiva de estímulos específicos. Complementarmente, foi visto que pacientes com TJI possuem uma deficiência caracterizada por uma diminuição na densidade de receptores dopaminérgicos nigro-estriatais. Acredita-se que isto ocasione uma diminuição da resposta fisiológica a recompensas que não são relacionados aos

jogos.[2,17,18]

Estudos realizados com ressonância magnética funcional (RMF) têm sido úteis na elucidação da neurobiologia deste tipo de transtorno. Ao apresentar sinais relacionados a jogos para pacientes diagnosticados com TJI, foi visto que houve um aumento de ativação do córtex orbitofrontal direito, núcleo accumbens direito, córtex pré-frontal dorsolateral direito e núcleo caudado direito, quando comparado ao grupo de controle. Analogamente, estes achados são vistos durante a abstinência em pacientes que apresentam transtorno por uso de substância.[1]

O aumento da conectividade vista também entre o córtex pré-frontal direito (CPFD) e a junção temporoparietal (JTP) podem ter efeitos multifatorais, potencialmente positivos e negativos. A comunicação entre as regiões cerebrais encarregadas de processar atenção e memória ativa (CPFD), e conhecimento semântico (JTP) podem facilitar a tomada de decisões mais rápidas e a integração da atenção e da internalização direcionada de redes cognitivas. Entretanto, há uma crescente literária de que tal estado de “sobrecarregamento” destas conexões neurais podem ser mal-adaptativas, sendo vistas, normalmente, em diversas condições e transtornos neuropsiquiátricos e de neurodesenvolvimento, como a síndrome de Down, esquizofrenia e autismo.[7]

Através de estudos conduzidos com eletroencefalograma (EEG), foi visto que indivíduos com TJI apresentaram alterações, em estados de repouso, em regiões cerebrais associadas a recompensa, controle de impulsos, aprendizado, memória, desejos referentes ao uso de drogas, funcionamento executivo e inibitório, coordenação sensório-motora e mecanismos visuais e auditivos. Estas alterações são também vistas frequentemente em pacientes com transtornos por uso de substância, demonstrando outra correlação neurobiológica entre esses distúrbios.[18]

A exposição à imagens relacionadas ao *World of Warcraft* ativou áreas do cérebro responsáveis pela motivação, emoção e funções cognitivas de pacientes com TJI, e foi positivamente ligada a fissura. Ao serem pedidos para pensar sobre seus personagens deste jogo, os adolescentes com TJI deste estudo mostraram ativação no córtex pré-frontal medial e no córtex cingulado anterior, indicando um vínculo aos personagens virtuais que é igualado ao vínculo apresentado entre humanos.[18]

Pacientes impulsivos e que apresentam dificuldades em inibir certos comportamentos tendem a não levar em consideração consequências à longo prazo. Através de trabalhos embasados em estudos com RMF, foi visto que indivíduos com TJI

são mais propensos a apresentarem tratos impulsivos, sendo isto causado possivelmente por recrutamento prejudicado de projeções neurais frontocorticais.[1]

A massa cinzenta do cérebro é composta de neurônios associados a emoções, percepção, memória e controle motor, enquanto a massa branca consiste predominantemente das células gliais e axônios mielinizados que transmitem sinais do cerebelo até outras regiões do cérebro. Estudos com imageamento estrutural do cérebro têm sugerido que indivíduos com TJI apresentam diminuição do volume de massa cinzenta dentro do circuito corticolimbico, da amígdala e do córtex pré-frontal. Foi hipotetizado que estas reduções estejam correlacionadas à maiores escores na Escala de Impulsividade de Barratt. Jogadores saudáveis apresentavam aumento da massa cinzenta nestas regiões.[17,18]

Outro método de estudo estrutural foi observado nesta revisão bibliográfica. A DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) é uma técnica que estuda o papel das conexões neurais; e, além da RMF, tem sido promissora em estudos que envolvem transtornos comportamentais. A anisotropia fracionada (AF) é uma medida do DTI usada para avaliar a integridade das fibras da massa branca. Alterações na AF podem estar relacionadas a mudanças na mielinização, densidade axonal, integridade da membrana axonal e diâmetro axonal. Indivíduos com TJI apresentaram mudanças na massa branca incluindo aumento de AF (maior número de feixes de fibras) e diminuição da difusividade radial (que implica em aumento da mielinização) dentro de diferentes áreas na região frontal direita, quando comparados à indivíduos saudáveis. Este padrão de mudança na massa branca sugere que pacientes com TJI tenham um aumento experiência-dependente de mielina como uma consequência do excesso de jogos online, que requerem altos níveis de atenção sustentada nas esferas visual e auditiva, além de memória ativa durante as longas sessões de jogo.[17]

Foi proposto um modelo para explicar os mecanismos neuropatológicos do TJI: o modelo de processamento duplo. Neste é descrito o vício como um desequilíbrio entre a Rede 1 (*Go Network* - também chamada de sistema reativo, que medeia respostas imediatas do comportamento) e a Rede 2 (*stop* network - também chamada de sistema reflexo, que prove controle inibitório baseado em projeções à longo prazo). Isto possibilita que clínicos entendam o vício como um desbalanço entre duas forças que competem entre si, formando um paralelo com a ambivalência que os pacientes aflitos por este transtorno tipicamente apresentam. Uma rede 1 mais potente e uma rede 2 mais fraca é

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

encontrada em pacientes com TUS e TDAH, vistos através de exames funcionais de imagem, como o EEG. O cérebro adolescente possui um desequilíbrio fisiológico destas redes quando comparado ao de um adulto, o que ajuda a explicar o porquê do início das manifestações sintomatológicas se dar na faixa etária mais jovem.[2]

As interações entre a amigdala e o hipocampo, advindas do estímulo prolongado da Rede 1, leva à fissura, que geralmente é desencadeada por sinais condicionados. Pesquisas com EEG mostram que estas deixas relacionadas aos jogos ocupam mais capacidade de atenção em indivíduos com TJI do que em indivíduos no grupo de controle. Estes achados são em paralelo com os achados para TUS.[2]

Com relação ao conjunto neurobiológico do Transtorno pelos Jogos de Internet, vemos que há correlações com outros transtornos psiquiátricos, o que em torno justifica a severidade das complicações no bem-estar psicológico do indivíduo aflito.[5]

Fatores de risco

Sexo masculino e idades mais jovens são associados a uma maior prevalência de TJI. Foi também mencionado que pessoas solteiras ou em desarmonia conjugal apresentam um maior risco.[2] Problemas com relacionamentos, sofrer ou praticar *bullying* e ter amigos com TJI foram associados a fatores de risco.[10]

A questão de o sexo masculino ser um fator de risco requer atenção. Ainda não se sabe ao certo a causa específica, mas a hipótese se embasa nos hábitos menos frequentes de jogo por mulheres, além de uma menor orientação por elas aos jogos que envolvem competição e rotação tridimensional. Estas características nas mulheres podem ser consideradas fatores de proteção contra o TJI.[5]

Viu-se que há também uma diminuição nas capacidades de integração e competência social.[10] As habilidades sociais englobam a capacidade de interagir com outros em situações dinâmicas e afetam diretamente o desempenho escolar, o desenvolvimento ocupacional e a aptidão a se moldar diante de situações adversas da vida.[19]

A impulsividade e o neuroticismo foram associados ao TJI. Algumas características de personalidade como a extroversão e aceitação foram sugeridas a serem negativamente associadas ao transtorno.[10] Pacientes com histórico de abuso sexual parecem estar em maior risco para TJI, com prevalências que atingem 44% em adolescentes que se enquadram nesta categoria versus 33% naqueles fora deste grupo.[2]

Apenas um artigo mencionou alexitimia, uma incapacidade de identificar

emoções próprias, como um fator de risco para TJI.[2]

Transtornos psiquiátricos foram amplamente correlacionados à manifestação do TJI, sendo estes, em ordem de frequência nos artigos selecionados, o TDM[2,3,6,7,10,12,13,20], TDAH[2,3,7,10,11,12,19], os Transtornos Ansiosos[2,3,10,15], Transtorno Bipolar[2,6,7], Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)[6,11,13], Transtorno por Abuso de Álcool (TAU)[2,6,8], TUS[2,6,10] e os Transtornos de Personalidade no geral[6,12,14], e, neste último, os Cluster Tipo B e C os de maior visibilidade. No entanto, deve ser notado que estas comorbidades não são as únicas vulnerabilidades que precisam ser consideradas ao classificar e avaliar pacientes com TJI, mesmo embora a alta prevalência destes quadros dentro da população geral com este transtorno.[12]

Modelos de comorbidade

A psicopatologia associada aos comportamentos de vício, juntamente ou não à transtornos por uso de substâncias, pode ser resultante de um problema de base ou, alternativamente, levar a novos transtornos. Também é possível que ambos os problemas dividam mecanismos biológicos, sociodemográficos ou psicológicos subjacentes que tornam certas pessoas mais vulneráveis a ambas as patologias. Em alguns casos, ambas as patologias se manifestam ao mesmo tempo.[5]

Em um estudo contendo 59 pacientes ambulatoriais menores de 18 anos, entre os anos de 2009 e 2015, foi visto que, ao separar os pacientes com TJI em dois grupos – os internalizantes e os externalizantes (de acordo com a Classificação de Transtornos Mentais de Achenbach), os padrões de comorbidade se tornaram mais claros. Os membros do perfil externalizante sofriam de um desequilíbrio nos controles de agressão, impulsividade, negativismo ou hiperatividade, e demonstravam TDAH e transtornos comportamentais disruptivos. Os problemas com o grupo internalizante eram, por outro lado, materializados através da inibição, inquietação, evitamento ou timidez. Estes pacientes sofriam de depressão, ansiedade e Transtornos Cluster tipo C.[6]

Outros subtipos para o TJI foram aventados. Seung-Yup Lee at al. propôs três classificações para estes pacientes: o subtipo impulsivo/agressivo, o subtipo do emocionalmente vulnerável e o subtipo do socialmente condicionado. Em termos gerais, o primeiro subtipo engloba pacientes que jogam para aliviar seus impulsos agressivos e para diminuir o tédio, onde foi mostrada uma relação importante com transtornos externalizantes, como o TDAH.[12] O subtipo do emocionalmente vulnerável apresenta as características de uso por escapismo ou para alteração de humor. Para este tipo de

jogador, os jogos online podem atuar como recompensas positivas e como resposta para sofrimento emocional ou dessatisfação pessoal. Estes pacientes apresentam TDM como a principal comorbidade. Para o último e menos elucidado subtipo, o socialmente condicionado, ao invés do uso ser fomentado pela necessidade do jogo em si, ele é vinculado as necessidades sociais que não são supridas no mundo real.[6,12]

Transtornos comórbidos devem ser tratados a fim de evitar uma piora no prognóstico do TJI. Em particular, os tratamentos para TDM e TDAH são considerados fundamentais.[1]

Transtorno pelos jogos de internet e transtornos depressivos

A depressão é uma doença mental crônica associada a uma significativa comorbidade, e é uma condição comórbida comum em pacientes com transtornos de adição. Normalmente, quando a depressão é associada a outros transtornos, estes passam a ter um tratamento mais difícil e com prognóstico pior do que quando comparado ao transtorno em pauta isolado.[20]

A comorbidade mais frequente em pacientes com TJI, em estudos clínicos, são os transtornos depressivos tais como a distimia e o TDM.[2] Transtornos depressivos aumentam o risco de desenvolver comportamentos de vício. Se ocupar constantemente com certos hábitos pode aliviar a disforia, mas também pode causar ou exacerbar alguns sintomas depressivos devido as consequências negativas inerentes ao comportamento inicial.[11]

Em estudo conduzido por Hee Ryung Wang et al., foi visto que a prevalência da comorbidade depressiva entre os participantes com TJI era 2.59 vezes maior do que a de participantes sem TJI. Notoriamente, este trabalho avaliou o sexo feminino como um preditor positivo para depressão comórbida ao TJI, acarretando pior prognóstico para o grupo das mulheres.[20]

A relação entre o TJI e o comportamento suicida não é clara, e há resultados controversos.[2,7]

Associação com transtornos por déficit de atenção e hiperatividade

Segundo o DSM-5, a característica essencial do TDAH é um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade que interferem no funcionamento e no desenvolvimento, sendo mais comum o início da sintomatologia durante a infância.[4]

O TDAH é um dos transtornos com maiores taxas de prevalência em pacientes com TJI. Um estudo reportou que 22% dos pacientes com TDAH também apresentavam

TJI. O traço de impulsividade, especificamente, é positivamente correlacionado com TJI e 11% dos pacientes com este transtorno são impulsivos.[2]

Alguns mecanismos foram propostos para explicar este relacionamento. De início, as características intrínsecas relacionadas ao TDAH, tais como a desregulação emocional e a impulsividade, potencializam ainda mais os déficits sociais que indivíduos com este diagnóstico apresentam.[10] Isto, em torno, levaria à predisposição do adolescente a buscar "conforto" nos jogos online. Adicionalmente, o TJI reduz as oportunidades de contato entre adolescentes, que precisam praticar suas habilidades sociais através de interações sociais contínuas que modificam e moldam o comportamento, com base no feedback apresentado pelo outro.[19]

Associação com transtornos ansiosos

Dentro dos transtornos ansiosos citados nas referências utilizadas, o que teve maior descrição foi o Transtorno de Ansiedade Generalizado (TAG).[2,3,10,15] Esta patologia é caracterizada por preocupação excessiva e persistente, além de stress de difícil controle, e é normalmente acompanhada de insônia, agitação, tensão muscular e problemas de concentração. Este transtorno também está associado a altos índices de abuso de substância.[15] Taxas de prevalência do TJI em pacientes ansiosos jovens ficaram entre 9% e 23%.[2]

Em investigações conduzidas por Caplan et al. e Yen et al., foram demonstradas associações positivas entre o TJI e o TAG – aqueles com TJI eram mais propensos a apresentar sintomatologia de TAG do que aqueles sem TJI. Esta associação manteve-se estável mesmo após o controle para ambas idade e níveis educacionais, indicando que a mesma não é baseada nestes critérios.[15]

As evidências utilizadas a fim de explicar o mecanismo subjacente desta relação entre as duas patologias demonstram que a preocupação evoca e sustenta um efeito negativo entre indivíduos com TJI, levando a grandes aumentos de emoções negativas e corroboram o comportamento evitativo e escapista. No universo virtual, estes pacientes não correm riscos de vivenciar gatilhos ansiosos.[15] Este ciclo vicioso contribui para a associação entre os dois transtornos em pauta.[12,15]

Associação com transtorno por abuso de álcool

Segundo meta-análise avaliada por Euihyen Na et al., o uso problemático da internet tem grandes associações com o abuso de álcool. Estes transtornos são geralmente comórbidos por apresentarem características clínicas similares, como a

impulsividade e a incapacidade de auto-controle, questões estas que também dividem mecanismos neurobiológicos parecidos.[8]

O TJI foi positivamente associado com uso de álcool. Um estudo citado em um dos trabalhos encontrou uma taxa de 13% de abuso de álcool em pacientes diagnosticados com TJI.[2]

Notoriamente, foi visto que os grupos comórbidos (TJI e transtorno por álcool) apresentam características mais graves do que os outros grupos em quase todas as medidas clínicas, tais como incapacidade de auto-controle, impulsividade e sintomas disfóricos.[8] Este achado apoia a teoria de que esta associação de comorbidades pode estar associada à uma pletora de respostas mal-adaptativas desenvolvidas pelo indíviduo.[6,14]

Tratamento

A estratégia intervencionista principal utilizada em quadros de TJI é embasada em uma abordagem multimodal não-farmacológica. Esta abordagem consiste em CBT, entrevistas motivacionais, treinamento de realidade e o auxílio para o aprimoramento dos relacionamentos familiares.[19]

A fim de reduzir o tempo gasto online, assim como diminuir os sintomas depressivos, intervenções psicossociais (como a terapia cognitivo-comportamental), podem ser eficazes. A terapia cognitivo-comportamental para vício em internet (TCC-VI) foi criado por Young para atuar especificamente neste transtorno, e os resultados preliminares de estudos realizados com este tipo de intervenção em adultos são promissores. Esta intervenção foca em gerenciamento de tempo, criação de metas, reestruturação de distorções cognitivas e monitoramento comportamental (o paciente deve passar a manter um relatório sobre seu uso da internet).[1]

Ao contrário do que se pensava previamente – de que a abstinência total dos jogos é a melhor escolha – foi observado que o alcance de níveis controlados de uso está associado a melhores prognósticos.[3]

Além disso, concluiu-se que a TCC seja mais efetiva em reduzir a sintomatologia do TJI e de ansiedade em pacientes adultos quando comparado aos adolescentes. Acredita-se que isto seja decorrente da maior resistência à terapia apresentada por adolescentes, em especial quando o indivíduo acredita não ter um problema ou ser capaz de resolvê-lo sem auxílio.[3] A TCC atua na premissa de que os pensamentos determinam os sentimentos, e os pacientes são ensinados a monitorar seus pensamentos e

identificar aqueles que podem ser gatilhos para vício, enquanto aprendem novas maneiras de enfrentar estes impulsos e de prevenir recaídas.[14]

Finalmente, com relação ao tratamento farmacológico, o prospecto de encontrar uma conduta definitiva para o TJI ainda se encontra distante. No entanto, algumas farmacoterapias têm sido aventadas, sendo elas as drogas antidepressivas e os psicoestimulantes. O tratamento com Bupropiona por 12 semanas, sob a forma de liberação prolongada na dosagem de 150mg/dia na primeira semana e 300mg/dia nas semanas subsequentes mostrou bons resultados quando comparado ao grupo placebo. O tempo gasto em jogos nos pacientes deste grupo também teve diminuição expressiva. Outro tratamento proposto foi com o uso de Metilfenidato em crianças virgens de drogas, com diagnóstico de TDAH e quadro clínico de TJI. Assim como com a Bupropiona, houve uma redução no tempo gasto em jogos, em média, com o benefício de atuar precisamente na sintomatologia do TDAH. A média de dose nas oito primeiras semanas de Metilfenidato foi de 15-45mg/dia.[14]

CONCLUSÃO

No que se refere ao Transtorno pelos Jogos de Internet, é necessário que seja levado em consideração a recente ascensão deste tema. De fato, as evidências científicas referentes ao Transtorno pelos Jogos de Internet ainda são escassas, no entanto, a procura por tratamento se apresenta em uma crescente, visto a pletora de danos biopsicossociais que o transtorno pode causar.

Mais estudos são necessários para esclarecer detalhes e divergências que ainda estão em questionamento.

Entender os motivos por trás dos diferentes padrões de uso maladaptativo de videogames é fundamental para que os profissionais da área de saúde mental estejam habilitados a elucidar as reais necessidades do paciente, assim como nos ajuda a traçar um plano terapêutico mais eficaz e com maior adesão por parte do indivíduo. Dito isso, é fundamental que estes profissionais tenham a capacidade de atualização constante dentro do mundo que vivemos, em especial após o esperado aumento de pacientes dependentes da Internet após os períodos de quarentena vivenciados pela população, resultados da pandemia de 2020.

REFERÊNCIAS

1. Jorgenson AG, Hsiao RC, Yen CF. Internet Addiction and Other Behavioral Addictions.

Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2016 Jul; 25(3): 509-20.
2. Sussman CJ, Harper JM, Stahl JL, Weigle P. Internet and Video Game Addictions: Diagnosis, Epidemiology, and Neurobiology. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2018 Apr; 27(2): 307-326.
3. Stevens MWR, King DL, Dorstyn D, Delfabbro PH. Cognitive-behavioral therapy for Internet gaming disorder: A systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Psychother. 2019 Mar; 26(2): 191-203.
4. Cordioli AV. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5®. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. xliv, 948 p.
5. González-Bueso V, Santamaría JJ, Fernández D, Merino L, Montero E, Ribas J. Association between Internet Gaming Disorder or Pathological Video-Game Use and Comorbid Psychopathology: A Comprehensive Review. Int J Environ Res Public Health. 2018 Apr 3; 15(4): 668.
6. Martín-Fernández M, Matalí JL, García-Sánchez S, Pardo M, Lleras M, Castellano-Tejedor C. Adolescents with Internet Gaming Disorder (IGD): profiles and treatment response. Adicciones. 2016 Oct 7; 29(2): 125-133.
7. Han DH, Kim SM, Bae S, Renshaw PF, Anderson JS. Brain connectivity and psychiatric comorbidity in adolescents with Internet gaming disorder. Addict Biol. 2017 May; 22(3): 802-812.
8. Na E, Lee H, Choi I, Kim DJ. Comorbidity of Internet gaming disorder and alcohol use disorder: A focus on clinical characteristics and gaming patterns. Am J Addict. 2017 Jun; 26(4): 326-334.
9. Yu H, Cho J. Prevalence of Internet Gaming Disorder among Korean Adolescents and Associations with Non-psychotic Psychological Symptoms, and Physical Aggression. Am J Health Behav. 2016 Nov; 40(6): 705-716.
10. Mihara S, Higuchi S. Cross-sectional and longitudinal epidemiological studies of Internet gaming disorder: A systematic review of the literature. Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Jul; 71(7): 425-444.
11. Schou Andreassen C, Billieux J, Griffiths MD, Kuss DJ, Demetrovics Z, Mazzoni E, et al. The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: A large-scale cross-sectional study. Psychol Addict Behav. 2016 Mar; 30(2): 252-62.
12. Lee SY, Lee HK, Choo H. Typology of Internet gaming disorder and its clinical implications. Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Jul; 71(7): 479-491.
13. Nakayama H, Mihara S, Higuchi S. Treatment and risk factors of Internet use disorders. Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Jul; 71(7): 492-505.
14. Zadra S, Bischof G, Besser B, Bischof A, Meyer C, John U, Rumpf HJ. The association between Internet addiction and personality disorders in a general population-based sample. J Behav Addict. 2016 Dec; 5(4): 691-699.
15. Wang CY, Wu YC, Su CH, Lin PC, Ko CH, Yen JY. Association between Internet gaming disorder and generalized anxiety disorder. J Behav Addict. 2017 Dec 1; 6(4): 564-571.
16. Wichstrøm L, Stenseng F, Belsky J, von Soest T, Hygen BW. Symptoms of Internet

Gaming Disorder in Youth: Predictors and Comorbidity. J Abnorm Child Psychol. 2019 Jan; 47(1): 71-83.

17. Jeong BS, Han DH, Kim SM, Lee SW, Renshaw PF. White matter connectivity and Internet gaming disorder. Addict Biol. 2016 May; 21(3): 732-42.
18. Weinstein A, Lejoyeux M. Neurobiological mechanisms underlying internet gaming disorder. Dialogues Clin Neurosci. 2020 Jun; 22(2): 113-126.
19. Chou WJ, Huang MF, Chang YP, Chen YM, Hu HF, Yen CF. Social skills deficits and their association with Internet addiction and activities in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Behav Addict. 2017 Mar 1; 6(1): 42-50.
20. Wang HR, Cho H, Kim DJ. Prevalence and correlates of comorbid depression in a nonclinical online sample with DSM-5 internet gaming disorder. J Affect Disord. 2018 Jan 15; 226: 1-5.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

CÂNCER COLORRETAL E OS PRINCIPAIS MÉTODOS DE RASTREIO

DISCUSSION ON COLORECTAL CANCER AND THE MAIN METHODS OF SCREENING: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Juliana D. Moura[1]; Arthur S. Almeida[2]

Descritores: câncer colorretal; métodos de rastreio; colonoscopia
Keywods: colorectal neoplasms; screening assays; colonoscopy

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal é a segunda causa de morte oncológica em todo o mundo, tendo grande relevância na prática clínica. Há diversos métodos de rasteio disponíveis, divididos em exames de imagem e laboratoriais, sendo recomendados de acordo com os fatores de risco de cada paciente. **Objetivos:** Apresentar discussão sobre as particularidades do câncer colorretal, bem como uma comparação entre os métodos de rastreio e sua eficácia. **Métodos:** foi utilizado para a pesquisa o banco de dados PubMed, de acordo com os descritores válidos encontrados no DECs, com um total de 2.575 artigos encontrados, e destes, 15 foram selecionados. Utilizou-se também o livro texto "Sabiston Textbook of Surgery", 20ª edição. **Resultados:** Dentre os métodos disponíveis, a colonoscopia se apresenta com a maior acurácia, possuindo elevada sensibilidade e especificidade diagnóstica. **Conclusão:** O rastreio deve ser iniciado aos 50 anos para a população em geral, preferencialmente com a colonoscopia, a cada 10 anos. Para o grupo de pacientes sem fatores de risco, pode-se lançar mão de outros métodos de imagem e laboratoriais.

ABSTRACT

Introduction: Colorectal câncer is the second leading cause of câncer death worldwide, having great relevance in clinical practice. There are several screening methods avaliable, divided into imaging and laboratory tests, which are recommended according to the risk factors of each patient. **Aims:** To presente a discussion on the particulaties of colorectal câncer, as well as a comparison between the screening methods and their effectiveness. **Methods:** The PubMed database was used for the research, acoording to

[1] Professora do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. julidiniz@icloud.com

[2] Aluno de graduação do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

the valid descriptors fund in the DECs, whit a total of 2.575 articles found, and of these, 15 were selected. The textbook “Sabiston Textbook of Surgery”, 20th edition, was also used. **Results:** Among the available methods, colonoscopy is more accurate, whit high sensitivity and diagnostic specificity. **Conclusion:** Screening should start at age of 50 for the general population, preferably with colonoscopy, every 10 years. For the group of patients with low risk factors, other imaging and laboratory methods can be used.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CRC na sigla em inglês) é hoje o terceiro tipo de câncer mais comumente diagnosticado em todo o mundo, sendo a segunda causa de morte oncológica entre os países industrializados, perdendo apenas para as neoplasias de pulmão.[1,2] Dentre os fatores de risco, há diversos autores que os classificam de duas maneiras gerais: aqueles que se relacionam diretamente com o desenvolvimento da neoplasia a partir de síndromes hereditárias de polipose, tais como a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e suas variantes, como a Síndrome de Gardner, a Polipose Juvenil e a Síndrome de Peutz-Jeghers.[1, 3] E há também os fatores de risco para a população em geral, que aumentam sobremaneira a possibilidade de desenvolvimento do câncer, independentemente da existência de histórico familiar positivo, sendo eles: dieta, quando rica em gorduras de origem animal e consumo excessivo de carne vermelha, obesidade abdominal, que leva à hiperinsulinemia, elevando os níveis sanguíneos de IGF-I, estimulando o crescimento celular desordenado na mucosa do cólon; e o tabagismo, por motivo semelhante à obesidade, aumentando os níveis de citocinas pró-inflamatórias.[1, 3]. Quanto à patogenia, a incidência dos pólipos adenomatosos - ou adenomas, cresce de maneira diretamente proporcional à idade, ocorrendo em cerca de 30% a 40% das pessoas com mais de 50 anos, independente do sexo.[1, 2, 4]. A displasia é sempre precursora do câncer, na chamada sequência adenoma-carcinoma e, quando estabelecidos, os adenocarcinomas podem ser lesões polipoides, mais comuns no ceco e cólon ascendente (38% dos casos), ou lesões constrictivas, no cólon descendente (18% dos casos), sigmoide e reto (44% restantes)[4]. Dado importante, e que interfere diretamente nos métodos de rastreio, é que, na história natural da doença, a velocidade de crescimento é muito lenta quando se compara a outros tipos de neoplasias malignas, sendo o tempo médio necessário para que o carcinoma dobre de tamanho, 620 dias.[1] Existem hoje disponíveis diversos métodos de rastreio para o câncer colorretal, além de haverem consensos das sociedades Americana e Europeia de

Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, que recomendam o momento ideal de início do rastreio tanto para a população geral, quanto para aqueles pacientes que possuem histórico familiar positivo, além de orientarem quanto às formas singulares ou combinadas de se utilizar cada um desses métodos, de acordo com sua especificidade e sensibilidade[3,5]. Quanto aos métodos de visualização direta do cólon, têm-se disponível a colonoscopia – padrão ouro, devido à capacidade diagnóstica e terapêutica, a retossigmoidoscopia rígida/flexível ou a colonoscopia virtual, que nada mais é do que uma tomografia computadorizada helicoidal tridimensional que faz a reprodução da imagem do cólon.[4,6,7] Caso o paciente possua limitações à realização dos exames de imagem, ou não queira se submeter a eles, pode-se usar como alternativas, menos eficazes, o rastreio por meio da pesquisa de sangue oculto nas fezes, que pode ser feito de três maneiras: pesquisa por meio do uso de guáiaco, um corante que indica a presença de sangue na amostra; o método imunoquímico, que quantifica o total de sangue encontrado na amostra; e o teste de DNA – mais específico dentre os três.[8]

OBJETIVOS

Discutir e apresentar os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do câncer colorretal, bem como os métodos de prevenção e de rastreio.

Determinar, dentro os métodos de rastreio do câncer colorretal, aquele que deve ter prioridade de indicação na prática clínica, de acordo com a especificidade e sensibilidade de cada um deles.

MÉTODOS

Foram utilizados como descritores as palavras-chave: colorrectal neoplasms, screening assays e colonoscopy. A base de dados utilizada para a pesquisa foi o PubMed, com a busca por trabalhos publicados nos últimos 10 anos (2010/2020), sendo encontrados 2.575 artigos. Destes, foram selecionados 15 artigos, de maior relevância sobre o tema. O critério de exclusão utilizado foi artigos com mais de 10 anos de publicação. Além disso, foi utilizado o livro texto “Sabiston Textbook of Surgery”, 20ª edição.

RESULTADOS

Dentre os métodos de rastreio para o câncer colorretal, a colonoscopia continua sendo o padrão-ouro e o mais indicado na quase totalidade dos casos, devido à sua capacidade diagnóstica e terapêutica em um mesmo momento.[1,9] No entanto, é

importante levar-se em consideração os fatores limitantes à realização do exame, como o preparo intestinal inadequado; além de ser um procedimento examinador dependente, podendo culminar em uma colonoscopia incompleta ou na não ressecção total das lesões encontradas; o alto custo, além dos fatores de risco envolvidos, como o de sangramento (0.17%) e perfuração intestinal (0.01%).[6,7,10]

A tabela 1, abaixo, trás as principais vantagens e desvantagens dos exames de imagem. A tabela 2 trás o comparativo entre os métodos laboratoriais, da pesquisa de sangue oculto nas fezes.

Tabela 01: Comparativo entre os métodos de imagem

EXAME DE IMAGEM	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Colonoscopia	Abordagem diagnóstica e terapêutica Maior acurácia, pela visualização de toda a extensão do cólon Indicação de realização a cada 10 anos	Maior risco de perfuração intestinal dentre os métodos Maior risco de sangramento pós procedimento dentre os métodos Necessidade de sedação Maior risco de broncoaspiração quando realizado sob sedação profunda Necessidade de preparo colônico com laxativos Método altamente operador-dependente Alto custo
Retossigmoidoscopia	Necessidade de sedação leve (na flexível) Não há necessidade de sedação (na rígida) Baixo custo Preparo colônico menos agressivo	Limitação até a flexura esplênica, cerca de 60cm do ânus Indicação de realização a cada 05 anos
Colonoscopia Virtual	Procedimento não invasivo, com baixo risco de perfuração Não há necessidade de sedação Possibilidade de detecção de lesões suspeitas em outros órgãos abdominais	Necessidade de preparo colônico com laxativos Emissão de radiação (raios X) Abordagem apenas diagnóstica Menor sensibilidade na detecção de pólipos < 1cm Menor sensibilidade na detecção de lesões serrilhadas Indicação de realização a cada 05 anos Alto custo

Tabela 02: Comparativo entre os métodos laboratoriais

EXAME LABORATORIAL	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Método imunoquímico	Não invasivo Fácil realização Sensibilidade de até 79% em uma meta análise Baixo custo	Necessidade de realização anual Quase ou nenhuma sensibilidade para lesões serrilhadas
Método por teste de DNA	Não invasivo Realização a cada 03 anos Sensibilidade de até 92%	Especificidade de 86% Alto custo

DISCUSSÃO

O câncer colorretal é hoje uma das principais causas de morbimortalidade dentre as doenças oncológicas, sendo recentemente elencado, em 2018, como a segunda principal causa de morte por câncer em todo o mundo, com cerca de 1.8 milhões de novos casos, e 900.000 óbitos.[2] Dentre os fatores de risco, já anteriormente citados, têm-se os casos de síndromes hereditárias de polipose, que, apesar de suas variáveis apresentações clínicas, possuem etiologia bem determinada, relacionada a desordens autossômicas dominantes com mutação em genes que regulam o reparo do DNA, o que leva à ativação do processo de displasia celular e evolução na sequência adenoma-carcinoma mais precoce, em torno dos 35 a 45 anos.[1,11] Para a população em geral, os fatores de risco mais implicados são aqueles relacionados à dieta, sendo que a ingestão em excesso de carne vermelha, assim como gordura de origem animal e excesso de carboidratos induzem uma resposta inflamatória no cólon, que, com o passar do tempo, evolui com aumento excessivo na liberação de citocinas pró-inflamatórias, induzindo o processo de displasia celular, ativando a mesma sequência carcinogênica.[1]

Quanto à patogenia, a doença se inicia com uma lesão epitelial intramucosa, advinda de pólipos adenomatosos – percussores diretos da neoplasia maligna, e crescem penetrando a submucosa, quando o tumor já é considerado invasivo, ultrapassando a camada muscular da mucosa.[1] Uma característica importante da sequência adenoma-carcinoma, é que existem duas vias que determinam o processo de carcinogênese, sendo a primeira – característica da população em geral, relacionada a mutações nos genes APC, K-ras, p-53, E-caderina; e a via relacionada ao câncer hereditário, que envolve os genes hMSH2 hMLH1, o que causa instabilidade na sequência das cadeias de DNA, predispondo ao desenvolvimento do câncer, independentemente dos demais fatores de risco já descritos.[1, 12]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Quanto às manifestações clínicas, na fase precoce, assim como ocorre em outras neoplasias, mantêm-se assintomático na quase totalidade dos casos. Com o passar do tempo, o paciente desenvolve sintomas gastrointestinais inespecíficos, tais como: alteração de hábito intestinal, dor abdominal, sangramento oculto ou exteriorizado e, em estágios mais avançados, massa abdominal que pode ser palpável ao exame físico.[1,12]

O Jornal Europeu de Medicina Interna, em artigo publicado em 2015, traz os métodos primários e secundários de prevenção do câncer colorretal, sendo os primários relacionados diretamente aos fatores de risco gerais, e os secundários defendem o rastreio precoce de lesões pré neoplásicas ou neoplásicas, tanto para a população geral – diretamente relacionado à idade, quanto para os portadores de síndromes de poliposes hereditárias. No primeiro grupo, da prevenção primária, feita por meio de modificações no estilo de vida – dieta e alimentação, poderia prevenir até cerca de 70% dos casos de câncer colorretal, no entanto, ainda não foram publicados estudos com evidências fortes o suficiente para afirmar tal relação, que se baseia apenas em evidências epidemiológicas. Já a prevenção secundária é indicada àqueles pacientes que possuem maior risco de desenvolvimento da doença, sendo eles: a população geral, a partir dos 50-55 anos de idade, quando há um importante aumento no diagnóstico de pólipos adenomatosos. Para essas pessoas, o estudo trás o uso de cada método de acordo com seu impacto econômico, sendo indicado, incialmente, o rastreio por meio da pesquisa do sangue oculto nas fezes que, se positivo, indicaria em uma segunda abordagem a retossigmoidoscopia ou a colonoscopia. Já para o grupo de pacientes que possuem histórico familiar positivo para doenças colorretais hereditárias, o rastreio deve ser iniciado mais precocemente, por volta dos 20-25 anos, sendo o método de escolha, a colonoscopia.[3]

Outro grande estudo, publicado em 2018 pela Sociedade Americana de Gastroenterologia e Endoscopia traz uma atualização quanto às recomendações do Multi-Society Task Force of Colorectal Cancer (MSTF), direcionada a médicos – especialistas ou não, bem como aos pacientes.[12] Por definição, o rastreio do câncer colorretal é o processo de se diagnosticar lesões pré cancerosas em estágio inicial, em pessoas assintomáticas, a fim de se realizar a remoção da lesão, prevenindo o desenvolvimento da neoplasia maligna.[7,12] O rastreio se difere, também, do diagnóstico, uma vez que o último é realizado em pacientes sintomáticos ou que possuem outros

testes, que não seja a colonoscopia, positivos para a presença de neoplasia – benigna ou maligna.[1,12] Os métodos de rastreio, além de serem recomendados com a periodicidade que guarda relação com a história natural da doença, deve levar também em consideração o tipo histológico das lesões precursoras.[12] O adenoma corresponde a cerca de 70% das lesões precursoras, e tem um tempo médio de evolução para o carcinoma de 10 anos, daí a recomendação de se realizar a colonoscopia em intervalos de 10 a 10 anos.[3,10,12] Além disso, por serem altamente vascularizados, levam a sangramento no cólon, que pode ser detectado pela pesquisa de sangue oculto nas fezes.[12] As lesões serrilhadas, que correspondem aos outros 30% dos precursores do carcinoma, são caracterizados por serem pequenos pólipos, distribuídos pelo cólon distal, e quase não possuem vasos sanguíneos ao redor, de modo que não sangram, ou seja, não são detectadas pela pesquisa de sangue oculto nas fezes.[12]

Especificamente, sobre os métodos de rastreio, segue abaixo breve revisão acerca daqueles principais, sua indicação clínica, vantagens e desvantagens.

Pesquisa de sangue oculto nas fezes por meio do teste de guaiaco: também chamado de gFOB, na sigla em inglês, o teste de guaiaco tem a característica de ser qualitativo, detectando, por meio da reação de peri-oxidase da hemoglobina, o sangramento não macroscópico.[12,14] Os pacientes devem ser instruídos a evitar o consumo de carne vermelha, alguns tipos de vegetais, em especial os verdes, bem como medicamentos que contenham vitamina C e ferro, por um período de 2 a 7 dias antes da coleta da amostra, uma vez que, determinados componentes destes alimentos podem reagir quimicamente com o guaiaco, gerando um resultado falso-positivo.[1,14] Devido à grande quantidade de falsos-positivos, e uma baixa especificidade diagnóstica, de cerca de 50% apenas, o teste de guaiaco entrou em desuso, sendo hoje substituído por métodos laboratoriais mais específicos e com menos limitantes em sua realização.[14]

Pesquisa de sangue oculto por meio do teste imunológico: também chamado de iFOBT, o teste imunológico possui a capacidade de detectar, nas fezes, componentes da hemoglobina humana, por meio do uso de anticorpos específicos.[14] Possui duas apresentações, o quantitativo e o qualitativo. O quantitativo, que só é possível de ser realizado em laboratório de análises, mede a concentração de hemoglobina presente na amostra, com resultados mais precisos.[13,14] Já o qualitativo pode ser utilizado em outros ambientes, uma vez que é feito por meio da inspeção visual da fita de teste utilizada, que apresentará uma das bandas colorida se o teste for positivo.[14] Uma grande vantagem

deste teste sobre o teste de guaiaco, é que, por detectar apenas a presença da hemoglobina humana, ou seja, boa sensibilidade diagnóstica, não é necessário alterar a dieta do paciente antes da realização da coleta da amostra, nem suspender o uso de medicamentos.[12,14] Em estudo recente realizado nos EUA, foi demonstrado que o iFOBT possui capacidade de detecção de até 81.8% dos casos de câncer colorretal invasivo, enquanto o gFOBT, apenas 64.3%.[14] A Sociedade Americana de Gastroenterologia e Endoscopia recomenda o uso do iFOBT em programas que utilizem a colonoscopia como exame inicial de rastreio - uma vez que a primeira não possua alterações indicativas de lesões pré-malignas, uma vez ao ano. Reforça, ainda, que a presença de qualquer alteração no teste deve indicar, em todos os casos, a realização de uma nova colonoscopia.[14] Outra vantagem demonstrada pelo teste imunológico, é que ele apenas detecta a presença de sangramento advindo do intestino grosso, enquanto o teste com guaiaco se mostrou positivo para sangramentos advindos de qualquer parte do trato gastrointestinal.[12,13,14]

Pesquisa de sangue oculto por meio do teste de DNA fecal: também chamado de FIT, o teste é baseado no fato de que o câncer colorretal em estágios invasivos, ao danificar a mucosa, libera também certa quantidade de material próprio, permitindo, por meio da análise e varredura do DNA, a detecção de mutações dos genes K-ras, APC e p53, assim como outros.[13,14] Isso faz com que a especificidade do teste seja de até 92.3% na detecção de lesões malignas, e de 42.4% nas lesões pré-malignas.[14] A recomendação é que o teste seja feito a cada 03 anos, após a realização de uma primeira colonoscopia que seja considerada negativa para o rastreio de lesões intestinais, tendo como maior limitador, o alto custo do exame.[12]

Retossigmoidoscopia flexível: procedimento endoscópico que permite a visualização dos segmentos finais do intestino grosso, ou o cólon distal, possuindo cerca de 60 cm de comprimento.[1, 12,15] Uma das maiores vantagens técnicas do exame sobre a colonoscopia, é que não necessita de sedação para ser realizado, podendo ser feito no próprio consultório médico, e não em ambiente hospitalar.[15] Deve ser considerado, também, a maior comodidade do exame, uma vez que não necessita de um preparo colônico com laxativos de maneira tão agressiva quanto a colonoscopia, além de ser mais barato.[12] Estudos recentes mostram que a retossigmoidoscopia flexível foi capaz de reduzir a incidência de câncer colorretal no cólon distal em cerca de 76% dos pacientes e, no cólon proximal, cerca de 14%.[12] Esse exame é recomendado para

aqueles pacientes que percebam sangramentos às evacuações, uma vez que é maior a possibilidade de que sua origem seja o cólon distal, bem como pode ser utilizado como rastreio inicial em pacientes que não possuam expressivos fatores de risco ao desenvolvimento do câncer colorretal.[1, 15] Importante ressaltar que qualquer alteração encontrada no exame inicial indica, formalmente, a realização da colonoscopia para rastreio de lesões em todo o cólon.[1] O intervalo entre a primeira retossigmoidoscopia flexível sem alterações e a próxima, deve ser de cinco anos. Devido à sua baixa sensibilidade para o rastreio de lesões no cólon proximal, muitos autores sugerem que seja feito o método combinado deste exame endoscópico com a pesquisa de sangue oculto nas fezes, o que aumentaria a sensibilidade em cerca de 26%.[15]

Colonoscopia virtual: também chamada de colonografia por tomografia computadorizada, se trata de um exame não invasivo, utilizado para a visualização do cólon, por meio de uma reconstrução gráfica que simula uma colonoscopia tradicional, indicado para o rastreio de lesões pré-malignas do câncer colorretal.[4,9] As vantagens deste exame sobre a colonoscopia tradicional, é que requer menos preparo colônico para sua realização, além do menor risco de complicações, por não se tratar de um exame invasivo.[15] Originalmente, este exame de imagem foi criado em substituição ao enema baritado, por ser mais bem tolerado.[12] A sensibilidade deste exame para a detecção de adenomas maiores do que 1cm é de cerca de 92%, no entanto, possui sensibilidade inferior do que a colonoscopia na detecção de lesões menores, bem como uma baixa capacidade na detecção de lesões serrilhadas do cólon.[12, 15] Por se tratar de uma tomografia, tal exame possibilita ainda a detecção, ainda que não intencional, de lesões extra intestinais, em outras localidades do abdome, podendo ser útil a depender da apresentação clínica do paciente. Quanto às desvantagens do exame, a principal apontada nos estudos é o uso de radiação, por meio de raios X, e também o alto custo em relação à colonoscopia.[12] Quando utilizado como método de rastreio, a recomendação é de que o intervalo de tempo entre um exame sem alterações e outro seja de 05 anos, e o achado de pólipos de tamanho maior ou igual a 6mm indica formalmente a realização da colonoscopia.[3,4,12,15]

Colonoscopia: considerada o padrão-ouro para o rastreio de lesões pré-malignas e avaliação de pacientes sintomáticos sob suspeita de câncer colorretal, se trata de um exame endoscópico, de carca de 2 metros de comprimento, que permite a visualização de toda a extensão do intestino grosso, bem como a remoção de lesões encontradas no

momento da realização do exame – método diagnóstico e terapêutico.[1,12,15,16] A colonoscopia se mostrou eficaz na redução da incidência e mortalidade por câncer colorretal de até 80% para aqueles localizados no cólon distal, e de 40-60% para os localizados no cólon proximal.[12] Dentre as desvantagens do exame, estão a necessidade do preparo colônico com laxativos, procedimento bastante desagradável para os pacientes, além de um maior risco de perfuração quando comparado aos outros métodos, e o risco elevado de sangramento pós procedimento, em especial nos casos em que seja realizado a polipectomia durante o exame.[2,12,15] Hoje, a principal limitação do exame é o fato de ser altamente operador dependente, o que afeta diretamente a detecção de adenomas e carcinomas, a remoção dos mesmos, quando encontrados, a detecção de lesões serrilhadas – de mais difícil visualização devido ao tamanho, o que pode afetar negativamente o desfecho clínico do paciente, aumentando a chance de falso-negativos.[12] Tanto a Sociedade Americana, quanto a Europeia de Gastroenterologia, recomendam o início do rastreio, para a população geral, a partir dos 50 anos de idade, sendo o intervalo entre o primeiro exame sem alterações e o segundo, de 10 anos.[1,12,16] Além disso, dois exames consecutivos negativos contraindicam a necessidade de realização de um terceiro, e o rastreamento deve ser encerrado por volta dos 75 anos.[1,2,12] Para os pacientes que possuem um parente de primeiro grau com câncer colorretal ou adenoma em estágio avançado diagnosticado antes dos 60 anos, ou dois parentes de primeiro com os mesmos diagnósticos, independentemente da idade, devem realizar o rastreio a cada 05 anos, com início 10 anos antes da idade de diagnóstico do parente, ou iniciar aos 40 anos – o que for mais cedo. Para aqueles que possuírem um parente de primeiro grau com diagnóstico de câncer colorretal ou adenoma em estágio avançado diagnosticado depois dos 60 anos, a recomendação é que o rastreio se inicie aos 40 anos.[12]

CONCLUSÕES

O câncer colorretal deve ser encarado como um importante agravo de saúde, uma vez que possui grande incidência em todo o mundo, estando relacionado a cerca 900.000 mil mortes por ano, só nos EUA. Por ser a segunda causa de morte oncológicas nos países industrializados, há hoje disponíveis diversos métodos de rastreio, feitos com base em protocolos e recomendações de sociedades médicas de Gastroenterologia e Endoscopia em todo o mundo.

Dentre os métodos disponíveis, a colonoscopia segue sendo o padrão ouro, por

ser o único com capacidade de visualização de todo o intestino grosso e a possibilidade de ressecção das lesões encontradas em um mesmo exame. A recomendação é que de que o rastreio seja iniciado a partir dos 50 anos, com periodicidade de 10 anos, e encerrado aos 75 anos, quando não são encontradas alterações. Os demais métodos, tanto de imagem quanto laboratoriais, vem ganhando espaço nos últimos anos, no entanto, por apresentarem menor sensibilidade e/ou especificidade do que a colonoscopia, muitos autores sugerem que sejam feitos de maneira combinada, em geral, um exame de imagem e um laboratorial. Importante ressaltar que, invariavelmente, se forem detectadas alterações em qualquer dos exames, o paciente deve ser obrigatoriamente submetido à colonoscopia, tanto para elucidação diagnóstica, quanto para realização de biópsias da mucosa intestinal.

REFERÊNCIAS

1. Sabiston Textbook of Surgery, 20ª edição, Towsend and Beauchamp.
2. Cardoso R, Niedermaier T, Chen C, Hoffmeister M, Brenner H. Colonoscopy and sigmoidoscopy use among the average-risk population for colorectal cancer: a Systematic review and trend analysis. Cancer Prev Res (Phila). 2019 Sep; 12(9): 617-630.
3. Roncucci L, Mariani F. Prevention of colorectal cancer: how many tools do we have in our basket? Eur J Intern Med. 2015 Dec; 26(10): 752-6.
4. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: an updated review of the available options. World J Gastroenterol. 2017 Jul 28; 23(28): 5086-5096.
5. Brenner H, Jansen L, Ulrich A, Chang-Claude J, Hoffmeister M. Survival of patients with symptom- and screening-detected colorectal cancer. Oncotarget. 2016 Jul 12; 7(28): 44695-44704.
6. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, Chiu HM, Corley DA, Cuatrecasas M, et al. World endoscopy organization consensus statements on post-colonoscopy and post-imaging colorectal cancer. Gastroenterology. 2018 Sep; 155(3): 909-925.e3.
7. Jodal HC, Helsingen LM, Anderson JC, Lytvyn L, Vandvik PO, Emilsson L. Colorectal cancer screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2019 Oct 2; 9(10): e032773.
8. Senore C, Hassan C, Regge D, Pagano E, Iussich G, Correale L, et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening programmes using sigmoidoscopy and immunochemical faecal occult blood test. J Med Screen. 2019 Jun; 26(2): 76-83.
9. van der Meulen MP, Lansdorp-Vogelaar I, Goede SL, Kuipers EJ, Dekker E, Stoker J, et al. Colorectal cancer: cost-effectiveness of colonoscopy versus CT colonography screening with participation rates and costs. Radiology. 2018 Jun; 287(3): 901-911.
10. Zhang J, Cheng Z, Ma Y, He C, Lu Y, Zhao Y, et al. Effectiveness of screening modalities in colorectal cancer: a network meta-analysis. Clin Colorectal Cancer. 2017 Dec; 16(4): 252-263.

11. Ladabaum U, Mannalithara A, Meester RGS, Gupta S, Schoen RE. Cost-effectiveness and national effects of initiating colorectal cancer screening for average-risk persons at age 45 years instead of 50 years. Gastroenterology. 2019 Jul; 157(1): 137-148.
12. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol. 2017 Jul; 112(7): 1016-1030.
13. Pickhardt PJ. Emerging stool-based and blood-based non-invasive DNA tests for colorectal cancer screening: the importance of cancer prevention in addition to cancer detection. Abdom Radiol (NY). 2016 Aug; 41(8): 1441-4.
14. Kościelniak-Merak B, Radosavljević B, Zając A, Tomasik PJ. Faecal occult blood point-of-care tests. J Gastrointest Cancer. 2018 Dec; 49(4): 402-405.
15. Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Warren R, Kenny M, Sherifali D, Raina P. Screening for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Colorectal Cancer. 2016 Dec; 15(4): 298-313.
16. Kapila N, Singh H, Kandragunta K, Castro FJ. Open access colonoscopy for colorectal cancer prevention: an evaluation of appropriateness and quality. Dig Dis Sci. 2019 Oct; 64(10): 2798-2805.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MINOCA- SIGNIFICADO CLÍNICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

MINOCA - CLINICAL MEANING, TREATMENT AND PROGNOSIS

Gustavo C. Silveira[1]; Mário C. A. Perez[2]

Descritores: Infarto do Miocárdio, Infarto do miocárdio sem obstrução de artérias coronárias, MINOCA, Tratamento, Prognóstico.
Keywords: Myocardial infarction, Myocardial infarction non-obstructive coronary artery disease, MINOCA, Treatment, Prognosis.

RESUMO

Introdução: A doença arterial coronariana continua sendo uma importante causa de sofrimento humano, representando ainda a principal causa de óbito em adultos no mundo inteiro. Na maioria dos casos, lesões ateroscleróticas coronarianas representam a etiopatogenia de base, sobre a qual fenômenos trombóticos *in situ*, decorrentes da instabilização local (rotura ou fissura da placa), com exposição do subendotélio e ativação da coagulação, levam ao agravamento agudo do grau de estenose, levando à instalação de síndrome coronariana aguda, seja angina instável ou infarto agudo do miocárdio (IAM). Nos últimos anos, contudo, têm sido descritos casos de IAM mesmo na ausência de lesões obstrutivas nas artérias coronárias, quadro conhecido como síndrome do infarto do miocárdio sem obstrução de artérias coronárias (MINOCA). Esta condição relativamente nova ainda demanda uma melhor definição de sua fisiopatologia básica, tratamento e prognóstico. **Objetivo**: o objetivo primário deste trabalho foi realizar ampla revisão da literatura médica pertinente acerca da síndrome MINOCA, sendo seus objetivos secundários a descrição dos mecanismos fisiopatológicos supostos para explicar a condição, a proposta terapêutica indicada e o seu prognóstico. **Método:** revisão bibliográfica nas plataformas PubMed, Medline e SciELO a respeito da temática, com foco na abordagem de seus aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos. **Conclusão:** embora a síndrome MINOCA venha sendo cada vez mais reconhecida na prática clínica, diferentemente do observado na doença arterial coronariana obstrutiva, não existe ainda uma terapêutica bem estabelecida, sendo necessários mais estudos.

ABSTRACT

Introduction: Coronary artery disease remains an important cause of human suffering,

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

representing the main cause of death worldwide. In most cases, coronary atherosclerotic lesions represent the underlying etiopathogenesis. In situ thrombotic phenomena, due to plaque instability (either rupture or fissure) resulting in exposure of the subendothelium and activation of coagulation, leading to acute worsening of the degree of arterial osbtruction. This in turn causes acute coronary syndrome, whether unstable angina or acute myocardial infarction (AMI). In recent years, however, cases of AMI have been described even in the absence of obstructive lesions, a condition known as myocardial infarction (MI) with unobstructed coronary arteries (MINOCA). This relatively new condition still requires a better definition of its basic pathophysiology, treatment, and prognosis. **Objective:** the primary objective of this study was to carry out a comprehensive review of the relevant medical literature on the MINOCA syndrome. Its secondary objectives were to describe the physiopathological mechanisms propposed to explain its generation, as wel as to present the indicated therapeutic approaach and its prognosis. **Method:** literature search on PubMed, Medline and SciELO platforms, regarding MINOCA syndrome, centered on its clinical, therapeutic, and prognostic aspects. **Conclusion:** although MINOCA syndrome has been increasingly recognized in clinical practice, there is no established therapy yet. So, further studies are still needed.

INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é indubitavelmente uma condição mórbida muito conhecida e estudada.[1] Atualmente, é cada vez mais reconhecido que existe um grupo de pacientes com inegável IAM que se apresentam sem doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva significativa documentada.[1] Esse grupo se caracteriza, na angiografia coronária, pela presença de estenose < 50% do diâmetro em um vaso epicárdico principal.[1] Esse grupo de pacientes passou, nos últimos anos, a ser denominado como portador de infarto agudo do miocárdio com artérias coronárias não obstruídas (MINOCA).[1]

Em termos bem claros, MINOCA deve ser entendida como uma síndrome com diversas etiologias, caracterizada por evidências clínicas de IAM com artérias coronárias normais ou quase normais na angiografia.[2] Dada sua diversidade de causas, é importante que os pacientes acometidos tenham estabelecido o correto mecanismo etiológico subjacente, para que terapias específicas (direcionadas à causa específica) possam ser prescritas.[2]

A prevalência de MINOCA foi relatada em aproximadamente 6% dos pacientes

com IAM encaminhados para cateterismo cardíaco.[2] A partir dessa estatística, estima-se sua prevalência em cerca de 5% dos casos de IAM, com uma variação entre 5-15% dependendo da população examinada.[2] A condição ocorre predominantemente no gênero feminino, em indivíduos mais jovens e de etnias não-brancas.[3]

Como já assinalado, existe uma grande variedade de etiologias da síndrome MINOCA, sendo as seguintes suas causas mais comuns: rompimento da placa coronária; dissecção de artéria coronária; espasmo de uma artéria coronária; doença microvascular; e tromboembolismo coronário.[4] Além dessas etiologias, existem pacientes com MINOCA de causa incerta.[4]

Para o diagnóstico da condição, a realização de métodos de imagem com visualização das coronárias e de testes funcionais pode ser útil, visando elucidar o mecanismo responsável pela isquemia no caso de MINOCA em apreço.[3] Nesses termos, é importante destacar que o diagnóstico de MINOCA deve ser considerado como um diagnóstico preliminar, exigindo posterior elucidação da subjacente causa da apresentação clínica.[3]

Dado que os pacientes acometidos por MINOCA possuem menos de 50% de obstrução arterial coronária, tratamentos como revascularização percutânea ou cirúrgica do miocárdio podem não ser uma opção aceitável, deixando médicos e pacientes com limitações terapêuticas sustentadas em comprovação científica, em função de haver uma verdadeira lacuna nas evidências derivadas de estudos com boa metodologia sobre o tratamento da MINOCA.[2]

Em razão dessa lacuna de conhecimento, a síndrome em questão vem sendo muito estudada nos últimos anos.[5] Apesar disso, muitas dúvidas permanecem em relação à fisiopatologia associada ao dano miocárdico, suas características clínicas, manejo e prognóstico.[5] Em razão desse fato, os pacientes acometidos podem vir sendo tratados de forma inadequada ou não ser tratados de forma alguma, o que demonstra a necessidade do estabelecimento de um algoritmo diagnóstico validado para a síndrome MINOCA que venha a orientar o médico clínico e o cardiologista intervencionista, permitindo, assim, selecionar o tratamento ideal para cada caso.[5]

Nesses termos, considerando a elevada prevalência do IAM na população em geral e a ciência de que uma parcela significativa desses casos ocorre na ausência de obstrução significativa das artérias coronarias, estudos dedicados à síndrome MINOCA revelam-se de extrema importância na prática médica. Este trabalho dedica-se a

proceder uma análise criteriosa das diversas diretrizes existentes e de artigos científicos publicados acerca do assunto, buscando compreender melhor seus aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

- Descrever os aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos da síndrome MINOCA, buscando um melhor entendimento da condição e, consequentemente, da condução dos pacientes afetados.

Objetivos Secundários:

- Descrever a fisiopatologia suposta para a síndrome MINOCA;
- Realizar atualização das recomendações terapêuticas vigentes para a condição;
- Discutir o prognóstico da condição à luz do conhecimento atual.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi realizada através da busca de artigos nas bases de dados PubMed, SciELO e MedLine, utilizando as seguintes palavras-chave: *myocardial infarction; non-obstructive coronary artery disease*; *MINOCA*; *treatment; e prognosis*. Para tanto, foi utilizado o operador booleano "*and*".

Como resultado da busca inicial, 129 (cento e vinte e nove) artigos publicados em revistas e manuais internacionais nos últimos 5 (cinco) anos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, foram encontrados, sendo excluído estudos feitos em animais e aqueles que ficaram restritos a um grupo populacional específico. Ao final do processo, foram selecionados os 18 artigos que tratavam da proposta inicial do trabalho, ou seja, questões clínicas, prognósticas e terapêuticas relativas à síndrome MINOCA – trabalhos com ênfase em outros aspectos da condição não foram selecionados.

DESENVOLVIMENTO

O IAM é definido pela presença de lesão miocárdica aguda, detectada pela presença de biomarcadores anormais em um cenário de evidência clínica de isquemia cardíaca.[1] A documentação de lesão miocárdica consiste na detecção de alterações nos valores séricos de troponina cardíaca (cTn) em pelo menos um valor acima do limite superior de referência do percentil 99°.[1] Portanto, a existência de lesão miocárdica é considerada um pré-requisito indispensável para caracterizar a ocorrência de um IAM,

embora seja considerada uma entidade por si só própria.[1]

Lesão miocárdica de origem não isquêmica pode ser secundária a muitas condições, como por exemplo, miocardite, mas também pode estar associada a condições não cardíacas, como insuficiência renal.[1] Dessa forma, em pacientes com valores aumentados de cTn, deve-se procurar distinguir se os pacientes sofreram uma lesão miocárdica de origem não isquêmica ou um IAM – em qualquer um dos seus subtipos.[1]

Em verdade, de acordo com o consenso *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*, pode-se dividir o IAM em 5 tipos.[1] O IAM do tipo I consiste no infarto do miocárdio causado por doença arterial coronariana aterotrombótica, sendo geralmente precipitado pela ruptura/erosão de uma placa aterosclerótica, com subsequente formação de trombo local que pode ou não causar oclusão completa da coronária afetada.[1]

O IAM do tipo II é definido pela ocorrência de infarto em decorrência de incompatibilidade entre o suprimento e a demanda de oxigênio surgida em situações de estresse agudo, seja pela diminuição aguda na oferta local de oxigênio (como no caso de um sangramento gastrointestinal agudo, gerando uma queda abrupta na concentração de hemoglobina), seja pelo aumento agudo no consumo miocárdico de O_2 (por uma taquiarritmia sustentada, por exemplo), gerando isquemia miocárdica e, consequentemente, lesão miocárdica.[1] Esses efeitos são devido ao fluxo sanguíneo insuficiente para que o miocárdio tenha atendida sua demanda de oxigênio em razão da presença do fator estressor.[1] É digno de nota que o limiar isquêmico pode variar substancialmente na dependência da magnitude do fator estressor, da presença de comorbidades não cardíacas, da extensão da doença arterial coronariana (DAC) subjacente e da presença de anormalidade cardíaca estrutural.[1]

Já o tipo III é visto naqueles pacientes com clínica típica de IAM, mas que morreram antes que fosse possível obter-se a dosagem do biomarcador de necrose miocárdica ou naqueles pacientes que evoluíram a óbito logo após o início dos sintomas, antes mesmo que uma elevação dos valores de tal biomarcador pudesse ter ocorrido.[1] Quando um IAM do tipo III é diagnosticado e uma autópsia subsequente revela a existência de evidências recentes de um IAM, como a presença de um trombo novo na artéria relacionada à área infartada, o tipo de IAM deve ser reclassificado para tipo I.[1]

O IAM ocorrido durante a realização de intervenção coronária percutânea (ICP) é

denominado IAM do tipo IV, enquanto aquele relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) é denominado IAM tipo V.[1] Para definir a ocorrência de (diagnosticar) um IAM relacionado à ICP, é necessária uma elevação nos valores de cTn maior do que 5 vezes nas primeiras 48 horas após a realização do procedimento, enquanto para o IAM do tipo V é necessário um aumento maior que 10 vezes do percentil 99º de pacientes com valores normais.[1] Para aqueles pacientes que já exibiam valores elevados de cTn antes da realização do procedimento de revascularização do miocárdio (ICP ou CABG), estando seus níveis estáveis ou em queda, os critérios acima mencionados (aumento > 5 ou > 10 vezes) devem ser seguidos, estando presente uma mudança > 20% em relação ao valor anterior.[1]

O termo MINOCA, aplicado ao contexto definido pela presença de infarto do miocárdio com artérias coronárias não obstruídas (MINOCA, acrônimo derivado do inglês *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*) – ou sem lesões obstrutivas hemodinamicamente significativas –, foi cunhado para descrever a entidade clínica na qual o paciente apresenta IAM sem obstruções nas artérias coronárias, podendo estar presentes estenoses coronárias inferiores a 50%.[5] Como já assinalado, essa condição representa um diagnóstico e um dilema terapêutico, uma vez que muitos pacientes recebem alta sem uma etiologia clara que justifique a sua ocorrência.[5]

Em verdade, tem sido observado na literatura médica que o termo MINOCA pode ser interpretado de várias maneiras, de forma que os estudos publicados sobre a síndrome variam amplamente em relação aos seus critérios de inclusão.[5] Além de MINOCA, outros termos foram criados para descrever pacientes com artérias coronárias não obstruídas, como MINCA (IAM com artérias coronárias normais) e INOCA (isquemia sem obstrução arterial coronária).[5] Evidentemente, a não padronização do termo e a sobreposição das definições só contribui para uma menor clareza em torno da condição.[5] Nesse sentido, sugere-se o uso do termo MINOCA como um termo técnico geral aplicável para descrever todas as possíveis causas subjacentes, ou seja, coronárias, miocárdicas ou transtornos não coronarianos.[5]

Os critérios que definem o diagnóstico de MINOCA são a sobreposição de IAM (conforme definido pela *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*), detecção de aumento ou queda de cTn com pelo menos 1 valor acima do percentil 99º do valor de referência e clínica corroborativa de infarto, evidenciado por pelo menos 1 dos seguintes critérios: sintomas de isquemia miocárdica; alterações eletrocardiográficas isquêmicas

novas; desenvolvimento de ondas Q patológicas; evidência em exame de imagem de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de movimentação regional de alguma parede cardíaca em um padrão consistente com causa isquêmica; ou identificação de um trombo em artéria coronária por angiografia ou autópsia.[3,6]

Além disso, para caracterizar a presença de MINOCA, é necessária a presença de artérias coronárias não obstrutivas na angiografia, situação definida como a ausência de estenose arterial coronária ≥ 50% em qualquer vaso epicárdico principal.[3,6] Esse padrão inclui os pacientes com artérias coronárias normais (sem estenose angiográfica), irregularidades luminais leves (estenose angiográfica < 30% do lúmen) ou lesões ateroscleróticas coronárias moderadas (estenoses > 30%, mas < 50%).[3,6] Por fim, completa-se o processo de definição diagnóstica pela inexistência de qualquer diagnóstico alternativo específico para a apresentação clínica que inclui (mas não está limitado a) causas não isquêmicas, como sepse, embolia pulmonar e miocardite.[3,6]

Em grande parte, em consequência da falta de uma melhor padronização prévia do significado da condição, a prevalência da MINOCA varia de acordo com a literatura consultada.[1] A revisão de Pasupathy *et al* indica que a prevalência da MINOCA é de 6% dos pacientes com síndrome coronariana aguda, existindo uma ampla variação entre 1 e 15%.[4] Isso se deve principalmente às diferentes populações em estudo e, como assinalado, à heterogeneidade de sua definição.[5]

Segundo Pustjens *et al*, quando comparada sua epidemiologia com a dos pacientes apresentando IAM com doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva documentada, a síndrome MINOCA tem maior prevalência em pacientes mais jovens (58,8 anos *versus* 61,3 anos; $p < 0,001$), no sexo feminino (43% *versus* 24%; $p < 0,001$), em pacientes de etnias não brancas (25% *versus* 12%; $p < 0,0001$) e em pacientes apresentando síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST) (78% *versus* 51%; $p < 0,0001$).[5]

Em uma grande revisão sistemática, a média de idade dos pacientes com MINOCA foi de 58 anos, menor em comparação com aquela de pacientes com IAM associado a DAC com obstrução (61 anos).[3] Segundo esse estudo, as mulheres representam cerca de 50% da população com MINOCA, mas apenas 25% da população com IAM-DAC com obstrução, sendo que as mulheres que apresentam IAM têm o dobro de chances de ter MINOCA do que homens acometidos de IAM.[3] Além disso, foi notável que é mais provável a ocorrência de MINOCA em pacientes de raça negra, Maori ou do

Pacífico e de etnia hispânica.[3]

O estudo VIRGO também mostrou que as mulheres eram 5 vezes mais propensas a ter MINOCA do que os homens, e que os pacientes acometidos por esta patologia tinham menos fatores de risco cardíaco tradicionais, embora fossem observados outros fatores de risco frequentes, como uso prévio de drogas, síndromes de hipercoagulabilidade, tromboembolismo venoso e doenças autoimunes.[7] Pacientes do sexo feminino na menopausa ou com um histórico de *diabetes mellitus* gestacional estariam mais propensas a ter um IAM com DAC obstrutiva do que MINOCA.[7]

A prevalência de fatores de risco tradicionais para DAC e as características clínicas também variam entre os pacientes com MINOCA e aqueles com IAM-DAC obstrutiva.[3] Os pacientes com MINOCA têm uma menor prevalência de dislipidemia e de outros fatores de risco de DAC obstrutiva tradicionais, como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, abuso de tabaco e história familiar de infarto do miocárdio, embora esse fato não tenha sido observado de forma consistente em todos os estudos.[3]

Em termos patológicos, o IAM é definido como morte celular miocárdica devido a isquemia prolongada.[1] Glicogênio celular diminuído, miofibrilas relaxadas e ruptura sarcolemal são as primeiras mudanças, sendo observadas tão cedo quanto 10-15 min após o início da isquemia.[1] À microscopia eletrônica, anormalidades mitocondriais são observadas tão cedo quanto 10 minutos após a oclusão arterial, sendo progressivas.[1] Como já discutido, a fisiopatologia diversa, de acordo com cada etiologia associada, provavelmente explica as diferenças nos perfis clínicos, gravidade e prognóstico que observamos nos subtipos etiológicos de MINOCA.[7]

A *American Heart Association* (AHA) defende o uso do termo MINOCA para abranger claramente os pacientes com IAM e coronárias normais ou com aterosclerose insuficiente para comprometer o fluxo sanguíneo miocárdio, havendo inúmeras causas de MINOCA.[8] Pode-se considerar como etiologia a ruptura de uma placa aterosclerótica com formação local de trombose coronária, seguindo o padrão do IAM do tipo I.[2] No entanto, espasmo coronário e dissecção coronária espontânea também podem estar envolvidas, juntamente com outras causas possíveis.[2] De uma forma geral, pode-se afirmar que as várias etiologias de MINOCA podem ser agrupadas (divididas) simplesmente em doença coronariana miocárdica e não miocárdica.[2]

É importante destacar que as principais etiologias devem ser investigadas, incluindo ruptura ou erosão de placa, vasoespasmo de artéria coronária epicárdica e

disfunção microvascular coronariana.[2] Além disso, dissecção espontânea da artéria coronária (SCAD), cardiomiopatia de takotsubo e miocardite são outros fatores que podem desempenhar um papel no diagnóstico de MINOCA.[2] A identificação da causa subjacente da MINOCA é necessária para facilitar um diagnóstico preciso do caso, para otimizar seu tratamento e promover a prevenção de IAMs recorrentes.[2]

O quadro clínico da condição inclui dor torácica na parte superior do tórax, irradiada para as extremidades superiores, mandíbula ou epigástrio, de ocorrência durante o esforço ou em repouso, podendo ser também caracterizada por um equivalente anginoso, como dispneia ou fadiga.[1] Frequentemente, o desconforto é difuso, não localizado, nem posicional, nem afetado pelo movimento da região.[1] No entanto, esses sintomas não são específicos de isquemia miocárdica, podendo ser observados em outras condições, sejam gastrointestinais, neurológicas, pulmonares ou musculoesqueléticas.[1] É sabido ainda que o IAM pode se apresentar com sintomas atípicos, como palpitações, e até mesmo parada cardíaca súbita, não precedida por sintomas.[1]

O diagnóstico de MINOCA deve ser considerado como um processo diagnóstico análogo àquele da insuficiência cardíaca, ou seja demandando uma avaliação mais aprofundada quanto ao seu mecanismo subjacente.[9] Para conduzir esse processo diagnóstico, a obtenção de um histórico completo do paciente, seu exame físico, exames laboratoriais e de imagem e medições invasivas são necessários.[5]

De um modo geral, o cardiologista intervencionista é o primeiro profissional a ser confrontado com o diagnóstico de MINOCA ainda no laboratório de cateterismo.[5] A angiografia ventricular esquerda ou um ecocardiograma deve ser realizado logo após a angiografia coronária, visando a detectar anormalidades de movimento de alguma parede cardíaca, principalmente direcionados à detecção de sinais de cardiomiopatia de takotsubo.[5]

Se, após a angiografia coronária, a causa da síndrome MINOCA ainda permanecer desconhecida, deve ser feita uma reavaliação do caso com base na revisão da história completa do paciente, seu exame físico e dados laboratoriais, voltada a excluir, principalmente, causas não cardíacas, vários tipos de IAM tipo II e mecanismos não isquêmicos de lesão de miócitos (por exemplo, miocardite).[5] Nesse sentido, alguns dados particulares merecem menção.[5]

Assim, a presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais para doença

coronariana pode implicar no desencadeamento de aterosclerose oculta e, portanto, em disfunção endotelial, que é um fator preditivo para a ocorrência de espasmo da artéria coronária.[5] Em contraste, pacientes com SCAD têm menos fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares, principalmente no caso de pacientes jovens do sexo feminino.[5] As elevações de parâmetros inflamatórios ou dos níveis de D-dímero podem sugerir como causa miocardite ou tromboembolismo pulmonar, respectivamente.[5] Uma história pessoal ou familiar positiva para hipercoagulabilidade pode levar à suspeita de distúrbios de coagulação hereditários ou adquiridos.[5]

Os exames de imagem não invasivos desempenham um papel fundamental na detecção da causa subjacente da MINOCA.[5] A ecocardiografia é essencial para avaliar qualquer forma de doença cardíaca estrutural, trombo intracardíaco e tumor do miocárdio (incluindo mixoma).[5] A ressonância magnética cardíaca (RMC) desempenha uma importante função na avaliação de pacientes com MINOCA, pois pode estabelecer um diagnóstico definitivo (necrose miocárdica, miocardite ou cardiomiopatia de takotsubo) e influenciar o manejo clínico.[10] A RMC precoce permite a distinção entre inflamação de miocárdio e fibrose, por exemplo.[5] Em consonância, treze estudos avaliaram a acurácia diagnóstica da RMC e foram capazes de encontrar um diagnóstico definitivo em 71% dos pacientes.[5]

As vantagens da RMC são sua elevada resolução espacial e a falta de exposição a radiação ionizante, juntamente com a capacidade de realizar uma avaliação abrangente da estrutura, função e caracterização do tecido cardíaco.[10] Quando viável, a RMC deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de MINOCA, sendo melhor quando realizada precocemente, logo após a apresentação aguda.[10]

A presença de realce tardio pelo gadolínio pode apontar para uma causa vascular ou não vascular de MINOCA.[6] No entanto, de 8 a 67% dos pacientes com tal síndrome não têm evidência de realce tardio pelo gadolínio, edema ou anormalidades de movimento segmentares na RMC.[6] Isso ocorre porque os miócitos necróticos podem se encontrar distribuídos ao longo de uma área maior, sem a formação de alguma ilha contígua, de morte celular, dessa forma não se aglomerando num tamanho suficiente para ser detectado como imagem de realce tardio pelo gadolínio.[6] De forma análoga, angina vasoespástica, placa coronariana ou tromboembolismo coronário podem causar MINOCA com imagem normal na RMC.[6,10]

Atualmente, a *European Society of Cardiology* (ESC) propõe os seguintes testes

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

como úteis para o diagnóstico de MINOCA: ventriculografia esquerda, ecocardiografia, RMC, ultrassom intravascular (IVUS), tomografia de coerência óptica (OCT) coronária e angiotomografia coronária.[11] Considerando as diversas etiopatogenias que podem resultar nesta condição clínica, e reconhecendo a importância de os pacientes serem devidamente diagnosticados para permitir que, quando possível, terapias específicas para tratar a causa subjacente possam ser prescritas, é fundamental a seleção do método de avaliação mais apropriado para descobrir a etiologia correta.[3] Não resta a menor dúvida de que a gerência dos pacientes com MINOCA irá variar dependendo da causa subjacente.[3]

A extensão das estratégias diagnósticas e terapêuticas implementadas, muitas vezes, depende das práticas locais, que não são padronizadas, variando de acordo com os recursos disponíveis no hospital.[3] Além disso, não há consenso claro na comunidade médica sobre a melhor forma de lidar com situações em que os recursos locais não permitem testes diagnósticos mais avançados.[3]

Em termos de abordagem terapêutica específica da síndrome MINOCA, embora o tratamento do IAM associado a doença arterial coronariana obstrutiva esteja bem estabelecido, há uma escassez de dados randomizados sobre a eficácia das terapias consideradas para indivíduos com a condição em estudo.[4]

Segundo Mukherjee D., foi relatado que o uso dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterina e de estatinas foi associado a menor mortalidade em pacientes com MINOCA.[4] Os resultados desse estudo estão em concordância com a análise de 9.138 pacientes com MINOCA inscritos no *SWEDEHEART* (*Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapy*).[4] No acompanhamento dos pacientes por cerca de 4 anos, pode ser observada uma taxa significativamente menor de mortalidade por todas as causas, hospitalização por IAM, acidente vascular cerebral isquêmico e falência cardíaca associada ao uso de estatinas.[4]

Eggers *et al* também usaram casos do registro SWEDEHEART, usando um tamanho de amostra de 5.830 pacientes com MINOCA.[2] Nesta coorte baseada nos registros do estudo, os pacientes com MINOCA foram acompanhados por 1 ano, 6 a 10 semanas após o IAM.[2] Os resultados do estudo demonstraram que, ao participarem de reabilitação cardíaca envolvendo exercícios, houve uma redução de 10% a 23% na taxa de ocorrência dos principais efeitos cardiovasculares adversos (MACE); quando os

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

níveis séricos do LDL-colesterol foram mantidos na faixa terapêutica, em decorrência, por exemplo, do uso de estatinas, foi observada uma redução de 24% a 32% na incidência dos MACE.[2]

Após o evento agudo, os pacientes com MINOCA têm um risco aumentado de morte e eventos cardíacos adversos graves.[12] No entanto, não há estudos adequados avaliando os efeitos de tratamentos preventivos secundários para pacientes com MINOCA, não havendo, portanto, diretrizes estabelecidas para a prevenção secundária e manejo após MINOCA.[12] Assim, na prática clínica, também este aspecto da conduta para os pacientes com MINOCA varia muito.[12]

Por enquanto, com base em dados ainda limitados, enquanto esperamos mais dados robustos a partir de estudos prospectivos randomizados, parece razoável administrar IECA/BRAs, estatinas e agentes antiplaquetários para a maioria dos pacientes apresentando-se com MINOCA.[4]

Há uma forte base de evidências para o uso das drogas cardioprotetoras acima mencionadas (agentes antiplaquetários em dupla associação, estatinas, IECA/BRA e beta- bloqueador) como terapia voltada à prevenção secundária em pacientes com IAM-CAD.[12] No entanto, conforme já discutido, para pacientes com MINOCA menos grave ou sem lesões ateroscleróticas, faltam orientações.[12] A ESC e a AHA enfatizam o tratamento preventivo secundário individualizado com base no mecanismo subjacente à síndrome MINOCA.[12] No entanto, na ausência de um mecanismo causador esclarecido no caso, e considerando a falta de evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados, as recomendações de tratamento permanecem ainda incertas.[12] Ácido acetilsalicílico, estatinas e, em casos de vasoespasmo, bloqueadores de canal de cálcio foram propostos como fármacos de rotina pela ESC, enquanto a AHA afirma que as estatinas e a terapia antiplaquetária devem ser reservadas para pacientes com MINOCA decorrente de ruptura de placa, não devendo ser utilizadas de rotina, e possivelmente sendo mesmo contraindicadas, no tratamento do IAM tipo2.[12]

Em termos da ocorrência de disfunção sistólica de VE, na Europa e nos Estados Unidos o tratamento com IECA/BRA e beta-bloqueadores é recomendado em pacientes com fração de ejeção do VE (FEVE) menor que 40%, não havendo evidências firmes para o uso rotineiro de IECA/BRA e/ou betabloqueadores em pacientes com FEVE ≥ 40%.[12] Dessa forma, o ponto de corte de 40% para a FEVE tem sido frequentemente utilizado em vários ensaios clínicos.[12]

Dado que a síndrome MINOCA pode ter diversas etiologias possíveis, não se sabe se a estratégia de prevenção secundária, como é feita no IAM-DAC obstrutivo, é adequada para todos os pacientes.[11] Alguns estudos demonstraram que pacientes sem DAC obstrutiva eram menos propensos a ter alta com a recomendação do uso dessa terapia de prevenção secundária convencional.[11] Segundo estudo realizado por Safdar *et al*, há uma taxa de prescrição relativamente mais baixa e descontinuação prematura de medicamentos de prevenção secundária no grupo MINOCA.[11] A principal razão aventada para esse fenômeno seria um subdiagnóstico e subtratamento de MINOCA por médicos, devido ao desconhecimento dessa entidade clínica.[11]

Além disso, até hoje, nenhuma farmacoterapia foi certificada como ideal para efetivamente combater a síndrome MINOCA.[11] Estudos iniciais mostraram que beta-bloqueadores e dupla terapia antiplaquetária pareciam ser menos propensos a reduzir o risco de novos eventos cardiovasculares em pacientes com MINOCA, enquanto que as estatinas e os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona poderiam ser benéficos.[11] Outros estudos mostraram que o uso de ácido acetilsalicílico em baixa dosagem pode não reduzir a incidência futura de eventos cardiovasculares nos pacientes com angina provocada por vasoespasmo coronário, na ausência de estenose aterosclerótica significativa.[11]

Apesar do uso de alguma terapia preventiva secundária, pacientes com MINOCA apresentam um aumento na incidência de desfechos clínicos desfavoráveis após um ano de acompanhamento.[11] Não há, mesmo, evidências tangíveis de que esta terapia adjuvante possa ser benéfica no manejo de longo prazo dos pacientes acometidos por MINOCA.[11]

Diante de tudo o que foi exposto, não resta dúvidas de que estudos adicionais são indicados para avaliar a possível terapia ideal para pacientes com MINOCA, com foco em desfechos clínicos rígidos, como mortalidade e incidência de reinfarto.[4] Além dos desfechos cardiovasculares, o impacto da MINOCA sobre a qualidade de vida dos pacientes também precisa ser avaliado, levando em consideração parâmetros como a ocorrência de angina persistente, impactos sobre as atividades da vida diária e incidência de depressão.[4]

Quanto ao prognóstico dos pacientes com MINOCA, apesar de terem um quadro cardíaco de risco inferior, ele não é favorável, existindo, contudo, alguns dados conflitantes.[5] O prognóstico não é tão benigno como relatado nos estudos de coorte

iniciais e como comumente pensado pela classe médica.[6] Uma recente análise retrospectiva de pacientes inclusos em um estudo de acuidade mostrou que pacientes com MINOCA tinham maior risco de morte em um ano, impulsionado esse aumento de risco por uma maior mortalidade por causas não cardíacas, quando comparados com pacientes vitimados por IAM sem supra de ST associado a DAC obstrutiva.[6]

Uma análise de prognóstico em curto prazo de pacientes com MINOCA, realizada por Nordenskjöld *et al*, concluiu não haver relação entre a taxa de morte em 30 dias e o horário do início dos sintomas ou a estação do ano em que os sintomas começaram.[13] De forma análoga, analisando o prognóstico a longo prazo, também avaliando a hora ou parte do dia em que se deu o início dos sintomas, notou-se que não houve associação entre essas variáveis e a ocorrência de morte por todas as causas.[13] No entanto, numa análise univariada, o início dos sintomas durante a noite foi associado a mais eventos cardiovasculares importantes, enquanto o início dos sintomas à tarde produziu efeito oposto.[13] Não houve associação entre o mês ou estação do ano ao início dos sintomas e mortalidade por todas as causas, apesar de ser sugerido uma diminuição no risco de MACE quando a MINOCA se instalava durante o mês de fevereiro; no entanto, nenhuma associação sazonal geral com a ocorrência de MACE pode ser detectada, é valido citar que o estudo foi realizado no hemisfério norte, na população sueca.[13]

Em um estudo recentemente publicado, os pacientes com MINOCA, comparados àqueles com DAC obstrutiva, tiveram um maior sofrimento físico e psicológico entre 6 semanas e 3 meses após o evento agudo.[6] Em algumas perspectivas, foram vistas pontuações ainda mais baixas no quesito da avaliação mental da qualidade de vida.[6]

De acordo com o estudo de Pais *et al*, a presença de doenças psiquiátricas foi maior no grupo MINOCA do que naquele de pacientes com IAM com artérias coronárias obstruídas (29,7% *versus* 12,9%; $p = 0,001$), tendo uma maior porcentagem de pacientes com MINOCA reconhecido sofrerem de estresse emocional (75,7% *versus* 32,1%; $p < 0,001$).[14] Essa maior relação de risco observada nos pacientes vitimados por MINOCA permaneceu mesmo após a exclusão da análise da cardiomiopatia de takotsubo – também denominada cardiomiopatia de estresse, de forma que sua relação causal de ocorrência com o estresse é inegável –, como forma de apresentação da síndrome MINOCA; excluídos os casos de takotsubo, a probabilidade foi maior de os pacientes portadores de MINOCA sofrerem de doenças psiquiátricas (27,9% *versus* 12,9%; $p < 0,01$) e de reconhecerem a presença de estresse emocional (70,8% *versus* 32,1%; p <

0,001).[14] De forma diversa, hábitos sociais que podem atuar como moduladores do estresse não mostraram relação com a ocorrência de MINOCA.[14]

O estudo supracitado sugeriu que os pacientes com uma visão otimista da doença têm um melhor prognóstico do que aqueles com uma visão mais pessimista, demonstrando como as emoções podem ser um fator de risco para a instalação da síndrome MINOCA.[14] Presume-se que essa relação pode ser explicada pelo impacto das emoções na regulação adrenérgica e sua relação com a função do endotélio, o que se especula poder ser um dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à síndrome.[14]

Em uma análise de sobrevida em 1 e 12 meses após IAM, Safdar *et al* descreveram mortalidades semelhantes em pacientes com MINOCA e IAM com DAC obstrutiva (1 mês: 1,1% *versus* 1,7% – p = 0,43; e 12 meses: 0,6% *versus* 2,3% – p = 0,68, respectivamente).[7] De forma diversa, Pasupathy *et al* encontraram taxas de mortalidade significativamente mais baixas no grupo MINOCA em comparação ao IAM com obstrução DAC (intra-hospitalar: 1,1% *versus* 3,2% – p = 0,001; e 12º mês: 3,5% *versus* 6,7% – p = 0,003, respectivamente).[5]

Para ter uma melhor ideia do prognóstico de um determinado caso, a realização do teste provocativo com administração intracoronária de acetilcolina ou ergonovina, quando bem indicada, é segura, permitindo identificar um subconjunto de pacientes com um prognostico ruim.[15] Excluindo-se, com base em uma avaliação clínica cuidadosa, etiologias como cardiomiopatia de takotsubo, miocardite, embolização coronária ou IAM tipo 2 causado por causas extracoronárias, um teste provocativo positivo é seguro e prevê um pior prognóstico com relação a alguns desfechos (morte por qualquer causa, morte cardíaca, readmissão por SCA recorrente), em como quanto à qualidade de vida (pior estado de angina).[15] Segundo *Montone et al*, uma vez estratificado o risco de eventos adversos através dessa técnica, resta estabelecer qual seria a forma mais adequada de acompanhar e tratar os pacientes de pior prognóstico, para melhorar o seu desfecho desses pacientes.[15] Para responder a esta e outras questões relacionadas, outros estudos maiores e bem desenhados são necessários nesta população de pacientes.[15]

Um achado interessante do estudo publicado por Bainey *et al*, que se dedicou comparar o prognóstico de pacientes acometidos por MINOCA com ou sem evidências de placas ateroscleróticas coronarianas, foi a análise da chance de ocorrência do desfecho composto de morte e/ou reinfarto em 1 ano.[5] A taxa de ocorrência desse

desfecho entre pacientes com MINOCA sem evidências de DAC na angiografia foi significativamente menor do que em pacientes com MINOCA com estenose coronariana inferior a 50% (3,9% *versus* 6,1%; p = 0,028).[5] Em relação à ocorrência desse *endpoint*, preditores independentes de resultados adversos foram a documentação de doença em três vasos coronarianos ou envolvimento do tronco da coronária esquerda (estenoses ≥ 30%, mas < 50%), níveis séricos elevados de proteína C reativa na admissão hospitalar e níveis elevados de troponina T cardíaca de alta sensibilidade.[5]

Hjort *et al* demonstraram que a troponina T cardíaca de alta sensibilidade (Hs-cTnT) é um biomarcador importante do prognóstico de pacientes com MINOCA.[16] Níveis altos de Hs-cTnT previram, de forma independente, a ocorrência de alguns desfechos, em particular morte por causas cardiovasculares e readmissão por insuficiência cardíaca.[16] Nesse estudo, os níveis de Hs-cTnT foram tão prognósticos em MINOCA quanto em pacientes com IAM-DAC.[16]

O papel prognóstico da RMC foi avaliado em pacientes com MINOCA.[5] Foi descoberto que um diagnóstico à RMC de cardiomiopatia foi um preditor independente de mortalidade, enquanto um diagnóstico ao método de IAM ou miocardite ou uma RMC normal não o foram.[5]

No seguimento de pacientes acometidos por MINOCA, Nordenskjöld *et al* observaram que 21,6% dos pacientes que tiveram MINOCA com um novo IAM morreram durante o acompanhamento, sendo 49,6% deles de causas cardiovasculares.[17] A probabilidade de morte por todas as causas foi de 34,3% entre os pacientes sem uma nova angiografia de coronárias e 12,9%, entre aqueles que fizeram uma nova angiografia de coronárias.[17] Ainda de acordo com essa análise, 13,9% dos pacientes com novo MINOCA e 11,9% dos pacientes com IAM-CAD obstrutivo morreram, sendo que 5,6% e 7,5%, respectivamente, tiveram seu óbito provocado por uma causa cardiovascular.[17]

Finalmente, Choo *et al* observaram que, em comparação aos pacientes com IM-CAD, aqueles com MINOCA têm risco semelhante de IAM e morte por todas as causas aos 2 anos de seguimento.[18] Como já assinalado, o tratamento com bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e estatinas pode melhorar o prognóstico desses pacientes de alto risco.[18]

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que o infarto do miocárdio sem obstrução de artérias coronarianas (MINOCA) deve ser encarado como uma síndrome, na qual o paciente

apresenta um IAM, mas na angiografia suas artérias coronárias são normais ou quase normais, ou seja, com estenoses inferiores a 50%, permitindo o diagnóstico de MINOCA.

O tratamento da síndrome MINOCA, ao contrário do que se vê no caso das doenças coronarianas obstrutivas, não está bem estabelecido, faltando ainda dados sólidos para se estabelecer um protocolo. Pode ser observado um efeito benéfico do uso de estatinas, com menor taxa de mortalidade e menor tempo de hospitalização, além de menores incidências de acidente vascular cerebral isquêmico e falência cardíaca. O uso dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona também foi associado a menor mortalidade nesses pacientes. Quanto aos beta-bloqueadores, seu uso foi associado a menor incidência de MACE, embora não pareça reduzir a taxa de mortalidade. Já quanto ao uso de dupla antiagregação plaquetária, não houve significativa redução na incidência de MACE. Assim, ainda com base em dados limitados, parece razoável administrar IECA/BRAs e estatinas para a maioria dos pacientes com MINOCA, sendo necessários estudos maiores para comprovar de forma ampla o real impacto de tais agentes farmacológicos.

Por fim, foi observado ao longo dessa pesquisa que a falta de uma padronização da definição do termo MINOCA dificulta a análise de vários aspectos sobre o tema, uma vez que os diversos grupos que realizam estudos na temática se baseiam em definições diferentes, englobando, dessa forma, grupos heterogêneos de pacientes, com etiologias variadas, comprometendo uma melhor avaliação comparativa dos resultados divulgados. Além disso, o fato de não haver uma efetiva padronização do termo se mostrou um enorme empecilho para se criar uma avalição diagnóstica de rotina, já que tal indefinição permite que sejam incluídos pacientes com diversas etiologias, conforme a definição que seja utilizada. Além disso, tal falta de padronização dificulta o estabelecimento de um protocolo para tratamento sustentado por um bom nível de evidência.

Assim, sem sombra de dúvida, o estabelecimento de uma definição universalmente aceita do termo MINOCA permitiria esclarecer melhor os possíveis diagnósticos etiológicos, conceber uma avaliação diagnóstica de rotina e propor um protocolo de tratamento, fazendo com os pacientes tenham seu diagnóstico correto e tratamento indicado efetivamente estabelecido.

REFERÊNCIAS

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2019; 40(3): 237-69. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038

2. Sluchinski SL, Pituskin E, Bainey KR, Norris CM. A Review of the Evidence for Treatment of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. CJC Open. 2020; 2 (5): 395-401. https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.03.016
3. Tamis-Holland JE, Jneid CH, Reynolds HR et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. J Am Heart Assoc Circulation. 2019; 139 (18): e891–e908. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670
4. Mukherjee D. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Call for Individualized Treatment. J Am Heart Assoc. 2019 July; Vol. 8, No. 14; 1-3. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013361
5. Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper fromthe Dutch ACS working group. Neth Heart J. 2020; 28: 116-30. https://doi.org/10.1007/s12471-019-01344-6
6. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. Eur Heart J. 2019; 8(1): 54-62. https://doi.org/10.1177/2048872618782414
7. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. J Am Heart Assoc. 2018; 7 (13): e009174. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009174
8. E Escalon JG, Bang TJ, Broncano J, Vargas D. Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries (MINCA): Potential Etiologies, Mimics and Imaging Findings, Current Problems in Diagnostic Radiology. 2021 Jan-Feb; 50 (1); 85-94. https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.02.014
9. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Eur Heart J. 2017; 38 (3): 143-53. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149
10. Talebi S, Moreno P, Dominguez AC, Tamis-Holland JE. The Imaging Toolbox to Assess Patients with Suspected Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA). Curr Cardiol Rep. 2020; 22 (11): 1-11. https://doi.org/10.1007/s11886-020-01379-x
11. Abdu FA, Liua L, Mohammed AQ et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: Clinical features, treatment and 1 year follow-up. Int J Cardiol. 2019; 287: 27-31. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.036
12. Nordenskjöld AM, Agewall S, Atar D et al. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design. Am Heart J. 2021; 231: 96-104. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.059
13. Nordenskjöld AM, Eggers KM, Jernberg T et al. Circadian onset and prognosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). PLoS One. 2019; 14(4): e0216073. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216073.
14. Pais JL, Coronel BI, Gil DG, Pascual MJE et al. Psycho-emotional disorders as

incoming risk factors for myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Cardiol J. 2018; 25 (1): 24–31. https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0139

15. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. Eur Heart J. 2018; 39 (2): 91-8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667

16. Hjort M, Lindahl B, Baron T et al. Prognosis in relation to high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. Am Heart J. 2018; 200: 60-66. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.005

17. Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, Jernberg T et al. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. Am J Med. 2019; 132 (3): 335-46. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.10.007

18. Choo EH, Chang K, Lee KY et al. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. J Am Heart Assoc. 2019; 8 (14): e011990. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.011990

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

FLUXOGRAMA DIAGNÓSTICO E ORIENTAÇÕES DE PREVENÇÃO CONTRA A COVID-19

DIAGNOSTIC FLOWCHART AND PREVENTION GUIDELINES AGAINST COVID-19

Flávio C. R. Santos[1]; Patrícia A. Corrêa[2]

Descritores: “CoVID-19”; “prevenção”; “diagnóstico”.
Keywords: “CoVID-19”; “prevention”; “diagnosis”.

RESUMO

Introdução: A emergência da pandemia da CoVID-19 causou um grande impacto na sociedade e, com isso, muitos fluxogramas para diagnóstico, tratamento e prevenção foram desenvolvidos. A fim de atender a grande demanda do Internato do Curso de Medicina no início da pandemia e considerando a literatura científica, assim como as normas do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO), foi construído um fluxograma para diagnóstico e orientações de prevenção para a infecção pelo SARS-CoV-2. **Objetivos:** Orientar os alunos do internato médico inseridos no HCTCO como proceder na suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2. Divulgar medidas de prevenção eficazes para os alunos do internato. **Métodos:** O estudo foi desenvolvido baseado em uma revisão bibliográfica dos documentos emitidos pelo Ministério da Saúde, pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, pela Sociedade Brasileira de Imunologia e pelo HCTCO. Além disso foi discutido com especialistas em Saúde Coletiva e Infectologia. **Resultados:** Foram desenvolvidas um fluxograma e um informativo com o intuito de alcançar os objetivos propostos pelo trabalho. **Considerações Finais:** O conhecimento sobre a doença está em constante construção, sendo necessária revisão contínua das peças informativas a fim de mantê-las atualizadas.

ABSTRACT

Background: The emergence of the CoVID-19 pandemic had a major impact on society, and with that, many flowcharts were developed for diagnosis, treatment and prevention of the disease. In order to meet the great demand of the Medical School Internship at the beginning of the pandemic and considering the scientific literature, as well as the guidellines of the Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO), a

[1] Acadêmico do Curso de Medicina do UNIFESO do 11º período - Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Professora do Curso de Medicina do UNIFESO.

flowchart for diagnosis and prevention guidelines for CoVID-19 were developed. **Aims:** To guide boarding students enrolled in the HCTCO on how to proceed with suspected SARS-CoV-2 infection. Disseminate effective prevention measures to boarding students. **Methods:** The study was developed based on a bibliographic review of documents issued by the Brazilian Ministry of Health, the Brazilian Society of Dermatology, the Brazilian Society of Immunology and the HCTCO. In addition, it was discussed with specialists in Public Health and Infectology. **Results:** Two informative pieces were developed in order to achieve the objectives proposed by the work. **Conclusions:** Knowledge about the disease is constantly being built, and it is necessary to continuously review the information pieces in order to keep them updated.

INTRODUÇÃO

Com a emergência da pandemia da doença infecciosa pelo coronavírus (CoronaVirus Infeccious Disease, ou apenas CoVID-19), até 18 de abril de 2020, em todo o mundo, 2.276.547 pessoas foram infectadas com o vírus SARS-CoV-2 (do inglês Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), com um total de 156.141 óbitos. No Brasil, 36.599 foram infectadas, com 3.247 óbitos até a mesma data. Ao mesmo tempo, dada a relevância da doença para a comunidade científica em virtude do impacto causado na sociedade, muito conhecimento começou a ser produzido a respeito da CoVID-19. Desde então, instalou-se um cenário com uma miríade de informações, muitas das quais conflitantes ou mesmo sem embasamento científico. (1,2)

Nesse contexto, de muitas dúvidas e uma quantidade muito grande de informações de inúmeras fontes, o aluno do internato de medicina do UNIFESO, assim como seus preceptores precisavam de uma informação para referência de fácil divulgação, rápida apropriação e entendimento. Para atender esta necessidade, esse trabalho foi desenvolvido. (2,3)

OBJETIVOS

Apresentar um instrumento com fluxograma para diagnóstico e as orientações de prevenção de infecção pelo SARS-CoV-2 para o internato médico do HCTCO.

MÉTODOS

Para o desenvolvimento do trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica abrangendo: os últimos documentos emitidos pelo Ministério da Saúde (MS) (até a data de 18 de maio de 2020), a Norma Regulamentadora 23 (NR-23) do Ministério do

Trabalho, os protocolos sobre o uso de equipamento de proteção individual (EPI) elaborados e divulgados pela direção do HCTCO, artigos da Sociedade Brasileira de Imunologia e as orientações da Sociedade Brasileira de Dermatologia para proteção da saúde frente à CoVID-19. Foram consultados livros de Epidemiologia e Infectologia como base teórica para o estudo.

Todos os documentos e livros incluídos estão disponíveis na língua portuguesa.

Por fim, foram entrevistados especialistas em Saúde Coletiva e Infectologia para que avaliassem o desenvolvimento das peças informativas.

DESENVOLVIMENTO

A CoVID-19 é uma doença emergente com impacto global. A pandemia infectou, até maio de 2020, mais de 2 milhões de pessoas no mundo, acarretando em mais de 150 mil óbitos desde o seu início. Seu agente etiológico, o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, nomeado anteriormente de novo coronavírus (2019-nCoV), é um agente zoonótico de elevada transmissibilidade recém-emergente surgido em dezembro de 2019, na cidade chinesa de Wuhan, que causa manifestações respiratórias, digestivas e sistêmicas, que se articulam no quadro clínico da doença. Trata-se de um vírus-RNA de fita simples pertencete à família Coronaviridae, e ao gênero betacoronavírus. O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus conhecido por infectar seres humanos, outros dois que causam doenças graves, são o SARS-CoV, causador da síndrome respiratória aguda severa e o MERS-CoV, causador da síndrome respiratória do Oriente Médio, sendo que todos esses podem se replicar no trato respiratório inferior e causar pneumonia que pode ser fatal. (2,4,5)

A via de transmissão pessoa a pessoa do SARS-CoV-2 se dá mediante gotículas respiratórias (expelidas durante a fala, tosse ou espirro), pelo contato direto com pessoas infectadas ou indireto por meio das mãos ou fômites (superfícies ou objetos contaminados), a exemplo da forma que outros patógenos respiratórios se disseminam. Existe também a possibilidade de transmissão do vírus por meio de aerossóis (partículas menores e mais leves que as gotículas) gerados durante manipulação direta da via aérea como na intubação orotraqueal ou em outros procedimentos geradores de aerossóis. (4)

O período de incubação da CoVID-19 (tempo desde a infecção pelo vírus até o início dos sintomas) é, em média, de 5 a 6 dias, no entanto, pode ser de 0 até 14 dias. Em um estudo preliminar realizado em Wuhan, o período médio de incubação da CoVID-19 foi de 5,2 dias em 425 casos, embora o tempo tenha variado amplamente de indivíduo

para indivíduo. (1,4)

O tempo de carga viral infectante ainda não está bem descrito, sendo necessárias mais investigações, no entanto, constatou-se que os indivíduos podem transmitir a doença: durante o período de incubação (transmissão pré-sintomática), com a doença em atividade (transmissão sintomática) e naqueles com confirmação laboratorial do SARS-CoV-2 que não desenvolvem sintomas (transmissão assintomática). Cabe ressaltar que o vírus é transmitido principalmente por pessoas sintomáticas e sua presença é mais alta nas vias aéreas superiores (cavidade nasal, naso e orofaringe) no início do curso da doença, principalmente a partir do terceiro dia após o início dos sintomas. Entretanto, resultados de testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) podem apresentar-se positivos para SARS-CoV-2 desde os primeiros sinais e sintomas. (1,5,6)

Ainda não há um conhecimento bem estabelecido a respeito da história natural da doença, tampouco sobre seu manejo clínico eficaz. É sabido que o vírus provoca uma síndrome respiratória aguda que varia de casos leves, por volta de 80%, a casos muito graves com insuficiência respiratória, entre 5% e 10% dos casos, os quais requerem tratamento especializado em unidades de terapia intensiva (UTI). A letalidade da doença varia, principalmente, conforme a faixa etária. (5,7)

Com relação à clínica e aos aspectos laboratoriais, uma revisão sistemática que envolveu 19 estudos que descreveram ambas as características da doença, identificou que febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%) foram as manifestações clínicas mais prevalentes. Além desses sintomas, foram relatados também: anosmia, adinamia, ageusia, cefaleia, coriza, diarreia, dor abdominal, fadiga, hiporexia, mialgia e prostração. Dos resultados laboratoriais mais prevalentes, destacaram-se a diminuição da albumina (75,8%), a elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%). Nas radiografias de tórax, o acometimento da pneumonia era predominantemente bilateral em 73% dos pacientes. Entre os pacientes, dos 20,3% que necessitaram de UTI, 32,8% tiveram síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), 13,0% apresentaram lesão cardíaca aguda, 7,9 %, lesão renal aguda, 6,2%, choque e 13,9% tiveram resultados fatais. Existem ainda complicações tromboembólicas, a esclarecer, que podem se superpor a doença agravando ainda mais o quadro, como por exemplo, infarto mesentérico, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular

encefálico. De um modo geral, a clínica é inespecífica e pode ser similar àquela causada por outros vírus respiratórios, que também ocorrem sob a forma de surtos e, eventualmente, circulam ao mesmo tempo, tais como influenza, parainfluenza, rinovírus, vírus sincicial respiratório, adenovírus, entre outros, tornando necessário que o diagnóstico seja clínico-epidemiológico (levando em conta a história do paciente, se teve contato com algum portador de CoVID-19) ou laboratorial. (5,6,7)

Para fins de manejo clínico, o MS propôs a classificação em síndrome leve, moderada ou grave. São incluídos como sinais e sintomas leves: anosmia, ageusia, coriza, diarreia, dor abdominal, febre, mialgia, tosse, fadiga e cefaleia. Como sinais e sintomas moderados foram incluídos: tosse persistente mais febre persistente diária, ou, tosse persistente com piora progressiva de outro sintoma relacionado à CoVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia), ou, pelo menos um dos sintomas anteriores mais presença de fator de risco. Por fim, os sinais de gravidade são: síndrome respiratória aguda grave, isto é, síndrome gripal que apresente: desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O2 menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto. (6)

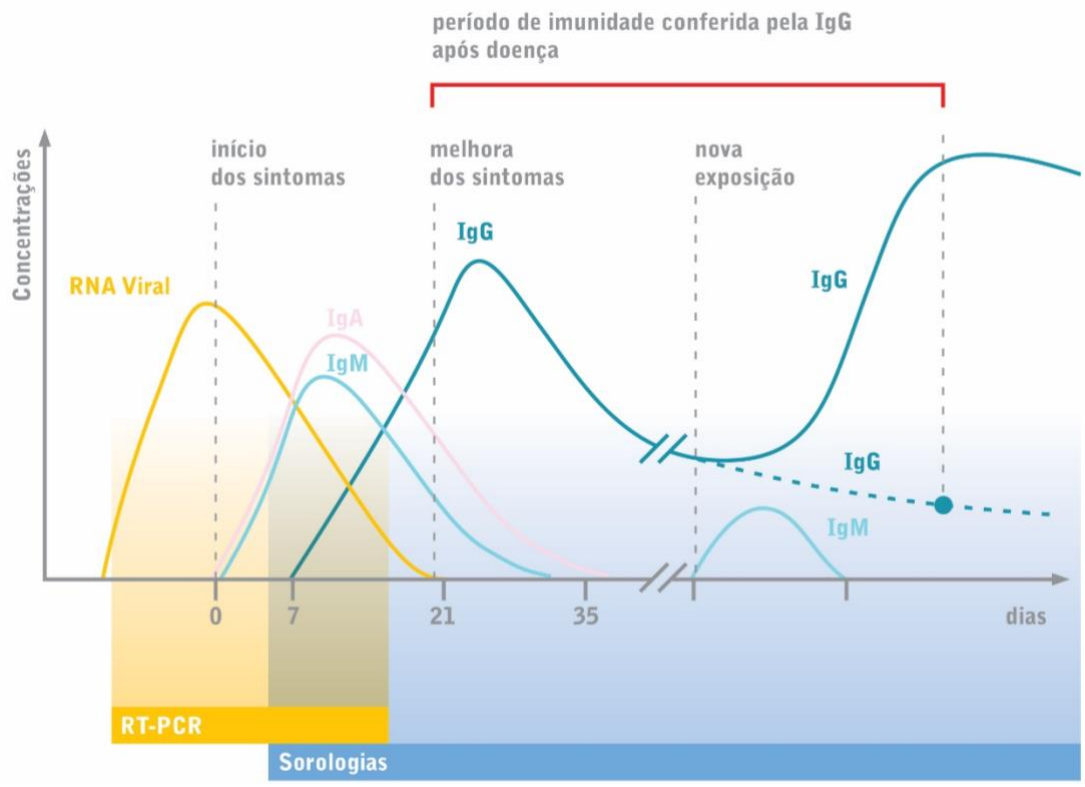
Os testes diagnósticos para a CoVID-19 se destacaram como instrumento crucial para rastrear a sua propagação. Com a sequência genética viral devidamente identificada, os testes baseados na detecção de genes virais por reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) logo se tornaram disponíveis, o que possibilitou a confirmação diagnóstica e melhores estimativas da atividade da infecção. Foi demonstrado que o RNA viral poderia ser detectado a partir do *swab* nasal, faríngeo e lavagem broncoalveolar usando RT-PCR, aumentando a acurácia do teste, tornando-se assim o padrão-ouro para diagnóstico laboratorial da COVID-19 para amostras coletadas no trato respiratório superior ou inferior. Embora as amostras respiratórias sejam as mais adequadas, o vírus pode também ser detectado em outras amostras, como fezes e sangue. (1,7)

A produção de anticorpos do indivíduo hospedeiro para um vírus específico durante uma infecção de fase aguda está presente na maioria dos pacientes, exceto naqueles com imunodeficiência. Após a infecção humana pelo SARS-CoV-2, seu antígeno estimula o sistema imunológico a montar uma resposta e os anticorpos correspondentes surgem no sangue. Entre eles, o IgA e o IgM que aparecem mais cedo, sendo majoritariamente positivos após 3 a 5 dias de início. Em seguida, as titulações

destes anticorpos diminuem e a titulação de IgG aumenta rapidamente. A concentração do anticorpo IgG durante a fase de recuperação pode aumentar 4 vezes ou mais em comparação à fase aguda. Um estudo demonstrou que a soroconversão para IgA e IgM foi de 5 dias e para IgG foi de 14 dias após início dos sintomas. Esse mesmo estudo mostrou que o teste de ELISA IgM combinado com PCR aumentou significativamente a detecção de COVID-19 (98,6%) em comparação com um único teste de PCR (51,8%). A detecção de anticorpos IgA ocorre na fase inicial da doença, uma vez que anticorpos IgA são detectados em títulos elevados em doenças infecciosas respiratórias e são descritos como marcadores no diagnóstico de infecção aguda. Embora os ensaios de IgA e IgG possam ser utilizados para o diagnóstico sorológico, a IgG tem vida mais longa e é muito utilizada em estudos de sorovigilância. (7)

A variação da carga de RNA viral e das titulações das imunoglobulinas ao longo do tempo bem os testes diagnósticos mais adequados a um determinado momento da doença estão esquematizados no gráfico abaixo (fig. 01).

Figura 01: Nível de detecção e técnicas usadas para diagnóstico ao longo do tempo.



Fonte: O autor.

O tratamento da COVID-19 é de suporte. Até a presente data, nenhuma vacina, antiviral ou outro tratamento específico está disponível, no entanto, há vários estudos em

andamento. (7,8)

Os profissionais dos serviços de saúde estão expostos a vários riscos, entre eles, o de serem infectados pelo SARS-CoV-2, e do estresse associado a prestação de assistência direta aos pacientes suspeitos ou confirmados de CoVID-19. Como, até o momento, não há vacina disponível, todos estão susceptíveis a doença, sendo que a melhor profilaxia à disposição é a adesão às medidas de prevenção. (4)

As medidas de prevenção da CoVID-19 para os profissionais de saúde podem ser alocadas em orientações gerais de distanciamento físico, higiene pessoal e cuidados no manuseio e uso do EPI. (4,9,10)

Com relação ao distanciamento, é recomendado manter distância de pelo menos 1,5 metro de qualquer pessoa. Sobre a higiene pessoal recomenda-se: aplicar álcool-gel (70%) nas mãos se não estão visivelmente sujas ou lavá-las com sabão e água, caso haja sujidade visível ou na indisponibilidade do álcool; higienizar sempre as mãos após o contato com secreções respiratórias; não colocar as mãos nos olhos, nariz e boca; ao espirrar ou tossir, mesmo de máscara, colocar a parte interna do cotovelo ou um tecido na frente das vias aéreas (nariz e boca). (4,9,10,11)

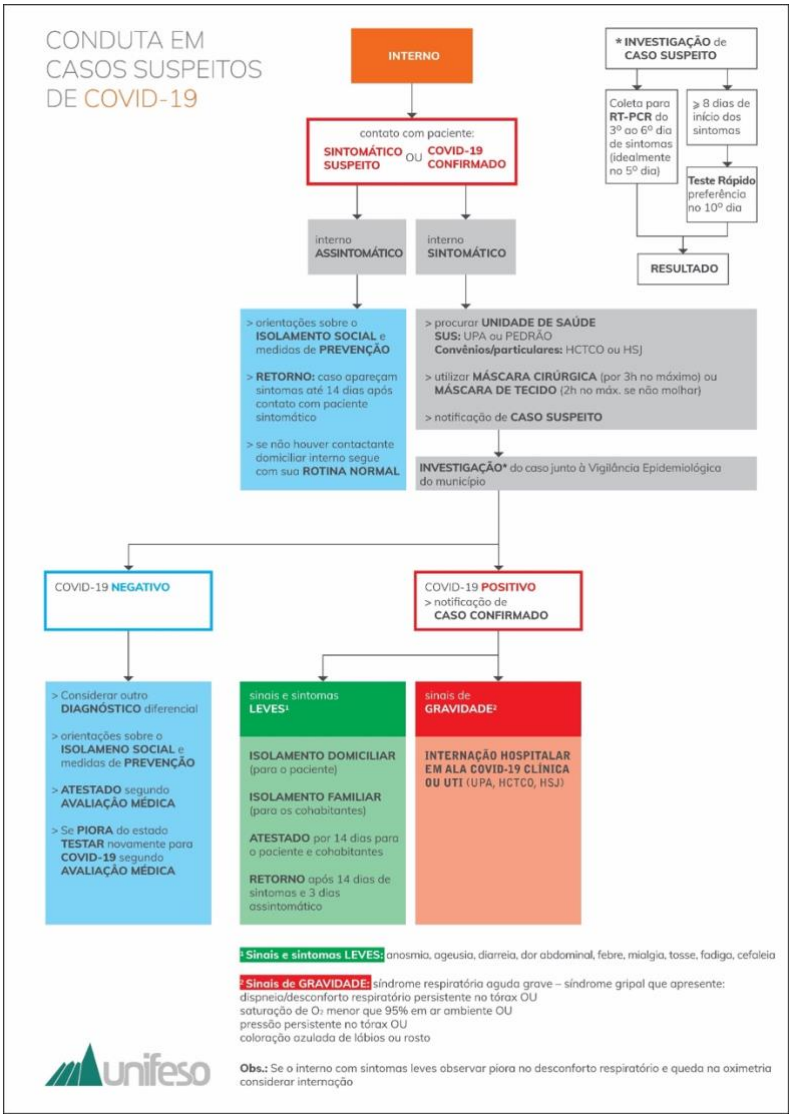
Dos cuidados no manuseio e uso do EPI, há recomendações para o uso de máscaras, jalecos e pijamas. A máscara N95 ou PFF2 deve ser utilizada por todos os profissionais de saúde. Não se deve tocar na máscara com as mãos. Caso necessário, deve-se higienizar as mãos antes e depois com álcool. Segundo protocolo atual adotado no HCTCO, a máscara tem vida útil de cinco dias de uso para plantonistas e, para os demais profissionais, a máscara deverá ser utilizada por um período de trinta dias de uso. Após cada uso, a mesma deverá ser acondicionada em embalagem plástica perfurada fornecida pela Farmácia. Após guardar a máscara sem tocar o elástico na parte interna da máscara, fechar a parte superior com fita crepe, na qual deve estar identificada o nome do profissional e a data do uso. O profissional que realizar o processo de intubação orotraqueal deverá substituir a máscara após o término do procedimento. Sobre o uso de jaleco: deve ser usado somente nas áreas de trabalho, sendo retirado toda vez que o profissional for ao refeitório, ao banheiro, às áreas administrativas do local de trabalho e às áreas externas. É necessário acondicioná-lo em saco plástico nunca o colocando em contato direto com superfícies como mesas ou cadeiras. Nunca devem ser colocados no armário onde são guardados objetos pessoais. Por último, o pijama deve ser usado somente em áreas restritas. (9,10,11,12)

DISCUSSÃO

Observa-se um grande volume de conhecimento produzido a respeito da CoVID-19 desde seu surgimento em dezembro de 2019, no entanto, o cenário é de desinformação generalizada muito pela divulgação de informações sem base científica ou mesmo falsas (*fake news*).

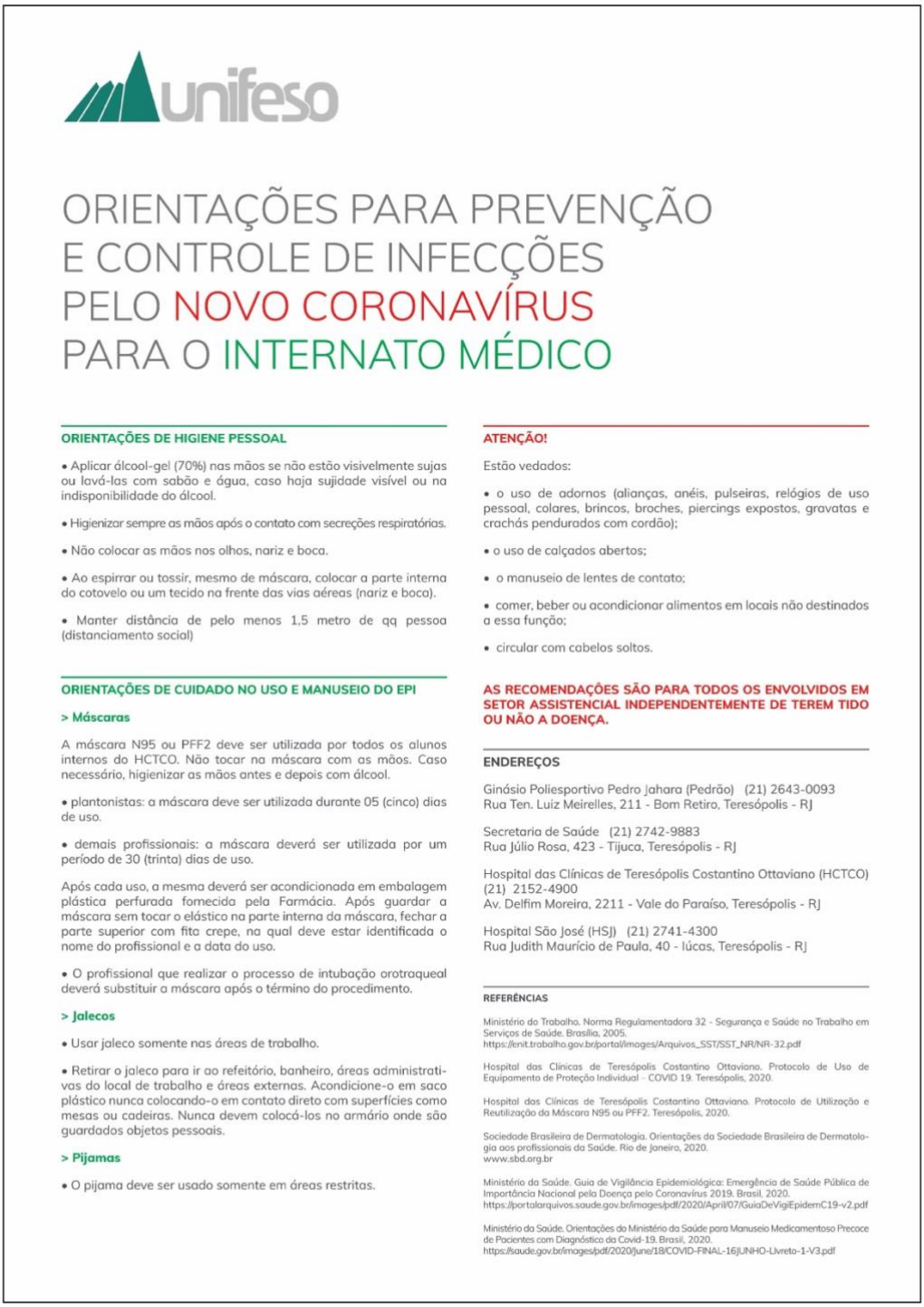
A fim de que o aluno que estava regressando ao internato após os primeiros meses de distanciamento físico ficasse bem informado sobre a conduta a ser seguida em caso de suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2 bem como medidas gerais de prevenção da doença, foram desenvolvidas duas peças informativas: um fluxograma (fig. 02) para a conduta em caso de suspeita e um panfleto (fig. 03) com orientações gerais sobre prevenção da doença.

Figura 02: Fluxograma para caso suspeito.



Fonte: O autor.

Figura 03: Panfleto com orientações gerais de prevenção.



ORIENTAÇÕES PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES PELO NOVO CORONAVÍRUS PARA O INTERNATO MÉDICO

ORIENTAÇÕES DE HIGIENE PESSOAL

- Aplicar álcool-gel (70%) nas mãos se não estão visivelmente sujas ou lavá-las com sabão e água, caso haja sujidade visível ou na indisponibilidade do álcool.
- Higienizar sempre as mãos após o contato com secreções respiratórias.
- Não colocar as mãos nos olhos, nariz e boca.
- Ao espirrar ou tossir, mesmo de máscara, colocar a parte interna do cotovelo ou um tecido na frente das vias aéreas (nariz e boca).
- Manter distância de pelo menos 1,5 metro de qq pessoa (distanciamento social)

ORIENTAÇÕES DE CUIDADO NO USO E MANUSEIO DO EPI

> Máscaras

A máscara N95 ou PFF2 deve ser utilizada por todos os alunos internos do HCTCO. Não tocar na máscara com as mãos. Caso necessário, higienizar as mãos antes e depois com álcool.

- plantonistas: a máscara deve ser utilizada durante 05 (cinco) dias de uso.
- demais profissionais: a máscara deverá ser utilizada por um período de 30 (trinta) dias de uso.

Após cada uso, a mesma deverá ser acondicionada em embalagem plástica perfurada fornecida pela Farmácia. Após guardar a máscara sem tocar o elástico na parte interna da máscara, fechar a parte superior com fita crepe, na qual deve estar identificada o nome do profissional e a data do uso.

- O profissional que realizar o processo de intubação orotraqueal deverá substituir a máscara após o término do procedimento.

> Jalecos

- Usar jaleco somente nas áreas de trabalho.
- Retirar o jaleco para ir ao refeitório, banheiro, áreas administrativas do local de trabalho e áreas externas. Acondicione-o em saco plástico nunca colocando-o em contato direto com superfícies como mesas ou cadeiras. Nunca devem colocá-los no armário onde são guardados objetos pessoais.

> Pijamas

- O pijama deve ser usado somente em áreas restritas.

ATENÇÃO!

Estão vedados:

- o uso de adornos (alianças, anéis, pulseiras, relógios de uso pessoal, colares, brincos, broches, piercings expostos, gravatas e crachás pendurados com cordão);
- o uso de calçados abertos;
- o manuseio de lentes de contato;
- comer, beber ou acondicionar alimentos em locais não destinados a essa função;
- circular com cabelos soltos.

AS RECOMENDAÇÕES SÃO PARA TODOS OS ENVOLVIDOS EM SETOR ASSISTENCIAL INDEPENDENTEMENTE DE TEREM TIDO OU NÃO A DOENÇA.

ENDEREÇOS

Ginásio Poliesportivo Pedro Jahara (Pedrão) (21) 2643-0093
Rua Ten. Luiz Meirelles, 211 - Bom Retiro, Teresópolis - RJ

Secretaria de Saúde (21) 2742-9883
Rua Júlio Rosa, 423 - Tijuca, Teresópolis - RJ

Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO) (21) 2152-4900
Av. Delfim Moreira, 2211 - Vale do Paraíso, Teresópolis - RJ

Hospital São José (HSJ) (21) 2741-4300
Rua Judith Maurício de Paula, 40 - Iúcas, Teresópolis - RJ

REFERÊNCIAS

Ministério do Trabalho. Norma Regulamentadora 32 - Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde. Brasília, 2005.
https://enit.trabalho.gov.br/portal/Images/Arquivos_SST/SST_NR/NR-32.pdf

Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano. Protocolo de Uso de Equipamento de Proteção Individual - COVID 19. Teresópolis, 2020.

Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano. Protocolo de Utilização e Reutilização da Máscara N95 ou PFF2. Teresópolis, 2020.

Sociedade Brasileira de Dermatologia. Orientações da Sociedade Brasileira de Dermatologia aos profissionais da Saúde. Rio de Janeiro, 2020.
www.sbd.org.br

Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Brasil, 2020.
https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/07/GuiaDeVigiEpidemC19-v2.pdf

Ministério da Saúde. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da Covid-19. Brasil, 2020.
https://saude.gov.br/images/pdf/2020/june/18/COVID-FINAL-16JUNHO-Livreto-1-V3.pdf

Fonte: O autor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o passar do tempo, a vacina e, talvez, até um tratamento específico para a CoVID-19 estarão disponíveis. No entanto, tanto a conduta perante um caso suspeito quanto as medidas gerais de prevenção da doença continuarão sendo de extrema

importância para o profissional de saúde, assim como para toda a população.

Além disso, cabe ressaltar a importância da construção contínua do conhecimento sobre a infecção pelo SARS-CoV-2, sendo necessária a revisão das peças informativas regularmente a fim de mantê-las atualizadas.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 12 – COE COVID-19 – 19 de abril de 2020. Brasil, 2020. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/19/BE12-Boletim-do-COE.pdf. Acesso em: 18/06/2020.

2. Antunes D. Covid-19: Vacinas contra a desinformação. Sociedade Brasileira de Imunologia, 2020. Disponível em: https://sbi.org.br/sblogi/covid-19-vacinas-contra-a-desinformacao. Acesso em: 20/06/2020.

3. Medronho RA, et al. Epidemiologia. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

4. Ministério da Saúde. Orientações para a Prevenção da Transmissão de Covid-19 dentro dos Serviços de Saúde. Brasília, 2020. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/covid-19-orientacoes-da-anvisa-para-servicos-de-saude/. Acesso em: 18/06/2020

5. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Brasil, 2020. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/07/GuiaDeVigiEpidemC19-v2.pdf. Acesso em:18/06/2020.

6. Ministério da Saúde. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da Covid-19. Brasil, 2020. Disponível em: https://saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/COVID-FINAL-16JUNHO-LIvreto-1-V3.pdf. Acesso em:18/06/2020.

7. Ministério da Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19. Brasil, 2020. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/02/AcuraciaDiagnostico-COVID19-atualizacaoC.pdf. Acesso em:18/06/2020.

8. Ministério da Saúde. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da Covid-19. Brasil, 2020. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/08/Diretriz-Covid19-v4-07-05.20h05m.pdf. Acesso em:18/06/2020.

9. Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano. Protocolo de Uso de Equipamento de Proteção Individual – COVID 19. Teresópolis, 2020.

10. Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano. Protocolo de Utilização e Reutilização da Máscara N95 ou PFF2. Teresópolis, 2020.

11. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Orientações da Sociedade Brasileira de Dermatologia aos profissionais da Saúde. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: www.sbd.org.br. Acesso em: 20/06/2020.

12. Ministério do Trabalho. Norma Regulamentadora 32 - Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde. Brasília, 2005. Disponível em: https://enit.trabalho.gov.br/portal/images/ Arquivos_SST/SST_NR/NR-32.pdf Acesso em: 20/06/2020.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

COMPLICAÇÕES PÓS- TIREOIDECTOMIA DO CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREÓIDE

SURGICAL COMPLICATIONS AFTER THYROIDECTOMY AND FOLLOW-U OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Luana Alves de Melo[1]; Michelle Telles Bravo[2]

Descritores: Tireoidectomia; Tireoide; Neoplasia; Nódulo da glândula tireóide;
Keywords: Thyroidectomy; Thyroid Neoplasm; Thyroid nodule.

RESUMO

Introdução: A tireoidectomia é uma técnica utilizada em patologias benignas e malignas da tireoide como uma das formas de tratamento. As principais complicações relacionadas a tireoidectomia são a hipocalcemia e a lesão do nervo laríngeo recorrente. A tireoidectomia total é tratamento inicial para a grande maioria dos casos de câncer papilífero da tireóide e seu acompanhamento após a cirurgia deve ser individualizado. **Objetivo:** Discutir o pós-operatório da tireoidectomia enfatizando as possíveis complicações e acompanhamento da doença relacionando-as com o relato de caso apresentado. **Método:** Este relato de caso foi desenvolvido através da observação do paciente no pós-operatório, somado a uma revisão bibliográfica. **Relato de caso:** Relato de uma paciente que foi submetida à tireoidectomia total devido a um câncer papilífero da tireóide e apresentou complicações no pós-operatório. **Discussão:** As complicações no pós-cirúrgico são encontradas principalmente na tireoidectomia total, sendo as mais comuns: hipocalcemia e rouquidão. O acompanhamento do câncer papilífero de tireóide submetido à tireoidectomia depende da idade e do estadiamento da doença. **Conclusão:** As complicações encontradas podem ser evitadas com controle dos níveis de cálcio no peri-operatório, bem como pela experiência do cirurgião. O seguimento do carcinoma papilífero, dependendo do estadiamento, baseado no exame clínico, ultrassonografia cervical, dosagem de TSH, tireoglobulina, anticorpos anti-tireoglobina e Pesquisa de Corpo Inteiro.

ABSTRACT

Introduction: Thyroidectomy is a technique used in benign and malignant thyroid

[1] Estudante do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Educacional Serra dos Órgãos. luanaalvesm@gmail.com

[2] Professora do curso de Medicina do UNIFESO e Endocrinologista com título pela SBEM.

pathologies as one of the forms of treatment. The main complications related to thyroidectomy are hypocalcemia and injury to the recurrent laryngeal nerve. Total thyroidectomy is the initial treatment for the vast majority of cases of papillary thyroid cancer and its follow-up after surgery must be individualized. **Objective:** To discuss the postoperative period of thyroidectomy, emphasizing the possible complications and monitoring of the disease, relating them to the case report presented. **Method**: This case report was developed through observation of the patient in the postoperative period, added to a bibliographic review. **Case report:** Report of a patient who underwent total thyroidectomy due to papillary thyroid cancer and presented complications in the postoperative period. **Discussion:** Post-surgical complications are found mainly in total thyroidectomy, the most common of which are hypocalcemia and hoarseness. The monitoring of papillary thyroid cancer submitted to thyroidectomy depends on the age and stage of the disease. **Conclusion:** The complications found can be avoided by controlling calcium levels in the perioperative period, as well as by the surgeon's experience. The follow-up of papillary carcinoma, depending on the stage, based on clinical examination, cervical ultrasound, TSH measurement, thyroglobulin, anti-thyroglobin antibodies and Full Body Research.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é um tema que cada vez vem ganhando mais destaque, pois é uma das mais frequentes neoplasias dentre as que atingem o sistema endócrino. Os casos que apresentam indicação cirúrgica serão submetidos à tireoidectomia, que trata-se de uma cirurgia para a retirada parcial ou total da tireóide, a fim de evitar a evolução da doença e o surgimento de metástases.[1]

Podem surgir complicações após a realização dessas cirurgias, que podem ser divididas em transitórias e definitivas. As complicações transitórias envolvem eventos leves, onde não há risco de vida, até ocorrências graves, com maior relevância à vida do paciente. As complicações definitivas são as de maior impacto para os pacientes. A prevalência das complicações definitivas é muito variável e os fatores de risco que influenciam a ocorrência das mesmas são pouco estudados. Dentre as complicações transitórias, encontra-se a hipocalcemia, rouquidão, hematoma, infecção paralisia transitória das cordas vocais devido a inflamação do nervo laríngeo. E em relação às definitivas, além da rouquidão, encontra-se hipotireoidismo, hipoparatireoidismo e paralisia da corda vocal unilateral com lesões irreversíveis do nervo laringeo.[2]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A hipocalcemia é uma complicação muito comum após a tireoidectomia, podendo ser secundária ao trauma cirúrgico, a desvascularização ou remoção inadvertida de glândulas paratireoides, reoperações e em casos de tireoidectomia total.[3] Estudos demonstraram que a hipocalcemia pode ser temporária ou permanente, necessitando de meios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico e manejo no pós-operatório[4]. Já o comprometimento das cordas vocais, podem ser devido à manipulação de nervos laríngeos próximos a glândula tireóidea ou de outros fatores, como a técnica utilizada no procedimento e a intubação orotraqueal.[1] Assim, diferentes abordagens podem ser realizadas a fim de diminuir ou erradicar essas complicações que podem ser fatais.[2]

Após a tireoidectomia por câncer diferenciado da tireóide, é recomendada a supressão do TSH, hormônio hipofisário que estimula o crescimento tireoidiano. É necessário, também, a realização de ultrassonografia cervical, dosagem sérica de tireoglobulina (Tg), proteína produzida pelas células da tireóide, e anticorpo anti-tireoglobulina (TgAc) para avaliar remanescente tireoidianos. Se houver ressecção tumoral incompleta ou metástases aparentes, a reabordagem cirúrgica e\ou iodoterapia com uma dose de Iodo radioativo I-131 está indicado.[5]

Além disso, depois da cirurgia, temos acesso ao estadiamento TNM patólogico, que trazem parâmetros relevantes na decisão do seguimento do carcinoma diferenciado da tireóide, baseado na idade, tamanho do tumor, invasão extratireoidiana, metástases linfonodais e a distância numa tentativa de uniformizar a descrição da extensão tumoral.[5,6]

OBJETIVOS

Objetivo primário: discutir o pós-operatório da tireoidectomia enfatizando as possíveis complicações, a partir de um relato de caso presenciado na faculdade de medicina da UNIFESO.

Objetivo secundário: discutir sobre o seguimento do carcinoma papilífero pós tireoidectomia correlacionando com o relato de caso.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de relato de caso realizado na prática clínica do Hospital Regional São Sebastião. Para a elaboração e fundamentação teórica foi realizado busca por artigos científicos publicado no período de 2015 a 2020 na base de dados científicos

da “PubMed”, “LiLacs”, “SciELO”, utilizando os seguintes descritores: “*Thyroidectomy*”; “*Thyroid*”; “*Neoplasm*”; “*Thyroid nodule*”. Foram encontrados 70 artigos, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 21 artigos. Somado aos artigos científicos, foram utilizadas as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, o Conselho do Nódulo Tireodiano de 2015, o Consenso Brasileiro de Nódulo e Câncer de Tireóide e a Diretriz de Oncologia de 2018, a fim contribuir com a fundamentação e embasamento teórico.

Esse trabalho foi submetido Plataforma Brasil e aguarda ser aprovado pelo conselho de ética, além disso, foi recolhida a autorização da colaboradora através do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

RELATO DE CASO

L.A.M., 24 anos, sexo feminino, estudante, solteira, católica, residente em Teresópolis (RJ), natural de Lavras (MG), tipo sanguíneo O+. Paciente previamente saudável e sem queixas, vai a consulta de rotina no dia 10/05/2018, onda relata que ao exame físico foi palpado um nódulo na tireoide, sendo então solicitado uma ultrassonografia com doppler da tireoide.

O laudo da ultrassonografia realizada no dia 18/05/2018 constatou formação nodular no lobo direito, hipoecogênica de limites imprecisos e diminutos focos ecogênicos de permeio sugestivo de microcalcificações localizada em terço inferior medindo cerca de 7,4 x 6,5 mm apresentando vascularização periférica e central com predomínio de vascularização periférica (Chammas III). No lobo esquerdo destaca a formação nodular hipoecogênica de limites imprecisos localizada no terço superior medindo 5,2x 3,2 mm apresentando vascularização periférica (Chammas II). Evidência de linfonodos hipoecóicos no nível VI à esquerda medindo 7,5x 2,8 mm e 9,7 x 3,3mm. No mesmo dia foi realizado exame de sangue com dosagens de TSH 3,42 UL/mL (limites: 0,34- 5,60), T4 1,00 ng/dl (limites: 0,54-1,24), TRAB 0,32 UI/L (reagente se >1,75 e nao reagente se <1,75), anti-TPO 43,95 UI/mL (limite: <5,61). Alterações dos nódulos ao exame de imagem, correlacionadas com os dados laboratoriais, foram sugestivas de malignidade sendo então solicitado uma Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF).

A paciente foi submetida à PAAF no dia 24/07/2018, apresentando um laudo de citologia oncótica: classe V de Bethesda. Mediante os resultados dos exames, a suspeita foi de carcinoma papilífero, sendo realizada a tireoidectomia total no dia 21/08/2018. Fez uso de dexametasona no pré-operatório e no pós-operatório apresentou cefaleia intensa,

um episódio de vômito, rouquidão e oscilação do tom da voz, porém em bom estado geral, evoluindo para alta hospitalar, sendo prescrito vitamina D, cálcio e orientada a acompanhar com endocrinologista para realização da supressão hormonal com levotiroxina.

No acompanhamento com endocrinologista iniciou reposição hormonal com levotiroxina de 150mg contínuo, um comprimido trinta minutos antes do café da manhã e foi programado exames laboratoriais e ultrassonografia cervical para rastreamento de metástases linfonodais e de remanescente tireoidiano, para três meses após cirurgia.

Ao anatomopatológico, foi descrito um microcarcinoma papilífero metastático, com invasão de linfonodos em ambos os lobos e sem invasão extratireoidiana.

Ao exame laboratorial (12/11/2018) apresentou elevação do anticorpo anti - tireoglobulina 6,3UI/ml (limite: inferior a 4,0), sugerindo a presença de células tireoidianas residuais. A ultrassonografia cervical (19/11/2018) observou apenas um aumento de partes moles sugestivo de processo cicatricial pós cirúrgico.

A conduta foi indicar Dose Ablativa com Iodo e orientar a realização da Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) sete dias após a dose do iodo. Nesse exame foi evidenciado captação de iodo na região cervical anterior, demonstrando presença de células tireoideanas naquela região. Três meses após, realizou uma nova ultrassonografia cervical para acompanhar os linfonodos, aumentou a dose de levotiroxina para 175 mcg (objetivo de supressão do TSH) e depois de 4 semanas repetiu a dosagens dos exames - dosagem de TSH, tireoglobulina, anticorpos anti tireoglobulina, T3total e T4livre - todos sem alterações dignas de nota.

Paciente retorna na endocrinologista (12/05/2020), com queixa de insônia e taquicardia e apresentando os seguintes exames: TSH 0,03UI/ml (limite: 0,34-5,60), T4 livre 1,52ng/dl (limite: 0,54-1,27); antiTg inferior a 0,9UI/ml (linferior a 4,0); Tg inferior a 0,2 ng/ml (limite: 1,59- 50,03), indicando hipertireoidismo cliníco. Diante da clínica da paciente e do resultado do exame laboratorial, a médica optou por ajustar a dose de levotiroxina para 162,5mg, pediu uma nova ultrassonografia cervical e uma nova pesquisa de corpo inteiro para rastreio de recidiva após um ano de doença.

No dia 29/06/2020 fez a ultrassonografia cervical com Doppler sem alterações. Realizou a pesquisa de corpo inteiro com uma dose de 0,5mCi de iodo, no dia 05/08/2020 com a seguinte impressão diagnóstica: leito cervical livre, ausência de captação a distância.

DISCUSSÃO

O quadro de rouquidão e hipocalcemia apresentado pelo paciente no pós-operatório permitem considerar duas hipóteses diagnósticas principais: inflamação do nervo laríngeo recorrente e edema de vias aéreas inferiores justificando o quadro de rouquidão transitória e a inflamação das glândulas paratireoides secundária ao trauma cirurgico causando o hipoparatireoidismo transitório. [7]

Os distúrbios da tireoide são as patologias endócrinas mais frequentes e a ressecção cirúrgica da glândula são indicadas para o tratamento de alguns desses distúrbios como carcinoma da tireoide, nódulo tóxico, bócio. A cirurgia da tireoide realizada por otorrinolaringologista e cirurgiões gerais mais frequente foi a tireoidectomia total e a indicação mais comum, foi em carcinomas diferenciado da tireoide.[7] A incidência de câncer diferenciado de tireoide é estimada em 1,2–3,8 por 100.000 indivíduos por ano (66% papilares e 27% folicular), o que representa 1–2% de todas os cânceres. A taxa de mortalidade anual é de 0,5/100.000, tanto em homens como em mulheres. A maior prevalência de tireoidectomia foi em mulheres (81,9%).[8]

A tireoidectomia é um procedimento cirúrgico limpo, com perda mínima de sangue e fluidos. A complicação de hipoparatireoidismo no pós-operatório é significativamente maior em pacientes submetidos à tireoidectomia total.[7,9] Nos casos em que a linfadenectomia cervical teve que ser realizada concomitantemente à tireoidectomia, houve uma maior incidência de hipocalcemia e hipoparatireoidismo. Isto pode ser devido a uma maior extensão cirúrgica, consequentemente aumenta a probabilidade de paratireoidectomia acidental ou isquemia das glândulas paratireoides, principalmente no caso da linfadenectomia central.[10]A taxa de incidência de hipoparatireoidismo pós-operatório foi de 1,6% a 50%. Na maioria dos pacientes é transitória e pode se recuperar dentro de semanas ou meses após o procedimento cirúrgico. Apenas uma pequena proporção foi encontrada com hipoparatireoidismo permanente, variando de 0,5% a 6,6%.[11,12]

A complicação do pós-operatório mais comum é a hipocalcemia decorrente do hipotireoidismo.[11] Os sintomas clínicos de hipoparatireoidismo incluem dormências principalmente periorais, tetania com cãibras musculares, desordem condutora cardiovascular, cataratas, e ossificação dos tecidos moles. Os sinais de Trousseau e Chvostek também permitem demonstrar sinais de hipocalcemia. O sinal de Chvostek é pesquisado pela percussão do nervo facial em seu trajeto anteriormente ao pavilhão

auricular, sendo positivo quando observa-se uma contração dos músculos perilabiais do mesmo lado. Já o sinal de Trousseau consiste na observação de uma contração generalizada dos músculos do antebraço com flexão do punho, ou sinal de mão de parteiro, após a aplicação do esfigmomanômetro de pressão cerca de 20 mmHg acima da pressão sistólica por 3 minutos.[12]

Esses sintomas e sinais podem levar à redução da qualidade de vida e do bem-estar geral, especialmente naqueles diagnosticados com hipoparatireoidismo grave.[12] Logo, o manejo pós-operatório de hipocalcemia (dosagem sérica de cálcio e PTH, substituição oral de cálcio) é importante para prevenir ou tratar os sintomas do paciente e encurtar o tempo de internação.[8,13]

Outra complicação comum da tireoidectomia total ou parcial é o comprometimento vocal por compressão extrínseca da glândula na laringe, intubação orotraqueal, dissecção dos músculos cervicais, hematomas e danos aos nervos laríngeos. A mudança de voz pode ser permanente ou transitória.[14] A disfonia pode ocorrer em até 90% dos pacientes, especialmente no pós-operatório imediato e persistir por três a seis meses em 11 a 15% dos casos. O nervo laríngeo recorrente e o ramo externo do nervo laríngeo superior e podem ser temporariamente ou permanentemente lesados.[15] A paralisia do nervo laríngeo recorrente (NLR) resulta em imobilidade da corda vocal no lado afetado, causando rouquidão e fadiga vocal como consequência da insuficiência glótica.[14]

A maioria dessas alterações laríngeas é autolimitada.[12] Um estudo recente demonstrou que a administração profilática de dexametasona reduziu significativamente a incidência e a gravidade do edema pós-operatório da garganta e das pregas vocais em um dia após a anestesia geral endotraqueal. A dexametasona é um tipo de esteroide que se liga ao receptor de glicocorticoide, e é assim que exerce seus efeitos anti-inflamatórios; o complexo receptor glicocorticoide ativado aumenta a expressão de genes anti-inflamatórios.[14] No entanto, alguns autores relataram nenhum efeito dos esteroides sobre a qualidade subjetiva da voz após tireoidectomia, indicando que os resultados permanecem controversos.[14]

Os carcinomas diferenciados da tireoide são tumores derivados de células foliculares desta glândula. Durante as últimas décadas, obteve um aumento do número de casos em todo o mundo. Embora as taxas de mortalidade permaneçam relativamente estáveis e baixas, o aumento na incidência atinge a taxa mais alta de crescimento, em

comparação com qualquer outra neoplasia maligna. Acredita se que é devido a melhoria dos métodos de diagnóstico e rastreio ou devido a alguns fatores ambientais.[15]

Os carcinomas diferenciados podem ser do tipo papilífero (85%), folicular (10%) ou oncocítico (5%). O carcinoma papilífero de tireoide possui 15 variantes histológicas identificadas, sendo as de melhor prognóstico a clássica e a folicular; e as mais agressivas, a colunar.[16] No Brasil, o carcinoma diferenciado é considerado o mais comum da região da cabeça e pescoço, dos mais de 500.000 mil casos novos de câncer estimados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) para 2016, 6.960 seriam de tireoide. Sendo as mulheres as mais afetadas, com uma incidência cinco vezes maior. A doença é o oitavo tipo mais frequente de câncer entre as mulheres brasileiras, e representa 3% de todos os casos de câncer nesse grupo. A região geográfica com maior incidência é o Sudeste.[17]

O estadiamento baseia-se na idade do diagnóstico (mais que 55 anos como fator de risco) em conjunto com a classificação TNM dos cânceres da tireoide (T: tamanho do tumor primário, N: número e localização de linfonodos metastáticos e M: metástases à distância). Essa classificação, é avaliada através de vários exames como o anátomo-patológico, sendo este definitivo e completo. A punção aspirativa fornece apenas a citologia, sem informações quanto o padrão arquitetural ou presença de invasões microscópicas. A ultrassonografia cervical (USG), é mandatória para avaliação de eventuais invasões locais e comprometimento linfonodal metastático. Exames adicionais, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são úteis quando a ultrassonografia identifica doença avançada ou disseminada.[18]

O consenso de câncer de tireóide e a American Thyroid Association (ATA), estratifica os pacientes em baixo, intermediário e alto risco de recorrência. De forma simplificada segue a classificação de recorrência, risco baixo: tamanho (< 4,0 cm) sem invasão extra tireoidiana, sem linfonodos acometidos ou tamanho (<2,0 cm) sem invasão extra tireoidiana, linfonodos acometidos (1-3cm) sem extensão do tumor além da cápsula (EEC), e, se iodo radioativo for usado, a primeira pesquisa de corpo inteiro não tiver captação além do leito tireoidiano; Risco intermediário: tamanho (>4,0cm), linfonodos acometidos (4-10cm) ou (1-3cm) linfonodos com (EEC), subtipo agressivo ou invasão vascular, pesquisa de corpo inteiro cervical ectópica. Risco alto: invasão extratireoidiana extensa do tumor, maior 10 linfonodos acometidos ou maior que 3 linfonodos com (EEC), ou linfonodos metastático maior que 3cm, ressecção incompleta

do tumor, metástases a distância.[19,20]

O tratamento do carcinoma diferenciado é cirúrgico na maioria das vezes e consiste na tireoidectomia total ou parcial, além do manejo pós-operatório. A linfadenectomia deve ser indicada apenas na evidência de comprometimento neoplásico de linfonodos.[21] Após a tireoidectomia, torna-se necessária terapia de reposição hormonal do hormônio tireoidiano com levotiroxina ao longo da vida. O TSH é um fator estimulante do crescimento de células foliculares normais e neoplásicas, portanto é necessária uma dosagem de levotiroxina capaz de fazer sua supressão, para evitar a taxa de recorrência. A função tireoidiana deve ser verificada após 6 a 8 semanas.[22]

Para os carcinomas diferenciado da tireoide de alto risco deve-se manter TSH menor que 0,1 Mui/ml, por 5 a 10 anos desde que não haja contraindicações. Para casos de risco intermediário, o TSH deve ficar entre 0,1 e 0,5 mUI/ml até ser considerado livre da doença, ou seja, sem sinais clínicos, ausência de captação patológica na pesquisa de corpo inteiro e exames laboratoriais com tireoglobulina indetectável após 6 a 12 meses depois da tireoidectomia ou da radioterapia. Já os casos de baixo risco, após estar livre da doença deve manter o TSH no limite inferior da referência (0,5-2,0 um/ml).[19,20]

A radioiodoterapia de forma geral deve ser considerada nos cânceres de risco intermediário e devem ser realizados nos de alto risco. A iodoterapia consiste na administração sistêmica de I-131 (iodo radioativo) para ablação de remanescentes da tireoide, bem como o tumor irressecável ou ressecção incompleta. A radioiodoterapia ablativa adjuvante de remanescentes da tireoide ou tecido tumoral é condição ideal para o seguimento com dosagem de tiroglobulina sérica (Tg), proteína sérica específica das células tireoidianas, usada como marcador de doença no seguimento.[22] Para assegurar uma elevada absorção de I-131 em tecido remanescente, tumor (suspeito) ou metástases, é necessário um nível elevado de hormônio tireoestimulante (TSH) no soro (>30 mUI/L). Esse nível de TSH pode ser alcançado esperando ao menos de 3 semanas após a tireoidectomia ou 4-5 semanas sem o uso de levotiroxina ou com a administração de TSH recombinante.[19]Após a terapia com o iodo radioativo, faz-se pesquisa de corpo inteiro para identificar a resposta ao tratamento e a presença de qualquer estrutura ávida por iodo.[24]

Resumindo, o seguimento inicial deve ser a cada seis meses durante os primeiros 5 anos após o diagnóstico. Se não houver alterações nesse período, os

exames passam a ser anuais. O acompanhamento é baseado em entrevista médica, exame clínico, USG cervical, dosagem de TSH, tireoglobulina e anticorpos anti-tireoglobulina.[23,24] É mandatória a realização de pesquisa de corpo inteiro 6-12 meses após a iodoterapia inicial. Os critérios para um estágio livre de doença 6-12 meses após a terapia primária com tireoidectomia e radioterapia são: ausência de sinais clínicos e de captação patológica na pesquisa de corpo inteiro, tireoglobulina indetectável (com supressão e após estimulação com TSH) e anticorpos anti-tireoglobulina negativos. Se o paciente estiver com esses parâmetros, têm uma probabilidade muito baixa de recorrência.[23] Caso apresente níveis séricos aumentados de tireoglobulina e nenhum tecido tumoral captante com iodo radioativo, deve-se incluir a busca por tecido não captante de iodo usando tomografia de emissão de pósitrons de F-18-fluorodeoxi-glicose (FDG-PET) combinada com TC, sob a estimulação de TSH.[19]

CONCLUSÕES

A tireoidectomia é de suma importância no cenário mundial, por fazer parte do tratamento de afecções tireoidianas e, sendo assim, a abordagem de suas complicações necessita de avaliação criteriosa. Tais eventos adversos têm caráter principalmente transitório, no entanto, os permanentes reduzem consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, e aumentam seu tempo de internação no pós-cirúrgico, o que, por sua vez, acarretam maior chance de infecções hospitalares e gastos para saúde pública.

Dentre as complicações mais comuns, destacam-se hipoparatireoidismo e danos ao nervo laríngeo recorrente. Vale ressaltar que o índice de complicações pós-cirúrgicas está intimamente relacionado aos anos de prática do cirurgião.

No caso clínico explorado, a paciente apresentou rouquidão transitória, sendo descartado lesão de nervo laríngeo recorrente e apontado para edema das pregas vocais após intubação e ou inflamação dos tecidos locais que comprometem o nervo. Para prevenção de distúrbios do cálcio, consequente ao hipoparatireoidismo, realizou-se a prevenção por meio de avaliação da calcemia e suplementação de cálcio. Por fim, a paciente evoluiu de maneira positiva ao longo de seu período no pós-operatório, sem manifestar outras complicações.

O seguimento de pacientes com carcinoma papilífero de tireóide deve ser através de ultrassonografia cervical e ensaios séricos de tireoglobulina e anti-tireoglobulina. O acompanhamento subseqüente dependerá do estadiamento e respostas à terapia. Como paciente do relato de caso apresentou um carcinoma

papilífero metastático da tireóide de risco intermediário, além desses exames citados acima, realizou a iodoterapia e a pesquisa de corpo inteiro. A sociedade brasileira de endocrinologia relata que a supressão do TSH em pacientes com risco intermediário de recorrência moderada, deve ser considerada (0,1-0,5 µIU/mL), e a paciente estava com TSH (0,03 µIU/Ml), além de T4 livre aumentado. Esse hipertireoidismo clínico ocasionou repercussões sistêmicas adrenérgicas, como insônia e taquicardia.

Portanto, deve-se ajustar as dosagens da levotiroxina para que esses sintomas não ocorram. Por fim, seu acompanhamento deve continuar baseado em entrevista médica, exame clínico, ultrassonografia cervical, dosagem de TSH, Tireoglobulina e anticorpos anti-tireoglobulina.

REFERÊNCIAS

1. Koga MRV, Leite APD, Ribeiro VV. Qualidade de vida em voz de pacientes no pré-operatório de tireoidectomia. Rev CEFAC. 2016 set-out; 18(5): 1035-1041.

2. Fernandes Neto M, Tagliarini JV, López BE, Padovani CR, Marques MA, Castilho EC, et al. Fatores que influenciam nas complicações das tireoidectomias. Braz J Otorhinolaryngol. 2012; 78(3): 63-9.

3. Dedivitis RA, Pfuetzenreiter Jr EG, Nardi CEM, Barbara ECD. Estudo prospectivo da hipocalcemia clínica elaboratorial após cirurgia da tireoide. Braz J Otorhinolaryngol. 2010; 76(1): 71-7.

4. Langner E, Tincani AJ, del Negro A. Use of prophylactic oral calcium after total thyroidectomy: a prospective study. ArchEndocrinolMetab. 2017; 61(5): 447-454.

5. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulo tireoidiano e câncerdiferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. ArqBrasEndocrinolMetab. 2013; 57(4): 240-264.

6. Gartland RM, Lubitz CC. Impact of Extent of Surgery on Tumor Recurrence and Survival for Papillary Thyroid Cancer Patients. Ann SurgOncol. 2018 Sep;25(9):2520-2525.

7. Chahardahmasumi E, Salehidoost R, Amini M, Aminorroaya A, Rezvanian H, Kachooei A, et al. Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy. AdvBiomed Res. 2019 Feb27;8:14.

8. Aqtashi B, Ahmad N, Frotzler A, Bähler S, Linder T, Müller W. Risk factors for hypocalcaemia after completion hemithyroidectomy in thyroid cancer. SwissMedWkly. 2017 Oct 27;147:w14513.

9. Ribeiro AP, Oliveira GL, Silva LS, Souza ER. Saúde e segurança de profissionais de saúde no atendimento a pacientes no contexto da pandemia de Covid-19: revisão de literatura. RevBrasSaudeOcup. 2020; 45: e25.

10. Melchor HB, Rodríguez MJD, Castro JJ. Hipocalcemia e hipoparatiroidismo post-tiroidectomía. Acta médcostarric. 2015 out-dez; 57(4): 184-189.

11. Ding J, Wu Weizhu, Fang J, Zhao J, Jiang Li. Male sex is associated with aggressive

behaviour and poor prognosis in Chinese papillary thyroid carcinoma. Sci Rep. 2020; 10: 4141.

12. Chen KC, Iqbal U, Nguyen PA, Hsu CH, Huang CL, Hsu YE, Atique S, Islam MM, Li YJ, Jian WS. The impact of different surgical procedures on hypoparathyroidism after thyroidectomy: A population-based study. Medicine (Baltimore). 2017 Oct;96(43):e8245.

13. Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, Zeromskas P, Beisa V, Strupas K, Dambrauskas Z, Gulbinas A, Martinkenas A. Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: results of prospective multicenter study. BMC Surg. 2018 Aug 9;18(1):55.

14. Kim JS, Kwon SH, Lee SE, Lee EJ, Lee MH. Effect of single-dose intravenous dexamethasone on subjective voice quality after thyroidectomy: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Sep;97(36):e11832.

15. Iyomasa RM, Tagliarini JV, Rodrigues SA, Tavares, Martins RHG. Laryngeal and vocal alterations after thyroidectomy. Braz J Otorhinolaryngol. 2019; 85(1): 3-10.

16. Liu Y, Su L, Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. Int J Endocrinol. 2017;2017:5308635.

17. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. Thyroid. 2017 Apr;27(4):481-483.

18. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

19. Sousa GRV, Corrêa TS, Barreira CESR, Quintanilha MA. Carcinomas diferenciados de tireoide. Diretrizes oncológicas.2. ed. 2018; Cap. 5, 71-84.

20. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133.

21. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. Int J Mol Sci. 2017 Jun 17;18(6):1292.

22. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. Thyroid. 2016 Jan;26(1):150-5.

23. Cancer Quest. Thyroid Cancer, 2020. Disponível em: https://www.cancerquest.org/patients/cancer-type/thyroid-cancer. Acesso em: 13 dez 2020.

24. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, AMB Associação Médica Brasileira. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sobre Variante Folicular do Carcinoma Papilífero de Tireoide Não Invasivo e Encapsulado (VFCPT). s.d., SBEM Nacional.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

EFICÁCIA DA DIETA CETOGÊNICA NA EPILEPSIA REFRATÁRIA

EFFECTIVENESS OF THE KETOGENIC DIET AS AUXILIARY TREATMENT IN REFRACTORY EPILEPSY

Nayara G. Martins[1]; Andreia S. S. Moreira[2]

Descritores: Epilepsia; Epilepsia resistente a medicamentos; Dieta Cetogênica.
Keywords: Epilepsy; Drug resistant epilepsy; Ketogenic diet.

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma doença neurológica, caracterizada por uma disfunção cerebral, onde uma parte da massa neuronal fica em um estado de hiperexcitabilidade, levando a ocorrência de crises epilépticas recorrentes e não induzidas. O distúrbio afeta cerca de 0,5 a 1% da população mundial, e 30% desses casos são pacientes fármaco-resistentes. Portanto, são intensas as buscas por tratamentos alternativos, capazes de controlar a frequência e/ou a intensidade dessas crises, como a adesão a dieta cetogênica. **Objetivo**: Realizar uma revisão bibliográfica sobre a eficácia da dieta cetogênica como tratamento auxiliar na epilepsia refratária. **Métodos**: Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura, através da compilação de artigos científicos sobre o tema, publicados em: 2016-2020, nas bases de dados: Cochrane, Scielo e PubMed, nas línguas: Português e Inglês. As palavras-chave buscadas foram: Epilepsia, Epilepsia refratária, Dieta cetogênica. **Resultados**: 50-60% dos pacientes tratados com a dieta cetogênica experimentaram pelo menos uma redução de 50% na frequência de convulsões e melhorias em aspectos cognitivos como humor, concentração, linguagem e interação social. Os resultados podem ser esperados até três meses, indicando-se interromper a dieta após esse período, caso esta não tenha trago benefícios. **Conclusões:** A dieta cetogênica é potencialmente eficaz e possui efeitos adversos aceitáveis, podendo ser utilizada no manejo de pacientes com epilepsia refratária. São necessários esforços de pesquisa para responder as questões ainda incompreendidas, como por exemplo, quais seriam os medicamentos atiepilépticos adequados para serem testados com o método, e qual o protocolo ou proporções seriam mais eficazes.

ABSTRACT

[1] Estudante do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. nayara711@gmail.com.
[2] Médica Neuropediatra – Presidente do Departamento de Neurologia da SOPERJ. andreiassm3@hotmail.com.

Background: Epilepsy is a neurological disease, characterized by brain dysfunction, where part of the neuronal mass is in a state of hyperexcitability, leading to the occurrence of recurrent and uninduced epileptic seizures. The disorder affects about 0.5 to 1% of the world population, and 30% of these cases are drug-resistant patients. Therefore, there is an intense search for alternative treatments, capable of controlling the frequency and / or the intensity of these crises, such as adherence to a ketogenic diet. **Aim:** To carry out a literature review on the effectiveness of the ketogenic diet as an auxiliary treatment in refractory epilepsy. **Methods**: A literature review of the literature was carried out, through the compilation of scientific articles on the topic, published in: 2016-2020, in the databases: Cochrane, Scielo and PubMed, in the languages: Portuguese and English. The keywords searched were: Epilepsy, Drug-resistant epilepsy, Ketogenic diet. **Results:** 50-60% of patients treated with the ketogenic diet experienced at least a 50% reduction in the frequency of seizures and improvements in cognitive aspects such as mood, concentration, language and social interaction. The results can be expected up to three months, indicating that the diet should be discontinued after this period, in case it does not bring benefits. **Conclusions:** The ketogenic diet is potentially effective and has acceptable adverse effects, which can be used in the management of patients with refractory epilepsy. Research efforts are needed to answer questions that are still not understood.

INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma doença neurológica crônica, que afeta milhões de pessoas em todas as partes do mundo, onde o paciente possui uma tendência a apresentar crises epilépticas recorrentes e espontâneas, causadas por descargas neuronais anormais e excessivas no córtex cerebral, o que gerará manifestações clínicas de acordo com o local que foi acometido. Quando uma crise epiléptica também envolve fenômenos motores, esta passa a ser denominada convulsão. [1,2,3] A epilepsia será definida então, de acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), pela presença de:

1 - Duas ou mais crises espontâneas, em um intervalo de tempo maior que 24 horas e/ou:

2 - Uma crise não provocada com risco de recorrência maior que 60% (sendo maior o risco para paciente que apresente lesão cerebral prévia e/ou tenha alteração de neuroimagem e/ou apresente zona epileptogênica no EEG), e/ou:

3 - Diagnóstico de uma síndrome epiléptica. [4,5]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A probabilidade de se desenvolver epilepsia ao longo da vida é cerca de 3%. Porém, cerca de 10% da população pode apresentar ao menos uma crise convulsiva epiléptica ao longo da vida, sem necessariamente ter epilepsia. Epidemiologicamente, 0,5 a 1% da população possui a epilepsia propriamente dita, e mais de 3 milhões de casos são diagnosticados com epilepsia a cada ano no mundo, sendo esta mais recorrente no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade.[2,3,6]

Como já dito anteriormente, a manifestação clínica das crises epilépticas dependerá da localização cerebral das descargas elétricas, logo as crises deverão ser classificadas quanto ao local onde se iniciam em:

1 - Crise focal: Apenas um hemisfério cerebral é afetado. Estas crises podem ou não ser acompanhadas de comprometimento da consciência. Classifica-se como crise focal perceptiva quando o início é focal e não apresenta envolvimento da consciência, e crise focal disperceptiva, quando o inicio é focal e apresenta envolvimento da consciência. A descarga focal também pode passar de uma estrutura cortical restrita para o restante do cérebro, gerando uma generalização secundária. O tipo de epilepsia mais comum no adulto, é inclusive uma epilepsia de início focal que pode se generalizar secundariamente, conhecida como epilepsia do lobo temporal, e possui um difícil controle medicamentoso.

2 - Crise generalizada: A zona epileptogênica se estende de um hemisfério cerebral a outro, e possui tendência a alterar o nível de consciência. Esse tipo de crise subdivide-se em: Ausência típica; Ausência atípica; Mioclônica; Tônico-clônica e Atônica. A maioria das síndromes epileptogênicas de início generalizado também possuem um difícil controle medicamentoso, como a Síndrome de Lennox Gastaut, e a Síndrome de West.

3 - Crise de início desconhecido. [4,5]

Atualmente a classificação etiológica de uma crise epiléptica subdivide-se em causas: estruturais, genéticas, infecciosas, metabólica, imunes e desconhecidas. [4]

As crises convulsivas se iniciam de forma súbita, e em sua maioria não possuem um fator determinante claro, embora possam ser facilitadas por privação de sono, jejum e até mesmo por estresse. A duração da maioria das crises é breve, e geralmente, não excede 5 minutos, porém quando se saturam os mecanismos fisiológicos que cessam essas crises, ocorre o estado de mal epiléptico, ou status epilepiticus (SE), onde a atividade epiléptica se mantém por mais de 5 minutos continuamente. Se o SE é

generalizado, a mortalidade chega a 22% em adultos e até 15% em crianças. Quanto mais longa a sua duração, mais refratário ele se torna e maior é a lesão neuronal. [2,3,4,6]

Para o diagnóstico, é importante uma anamnese detalhada, principalmente para o conhecimento se o paciente apresenta/apresentou a sua primeira crise epiléptica, se foi uma crise provocada por algum fator (crise sintomática aguda), ou se foi uma crise única e isolada. Para isso o eletroencefalograma (EEG) é de grande ajuda, este registrará a atividade elétrica cerebral, mensurada por eletrodos posicionados sobre o couro cabeludo, logo, será útil para definir a epilepsia, para localizar o foco epileptogênico, e para monitorizar o tratamento. Um EEG normal, não descartará a doença, estando este alterado em 50% dos pacientes após sua primeira crise epiléptica. A probabilidade do EEG mostrar anormalidades, aumenta conforme ele é repetido, podendo ser evidenciadas descargas interictais em 20-55% dos pacientes epilépticos no primeiro registro, e 80-90% dos pacientes, quando são feitos pelo menos 4 exames. O registro deve ser feito por ao menos 20 minutos, de preferência em estados de vigília, sonolência e sono, com provas de fotoestimulação e hiperventilação. Já os exames de imagem irão verificar a presença de lesões estruturais, como a Ressonância Magnética (RM), que é o padrão ouro para identificação dessas lesões, e é de grande valia, realizá-la caso possível, para os pacientes que apresentem crises focais, pois o exame irá detectar as lesões menores, como as malformações vasculares e corticais, e também auxiliará a diferenciar lesões expansivas de tumores e abcessos. Na emergência a tomografia computadoriza (TC) será o exame de imagem mais rápido e de fácil acesso, e este alcançará acurácia para identificar a lesão estrutural em cerca de somente 30% dos casos. Exames laboratoriais também devem ser solicitados de acordo com a suspeita da etiologia, como: dosagem de eletrólitos, hemograma, PCR, VHS, sódio, uréia, glicose, prolactina, e em alguns casos punção liquórica. O videoeletroencefalograma, bem como o SPECT cerebral (tomografia por emissão de fóton único), são úteis para auxiliar na programação cirúrgica caso necessário e para diagnósticos diferenciais. [2,3,4,6]

O objetivo principal no tratamento das epilepsias é deixar o paciente livre de crises, ou reduzir ao máximo a frequência destas, sem que o paciente apresente efeitos adversos intoleráveis. Para escolha do tratamento leva-se em conta o risco de recorrência, o tipo de crise, as alterações de neuroimagem e de EEG, e a etiologia da crise. A estratégia inicial será o fármaco anticonvulsivante, em monoterapia se possível,

onde se aumenta a dose gradualmente até o controle da crise, ou a presença de sinais de toxicidade. O controle completo pode ocorrer em 70 a 80% dos pacientes, e cerca de 20% destes podem interromper a medicação sem recidivas, desde que o desmame seja feito de forma gradual e no momento adequado, em geral, em cerca de 2 anos pelo menos sem crises, com EEG normal, e sem lesão estrutural na neuroimagem). [2,3,6]

Atualmente, há muitos fármacos disponíveis no mercado, os quais possuem diversos mecanismos de ação e que podem ser utilizados de forma isolada ou concomitante. No entanto, em alguns pacientes, principalmente, em crianças e adolescentes, esses fármacos se mostram ineficazes e incapazes de promover o controle tanto da frequência quanto da intensidade das crises epilépticas. Portanto, a epilepsia que não se controla utilizando apenas o tratamento farmacológico denomina-se epilepsia resistente ou refratária ao tratamento, e como já mencionado, os pacientes que possuem epilepsia, têm suas crises controladas em menos de 70% dos casos utilizando os medicamentos anticonvulsivantes disponíveis no mercado, logo uma parcela desses pacientes precisará recorrer a terapias alternativas, em busca de uma maior proteção neuronal e melhora em sua qualidade de vida. Além disso, os efeitos adversos cognitivos e comportamentais dos medicamentos antiepilépticos são comuns e podem afetar sua tolerabilidade, adesão e manutenção a longo prazo.[3,4,6] Crises convulsivas podem gerar lesões neuronais, inclusive sua morte, devido principalmente aos mecanismos de excitotoxicidade e apoptose celular, levando a consequências neurocognitivas irreversíveis, dependendo do tipo e duração destas crises.[1-3]

Assim, a busca por tratamentos alternativos capazes de controlar as frequência e intensidade das crises epilépticas refratárias é incessante e intensa e, algumas das terapias alternativas para esses pacientes consistem na estimulação do nervo vago; na ressecção da área epileptogênica para pacientes com epilepsia focal secundária a lesão específica, como a epilepsia do lobo temporal; no uso de canabidiol, derivado da planta cannabis sativa; e na implementação da dieta cetogênica, tratamento auxiliar que será aprofundado neste estudo.[4]

OBJETIVOS

Primário: Realizar uma revisão bibliográfica sobre a eficácia da dieta cetogênica como tratamento auxiliar na epilepsia refratária.

Secundários: Avaliar a eficácia neuroprotetora e cognitiva da dieta cetogênica em pacientes com epilepsia refratária, bem como avaliar seus diferentes protocolos,

mecanismo de ação, indicações, contraindicações e efeitos adversos.

MÉTODOS

O estudo foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica e integrativa da literatura, através da compilação de artigos científicos e livros sobre o tema proposto. As informações foram pesquisadas nas bases de dados Google acadêmico, Cochrane, Scielo e PubMed. As palavras-chave utilizadas para a busca dos artigos científicos foram: Epilepsia, Epilepsia refratária, Epilepsia resistente a medicamentos, Dieta cetogênica. Para a elaboração deste estudo foram pesquisadas publicações a partir de 2016 a 2020, nas línguas português, espanhol e inglês, levando em consideração o fator atualidade e relevância do tema, cujo título estabelecia relação com o estudo. Das publicações encontradas, 17 foram utilizadas.

DESENVOLVIMENTO

Definição dieta cetogênica:

Dieta cetogênica (DC) atualmente se refere a qualquer terapia dietética que resulte em um estado cetogênico metabólico, logo, consiste em uma alimentação baseada em uma ingestão de alto teor de gordura, adequado teor de proteínas e baixo teor de carboidratos. Esta tem sido comumente adotada como terapia complementar na epilepsia refratária aos medicamentos antiepilépticos, principalmente para os casos em que dois ou mais desses medicamentos falharam previamente. [6,7]

O método foi implementado para tratamento em pacientes com crises epilépticas graves durante a década de 20 nos Estados Unidos. Porém com o avançar da farmacologia antiepiléptica, sua utilização ficou “adormecida”, e só foi retomada em meados da década de 90. [6,7]

Indicação/contraindicação:

Além de ser um tratamento auxiliar para a epilepsia refratária, a indicação de uma dieta cetogênica deve ser avaliada precocemente em algumas síndromes epilépticas, como na síndrome de Dravet, espasmos epilépticos infantis e síndrome de West, síndrome de Doose, síndrome de Lennox-Gastaut, complexo de esclerose tuberosa e síndrome FIRES.[1] A DC também consiste no tratamento de escolha para doenças metabólicas específicas que podem gerar epilepsia, como a síndrome do déficit do transportador de glicose tipo I (GLUT1) e deficiência da enzima piruvato desidrogenase.[8] Em relação as suas contraindicações, a dieta cetogênica não é

recomendada para pacientes que possuem comorbidades como diabetes mellitus tipo 1, insuficiência hepática, insuficiência renal e insuficiência respiratória.[9]

Protocolos:

Nos últimos anos, variantes da dieta cetogênica foram desenvolvidas para tornar a terapia mais fácil e agradável ao paladar, ao mesmo tempo em que reduz seus efeitos colaterais e a disponibiliza para um grupo maior de pacientes com epilepsia refratária. As terapias dietéticas da dieta cetogênica clássica, a dieta de Atkins modificada, a dieta de baixo índice glicêmico e a dieta de óleo de peixe de baixa dosagem, foram as mais aplicadas no tratamento da epilepsia refratária.[10] A escolha da dieta deve ter sua prescrição realizada de forma individual, precisamente calculada e balanceada, considerando a idade e o peso do paciente, as circunstâncias familiares, a gravidade e o tipo de epilepsia.[6] As evidências sugerem que um protocolo de iniciação rígido com restrição de carboidratos e aumento da ingestão de gordura é a chave para alcançar alta eficácia. O ideal é que esse tipo de alimentação seja inserido de forma gradual, na qual a ingestão de carboidratos e proteínas irá sendo reduzida aos poucos, à medida que se aumenta a ingestão de gordura.[4] Uma forma eficaz de iniciar a terapia com a DC, é utilizar o método 2:1, que consiste na ingestão de 2 partes de lipídios e uma parte de proteínas e carboidratos, e a medida que o paciente vai evoluindo, o ideal é que a dieta atinja a proporção de 4:1 (90% de lipídios, 8% proteínas e 2% de carboidratos ou 4 gramas de lipídios para cada 0,5g de proteína mais 0,5g carboidrato), o que dependerá da aceitação e tolerância de cada paciente.[7] Estima-se que após três ou quatro semanas o metabolismo cerebral já esteja adaptado e os neurônios passem a utilizar os corpos cetônicos como principal fonte de energia. [6,7,10]Um cuidado a se tomar na implementação da dieta, será o balanceamento adequado dos macronutrientes, de forma que não falte proteínas suficientes para o crescimento e desenvolvimento do paciente, principalmente naqueles que ainda são crianças. Nesse grupo de pacientes será importante monitorar o crescimento, pois a dieta pode diminuir a produção do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), utilizada no fígado em resposta ao hormônio do crescimento. [3] Além do controle dietético, e da monitorização do crescimento/desenvolvimento para as crianças, o paciente necessitará de acompanhamento médico e nutricional constante, idealmente a cada trimestre, com a realização periódica de exames laboratoriais como hemograma, lipidograma, ácido úrico, dosagem de eletrólitos, gasometria, etc. [3] 4 Também será imprescindível que os neurologistas sejam capazes de identificar e

encaminhar os pacientes apropriados para a dieta cetogênica assim que necessário no curso da epilepsia, em vez de usá-la apenas como última opção.[7]

Mecanismos:

Os mecanismos de ação que elucidam os efeitos anticonvulsivantes da DC ainda não são totalmente compreendidos, porém sabe-se que durante o tratamento com uma DC, ocorrerá uma mudança no metabolismo do paciente, que passará a utilizar ao invés da glicose, os corpos cetônicos, como fonte alternativa de energia. [6,7]

Ao se aderir uma DC, a concentração de glicose no sangue cai e se estabiliza, o que faz com que não ocorra a liberação de insulina pós prandial, levando o organismo a entrar em um estado catabólico, com a quebra de glicogênio em glicose, a glicogenólise, até que o estoque de glicogênio se esgote, momento pelo qual o corpo passa a produzir glicose endógena, através de outras substâncias como os aminoácidos. Quando a gliconeogênese também não é suficiente para suprir a demanda metabólica, os ácidos graxos livres serão mobilizados do tecido adiposo e das fontes de alimentos para substituir a glicose como fonte de energia. Enquanto os níveis de insulina se mantêm continuamente baixos, as mitocôndrias das células do fígado irão captar os ácidos graxos livres, onde serão decompostos em acetil-CoA por meio de β-oxidação. O excesso de acetil-CoA será convertido em corpos cetônicos por meio da cetogênese, uma resposta fisiológica à fome ou a uma dieta com muito baixo teor de carboidratos, como o acetato, que pode ser degradado em acetona ou convertido em β-hidroxibutirato. Esses corpos cetônicos se acumulam na corrente sanguínea e podem ser entregues ao cérebro por meio do transportador de monocarboxilato 1 (MCT-1). Ou seja, sem glicose disponível, o cérebro passará a usar os corpos cetônicos gerados pela oxidação dos ácidos graxos livres para a produção de energia, pois ao chegar no território cerebral, esses corpos cetônicos serão novamente convertidos em acetil-CoA, que entrará como substrato no ciclo do ácido tricarboxílico, para em última instância ocorrer a síntese de trifosfato de adenosina (ATP), molécula utilizada como fonte de energia para os processos celulares. [6,7,11] A longo prazo, essa terapia aumentará as reservas energéticas cerebrais, alterando a bioquímica dos neurônios, promovendo inibição da excitabilidade neural exacerbada e, desta forma, induzindo seu efeito neuroprotetor. Como o cérebro das crianças tem uma aderência maior ao metabolismo de corpos cetônicos, isso explica a maior eficiência da DC em crianças do que em adultos.[12]

A DC também atua no sistema gabaérgico, pois pode ativar a descarboxilase do

ácido glutâmico, que induz a síntese do GABA, principal responsável por reduzir a excitabilidade neuronal. Esta também altera a atividade da transaminase GABA, inibindo sua degradação. [2,7,10,11] Outro neurotransmissor inibitório que pode ter efeito anticonvulsivo, e consequentemente efeito neuroprotetor, é a agmatina, e já foi demonstrado que a DC aumenta o nível desse neurotransmissor, que também pode potencializar a ação anticonvulsivante do valproato, bem como da fenitoína, dois fármacos antiepilépticos. Os níveis de serotonina e dopamina também podem ser afetados pela DC. O método também pode ativar receptores que regulam genes anti-inflamatórios, antioxidantes e mitocondriais que levam ao aumento das reservas de energia, estabilização das funções sinápticas e restrição da hiperexcitabilidade, e também pode inibir fatores apoptóticos como a caspase 3, e regular a calbindina, que tem potencial neuroprotetor por meio de sua capacidade de tamponar o cálcio intracelular.[2]

Em alguns estudos, foi comprovado que a disbiose, também pode estar envolvida no mecanismo de epilepsia resistente a medicamentos, ou seja, essas pessoas possuem sua flora intestinal alterada pelo método, o que leva a crer que o efeito antiepléptico da DC pode ser atribuído aos micróbios intestinais, que na vigência da dieta aumentam sua colonização, aumentando o limiar convulsivo, devido a diferentes metabólitos desses organismos, como aminoácidos que são utilizados para a síntese de ácido γ-aminobutírico (GABA). Porém, também existem estudos que observaram que na vigência da DC, bactérias maléficas aumentaram em detrimento das benéficas, o que pode indicar que cada organismo se comportará de forma diferente.[13-15]

Neuroproteção/cognição:

Em relação à capacidade neuroprotetora da implementação da DC, em um estudo multicêntrico, realizado em 51 crianças, metade das crianças permaneceram em DC por um ano, e ao final desse ano, 43% delas estavam livres de convulsões, 39% controlaram de 50-90% das convulsões, e 17% não responderam a terapia. [16] Outro estudo realizado em 150 crianças evidenciou que após um ano de DC, 7% das crianças estavam sem crises, 27% das crianças tiveram uma diminuição na frequência das crises maior que 90%, e 50% uma das crianças tiveram uma redução na frequência das crises maior que 50%. Nesse mesmo estudo também foi observado que a redução das crises em pelo menos 50%, ocorreu no início do tratamento com a DC, em geral em até 3 meses, e posteriormente o paciente continuou melhorando de forma gradual. Porém,

naqueles pacientes que até 3 meses não manifestaram alguma melhora em sua condição, a melhoria nos meses seguintes foi improvável. [10,16,17] Em outro estudo feito pela USP com 70 crianças, em um ano de alimentação pela DC, 70% tiveram um controle das crises maior que 75%, 25% tiveram controle das crises na faixa de 50-75%, e 2,5% tiveram controle das crises menor que 50%. Sendo que a eficácia da dieta cetogênica foi significativamente maior em casos de epilepsia generalizada. [16] Em um ensaio clínico randomizado, onde se observaram 145 crianças e as dividiram em dois grupos, um que receberia a dieta cetogênica de imediato, e o outro que receberia após 3 meses a DC combinada com dois antiepilépticos, ficou evidenciado que ao final dos 3 primeiros meses, o primeiro grupo teve uma redução de 75% na frequência das crises em comparação com o grupo controle. [16] Em outro estudo controlado e randomizado, realizado em 48 pacientes por 4 meses, 26 em DC e 22 em cuidados tradicionais, a frequência média de convulsões foi significantemente menor no grupo de DC, do que no grupo de tratamento usual. Também foi demonstrada a eficácia da DC no tratamento de espasmos infantis como terapia de terceira linha após vigabatrina e esteróides. Após 1 mês, 35% dos pacientes não tiveram convulsões e até 65% não tiveram convulsões após o terceiro mês de tratamento. [16]

Já em relação aos aspectos cognitivos, alguns estudos observacionais analisaram os efeitos da DC em pacientes pediátricos com epilepsia, e a maioria dos pais e cuidadores relataram melhorias evolutivas no comportamento e nos aspectos cognitivos gerais das crianças, principalmente em termos de nível de concentração e atenção, nível de atividade e interação social, além de uma melhora na qualidade e estrutura do sono, o que contribuiu muito para melhorar a atenção e a memória nessas crianças. [1,7,17]

Em um estudo randomizado controlado, foram observados comportamento e cognição de 50 pacientes epilépticos, 28 deles tratados com dieta cetogênica, e 22 com dieta normal. O que foi constatado é que o primeiro grupo teve uma melhora do humor, redução dos níveis de ansiedade, melhora da atenção e concentração, no vocabulário e na velocidade de processamento de informação, independentemente do controle das crises, o que não foi observado no segundo grupo.[1]

Em outro estudo, realizado em 65 pacientes ocorreu uma melhoria significativa nos coeficientes de desenvolvimento nos pacientes tratados com DC, que obtiveram melhor desenvolvimento em concentração, comportamento, controle de impulso e

interação social, sendo que tais melhorias não foram relacionadas a uma diminuição na frequência e intensidade das convulsões, ou a uma diminuição na dose ou número dos medicamentos antiepilépticos. Em outro estudo, foi observada uma piora do humor e ajuste psicossocial em relação às restrições inerentes à dieta cetogênica.[1]

Efeitos benéficos também foram observados em pacientes com síndromes epilépticas específicas como a síndrome de deficiência do transportador de glicose tipo 1 (GLUT1), uma doença neurometabólica, causada por mutações no gene SLC2A1 que codifica a proteína transportadora de GLUT1, e é caracterizada por, entre outras manifestações, com epilepsia de início precoce. Nesses casos o tratamento com a DC é eficaz em até 80% dos casos, proporcionando uma melhora do estado de alerta, atenção, concentração, aprendizagem, vocabulário e coordenação motora, sendo os melhores resultados cognitivos e comportamentais vistos nos pacientes diagnosticados e tratados durante os primeiros dois anos de vida. [1]

Já no complexo esclerose tuberosa, que também possui a epilepsia como manifestação comum, e geralmente é refratária ao tratamento com os medicamentos antiepilépticos, a DC mostrou redução de 90% das crises em 50-67% dos pacientes estudados, realizada em pacientes não candidatos a ressecção cirúrgica. Cerca de 50% destes pacientes também obtiveram melhorias em seus níveis de atenção e interação social. [1]

Em relação a síndrome FIRES, uma encefalopatia que se manifesta em escolares com uma fase inicial de estado de mal epiléptico refratária ao tratamento farmacológico que pode ser precedida ou coincidir com uma febre sem foco, e posteriormente pode evoluir com epilepsia crônica e comprometimento neurocognitivo grave, a DC mostrou uma eficácia terapêutica de 75–80%, sendo útil tanto para a fase aguda quanto crônica da epilepsia, principalmente para os pacientes que aderiram a dieta precocemente. Além da redução da crise, estes pacientes também obtiveram melhorias na atenção e concentração, memória, impulsividade, o que em alguns casos permitiu que alguns dos pacientes retornassem as escolas. Para pacientes autistas e epilépticos a DC mostrou respostas positivas e 75% para melhorias na capacidade de aprendizagem, níveis de atenção e interação social.[1]

Em relação a combinação entre DC e medicamentos antiepilépticos, foi observado que o ácido valproico foi o medicamento que mais se destacou , a mostrar queda em sua concentração sérica quando utilizado em conjunto com a DC, o que leva

a conclusão que é interessante monitorizar as concentrações dos fármacos antiepilépticos durante a utilização da DC. [6]

Efeitos adversos/falha terapêutica:

Como qualquer outro tratamento, as dietas cetogênicas não estão isentas de riscos, no entanto, os efeitos colaterais mais comuns são geralmente transitórios, leves e podem ser tratados com a descontinuação da mesma. Nos estudos selecionados, quase 25% dos pacientes relataram efeitos colaterais, sendo as reações adversas observadas com mais frequência as síndromes gastrointestinais, caracterizadas por constipação, diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal e inapetência. [3,6,11] Outros efeitos adversos a foram: letargia e sonolência, falta de energia, alterações de humor como irritabilidade, fome, perda de peso, hipoglicemia, hiperlipdemia, hiperuricemia, desidratação ou acidose grave, infecções, crescimento de estatura prejudicado, deficiência de selênio e nefrolitíase. No entanto, a maioria desses efeitos adversos, são evitáveis e comprovadamente tratáveis. [6,10,12]

Os efeitos colaterais foram a razão mais comum para redução do entusiasmo e otimismo dos participantes em relação a DC, e maior causa para suspenderem o tratamento. Outros motivos foram a falta de aceitação da dieta, a intolerância, e o controle inadequado das crises. Em relação as restrições inerentes a DC, alguns pacientes apresentaram piora do humor, o que levou a desistência do método. [6,7,12]

CONCLUSÕES

De acordo com esta revisão bibliográfica, os estudos analisados evidenciaram uma relação benéfica entre a epilepsia e a dieta cetogênica, com resultados promissores para redução das crises convulsivas, além de efeitos neurocognitivos e comportamentais positivos, com melhora principalmente das funções psíquicas de humor, atenção, concentração e interação social. Seus efeitos benéficos são alcançados por meio de uma série de mecanismos que, entre outros, levam à redução da excitabilidade dos neurônios, ou seja, do limiar convulsivo. A dieta cetogênica também altera a microbiota intestinal, e como as bactérias intestinais afetam na epileptogênese é, sem dúvida, um bom alvo para estudos futuros, para fins de averiguação se essa alteração da composição bacteriana da flora intestinal especificamente pode ser usada como um biomarcador e de forma terapêutica. Todos os estudos evidenciaram efeitos colaterais, principalmente os gastrointestinais em curto prazo, sendo que o risco da dieta a longo prazo ainda não é muito bem esclarecido. Sem dúvida o método é uma medida terapêutica que possui

grande potencial, porém, são necessários esforços de pesquisa para responder as questões ainda incompreendidas, como por exemplo, com quais medicamentos utilizados atualmente deve-se testar a dieta, e qual seria o tipo de dieta ou suas proporções mais eficazes, seguras e saudáveis. Também são necessárias estratégias que abordem mais grupos de controle eficazes e ensaios clínicos randomizados, visto que o número e tempo limitado de estudos, principalmente em adultos, além do pequeno número de pacientes, gera um nível de qualidade de baixo a moderado grau de evidência. Sem dúvidas, o uso do método para pacientes epilépticos refratários tem aumentado gradualmente ao longo dos anos, e sua implementação bem-sucedida dependerá do apoio da equipe de saúde, do sistema social e educacional e, por fim, da família de cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Penas JJG. Epilepsy, cognition and ketogenic diet. Rev Neurol. 2018; 66: 71-75.
2. Kozioł MU; Czuczwar SJ; Januszewski S; Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. Nutrients. 2019; 11: 2510.
3. Martin KJ; Bresnahan R; Levy RG; Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Meta-Analysis Cochrane Database Syst Ver. 2020; 6: 1903.
4. Costa LLO; Brandão EC; Segundo LMBM. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. Rev Med SP. 2020; 99: 170-181.
5. Fisher R; Cross JH; French JA; Higurashi N; Hirsch E; Jansen FE; et(al). Classificação Operacional das Crises da ILAE: Artigo de Consenso da Comissão da ILAE para a Classificação e Terminologia. 2017; 58: 522-530.
6. Santos DK; Errante PR; Junior LCBP; Junior AR; Souza PC; Ferraz RRN; et(al). Use of the ketogenic diet as a strategy for the management of patients with refractory epilepsy: A literature review. International Journal of Health Management. 2019; 1.
7. Liu H; Yang Y; Wang Y; Tang H; Zhang F; Yong Zhang; et(al). Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studie. 2018; 3: 9-17.
8. Marit SLM; Verhagen PM; Fuchs VHSA. Síndrome de deficiência do transportador de glicose tipo 1 e dieta cetogênica. JIMD. 2019; 2: 216-222.
9. Watanabe M; Tuccinardi D; Ernesti I; Basciani S; Mariani S; Genco A; et(al). Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. Obes Rev. 2020; 21: 13053.
10. Wells J; Swaminathan A; Paseka J; Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. Nutrients. 2020; 12:1809.
11. Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. Nutrients. 2020; 12: 2616.
12. Zhang Y; Xu J; Zhang K; Yang W; Li B. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet

on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. Curr Neuropharmacol. 2018; 16: 66-70.
13. Spinelli E; Blackford R. Gut Microbiota, the Ketogenic Diet and Epilepsy. Pediatr Neurol Briefs. 2018; 32: 10.
14. Lum GR; Olson CA; Hsiao EY. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. Review Neurobiol Dis. 2020; 135:104576.
15. Fan Y; Wang H; Liu X; Zhang J; Liu G. Crosstalk between the Ketogenic Diet and Epilepsy: From the Perspective of Gut Microbiota. Mediators Inflamm. 2019; 3: 8373060.
16. Brito SLP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2016; 74: 842-848.
17. Berkel AAV; IJff DM, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. Epilepsy Behav. 2018; 87: 69-77.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

TRATAMENTO DE SINDROME METABOLICA

TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

Alberto S. M. Hatae[1]; Flávio Morgado[2]

Descritores: síndrome metabólica, tratamento, mudança no estilo de vida.
Keywords: metabolic syndrome, treatment, lifestyle changes

RESUMO

Introdução: O conjunto de distúrbios envolvendo hipertensão, dislipidemia (hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL), intolerância à glicose e obesidade central tem como definição síndrome metabólica (SM), também conhecida como síndrome X. É estimado que 25% da população mundial possui SM. A síndrome aumenta os riscos para diabete mellitus tipo 2 (DM2) e complicações cardiovasculares. Existe uma falta de consenso quanto a definição de SM e protocolos de tratamento. Entretanto, o tratamento para SM, em geral, tem como foco uma intervenção no estilo de vida do paciente. Uma intervenção efetiva incluem mudanças na alimentação, pratica de exercícios físicos e uso criterioso de fármacos para tratar fatores de risco específicos. **Objetivos:** A presente revisão tem como objetivo analisar o atual conhecimento sobre síndrome metabólica e a importância de uma intervenção eficaz e rápida. **Métodos:** Foi realizado uma revisão bibliográfica de artigos publicados nas plataformas cientificas PubMed e Medline com os seguintes descritores: “metabolic syndrome”, “treatment”, “lifestyle changes”. Foram selecionados 28 artigos datados entre 2010 e 2020. **Discussão:** Organizações diferentes tem descrito os critérios para diagnostico de síndrome metabólica que estima os valores para obesidade (circunferência da cintura ou índice de massa corporal), níveis de triglicerídeos, HDL, hipertensão e hiperglicemia. **Conclusão:** Independentemente de quais critérios serão utilizados, a principal preocupação é a detecção precoce de possíveis complicações cardiovasculares e uma intervenção efetiva. Entretanto, há a necessidade de mais pesquisas.

ABSTRACT

Introduction: The set of disorders involving hypertension, dyslipidemia (hypertriglyceridemiaI and low HDL levels), glucose intolerance and central obesity is defined as metabolic syndrome (MS), also known as syndrome X. It is estimated that 25%

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

of the world population has MS. The syndrome increases the risks for type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular complications. There is a lack of consensus on the definition of MS and treatment protocols. However, treatment for MS, in general, focuses on an intervention in the patient's lifestyle. An effective intervention includes changes in diet, physical exercise and judicious use of drugs to treat specific risk factors. **Objectives:** This review aims to analyze the current knowledge about metabolic syndrome and the importance of an effective and rapid intervention. **Methods:** A bibliographic review of articles published on the scientific platforms PubMed and Medline was carried out with the following descriptors: “metabolic syndrome”, “treatment”, “lifestyle changes”. 28 articles dated between 2010 and 2020 were selected. **Discussion:** Different organizations have described the criteria for diagnosing metabolic syndrome that estimates values for obesity (waist circumference or body mass index), triglyceride levels, HDL, hypertension and hyperglycemia. **Conclusion:** Regardless of which criteria will be used, the main concern is the early detection of possible cardiovascular complications and an effective intervention. However, more research is needed.

INTRODUÇÃO

Com o passar do tempo, a construção clínica de desordens metabólicas, que aumentam as chances de desenvolver um risco cardiovascular (CDV) e diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), descrito pela primeira vez como Síndrome “X”[1,2], tornou-se reconhecida como Síndrome Metabólica (SM).

As altas incidências de SM se mostrou um desafio clinico mundial por esta apresentar uma estimativa de até 25% de prevalência na população mundial.[3], enquanto que no Brasil, estima-se que 18% da população com mais de 20 anos possui síndrome metabólica. Essa prevalência aumenta com o passar da idade, tendo maiores casos nas populações urbanas do que nas rurais e sendo maior entre o sexo feminino quando comparado ao masculino.[4]

Algumas organizações mundiais estabeleceram definições diferentes para SM, entretanto todas elas consideram que esta apresentam quatro distúrbios principais que incluem pressão sanguínea elevada, dislipidemia, obesidade e intolerância à glicose.[5]

O diagnóstico precoce a SM é de suma importância para que possa ser empregado de forma efetiva à modificação dos fatores de risco e mudança no estilo de vida, pois todos os componentes da SM estão relacionados ao estilo de vida do paciente[1], sendo este o foco principal na abordagem da SM, com o objetivo de reduzir

os riscos de suas complicações, como a doença aterosclerótica.[6]

A terapia medicamentosa envolve tratar os componentes da SM de forma individualizada com anti-hipertensivos, estatinas e hipoglicemiante, resultando em polifarmácia.[2,7] Isso demonstra um desafio ao paciente devido às reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e constantes visitas ao médico resultando em não-adesão do paciente[8], o que reforça a prevenção como a melhor forma de controlar e diminuir a prevalência de SM.[7]

OBJETIVOS

Primário: Contextualizar o conhecimento atual sobre a Síndrome Metabólica.

Secundário: Correlacionar as condições fisiopatológicas com os fatores de risco e avaliar as abordagens terapêuticas.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica de artigos do banco de dados Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde, publicados entre 2010 e 2020, com os seguintes descritores: “metabolic syndrome”, “treatment”, “lifestyle changes”. Inicialmente, foram encontrados 178 artigos.

A partir da busca inicial foram incluídos 28 artigos. Os artigos foram selecionados a partir da leitura dos resumos e em conformidade com o tema abordado na revisão. A partir da pesquisa bibliográfica, os artigos foram lidos, interpretados e utilizados para a confecção desta revisão de literatura.

Foram selecionados 28 artigos, cuja relevância pode ser observado no quadro sinóptico descrito na Tabela 1.

TABELA 1. Quadro sinóptico demonstrando a relevância dos artigos usados nesta revisão.

AUTOR	ANO	TITULO	RELEVANCIA
Albert et al	2019	Practical Guidance for Interventions in Adults with Metabolic Syndrome: Diet and Exercise vs. Changes in Body Composition	Informações sobre atividade física
Nilsson et al	2019	The metabolic syndrome – What is it and how should it be managed?	Descreve definições históricas da síndrome metabólica
Fenwick et al	2018	Lifestyle genomics and metabolic syndrome: A review of genetic variants that influence response to diet and exercise intervention	Informações sobre modificações no estilo de vida

AUTOR	ANO	TITULO	RELEVANCIA
Jiménez et al	2018	Subclinical micronutrients deficiencies related to metabolic syndrome	Informações sobre distúrbios da SM
Ramli C.	2018	A review on the protective effects of honey against the metabolic syndrome	Informações sobre critérios clínicos de síndrome metabólica
Han	2017	. Effect of statin treatment versus usual care on primary cardiovascular prevention among the elderly The randomized ALLHAT-LLT trial	Informações sobre o tratamento de SM
Rochlani	2017	Metabolic Syndrome: pathophysiology, management and modulation by natural compounds	Informações sobre fisiopatologia da SM
Leiherer et al	2016	, A. Quercetin causes impact on the expression of genes associated with metabolism and obesity in SGBS adipocytes	Informações sobre a relação obesidade e adipócitos
Wong	2016	The relationship between metabolic syndrome and osteoporosis: a review	Informações sobre diagnostico de SM
Dasgupta	2014	The recommendations of the Canadian Hypertension Education Program 2014 for blood pressure measurement, diagnosis, risk assessment, prevention and treatment of hypertension	Informações sobre hipertensão
Kaur	2014	A comprehensive review on the metabolic syndrome	Informações sobre fisiopatologia de SM
Kjeldsen	2014	Updated national and international guidelines on hypertension: a review of current recommendations	Informações sobre hipertensão
Maher et al	2014	Clinical consequences of polypharmacy in the elderly	Informações sobre farmacoterapia
Neff et al	2014	Bariatric surgery: the indications in the metabolic disease	Informações sobre obesidade
Falahi	2013	What is the best biomarker for the diagnosis of metabolic syndrome? Diabetes and metabolic syndrome	Informações sobre diagnostico de SM
Koiou	2013	Effects of pharmacotherapy on plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 in women with polycystic ovary syndrome	Informações sobre terapia medicamentosa
Landaeta	2013	Mediterranean diet, moderate to high intensity training, and health-related quality of life in adults with metabolic syndrome	Informações sobre alimentação

AUTOR	ANO	TITULO	RELEVANCIA
Papakonstantinou et al	2013	Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors.	Informações sobre relação de risco CVD com SM
Roberts et al	2013	Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training	Informações sobre atividade física
Briones	2012	. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in obesity associated with diabetes mellitus and vascular dysfunction	Informações sobre DM2
Choi	2012	Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: a population-based case-control study	Informações sobre hipertensão
Prassad et al	2012	Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications	Informações sobre terapia de SM
Arsenault et al	2011	Lipid parameters to measure the risk of cardiovascular disease	
Ayoub et al	2011	Effects of bariatric surgery on the metabolic syndrome	Informações sobre obesidade
Gobal et al	2011	. Metabolic syndrome triad, chronic kidney disease and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria: death from overeating	Informações sobre dislipidemia
Kelly	2010	Ratio of circular oxidized LDL to obesity and insulin resistance in children	Informações sobre dislipidemia
Liu	2010	Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin	Informações sobre obesidade
Motillo et al	2010	The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis	Informações sobre riscos da SM

DISCUSSÃO

Diferentes organizações estabeleceram um critério próprio sobre a definição e o diagnostico clinico da SM. No mundo todo um dos critérios mais utilizados é o do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP ATPIII) que define a síndrome metabólica quando um paciente tem três das cinco condições a seguir, que incluem:

1) Glicemia sanguínea em jejum ≥ 100 mg/dl (ou terapia medicamentosa para hiperglicemia);

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

2) Pressão arterial ≥ 130/85 mmHg (ou receber tratamento médico para hipertensão);
3) Triglicerídeos séricos (TG) ≥ 150 mg/dl (ou recebendo terapia medicamentosa para hipertrigliceridemia);
4) Colesterol sérico de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) < 40 mg/dl em homens ou < 50 mg/dl em mulheres (ou em terapia medicamentosa para redução do HDL-C); e
5) Circunferência abdominal ≥ 102 cm em homens ou ≥ 88 cm em mulheres.6

Fisiopatologia

A etiologia da síndrome metabólica ainda não está muito bem estabelecida. A hipótese mais aceita para explicar a sua fisiopatologia é a resistência à insulina.[9] É definida como uma condição patológica na qual uma concentração normal de insulina não produz adequadamente uma resposta correta nos tecidos alvos periféricos, como tecido adiposo, musculo e fígado. Nessa condição, a célula beta pancreática secreta mais insulina para superar a hiperglicemia entre os indivíduos resistentes a insulina.[10]

A sinalização fisiológica da insulina ocorre após a ligação da insulina ao receptor de insulina, uma tirosina quinase ativada por ligante. Esta ligação resulta em fosforilação da tirosina de substratos e ativação de duas vias paralelas: a via da fosfoinostideo 3-quinase (PI3K) e a via da proteína quinase ativa por mitogeno (MAP). A via PI3K é afetada, enquanto a via da MAP funciona normalmente na resistência à insulina. Isso leva a uma mudança no equilíbrio entre esses dois caminhos paralelos.[10]

A inibição da via PI3K leva a uma diminuição na produção de NO endotelial, resultando em uma disfunção endotelial e uma redução na translocação de GLUT4, levando a diminuição da captação da glicose no musculo esquelético. Entretanto, a via da MAP não é afetada. Assim, há uma produção normal de endotelina-1 (ET-1), uma expressão de moléculas de adesão celular vascular e estimulo mitogênico para células musculares lisas vasculares.[11]

Admite-se que o aumento, mediado pela resistência à insulina, dos ácidos graxos livres (AGL) também desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da SM. A insulina aumenta a captação de glicose no musculo e no fígado, portanto, inibe a lipólise a gliconeogenese hepática. A resistência à insulina no tecido adiposo prejudica a inibição da lipólise mediada pela insulina, levando a um aumento dos AGL circulantes que inibem ainda mais o efeito antilipolítico da insulina.[7]

Os AGLS inibem a ativação da proteína quinase no musculo, levando a

diminuição da captação da glicose. Eles aumentam a ativação da proteína quinase no fígado promove a gliconeogenese e a lipogênese. A causa disso é a formação de um estado hiperinsulinêmico para manter a glicemia normal. Eventualmente, a compensação falha e a secreção de insulina diminui. Os AGL são lipotoxícos para as células beta pancreáticas, causando diminuição da secreção de insulina.[9]

Embora elevados níveis de insulina no sangue possam compensar a resistência à insulina de algumas ações dela, ou seja, a manutenção da glicemia, pode causar uma expressão exagerada da atividade da insulina em alguns tecidos normalmente sensíveis. Essa acentuação de algumas ações da insulina, juntamente com uma resistência a outras ações da insulina, resulta nas manifestações clínicas das SM.[12]

Hipertensão

A resistência à insulina favorece o desenvolvimento da hipertensão devido à perda do efeito vasodilatador da insulina e a vasoconstrição causada pelos AGL.[13]

Há também evidências de que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia levam à ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e, como resultado, os rins aumentam a reabsorção de sódio, o coração aumenta o débito cardíaco e as artérias respondem com vasoconstrição resultando em hipertensão.[10]

A resistência à insulina também causa uma elevação da viscosidade sérica, indução de um estado pro-trombótico e a liberação de citocinas pro-inflamatórias do tecido adiposo que ajudam para o aumento do risco de DCV.[13]

Obesidade

A obesidade é a soma de uma dieta hipercalórica com um gasto baixo de energia. Dessa forma, o tecido adiposo é uma mistura heterogênea de adipócitos, pré-adipócitos estromais, células imunes e endotélio, e pode responder rápida e dinamicamente a alterações no excesso de nutrientes através da hipertrofia e hiperplasia de adipócitos.[9]Com o aumento progressivo dos adipócitos, o suprimento sanguíneo aos adipócitos pode ser reduzido com consequente hipóxia.[14]

A hipóxia tem sido proposto para ser uma etiologia excitatória de necrose e infiltrado de macrófagos no tecido adiposo que leva a uma produção excessiva de metabolitos biologicamente ativos conhecidos como adipocitocinas que inclui glicerol, ácidos gordos livres (AGL), mediadores pró-inflamatórios (fator de necrose tumoral alfa) e interleucina-6 (IL-6), inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e proteína C-reativa (PCR).[10]

As adipocitocinas integram os sinais endócrino, autócrino e parácrino para mediar os múltiplos processos, incluindo a sensibilidade à insulina, estresse oxidativo, metabolismo energético, coagulação sanguínea e respostas inflamatórias que, acredita-se, aceleram a aterosclerose, a ruptura da placa e a aterotrombose. Isso mostra que o tecido adiposo não é apenas especializado no armazenamento e mobilização de lipídios, mas também é um notável órgão endócrino que libera numerosas citocinas.[15]

Dislipidemia

O aumento do colesterol LDL e redução do colesterol HDL são efeitos indiretos da resistência à insulina causada pelo metabolismo lipídico alterado no fígado. O tecido adiposo visceral é considerado, metabolicamente, mais ativo e sintetiza quantidades significativamente maiores de proteínas secretores bioativas como PAI-1, que promove um estado pro-trombótico e fator de crescimento epidérmico de ligação a heparina, que promove a proliferação de células musculares lisas e remodelamento vascular.[16]

Os depósitos de gordura visceral contribuem para a resistência à insulina mais do que na gordura subcutânea, uma vez que a lipólise visceral leva ao aumento da oferta de AGL no fígado através da circulação esplênica. O aumento do AGL leva a um aumento da síntese de triglicerídeos e à produção de apolipoproteina B contendo lipoproteína de baixa densidade (LDL) rica em triglicerídeos(TG).[7] No fígado, os AGL servem como substrato para a síntese de TGs. Os AGL também estabilizam a produção de apoB, a principal lipoproteína de partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), resultando em uma maior produção de VLDL.[15] A insulina normalmente degrada a apoB pelas vias dependentes de PI3K, de modo que a resistência à insulina aumenta diretamente a produção de VLDL.[9] Ela também regula a atividade da lipoproteína lipase, o limitante da taxa e principal mediador da depuração de VLDL. Assim, a hipertrigliceridemia na resistência à insulina é o resultado de um aumento na produção de VLDL e uma diminuição na depuração de VLDL.[15]

O VLDL é metabolizado em lipoproteínas remanescentes e LDL pequeno e denso, ambos promovem uma formação de ateroma. Os TGs em VLDL são transferidos para HDL pela proteína de transporte de éster de colesterol (CETP), resultando nas partículas de VLDL enriquecidas com TG e HDL.[10]

Além disso, o HDL enriquecido com TG é um melhor substrato para a lipase hepática, por isso é eliminado rapidamente da circulação, deixando menos partículas de HDL para participar de um transporte reverso de colesterol nos vasos. Assim, no fígado

de pacientes resistentes à insulina, o fluxo de AGL é alto, a síntese e o armazenamento de TGs aumentam e o excesso de TG é secretado como VLDL.[17]

Acredita-se que a dislipidemia associada à resistência à insulina seja uma consequência direta do aumento da secreção de VLDL pelo fígado. Essas anomalias estão intimamente associadas a um aumento do estresse oxidativo e a uma disfunção endotelial, reforçando, assim, a natureza pró-inflamatória da doença aterosclerótica macrovascular.[10]

Tratamento

O propósito terapêutico da SM envolvem dois objetivos:

1) Tratar as causas subjacentes com a mudança no estilo de vida e
2) tratar os fatores de risco para doença cardiovasculares se persistirem apesar da mudança no estilo de vida.

As opções de tratamentos são divididas em modificações no estilo de vida, terapia farmacológica e cirurgia bariátrica.[9]

Modificação no estilo de vida

A modificação no estilo de vida deve ser realizada por uma abordagem multidisciplinar e uma equipe composta por médicos, nutricionistas e psicólogos comportamentais.[18]

Quatro terapias podem ser usadas para redução de peso:

1) Restrição calórica,
2) Aumento da atividade física,
3) Modificação comportamental e
4) Drogas redutoras de peso (em pacientes específicos).[18]

A redução de peso e a manutenção do peso corporal ideal são estratégias preventivas e de manejo essenciais. O objetivo da redução de peso é uma perda de 7 a 10% no peso corporal inicial durante um período de 6 a 12 meses, bem como uma redução da ingestão calórica de 500 a 1000 calorias/dia.[18]

A modificação dietética também pode regular outros componentes da SM: o baixo consumo de gorduras saturadas, gorduras trans, colesterol, sódio e açúcares simples são conhecidos por ajudar com dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão.[19]

Dietas com muito alto ou muito baixo teor de gordura exacerbam a dislipidemia aterogênica, assim, 25 a 35% da ingestão calórica diária na forma de gordura é geralmente recomendada.[19]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Autores recomendam uma meta de perda de peso de 10% de redução no peso corporal nos primeiros seis meses a um ano e continuaram a perda de peso até que o IMC seja menor que 25. Enquanto muitos pacientes acham difícil a perda de peso, exercício e dieta podem reduzir a pressão arterial e melhorar os níveis de lipídios, isso diminui a resistência à insulina, mesmo na ausência de perda de peso.[10]

Uma perda de peso tão pequena quanto 5-10% do peso corporal pode reduzir significativamente os TGs e aumenta o HDL-C. Além disso, tanto indivíduos hipertensos quanto indivíduos em risco de desenvolver hipertensão podem ver uma redução significativa na pressão arterial com uma modesta perda de peso.[20]

Glicemia em jejum, insulina e hemoglobina A1c também podem ser diminuídas com uma modesta perda de peso. Durante a manutenção do peso, um exercício regular parece desempenhar um papel importante na perda de gordura abdominal e a prevenção da recuperação de peso naqueles que perderam peso com sucesso.[10]

Pessoas que combinam restrição calórica e exercícios com modificações comportamentais devem esperar perder de 5 a 10% do peso pré-intervenção durante um período de quatro a seis meses. Essa perda de peso parece pequena para o paciente, mas resulta em uma melhoria de muitas condições relacionadas à obesidade, incluindo vários componentes anormais da SM e o desenvolvimento de diabetes.[19]

As diretrizes atuais de atividade física recomendam regimes práticos, regulares e moderados para o exercício. A recomendação padrão de exercício é um mínimo diário de 30 minutos de atividade física de intensidade moderada. No entanto, uma preferência é dada a 60 minutos de caminhada de intensidade moderada para ser complementada por outras atividades.[19]

O treinamento físico tem demonstrado reduzir os níveis lipídicos do músculo esquelético e a resistência à insulina, independentemente do IMC. Uma combinação de resistência e exercício aeróbico é a melhor, mas qualquer atividade é melhor do que nenhuma, e os pacientes sedentários precisam praticar exercício físico e aumentar gradualmente a duração e a intensidade.[9]

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e o Colégio Americano de Medicina Esportiva, indivíduos fisicamente inativos ou sedentários foram definidos como aqueles que não praticaram pelo menos 150 minutos de atividades físicas por semana.[10]

Terapia medicamentosa

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Juntamente com a modificação dos fatores de risco, a terapia farmacológica é outra opção para a prevenção de DCV. As principais intervenções farmacológicas incluem o manejo da dislipidemia com estatinas, diminuição do risco pró-trombótico com drogas antiplaquetárias e o uso de sensibilizadores de insulina para diminuir o risco de diabetes.[10]

Não há terapia medicamentosa única para a SM e a farmacoterapia atualmente disponível e comorbidades associadas exigem o uso prolongado de múltiplas medicações, o que é um desafio para os pacientes devido à polifarmácia e redução da adesão.[21]

- Estatinas

As estatinas são consideradas a classe mais eficaz de drogas para reduzir as concentrações de LDL-C devido às suas interações medicamentosas mínimas e efeitos colaterais.[22] Dependendo da dose e do tipo específico de estatina utilizado, observam-se reduções de LDL-C de 15 a 60 mg/dL.[23]

As estatinas aumentam o HDL-C em 5-10%, com maiores aumentos observados em indivíduos com HDL-C mais baixo e TGs elevados, e reduzem as concentrações de TGs em 7–30% principalmente com doses moderadas a altas e diminuem ainda mais a VLDL em 39%.[22]

Efeitos pleiotrópicos das estatinas também foram implicados em suas ações na inflamação, função endotelial e eventos cardiovasculares e, portanto, pode ser benéfico para indivíduos com SM.[24]

- Niacinas

As niacinas provocam efeito favorável em todo o componente lipídico da SM. O seu maior efeito é aumentar os níveis de HDL-C em 15-30%, as niacinas também diminuem significativamente os níveis de TG, em torno de 20-50% e LDL-C, com redução de 5-25%. A combinação terapêutica de niacina e estatina produziu uma melhora nos níveis lipídicos do que quando administrados sozinhos.[9]

O grande limitador do uso de niacinas são os efeitos coletarias da droga que incluem desordens metabólicas como aumento da glicose e ácido úrico, além de uma potencial hepatotoxicidade. Entretanto, a razão mais comum para baixa tolerabilidade do medicamento é o incomodo na pele causado pelo efeito direto da niacina de vasodilatação cutânea.[9]

- Anti-hipertensivos

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Se a hipertensão não puder ser adequadamente controlada por mudanças de estilo de vida, os medicamentos anti-hipertensivos geralmente são necessários para prevenir os efeitos adversos em longo prazo, por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença renal crônica (DRC).[25]

Tem sido proposto que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) devem ser as classes de primeira linha de agentes na SM, especialmente no cenário de diabetes ou DRC.[25]

Os BRAs podem ser usados naqueles que não toleram inibidores da ECA ou como uma alternativa aos inibidores da ECA em pessoas com disfunção ventricular esquerda. Certamente, essas classes de agentes demonstraram ser eficazes na redução da incidência de albuminúria ou progressão da nefropatia em pacientes com diabetes.[10,25]

Estudos mostraram que agentes como diuréticos tiazídicos e betabloqueadores reduzem o risco de eventos cardiovasculares mesmo em pacientes com diabetes.[10]

A maioria dos pacientes que precisam de terapia anti-hipertensiva provavelmente precisará de mais de um agente para o controle adequado da pressão arterial.[26]

- Hipoglicemiantes

A metformina é o agente principal de escolha e é recomendando seu início quando o paciente tem o diagnóstico de diabetes.[9]

Estudos mostraram que a metformina reduziu a progressão do diabetes em aproximadamente 31% em pacientes com risco de ter DM2 e 53% nos que tinham SM. Além disso, a incidência também foi reduzida em 17% no grupo tratado. O acompanhamento a longo prazo sugere que a droga estava tratando a intolerância à glicose e não somente prevenindo a evolução para DM2.[9]

- Cirurgia bariátrica

A cirurgia é recomendada para indivíduos que não respondem a dieta ou medicação para emagrecer, são extremamente obesos (IMC> 40 kg /m^2), ou com IMC> 35 a 40 kg/m^2 e uma ou mais comorbidades.[27]

A cirurgia bariátrica tem sido associada com a melhora ou resolução de várias comorbidades associadas a obesidade, incluindo hipertensão, DM2, esteatose-hepatica não alcoólica, apneia obstrutiva do sono, insuficiência cardiopulmonar, DCV, artrite, síndrome dos ovários policísticos, dislipidemia, hiperuremia e infertilidade.[9] Melhorias no

perfil metabólico foram documentadas presumivelmente devido à redistribuição da adiposidade.[28]

Técnicas de cirurgia bariátrica usando bandagem laparoscópica ajustável do estômago, juntamente com Roux-en-Y e outras formas de bypass gástrico são favorecidas para a obesidade grave e mórbida.[27]

Isso resulta em uma perda de peso de 25-30% e uma rápida normalização do manuseamento da glicose e a pressão sanguínea em pacientes com diabetes e hipertensão com 95% dos pacientes livres da síndrome um ano após a cirurgia.[27,28]

No entanto, os resultados em longo prazo não estão disponíveis e relatos recentes de mortalidade e morbidade substanciais desse procedimento, especialmente em idosos, levantaram importantes questões de segurança para esse procedimento.[10]

CONCLUSÃO

A SM é definida por uma condição de fatores fisiológicos, bioquímicos, clínicos e metabólicos relacionados que aumentam diretamente o risco de DCV aterosclerótica, DM 2 e mortalidade por todas as causas.

Resistência à insulina, obesidade, dislipidemia aterogênica, disfunção endotelial, suscetibilidade genética, pressão arterial elevada, estado de hipercoagulabilidade e estresse crônico são os fatores que formam a síndrome metabólica.

Existem variações significativas nos critérios diagnósticos e na definição de SM, que mostra uma mudança temporal na compreensão dessa doença. Vários estímulos que combinam em um estado de inflamação crônica parecem ser os principais impulsores fisiopatológicos da SM.

A síndrome metabólica é uma condição com etiologias genéticas e adquiridas que resulta em complicações de DCV em populações em todo o mundo, dadas às taxas de obesidade, hipertensão e diabetes.

A modificação do estilo de vida continua sendo a intervenção inicial de escolha para essa população. A terapia de modificação do estilo de vida combina recomendações específicas sobre dieta e exercícios com estratégias comportamentais.

O tratamento farmacológico deve ser considerado para aqueles cujos fatores de risco não são adequadamente reduzidos com mudanças no estilo de vida.

Terapias existentes para lidar com vários componentes da SM são limitadas por vários fatores. Em primeiro lugar, a existência de uma grande quantidade de medicamentos que demonstraram ter um efeito convincente sobre os resultados em

longo prazo torna a escolha da terapia um desafio.

Em segundo lugar, a natureza crônica dos componentes da SM determina o uso prolongado e muitas vezes indefinido de vários medicamentos, como as estatinas, hipoglicemiantes e anti-hipertensivos levando a um aumento da carga de efeitos adversos relacionados ao medicamento e à falta de adesão do paciente.

Por este motivo, é importante a pesquisa com intuito de desenvolver melhores abordagens terapêuticas, rápido e preciso meios de diagnóstico para prevenir e gerir a síndrome e atacar as causas subjacentes.

REFERÊNCIAS

1. Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? European journal of preventive cardiology, 2019.

2. Ramli NZ, Chin KY. A review on the protective effects of honey against the metabolic syndrome. Nutrients vol. 10, 2018.

3. Fenwick PH, Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, Royall D, Brauer P, Tremblay A, Mutch D M. Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: A review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions. Critical reviews in food science and nutrition vol. 59, 2018.

4. Papakonstantinou E, Lambadiari V, Dimitriadis G, Zampelas A. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. Current vascular pharmacology vol. 11, 2013.

5. Jiménez Ortega AI, Martínez García RM, Velasco Rodríguez-Belvis M, Ruiz Herrero J, Salas González MªD, Ortega RM. Subclinical micronutrients deficiencies related to metabolic syndrome, Nutricion hospitalaria vol. 35,2018.

6. Wong SK. The relationship between metabolic syndrome and osteoporosis: a review, Nutrients vol. 8, 2016.

7. Rochlani Y. Metabolic Syndrome: pathophysiology, management and modulation by natural compounds, Therapeutic advances in cardiovascular disease vol. 11, 2017.

8. Maher RL; Hanlon J; Hajjar ER Clinical consequences of polypharmacy in the elderly, Expert opinion on drug safety vol. 13, 2014.

9. Prasad H, Ryan DA, Celzo MF, Stapleton D. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications, Postgraduate medicine vol. 124, 2012.

10. Kaur J. A comprehensive review on the metabolic syndrome, Cardiology research and practice vol. 2014, 2014.

11. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin, The Biochemical journal vol. 425, 2010.

12. Falahi E. What is the best biomarker for the diagnosis of metabolic syndrome? Diabetes and metabolic syndrome, Diabetes and metabolic syndrome. v.4, 2013.

13. Mottillo S, Filion KB, Genest J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis, Journal of the American College of Cardiology vol. 56, 2010.

14. Leiherer A, Stoemmer K, Muendlein A. Quercetin causes impact on the expression of genes associated with metabolism and obesity in SGBS adipocytes, Nutrients. v.8, 2016.

15. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training, Comprehensive Physiology vol. 3, 2013.

16. Gobal F, Deshmukh A, Shah S. Metabolic syndrome triad, chronic kidney disease and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria: death from overeating, Journal of the American College of Cardiology vol. 57, 2011.

17. Briones AM. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in obesity associated with diabetes mellitus and vascular dysfunction, Hypertension. v.59, 2012.

18. Albert Pérez, E.; Poveda González, M.; Martínez-Espinosa, R.M.; Molina Vila, M.D.; Reig García-Galbis, M. Practical Guidance for Interventions in Adults with Metabolic Syndrome: Diet and Exercise vs. Changes in Body Composition, International journal of environmental research and public health vol. 16, 2019.

19. Landaeta DL. Mediterranean diet, moderate to high intensity training, and health-related quality of life in adults with metabolic syndrome, European journal of preventive cardiology vol. 20, 2013.

20. Kjeldsen S. Updated national and international guidelines on hypertension: a review of current recommendations, Drugs vol. 74, 2014.

21. Koiou E. Effects of pharmacotherapy on plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 in women with polycystic ovary syndrome, Hormones. v.12, 2013

22. Han BH. Effect of statin treatment versus usual care on primary cardiovascular prevention among the elderly The randomized ALLHAT-LLT trial, JAMA internal medicine vol. 177, 2017.

23. Kelly AS. Ratio of circular oxidized LDL to obesity and insulin resistance in children, Pediatric diabetes vol. 11, 2010.

24. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Kastelein JJ. Lipid parameters to measure the risk of cardiovascular disease, Cardiology vol. 8, 2011

25. Dasgupta K. The recommendations of the Canadian Hypertension Education Program 2014 for blood pressure measurement, diagnosis, risk assessment, prevention and treatment of hypertension, Can J Cardiol. v.30, 2014.

26. Choi HK. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: a population-based case-control study, BMJ (Clinical research ed.) vol. 344, 2012.

27. Neff KJ, Le Roux CW. Bariatric surgery: the indications in the metabolic disease, Digestive surgery vol. 31, 2014.

28. Ayoub JAS; Alonso PA; Guimaraes LMV. Effects of bariatric surgery on the metabolic syndrome, ABCD, arq. bras. cir. dig. vol.28, 2015.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

É POSSÍVEL TRATAMENTO PARA A OBESIDADE COM O USO DA METFORMINA?

IS A TREATMENT FOR OBESITY POSSIBLE WITH THE USE OF METFORMIN?

Isaque D. Rodrigues[1], Flavio Eduardo F. Morgado[2]

Descritores: Metformina; obesidade; sobrepeso; tratamento.
Keywords: *Metformin; obesity; overweight; treatment.*

RESUMO

Introdução: O sobrepeso e a obesidade são considerados um grande problema de saúde pública. Estão ligados ao acúmulo de gordura visceral, que desencadeiam um processo inflamatório crônico, associado ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DNCT). Portanto, é imprescindível a perda desse tecido adiposo em indivíduos que apresentem excesso de peso. Como não há nenhum medicamento para tratar a obesidade no Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS), a Metformina pode ser uma droga promissora para esse fim. **Objetivos:** Analisar o uso da Metformina na redução de peso, dosagem recomendada, sua adesão e possíveis benefícios, do uso do medicamento, para o controle glicêmico, lipídico e cardiovascular em indivíduos adultos com sobrepeso e obesos, não diabéticos. **Métodos:** Pesquisa bibliográfica nas bases de dados BVS – Biblioteca Virtual em Saúde e EBSCOHost, sendo escolhidos 15 artigos que apresentam relação direta com os objetivos desta pesquisa. **Resultados:** Os pacientes que utilizaram a Metformina apresentaram uma redução de peso, IMC (kg/m²), melhora no controle glicêmico, prevenção da diabetes mellitus, proteção cardiovascular, melhora no perfil lipídico, boa adesão e segurança. **Conclusão:** A partir da análise dos dados obtidos ao longo deste trabalho, foi possível compreender que os efeitos benéficos da Metformina, podem auxiliar indivíduos com sobrepeso e obesos na perda de peso, assim como melhorar a qualidade de vida destes.

ABSTRACT

Introduction: Overweight and obesity are considered a major public health problem. They are linked to the accumulation of visceral fat, which trigger a chronic inflammatory process associated with the development of chronic non-communicable diseases

[1] Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO-Centro Universitário Serra dos Órgãos isaqueidr@gmail.com
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

(DNCT). Therefore, it is essential to lose this adipose tissue in individuals who are overweight. Since there is no drug to treat obesity in the Brazilian Unified Health System (SUS), Metformin can be a promising drug for this purpose. **Objectives:** To analyze the use of Metformin in weight reduction, recommended dosage, its support and possible benefits, of the use of the drug, for glycemic, lipid and cardiovascular control in overweight and obese adult individuals, non-diabetic. **Methods:** Bibliographic research in the Databases VHL - Virtual Library in Health and EBSCOHost, being chosen 15 articles that are directly related to the objectives of this research. **Results:** Patients who used Metformin presented a reduction in weight, BMI (kg/m²), improvement in glycemic control, prevention of diabetes mellitus, cardiovascular protection, improvement in lipid profile, good aptitude and safety. **Conclusion:** From the analysis of the data obtained throughout this study, it was possible to understand that the beneficial effects of Metformin can help overweight and obese individuals in weight loss, as well as improve their quality of life.

INTRODUÇÃO

Atualmente, o elevado índice de pessoas com sobrepeso e obesidade vem sendo um dos maiores desafios enfrentados pelos sistemas de saúde mundiais[1]. A obesidade é uma doença crônica causada por um acúmulo de gordura corporal e sua causa está associada a fatores sociais, culturais, ambientais, comportamentais, psicológicos metabólicos e genéticos, portanto, sua etiologia é multifatorial[2,3].

O acúmulo de gordura visceral está associado ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DNCT), como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças musculoesqueléticas e alguns tipos de câncer[3].

Resumidamente, o tecido adiposo tem a função de armazenar energia e secretar hormônios e citocinas inflamatórias que influenciam na homeostase, sendo assim, com o excesso de peso ocorre uma hipertrofia e hiperplasia de adipócitos para que o excesso de energia seja armazenado no tecido adiposo sob a forma de triglicerídeo[3]. Isso resultará em alterações da composição celular do tecido, com maior secreção de hormônios e citocinas, além do recrutamento de células inflamatórias, resultando em inflamação e alterações metabólicas[2,3].

Devido a isso, indivíduos obesos apresentam um estado inflamatório crônico que leva a relevantes complicações de saúde, portanto, é essencial que o tratamento realizado por indivíduos obesos, seja a perda de peso, visto que, essa é uma medida eficaz, resultando a redução do estado inflamatório, causado pelo excesso de peso,

entretanto, nem todos os pacientes conseguem obter sucesso nesse processo[1,2,3].

A medida terapêutica mais eficiente no tratamento da obesidade é a mudança do estilo de vida, através de intervenção dietética e a prática de atividade física, no entanto, na maioria dos casos tal alteração pode se apresentar ineficaz, e, por conta disso, o tratamento farmacológico pode ser visto como um auxílio[1,2]. Entretanto, ainda não existe no Sistema Único de Saúde (SUS) qualquer tratamento farmacológico aprovado para o sobrepeso e obesidade[3].

Segundo Protocolo da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), que apresenta informações sobre o diagnóstico e rastreamento do sobrepeso e obesidade na população, a descrição da mudança de hábitos alimentares, a prática de exercícios físicos e outras medidas para a redução de peso, atualmente não se recomenda qualquer tratamento farmacológico, pois seus efeitos adversos não compensam os benefícios[3].

Nesse contexto, com o intuito de solucionar essa lacuna, a Metformina, poderia ser considerada uma boa opção, uma vez que, é uma biguanida, com efeitos antihiperglicêmicos, sendo um medicamento de primeira linha no tratamento da diabetes mellitus (DM), que melhora a captação periférica de glicose, e diminui a resistência insulínica[1,2,4]. Além disso, apresenta um custo relativamente barato, é de fácil acesso, e seus efeitos adversos são toleráveis[4].

Ela é uma droga, utilizada há mais de 5 décadas para o tratamento da diabetes mellitus 2 (DM2), e, recentemente, vem sendo associada com a redução da gordura visceral, supressão da remodelação da matriz extracelular do tecido adiposo branco, e possível ação inibitória dos processos inflamatórios causados pelo acúmulo de gordura visceral[1,2,4,5].

Ademais, é um fármaco que tem a capacidade de melhorar o perfil metabólico do indivíduo, sendo bem aceito pelo paciente como forma de tratamento[4,5]. Como muitas drogas para a perda de peso foram retiradas da indústria farmacêutica, ou não são aceitas devido aos seus efeitos adversos, a Metformina poderia ser vista como uma possibilidade de tratamento[5].

Nesta revisão será apresentada como a Metformina pode ser empregada para tratar indivíduos acima do peso, baseando-se na redução de gordura corporal, manutenção da massa magra e do peso perdido, propiciando uma melhoria na qualidade de vida, e, consequentemente, a prevenção de comorbidades que estejam diretamente

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

relacionadas ao acúmulo de tecido adiposo[4]. Em meio a tantos benefícios, foram identificados e apresentados alguns deles, ao longo deste trabalho[5].

OBJETIVOS

Objetivo Primário: Analisar o uso da metformina na redução de peso e sua dosagem recomendada para indivíduos com sobrepeso e obesos, não diabéticos;

Objetivo Secundário: Verificar possíveis benefícios do uso do medicamento, para o controle glicêmico, lipídico e cardiovascular em adultos com sobrepeso e obesos;

METODOLOGIA

Pesquisa bibliográfica nas bases de dados BVS – Biblioteca Virtual em Saúde e EBSCOHost por artigos do tipo Revisão Sistemática, contendo os descritores “metformin; obesity overweight; treatment”, definidos como texto completo e publicados nos últimos 10 anos.

Foram encontrados 72 artigos e aplicou-se como critério de exclusão todos os artigos que se relacionavam somente população pediátrica, síndrome dos ovários policísticos e os que não forneciam dados relevantes para os resultados esta discussão. Foram incluídos os artigos em que a população analisada fosse composta de indivíduos adultos com sobrepeso ou obesidade, normoglicêmicos, ou que apresentassem fatores de risco para o desenvolvimento de DM2.

A tabela 1 fornece um quadro sinóptico que indica a relevância dos artigos selecionados para serem abordados por esta revisão.

Tabela 1: Quadro sinóptico demonstrando a relevância dos artigos utilizados nesta revisão.

AUTOR	RELEVÂNCIA
Hui F. Role of metformin in overweight and obese people without diabetes: a systematic review and network meta-analysis. European journal of clinical pharmacology, 2019.	Esse estudo relaciona o uso da metformina com a redução de peso e sua dosagem.
Ning H. The effects of metformin on simple obesity: a meta-analysis, 2018.	Analisa o uso da metformina como fármaco potencial na perda de peso.
Zhou J. Metformina: an old medicine with new applications, 2018.	O estudo relata novas funcionalidades da metformina, e como ela atua na redução de gordura visceral, logo aponta novos benefícios desse medicamento.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Lentferink Y. Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity, 2018.	Analisa a eficácia da metformina no tratamento da obesidade.
Gillett M. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation, 2012.	Analisa intervenções não-farmacológicas que reduzem o risco do desenvolvimento da DM2, e faz um comparativo com a metformina. Sendo visto que, a mudança de estilo de vida e o uso da metformina foram atitudes que reduziram o risco de progressão para DM2.
Zhou L. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials, 2017.	Verifica os efeitos da metformina durante o tratamento para redução da pressão arterial e correlaciona, que indivíduos obesos e com resistência se beneficiaram com uma maior redução de pressão arterial.
Garinis GA. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study, 2010.	Estudo que examina o uso da metformina no tratamento da hepatite alcoólica não gordurosa, e alude sobre o benefício adicional da redução de peso.
Siskind DJ. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis., 2016.	Os pesquisadores examinaram o uso da metformina na redução de peso em pacientes em uso da clozapina (fármaco que tem como efeito colateral, o ganho de peso).
Chilton M. The effect of antiobesity drugs on waist circumference: a mixed treatment comparison, 2014.	Pesquisa que compara a eficácia do uso de medicamentos emagrecedores, com a redução da circunferência abdominal. A metformina também é avaliada nesse artigo, sendo observada sua eficácia para esse fim.
Senesi P. Metformin Treatment Prevents Sedentariness Related Damages in Mice, 2015.	Estudos realizados em camundongos que aludem sobre os benefícios trazidos pelo o uso da metformina, com o intuito de evitar danos causados pelo sedentarismo.
American Diabetes Association. Prevenção ou retardo do diabetes tipo 2, 2015.	É um artigo sobre recomendações para prevenção e retardo da DM2, sendo feita uma análise da metformina na perda de peso e diminuição do risco de desenvolver DM2.
Anabtawi A., Miles J. Metformin: Nonglycemic effects and potential novel indications, 2016.	Examina os efeitos dos benefícios da metformina no sistema cardiovascular, além de relatar sobre o uso seguro do medicamento durante o tratamento.
Peirson L, Treatment for overweight and obesity in adult populations: a systematic review and meta-analysis, 2014.	Foi feita uma revisão sobre os tratamentos para obesidade em indivíduos adultos, analisando a redução da gordura corporal, diabetes e pressão arterial, sendo apresentado dados relevantes do uso da metformina para esses fins. .
Qi H, Comparative Efficacy of Antihypertensive Agents in Salt-Sensitive Hypertensive Patients: A Network Meta-Analysis. 2018	O estudo aborda o efeito positivo do uso da metformina em indivíduos obesos com hipertensão sensível a sal.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Funcionamento da metformina:

- Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação da Metformina não é muito claro, no entanto, seu funcionamento se compreende na redução da produção da glicose hepática, aumento da captação de glicose e utilização no músculo esquelético, redução da absorção de carboidratos pelo intestino, aumento da oxidação de ácidos graxos, redução das lipoproteínas circulantes de baixa e alta densidades (LDL e VLDL, respectivamente)[1,2,4].

Sendo a principal função da Metformina, a redução da produção da glicose hepática, que se dá pela regulação positiva da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) do metabolismo da glicose e dos ácidos graxos, atuará também na redução de níveis de AMPK no hipotálamo, área do cérebro que controla o apetite, levando a sua diminuição[4]. Com isso, a Metformina reduz a absorção gastrointestinal de carboidratos, por indução desse efeito anorexígeno e lipolítico (causado pela redução de níveis de AMPK no hipotálamo), acarretando a diminuição de níveis de leptina[1,2,4].

Em outras palavras, essa biguanida é um fármaco que não sofre metabolização hepática, e não tem efeito hipoglicemiante[1]. O seu efeito no controle glicêmico se deve à inibição da glicose hepática, que consequentemente aumenta a sensibilidade nos tecidos periféricos e inibe a elevação da displasia causada pelo açúcar no fígado e rins[1].

- Metabolização e eliminação:

A Metformina não sofre metabolização hepática, e com isso sofre eliminação pela urina de sua forma inalterada[1]. Sendo assim, pacientes que apresentam algum tipo de lesão renal, a depuração da metformina diminui, e o tempo de meia-vida da eliminação é prolongada, levando a um aumento plasmático dessa droga[1,4]. Por este motivo, pacientes com baixa filtração glomerular a Metformina podem apresentar um quadro de acidose lática[1,4].

- Efeitos adversos:

Cabe ressaltar, que por ser uma droga que não aumenta a secreção de insulina, não levará o paciente a um quadro de hipoglicemia[1]. Seus efeitos adversos estão relacionados a distúrbios gastrointestinais (anorexia, diarreia, náuseas), diminuição da absorção de vitamina B12, podendo levar uma acidose lática (sendo efeito adverso mais grave)[4]. No entanto, a Metformina é considerada segura, e a acidose lática é muito rara de acontecer com o seu uso[4].

Mudança da composição corporal:

Nesse quesito, foram avaliados a redução de peso, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal, e conforme os dados obtidos, em sua maioria, a Metformina foi capaz de reduzir significativamente o peso em pacientes não diabéticos[1,2,4,6,7,8,9.]

Foi realizado um estudo clínico em uma população chinesa com sobrepeso, no qual, a Metformina fora administrada por 24 semanas[4]. Os resultados foram promissores, visto que, houve perda de peso significativa, reduções na massa de gordura corporal, IMC, e consequentemente, uma diminuição de gordura em regiões como tronco, membros, androide e ginecoide[4]. Isso pode ser explicado, pelo fato de que, essa droga tem um poder de lipólise intracelular de triglicerídeos (TG) e oxidação de ácidos graxos, que contribui no metabolismo energético e facilita a perda de peso[4].

Em relação a circunferência abdominal, os dados são conflituosos, uma vez que, Worsley R, 2015, em estudo duplo-cego, randomizado e controlado, no qual foi conduzida a Metformina a 47 mulheres com sobrepeso e obesas, e placebo a 53, por 12 semanas, foi possível perceber que sua administração não apresentou resultados significativos para a redução da cintura abdominal. Entretanto, Garinis GA, 2010, Siskind DJ 2016, Chilton M, 2014, apresentaram abordagens diferentes: o primeiro concluiu que o uso da Metformina propiciou a diminuição da circunferência abdominal nos pacientes tratados para hepatite gordurosa não alcoólica; o segundo também constatou a redução da perda, onde o uso da droga atenuou o ganho de peso causado pelo uso da Clozapina; e o terceiro observou que houve a diminuição significante da circunferência abdominal e IMC, em indivíduos que fizeram a utilização da biguanida, comparado ao uso de Orlistate[9,10,11,12].

Outras evidências apontam um outro efeito causador da redução do tecido adiposo visceral[11]. Este pode ser explicado pela regulação de forma positiva da termogênese adaptativa, que foram constatadas por um estudo realizado, com a Olanzapina e a Metformina, no qual o primeiro medicamento conseguiu reduzir a termogênese adaptativa e facilitar o ganho de peso, já o segundo atenuou tais consequências[11].

Além disso, é interessante abordar um outro estudo realizado que mostra os impactos benéficos da Metformina na perda de peso e no metabolismo energético[4]. A massa de gordura visceral é um fator importante que contribui para o desenvolvimento

da síndrome metabólica, e a Metformina demonstrou reduzir significativamente essa gordura em camundongos, provando, mais uma vez, que a lipólise intracelular de TG induzida pelo medicamento e a oxidação de ácidos graxos contribuem para o efeito benéfico no metabolismo energético[4].

Curiosamente, também em outro estudo feito com camundongos, o uso da Metformina a longo prazo, proporcionou inúmeros benefícios como a melhora do desempenho físico, no processo de envelhecimento, a preservação de massa muscular e redução dos danos causados pelo sedentarismo[13].

Por falar em melhora da qualidade de vida, segundo estudo da American Diabetes Association, foi analisado que em um período de 10 anos, o uso da Metformina foi menos eficaz que a mudança de estilo de vida, no entanto, em indivíduos adultos com IMC maior que 35 kg/m2 (que apresentam obesidade grau II), essa redução se mostrou tão eficaz quanto a mudança hábitos. Sendo assim, conclui-se que, em obesos que apresentam maiores riscos de desenvolver DM2, há uma resposta melhor da redução de perda de peso com o uso contínuo da Metformina, em comparação ao não tratamento farmacológico[14].

Gillett M, 2012 examinou nove ensaios clínicos randomizados também, compararam as intervenções no estilo de vida como dieta, atividade física e acompanhamento frequente, com o tratamento padrão, que é o uso da metformina em indivíduos obesos que, por conta disso, apresentam sérios riscos de apresentar diabetes, no período de 1 ano[7]. Os melhores efeitos foram observados nos participantes que aderiram melhor às mudanças no estilo de vida; entretanto, aqueles que utilizaram a Metformina também obtiveram resultados surpreendentes na redução de peso[7].

Dosagem recomendada:

Hui F, 2019, em seu trabalho, indica que a dosagem da Metformina varia de acordo com o estudo para o tratamento do controle de peso em pacientes com sobrepeso ou obesos, variando de 1000 mg a 3000 mg, que é a dosagem mínima e máxima utilizada, respectivamente, que podem ser administradas de forma segura[1]. Recomenda-se que a dosagem de 1000 mg seja usada por 15 dias e a de 3000 mg, seja utilizada para o tratamento a longo prazo[1].

Ainda, cabe ressaltar, que a dosagem de 1000 a 3000 mg, propiciou a perda de peso e diminuiu o IMC dos participantes de -1 a -0,24 (kg/m²)[1,9].

Este estudo observou também que o uso do medicamento em uma dosagem

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

máxima trazia a mesma segurança para o paciente, como se fosse utilizado em dosagem mínima, sem apresentar quaisquer efeitos adversos graves. Portanto, é válida sua administração a longo prazo mesmo em dosagem alta, podendo ser uma ótima alternativa para o tratamento antiobesidade[1,9].

Controle Glicêmico:

Como já se sabe, a Metformina atua na diminuição da produção de glicose hepática, na melhora da captação de glicose em tecidos periféricos e hepáticos, e na redução da absorção de carboidrato[2,4]. Em pacientes com descontrole glicêmico como na DM2, que se encontram em um estado hiperglicêmico, a Metformina consegue reduzir tais níveis, e, em pacientes não diabéticos, seu uso possibilita uma melhora do controle glicêmico[2,4,9].

Em estudo já mencionado, de Worsley R, 2015, o medicamento também fora administrado com o intuito de avaliar se haveria melhora da resistência à insulina, em mulheres obesas, e os resultados produziram uma redução estatisticamente significativa, estimada pelo HOMA-IR (cálculo de execução simples, que se fundamenta nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas de jejum, com a finalidade de determinar a resistência à insulina)[9].

O uso da Metformina foi eficaz na perda de peso, mas isso não significa que é devido a melhora da sensibilidade à insulina, logo o estudo sugere que a Metformina não melhora a sensibilidade à insulina, mas aumenta a 'eficácia da glicose', que é a capacidade da própria glicose sérica de regular a homeostase da glicose, ou seja, a diminuição da insulina em jejum, não quer dizer, uma melhora da glicemia em jejum, sugerindo, que essa droga pode influenciar na melhora da captação de glicose[9].

Ademais, a partir de estudos, Ning 2018, avaliou o efeito da Metformina na glicemia em jejum de pacientes que apresentavam obesidade[2]. Foram um total de 426 pacientes que foram incluídos, dos quais 206 pacientes faziam uso do medicamento e 216 de placebo. Os resultados apresentaram uma redução significativa nos níveis de glicose em jejum, e a diminuição de peso desses indivíduos[2].

Logo, é possível entender que a Metformina pode auxiliar indivíduos obesos não diabéticos, na perda de peso, e o seu mecanismo pode ser fundamentado pois, ela pode controlar efetivamente o nível de glicose no sangue, melhorando a resistência à insulina[2].

Ainda, Lentferink YE, 2018, observou também uma melhora do controle glicêmico e uma modesta perda de peso em indivíduos adultos não diabéticos, além

disso, constatou que cerca de 7 a 31% dos participantes dos estudos, em uso do medicamento reduziu o risco de progressão da DM2[6].

Perfil lipídico:

Os efeitos positivos da metformina parecem ser bem estabelecidos sobre a inibição da gliconeogênese hepática, através da alteração do metabolismo e elevação da oxidação de ácidos graxos, como também a inibição e o aumento da sensibilidade da insulina[4]. Com isso, esse efeito benéfico na melhora do metabolismo hepático está sendo associado ao tratamento da hepatite alcoólica não gordurosa e a prevenção de tumorogenese hepática[4].

Nos pacientes com DM2 que fazem tratamento com a Metformina na dose de 2300 mg/dia, foi observado uma diminuição de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TG) derivadas do intestino, redução dos quilomícrons plasmáticos em 50%, e das frações que restaram destas lipoproteínas em 20%, sendo assim, observado que essa biguanida é capaz de melhorar o metabolismo de lipoproteína intestina[14].

Em pacientes que não são portadores de DM2, a metformina demonstrou não ser superior ao grupo controle no perfil lipídico dos pacientes, na melhora nas taxas de triglicerídeos, colesterol total e frações9. Porém, em uma outra publicação foi relatado que os pacientes tratados com esse medicamento tiveram seus níveis de colesterol LDL e TG reduzidos[1].

Essa heterogeneidade desses resultados pode ser explicada pelo fato que, não se notou diferença em pacientes que usaram a Metformina e o grupo controle, pois os participantes que utilizaram o placebo tinham níveis de colesterol mais baixo do que em comparação ao grupo que utilizou a metformina, desde o início do estudo[9]. Mesmo assim, ambos apresentaram reduções de frações do perfil lipídico, e os usuários da droga alcançaram níveis mais baixos de colesterol total, frações e TG do que em comparação ao grupo controle[9].

Efeito cardiovascular:

Além de contribuir com a redução de peso, e a melhora do controle glicêmico, a Metformina parece exercer um efeito benéfico no sistema cardiovascular[15,16]. Foi visto em um estudo britânico que, a utilização dessa droga reduziu os riscos de infarto agudo do miocárdio, e diminuiu os eventos como acidente vascular encefálico, fibrilação atrial e mortalidade, por todas as causas[15].

A ação da Metformina com esse suposto efeito não está totalmente esclarecida,

no entanto, há evidências que esteja relacionada a diminuição da ingestão de energia, a melhora do perfil lipídico e redução da pressão arterial (em indivíduos com pressão arterial elevada)[15]. Também foi verificada a ação positiva da Metformina, na diminuição a incidência de insuficiência cardíaca e a mortalidade causada por esta patologia[15].

Para corroborar com esses resultados de efeito positivo da Metformina no sistema cardiovascular, foi evidenciado que a droga teve uma relação significativa na redução da pressão arterial sistólica (PAS) em 1,98 mmHg com IC de 95% -3,61 a -0,35, e não teve tanto resultado na pressão arterial diastólica PAD diferença de -0,68 IC de 95% -1,74 – 0,4[17].

Segundo os autores sobre o estudo da relação entre a Metformina e pressão arterial, esta droga vem sendo mais eficaz em pacientes com intolerância a glicose ou obesidade, com redução média da PAS 5,03 a 3 mmHg, respectivamente[8]. Em terapia combinada com o uso de bloqueador de canal de cálcio em pacientes obesos com hipertensão sensível a sal teve uma redução da pressão arterial em 17,90 mmHg[17].Logo, esse benefício adicional pode ajudar a diminuir a incidência de eventos cardiovasculares causados pela hiperglicemia[8].

Comparação com outros fármacos:

Após a análise dos parâmetros apresentados, a Metformina se mostrou mais eficaz para a perda de peso do que alguns medicamentos utilizados pela indústria farmacêutica para tratar ou auxiliar no tratamento da obesidade, como a Fluoxetina, Sibutramina, Rosiglitazona e Glipizida, no entanto, só não foi mais eficiente que a mudança de estilo de vida[1].

Adesão:

Foi realizada uma pesquisa pelo Programa de Prevenção da Diabetes com o uso da Metformina em pacientes com sobrepeso e obesos, por 12 meses, para verificar se o medicamento teria uma boa aceitação e se haveria êxito quanto a perda de peso, sendo adotada conjuntamente, a mudança de estilo de vida desses indivíduos, e ainda, foi observado se apenas a alteração, isoladamente, sem o uso da droga, seria promissora para a perda de gordura visceral[7].

Cerca de 71% dos pacientes que fizeram o tratamento, obtiveram excelentes resultados, e a efetiva perda de peso ocorreu. Já no grupo que aderiu somente a mudança de estilo de vida, 30% dos homens e 15 % das mulheres, perderam peso, entretanto, não conseguiram manter essa mudança por muito tempo, e não concluíram

o prazo estabelecido de 12 meses[7]. Logo, a partir dessa pesquisa, foi possível observar que os indivíduos aderiram melhor ao tratamento para a perda de peso com o uso da Metformina, visto que, mantiveram os bons hábitos (dieta e atividade física), e apresentaram significativa perda de gordura visceral[9].

CONCLUSÃO

Com base nos dados coletados ao longo deste trabalho, foi possível perceber que o uso da Metformina em pacientes com sobrepeso e obesos, em dosagens que variam de 1000 mg a 3000 mg, se mostrou eficaz, pois houve a significativa perda de peso desses indivíduos, e a efetiva diminuição de massa gorda visceral, podendo ser vista como uma opção para auxiliar no tratamento da obesidade. Além disso, foram observados benefícios sobre o controle glicêmico, lipídico e cardiovascular desses indivíduos.

A Metformina apresenta efeitos bem conhecidos e amplamente estudados, sua ação deve-se à redução da produção da glicose hepática, aumento da captação de glicose e utilização no músculo esquelético, redução da absorção de carboidratos pelo intestino, aumento da oxidação de ácidos graxos, redução das lipoproteínas circulantes de baixa e alta densidades, entre outros benefícios que vem sendo descobertos.

No tratamento da obesidade, faz-se necessário uma mudança do estilo de vida do paciente, com uma intervenção dietética e a prática de atividades físicas, entretanto, como visto, a Metformina poderia ser uma grande aliada na perda de peso.

REFERÊNCIAS

1. Hui F, Zhang Y, Ren T, Li X, Zhao M, Zhao Q. Role of metformin in overweight and obese people without diabetes: a systematic review and network meta-analysis. European journal of clinical pharmacology [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Jul 6];75(4):437–50. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30511328&lang=pt-br&site=ehost-live

2. Ning HH, Le J, Wang Q, Young CA, Deng B, Gao PX, et al. Os efeitos da metformina na obesidade simples: uma meta-análise. Endócrino [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Jul 6]; 62 (3): 528–34. Disponível em: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30151735&lang=pt-br&site=ehost-live

3. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Sobrepeso e Obesidade em Adultos [internet]. BRASILIA; 2020. [Acesso em: 12 dez. 2020].Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_PCDT_56

7_Sobrepeso_e_Obesidade_em_adultos.pdf
4. Zhou J, Massey S, História D, Li L. Metformina: um medicamento antigo com novas aplicações. Revista Internacional de Ciências Moleculares [Internet]. MDPI AG; 21 de setembro de 2018; 19 (10): 2863. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/19/10/2863
5. Siqueira LO, Frigeri FC. Uso da metformina como agente emagrecedor. RBONE [Internet]. 25º de junho de 2018 [citado 10º de julho de 2020];12(71):285-92. Disponível em: http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/696
6. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. Drugs. December 2018 [citado 10 de dezembro de 2020] 78(18):1887-1901. /https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511324/
7. Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, Black C, Boroujerdi M, Jick S, Wyness L, McNamee P, Brennan A, Waugh N. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2012 Aug; [citado 10 de dezembro de 2020] 16(33):1-236, iii-iv. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22935084/
8. Zhou L, Liu H, Wen X, Peng Y, Tian Y, Zhao L. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. Jan 2017 [citado 10 de dezembro de 2020] ;35(1):18-26. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27607453/
9. Worsley R, Jane F, Robinson PJ, Bell RJ, Davis SR. Metformin for overweight women at midlife: a double-blind, randomized, controlled trial. Climacteric [Internet]. 2015 Apr [cited 2020 Dec 12];18(2):270–7. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=101704206&lang=pt-br&site=ehost-live
10. Garinis GA, Fruci B, Mazza A, De Siena M, Abenavoli S, Gulletta E, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. International Journal of Obesity [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 Dec 12];34(8):1255–64. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=52759861&lang=pt-br&site=ehost-live
11. Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE [Internet]. 2016 Jun 15 [cited 2020 Dec 12];11(6):1–15. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=116163359&lang=pt-br&site=ehost-live
12. Chilton M, Dunkley A, Carter P, Davies MJ, Khunti K, Gray LJ. The effect of antiobesity drugs on waist circumference: a mixed treatment comparison. Diabetes Obes Metab. Mar 2014 [citado 10 de dezembro de 2020] ;16(3):237-47. Available from: https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.12198.
13. Senesi P, Montesano A, Luzi L, Codella R, Benedini S, Terruzzi I. Metformin Treatment Prevents Sedentariness Related Damages in Mice. Disease Markers

[Internet]. 2015 Nov 30 [cited 2020 Dec 12];1–11. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=113561417&lang=pt-br&site=ehost-live

14. American Diabetes Association. Prevenção ou retardo do diabetes tipo 2. Sec. 5. Em *Padrões de Assistência Médica em Diabetes — 2015*. Diabetes Care Jan. 2015 [citado em 10 de dezembro de 2020]; 38 (Supl. 1): S31 – S32 Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1/S31

15. Anabtawi A, Miles JM. METFORMIN: NONGLYCEMIC EFFECTS AND POTENTIAL NOVEL INDICATIONS. Endocrine Practice [Internet]: agosto de 2016, vol. 22, No. 8, pp. 999-1007. [citado 12 dezembro de 2020]. Disponível em: https://journals.aace.com/doi/10.4158/EP151145.RA

16. Peirson L, Douketis J, Ciliska D, Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Raina P. Treatment for overweight and obesity in adult populations: a systematic review and meta-analysis. CMAJ Open. Oct. 2014 [cited 2020 dec 15] 1;2(4): E306-17 Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25485258/

17. Qi H, Liu Z, Cao H, Sun WP, Peng WJ, Liu B, Dong SJ, Xiang YT, Zhang L. Comparative Efficacy of Antihypertensive Agents in Salt-Sensitive Hypertensive Patients: A Network Meta-Analysis. Am J Hypertens. Jun 2018 [cited 2020 dec 15] 11;31(7):835-846. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438454/

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MANEJO ANESTÉSICO EM PACIENTE COM WOLFF-PARKINSON-WHITE

ANESTHETIC MANAGEMENT IN A PATIENT WITH WOLFF-PARKINSON-WHITE

Guilherme A. B. C. de Alencar[1]; Gabriel C. Tavares[2]

Descritores: Síndrome de Wolff-Parkinson-White, Anestesia e Raquianestesia
Keywords: Wolff-Parkinson-White Syndrome, Anesthesia and Anesthesia, Spinal

RESUMO

Introdução: A síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) é caracterizada pela presença de uma pré-excitação ventricular ocasionada por vias acessórias ao nodo atrioventricular, que existem de forma congênita. A síndrome se caracteriza pela pré-excitação ventricular e a presença de sintomas de arritmia, entre eles as palpitações, síncope e parada cardiorrespiratória. Pacientes também podem ser assintomáticos, apresentando somente o padrão de WPW. O diagnóstico é feito através de alterações ao eletrocardiograma. **Objetivos:** O presente trabalho tem como objetivo relatar o manejo anestésico em um paciente adolescente submetido a uma apendicectomia que apresentou padrão sugestivo de WPW durante o ato cirúrgico. **Métodos:** Relato de caso de uma apendicectomia em paciente com WPW previamente assintomático, além de revisão literária da doença através de artigos publicados nos últimos 5 anos no PubMed. **Discussão:** Pacientes assintomáticos com WPW necessitam de acompanhamento com cardiologista para avaliação da possibilidade e necessidade da ablação cardíaca por cateterismo, considerado o tratamento padrão-ouro para a correção das vias acessórias de pré-excitação ventricular. **Conclusão:** A síndrome de WPW e seu padrão eletrocardiográfico oferecem risco de morte súbita em pacientes, sendo importante a realização de eletrocardiograma em pacientes jovens que serão submetidos a cirurgias, uma vez que se deve utilizar fármacos que forneçam estabilidade cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome is characterized by the presence of ventricular pre-excitation caused by accessory pathways to the atrioventricular node, which exist congenitally. The syndrome is characterized by ventricular pre-excitation and

[1] Professor do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Educacional Serra dos Órgãos.
[2] Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Educacional Serra dos Órgãos.

the presence of symptoms of arrhythmia, including palpitations, syncope and cardiorespiratory arrest. Patients may also be asymptomatic, presenting only the WPW pattern. The diagnosis is made through the electrocardiogram. **Objectives:** The present study aims to report the anesthetic management in an adolescent patient who underwent an appendectomy that presented a suggestive pattern of WPW during the surgery. **Methods:** Case report of an appendectomy in a patient with WPW previously asymptomatic, in addition to a literary review of the disease through articles published in the last 5 years in PubMed. **Discussion:** Asymptomatic patients with WPW require follow-up with a cardiologist to assess the possibility and necessity of cardiac ablation by catheterization, considered the gold standard treatment for the correction of ventricular pre-excitation accessory pathways. **Conclusion:** WPW syndrome and its electrocardiographic pattern pose a risk of sudden death in patients, and it is important to perform an electrocardiogram in young patients who will undergo surgery, since drugs that provide cardiac stability should be used.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) ocorre quando há uma ou mais vias atrioventriculares acessórias, causando pré-excitação ventricular e a presença de sintomas de arritmia[1]. Foi descrita inicialmente em 1930 por três médicos que dão nome à síndrome, Louis Wolff, John Parkinson e Paul D. White, que identificaram jovens saudáveis com risco para desenvolvimento de taquicardia paroxística pela presença de bloqueio de ramo com intervalo PR encurtado no eletrocardiograma[2].

Deve-se ressaltar que WPW pode estar relacionado à dois termos, o de padrão eletrocardiográfico e o de síndrome, que englobam aqueles que possuam a pré-excitação ventricular. Pacientes que são assintomáticos estão no grupo de “Padrão de WPW”, enquanto aqueles pacientes que se apresentem com sinais de arritmia cardíaca, entre eles a síncope, palpitações cardíacas, tonturas ou até mesmo parada cardiorrespiratória, são englobados no termo de “Síndrome de WPW” [2].

Hoje se sabe que é uma anormalidade congênita, que se apresenta no eletrocardiograma com o intervalo curto de PR, associado a um QRS alargado e a presença de onda delta. O WPW foi encontrado em cerca e 0,1 a 0,3% de pacientes jovens e adultos testados em larga escala através do eletrocardiograma[3]. O padrão é mais presente em pacientes do sexo masculino e cerca de 60 a 70% dos que possuem o padrão eletrocardiográfico não possuem outra alteração cardíaca[4].

O diagnóstico pode ser feito através do eletrocardiograma, com um intervalo PR que é considerado curto quando tiver menos de 120 ms, enquanto o QRS alargado é representado como maior que 120 ms, com uma morfologia de onda delta presente[3]. Diagnósticos diferenciais que devem ser pensados são fibrilação atrial, taquicardia ventricular, taquicardia atrial e flutter atrial[5]. A taquicardia supraventricular é uma arritmia que pode se confundir com o WPW, além de pacientes sintomáticos terem quadros que podem necessitar de diferenciação com hipertireoidismo e doenças anêmicas[4].

No WPW, há a presença de vias acessórias de excitação ventricular, que fazem a pré-excitação dos ventrículos, já que o estímulo eletrofisiológico é passado mais rapidamente do que o imposto pelo nodo atrioventricular. Desse modo, há uma predisposição de desenvolvimento de arritmias com potencial de letalidade[6]. Pacientes com WPW estão sujeitos a desenvolverem taquicardia supraventricular e fibrilação atrial[1], assim como fibrilação ventricular e morte súbita[7]. Deve-se ressaltar que existem outros tipos de condições causadoras de pré-excitação, porém a WPW é a mais conhecida e prevalente[6].

JUSTIFICATIVA

O padrão eletrocardiográfico de WPW, assim como a Síndrome de WPW são entidades clínicas pouco comuns, sendo importante a observação de como manejar um paciente com essa alteração no pré-operatório e durante um processo cirúrgico, além de discutir a importância do diagnóstico dessa condição clínica no período pré-operatório.

OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo relatar o manejo anestésico em um paciente adolescente submetido a uma apendicectomia convencional que apresentou padrão sugestivo de Wolff-Parkinson-White durante o ato cirúrgico, realizando uma breve revisão de literatura acerca da alteração eletrocardiográfica apresentada, além de discutir a realização de eletrocardiograma em pacientes jovens e hígidos que forem submetidos a cirurgias.

MÉTODOS

Este trabalho visa ser um relato de caso ocorrido no centro cirúrgico do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano e realizar uma revisão literária discutindo o diagnóstico de Wolff-Parkinson-White e como realizar o manejo anestésico de um paciente que apresente essa alteração eletrocardiográfica, sendo um estudo

observacional. Para seu desenvolvimento, além da observação do paciente internado em ambiente hospitalar, foram levantados dados na base do “PubMed”, utilizando o seguinte descritor: “Wolff-Parkinson-White”, sendo selecionados artigos segundo os critérios de inclusão: publicações dentro dos últimos cinco anos, de revisão, sobre pesquisas em humanos, com conteúdo centrado na apresentação e fisiopatologia da entidade clínica em questão, publicados em língua inglesa. Como critérios de exclusão, foram considerados a não abordagem central de WPW. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos, CAAE nº 41100820.4.0000.5247.

HISTÓRIA CLÍNICA

C. G. S. L, 16 anos, sexo masculino, deu entrada no centro cirúrgico as 10:50, em jejum, após quadro iniciado dois dias antes de dor abdominal difusa, vômitos e inapetência, com dor à palpação hipogástrica e alteração sugestiva de apendicite na ultrassonografia, estratificado como ASA 1-E. Foi acomodado na mesa cirúrgica, colocado em oximetria de pulso, monitorização cardíaca e aferição de pressão arterial não invasiva, mantendo acesso venoso feito no pronto socorro.

Ao observar a monitorização cardíaca, notou-se um traçado sugestivo de pré-excitação ventricular, sendo aventada a possibilidade de haver um padrão de Wolff-Parkinson-White.

Foi realizada antibioticoterapia com clavulin 1g, além de dipirona 2g, nausedron 4mg, dexametasona 10mg, bromoprida 10mg e tilatil 40mg. Optou-se por técnica anestésica de raquianestesia, realizada as 11:10, com paciente sentado, sob técnica antisséptica, sendo administrado por via intratecal morfina 100 mcg e bupivacaina 0,5% hiperbárica 20 mg. Iniciada oxigenioterapia com máscara de Hudson. Ato cirúrgico iniciado as 11:25 para apendicectomia convencional grau III.

O processo anestésico e cirúrgico transcorreu sem problemas, mesmo com a alteração eletrocardiográfica e ato cirúrgico foi finalizado as 12:25, com retirada da oxigenioterapia as 12:30 e paciente se apresentando acordado, porém sonolento, verbalizando com clareza. Na unidade de recuperação pós-anestésica foi realizado o eletrocardiograma de 12 derivações que confirmou a presença das alterações de WPW.

Paciente foi encaminhado para enfermaria de clínica médica masculina do HCTCO para recuperação após a cirurgia. Foi liberado em alta hospitalar e encaminhado para ambulatório de cardiologia. No último contato com a família do paciente, em

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

dezembro de 2020, foi relatado que o mesmo continua assintomático, porém sua consulta no cardiologista foi cancelada por motivo de pandemia de COVID-19, ainda não tendo sido remarcada.

DISCUSSÃO

Pessoas com WPW nascem com a via acessória miocárdica, resultante de alteração na embriogênese[3]. Essa via acessória é chamada de feixe de Kent[2], que é a mais conhecida e relacionada com o WPW[6]. O nodo atrioventricular atua normalmente, enquanto a via acessória possui uma condução mais rápida do estímulo elétrico, causando a pré-excitação do ventrículo[3]. Existem casos de pacientes com síndrome de WPW familiar, que se desenvolve por dominância autossômica, porém a maioria dos pacientes não possui evidência de hereditariedade na doença[7].

A via principal de estimulação miocárdica é gerada no nodo sinoatrial, que estimula o nodo atrioventricular e as fibras de His e Purkinje, fazendo com que o impulso elétrico seja levado aos ventrículos do coração. O estímulo elétrico, ao passar pelo nodo atrioventricular, sofre uma lentificação em sua condução. Nos portadores de WPW, as vias acessórias presentes são capazes de gerar impulsos que desviam do nodo atrioventricular e atingem rapidamente os ventrículos, gerando a pré-excitação, que coloca o paciente em risco de desenvolvimento de arritmias[6].

Deve-se notar que o paciente pode possuir uma ou mais vias acessórias de condução. Cerca de 10% dos portadores de pré-excitação possuem mais de uma via acessória, sendo que elas podem ser anterógradas ou retrógadas, que levam o estímulo do átrio ao ventrículo ou do ventrículo ao átrio, respectivamente. Naqueles pacientes em que há o estímulo anterógrado, ocorre a chamada onda delta no eletrocardiograma, que indica a despolarização de uma parte do ventrículo antes das outras. Esses pacientes podem ser assintomáticos e terem o diagnóstico feito pelo eletrocardiograma ou podem também se apresentar já com algum processo mais grave, como fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular[6].

Para diagnosticar o paciente com WPW, é necessário o eletrocardiograma, que identifica as alterações no intervalo PR (menor que 120 ms), o alargamento do QRS (maior que 120 ms) e a onda delta[3]. O sintoma mais comum é a palpitação[6], enquanto podem também ocorrer síncope, pré-síncope, tontura e parada cardiorrespiratória. A onda delta é ocasionada pela condução anterógrada relacionada com o WPW, saindo do átrio para o ventrículo, alterando o padrão do QRS[2].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O acompanhamento dos pacientes varia de acordo com o quadro clínico geral de cada um. Aqueles que são mais jovens e não possuem sintomas podem ser acompanhados com segurança por um cardiologista, enquanto aqueles com história de taquiarritmia devem passar por estudo eletrofisiológico e uma estratificação de risco cardiovascular. Além disso, deve-se ressaltar que aquele paciente que estiver com uma taquiarritmia em curso deve necessitar de cuidado imediato, com a possibilidade de avaliação e manejo com monitorização cardíaca e dos sinais vitais, além de avaliar a necessidade de cardioversão elétrica[3].

A estratificação de risco cardiovascular é feita de modo não invasivo através de monitorização ambulatorial do ritmo cardíaco com uso de Holter e também com a realização do teste de estresse por exercício. O teste com Holter pode ajudar a definir se o paciente possui mais de uma via acessória de excitação[8]. Em casos de WPW, múltiplas vias acessórias de excitação podem estar presentes em até 15% dos pacientes, fazendo com que diferentes morfologias arrítmicas ocorram em um mesmo paciente[9].

Cerca de 65% dos pacientes de WPW são adolescentes assintomáticos e a primeira manifestação da doença pode ser a morte súbita. Apesar de não haver protocolos específicos para o acompanhamento nesses pacientes, a Sociedade Pediátrica de Eletrofisiologia Congênita dos Estados Unidos diz que se deve realizar teste de estresse cardíaco assim que possuírem idade compatível com o teste[10]. A idade compatível é entre 8 e 21 anos[2]. Esse teste é capaz de apresentar alterações arrítmicas que possivelmente não ocorrem quando a pessoa está em repouso, quando há perda da onda delta durante o teste[11].

Como tratamento de primeira linha para WPW em pacientes adolescentes, deve-se pensar em ablação por cateterismo cardíaco, que é considerado um método seguro e apresentou sucesso em corrigir o risco de morte súbita em adolescentes assintomáticos, porém ainda não há um consenso sobre encaminhar esses pacientes para a realização do procedimento como uma conduta generalizada[10]. A ablação consegue ser definitiva em 94 a 97% dos pacientes, enquanto cerca de 5% consegue a resolução com a repetição da terapia, e, em pacientes sintomáticos, é o tratamento de escolha, sendo considerada segura em pacientes pediátricos[12]. Outro ponto importante em relação à ablação é que pacientes com WPW podem ter outras alterações cardíacas congênitas, como a malformação de Ebstein. Em casos como esses, a ablação continua sendo efetiva e pode ser feita em conjunto com a cirurgia para correção da

malformação[13].

Deve-se notar que ainda não está clara a necessidade da realização de ablação em pacientes assintomáticos, uma vez que nesse grupo de pessoas, o risco de morte súbita, assim como parada cardíaca, pode ser menor que o risco do procedimento, havendo a necessidade de se discutir a viabilidade da terapêutica. Nesses pacientes, os testes não invasivos são considerados seguros, principalmente o teste de estresse, com a visualização da perda abrupta do padrão de pré-excitação durante o exercício. Deve-se discutir com cada paciente e seus familiares o risco-benefício relacionado com a terapêutica possível atualmente[2].

Para aqueles pacientes com WPW e que serão submetidos a uma cirurgia, é importante a manutenção de drogas antiarrítmicas durante o processo cirúrgico, evitando-se o uso de drogas que estimulem o sistema simpático. A estimulação simpática pode induzir a ocorrência de arritmias e colocar a vida do paciente em risco. Drogas consideradas seguras para indução anestésica e manutenção da anestesia intravenosa são propofol e fentanil, que estão relacionadas com estabilidade cardiovascular. O midazolam também é outro fármaco que não causa alteração arrítmica nos pacientes com WPW. Em relação aos bloqueadores neuromusculares, os adespolarizantes são mais indicados em relação à succinilcolina, entre eles o rocurônio e vecurônio foram considerados seguros[14].

É importante ressaltar que em pacientes com pré-excitação pode haver maior dificuldade para o cuidado durante o ato cirúrgico e com o manejo anestésico, o que é ainda mais evidente quando não há diagnóstico ou o tratamento da condição não é feito adequadamente. Esses pacientes possuem um grande risco para o desenvolvimento de arritmias durante o ato cirúrgico, com consequente risco de morte[14].

Entre as arritmias que podem ocorrer em pacientes com WPW no período operatório estão a taquicardia supraventricular e a taquicardia supraventricular reentrante do nodo atrioventricular. O manejo dessas alterações pode ser feito com técnicas mecânicas e farmacológicas, entre elas a massagem do seio carotídeo, a manobra de valsalva, quando possível. Em casos de falha dos métodos mecânicos, deve ser usada adenosina intravenosa em bolus rápido, fármaco capaz de bloquear a condução do nodo atrioventricular e que deve ser iniciado com 6mg, e depois mais duas doses de 12mg, caso necessário. Os beta bloqueadores podem ser utilizados na taquicardia supraventricular até mesmo preventivamente antes do ato cirúrgico[14].

Em pacientes com WPW que evoluam com fibrilação atrial, é importante evitar fármacos como adesosina, diltiazem, verapamil, digoxina e beta bloqueadores, pois os mesmos bloqueiam o nodo atrioventricular[15], aumentando o risco de evolução para uma fibrilação ventricular. Nos casos de fibrilação atrial, o medicamento de escolha é a amiodarona intravenosa, de 300mg em 20 minutos[14].

Tanto a taquicardia supraventricular como a fibrilação atrial podem ser refratárias aos fármacos recomendados, e, nesses casos, assim como na presença de taquicardia extrema, choque, isquemia cardíaca e edema pulmonar, está recomendado avaliar a necessidade de cardioversão elétrica sincronizada[14].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paciente em questão não possuía sintomas relacionados com a pré-excitação cardíaca, portanto ele é considerado portador do padrão de WPW, mas não se encaixa nos critérios para Síndrome de WPW. Além disso, deve-se notar que como não havia comorbidades anteriores, foi considerado na estratificação como um paciente ASA 1-E na avaliação pré-cirurgia.

No caso relatado, o ato anestésico e cirúrgico transcorreu sem problemas, mesmo com o WPW, porém deve-se notar que existem complicações possíveis durante cirurgias, como a fibrilação atrial e taquicardia supraventricular, havendo medicamentos que são indicados nesses casos e medicamentos contraindicados em pacientes com WPW. Por esse motivo, faz-se importante uma avaliação com eletrocardiograma mesmo em pacientes adolescentes hígidos, para a detecção de possíveis alterações, como o padrão de WPW. Além disso, o paciente só apresentou o padrão eletrocardiográfico, sendo necessário somente encaminhar ao ambulatório de cardiologia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Iago Perim, médico residente de anestesiologia, pelo auxílio na confecção do relato de caso apresentado neste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. *Benson DW, Cohen MI. Wolff-Parkinson-White syndrome: lessons learnt and lessons remaining. Cardiol Young. 2017 Jan;27(S1):S62-S67. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084962/*
2. Kim SS, Knight BP. Long term risk of Wolff-Parkinson-White pattern and syndrome. Trends Cardiovasc Med. 2017 05;27(4):260-8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108086/

3. Chhabra L, Goyal A, Benham MD. Wolff Parkinson White Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 10, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119324/
4. Kaplan J, Kanwal A, Lala V. Reentrant Arrhythmias. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 17, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491707/
5. Bhatia A, Sra J, Akhtar M. Preexcitation Syndromes. Curr Probl Cardiol. 2016 Mar;41(3):99-137. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26897561/
6. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Perioperative management of patients with pre-excitation syndromes. Rom J Anaesth Intensive Care. 2018 Oct;25(2):131-47. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30393770/
7. Miyamoto L. Molecular Pathogenesis of Familial Wolff-Parkinson-White Syndrome. J Med Invest. 2018;65(1.2):1-8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593177/
8. Mohan S, Balaji S. Management of asymptomatic ventricular preexcitation. Indian Pacing Electrophysiol J. 2019 Nov - Dec;19(6):232-9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669128/
9. Goyal A, Senst B, Bhyan P, Zeltser R. Reentry Arrhythmia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 10, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725774/
10. Raposo D, António N, Andrade H, Sousa P, Pires A, Gonçalves L. Management of Asymptomatic Wolff-Parkinson-White Pattern in Young Patients: Has Anything Changed. Pediatr Cardiol. 2019 Jun;40(5):892-900. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069431/
11. Farzam K, Rajasurya V, Ahmad T. Sudden Death in Athletes. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 27, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969530/
12. De Ponti R, Bagliani G, Leonelli FM. Change of Paradigm in the Management of Patients with Accessory Pathways over the Last Forty Years: Wolff-Parkinson-White Syndrome as an Electrophysiological Marvel at Risk of Extinction. Card Electrophysiol Clin. 2020 12;12(4):431-6. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161993/
13. Uemura H. Surgical aspects of atrial arrhythmia: Right atrial ablation and anti-arrhythmic surgery in congenital heart disease. Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2016 Jun;27(2):137-42. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27225164/
14. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Perioperative management of patients with pre-excitation syndromes. Rom J Anaesth Intensive Care. 2018 Oct;25(2):131-47. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30393770/
15. Littmann L, Olson EG, Gibbs MA. Initial evaluation and management of wide-complex tachycardia: A simplified and practical approach. Am J Emerg Med. 2019 07;37(7):1340-5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027937/

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O USO DO RUXOLITINIB FRENTE AO TRATAMENTO DA MIELOFIBROSE PRIMÁRIA.

THE USE OF RUXOLITINIB FOR THE TREATMENT OF PRIMARY MYELOFIBROSIS.

Laís T. Pimentel[1]; Mario C.A. Perez[2]

Descritores: mielofibrose primária; ruxolitinib e Inibidores da JAK 2.
Keywords: primary myelofibrosis; ruxolitinib and JAK 2 Inhibitors.

RESUMO

Introdução: As síndromes mieloproliferativas crônicas, como a mielofibrose primária, são condições ditas de acordo com a Organização Mundial da Saúde como doenças clonais das célula-tronco hematopoiética, em que há proliferação aumentada de uma ou mais células componentes das séries mieloides. A média de idade do diagnóstico é de 67 anos, sendo os homens mais afetados do que as mulheres. Devido a tamanha complexidade, pesquisas têm sido desenvolvidas no sentido de buscar novos agentes que promovam o sucesso terapêutico. Entre tais intervenções os inibidores da JAK 2. **Objetivos:** Estudar a eficácia do medicamento ruxolitinib no tratamento da mielofibrose primária. **Métodos:** Para construção desta revisão bibliográfica, realizou-se busca nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando os descritores: mielofibrose primária; ruxolitinib e inibidores da JAK 2, foram utilizados artigos dos últimos dez anos de acordo com a sua capacidade de resposta as questões que compõem este estudo. **Resultados:** Foram analisados quinze artigos que usaram o composto ruxolitinib, um inibidor da JAK 2. De um modo geral os trabalhos selecionados revelam uma redução do tamanho do baço em aproximadamente 35% e o ganho da sobrevida em 5 anos, com melhora na qualidade de vida dos pacientes. **Conclusões:** A mielofibrose primária é uma doença de difícil manejo e de terapêutica limitada. O advento do ruxolitinib, gerou aumento da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes tratados. Apesar do alto custo e da necessidade do monitoramento durante o seu uso o ruxolitinib constitui-se como um medicamento capaz de mudar o curso natural da doença.

ABSTRACT

Introduction: Chronic myeloproliferative syndromes, such as primary myelofibrosis, are

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. laisudatp@hotmail.com.
[2] Professor do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

conditions said according to the World Health Organization as clonal diseases of the hematopoietic stem cell, in which there is an increased proliferation of one or more cells that are components of the myeloid series. The average age of diagnosis is 67 years, with men being more affected than women. Due to such complexity, researches have been developed in order to search for new agents that promote therapeutic success. Among such interventions are JAK 2 inhibitors. **Aims:** To study the efficacy of the drug ruxolitinib in the treatment of primary myelofibrosis. **Methods:** To construct this bibliographic review, a search was performed in the PubMed and SciELO databases, using the descriptors: primary myelofibrosis; ruxolitinib and JAK 2 inhibitors, articles from the last ten years were used according to their ability to answer the questions that make up this study. **Results:** Fifteen articles were analyzed that used the compound ruxolitinib, a JAK 2 inhibitor. In general, the selected studies show a reduction in the size of the spleen by approximately 35% and the gain in survival in 5 years, with an improvement in the quality of life. Patient's lives. **Conclusions:** Primary myelofibrosis is a disease that is difficult to manage and has limited therapy. The advent of ruxolitinib led to increased survival and quality of life for treated patients. Despite the high cost and the need for monitoring during its use, ruxolitinib is a drug capable of changing the natural course of the disease.

INTRODUÇÃO

As síndromes mieloproliferativas crônicas são classificadas conforme orientado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Entre elas se encontram as neoplasias mieloproliferativas, são elas: policitemia vera, trombocitopenia essencial e mielofibrose primária.[1]. Esta classificação designa e engloba as doenças clonais de célula-tronco hematopoética, em que possui proliferação muito aumentada das séries mieloides, levando à leucocitose no sangue periférico, aumentando a massa eritrocitária ou levando a trombocitose. Assim sendo, podem evoluir para fibrose medular ou transformação leucêmica.[2]

A mielofibrose primária foi descrita em 1879, pelo então renomado cirurgião Gustav Heuck (1854-1940) de naturalidade Alemã, sendo o pioneiro no estudos e análises desta patologia e seus possíveis tratamentos.[3]

Quanto à sua epidemiologia, há uma discreta predominância de casos no sexo masculino. A incidência relativa é de aproximadamente 0,5 a 1,5 casos por 100.000 habitantes/ano. A média de idade a época do diagnóstico é 67 anos. A doença pode ter

uma evolução clínica diferenciada, podendo progredir ao longo de 30 anos. Semiologicamente ela tem uma apresentação variável, podendo ir desde formas assintomáticas até à falência total da medula óssea.[4]

Desde o momento do diagnostico a sobrevida média estimada é em torno de quatro anos para pacientes com doença de risco intermediário e de dois anos para pacientes com doença de alto risco, estes estimados pelo sistema de pontuação de prognóstico internacional (IPSS) baseado em parâmetros preditores de sobrevivência global.[5]

OBJETIVOS

Objetivo Primário: Descrever a utilidade do ruxolitinib no tratamento da mielofibrose primaria, uma das síndromes proliferativas.

Objetivos Secundários: Analisar a eficácia do ruxolitinib em comparação a terapêutica convencional da mielofibrose primária; discorrer sobre os potenciais eventos adversos do uso do fármaco e seus impactos na qualidade de vida dos pacientes tratados. Debater os mecanismos fisiopatológicos considerados responsáveis pela instalação da mielofibrose, no sentido de identificar potenciais sítios de ação e oportunidades de desenvolvimento de novos fármacos no tratamento da doença em questão.

MÉTODOS

Da pesquisa bibliográfica foi obtido um total de 55 artigos. Destes, atendendo aos critérios de inclusão iniciais ,32 foram afastados da análise. Assim,23 artigos foram analisados, dos quais ainda se excluíram oito por não apresentarem informações pertinentes a esta revisão bibliográfica.

Trata-se de de uma revisão bibliográfica por meio de busca ativa de artigos, tese de doutorado e mestrado, assim como outras revisões bibliográficas em literatura. Utilizou-se as bases de dado da SciELO e PubMed, preferenciando documentos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português. Adotou-se os seguintes descritores: “Ruxolitinib”, “Mielofibrose Primária” e “Inibidores da JAK 2”.

Selecionou-se 15 artigos pertinentes ao tema, na qual foram escolhidos a partir da análise do título e leitura dos resumos, tendo como principal critério de elegibilidade a conformidade com o tema, o idioma, pacientes compreendidos entre a faixa etária igual ou superior a 60 anos, assim definidos como idosos pela Organização Mundial de Saúde

(OMS) e a atualização dos mesmos.

RESULTADOS

A mielofibrose primária é uma patologia neoplásica clonal que resulta de mudanças na célula progenitora pluripotencial hematopoiética associadas a fibrose da medula óssea, osteosclerose, angiogénese e hematopoiese extramedular, seguida de expressão anómala de citocinas.[6] Várias mutações marcantes foram correlacionadas com o progresso desta patologia, destacando-se a principal: a mutação JAK2 V617F, presente em 50 a 60% dos casos.[4]

Apesar de a mutação JAK2 V617F ser a mais evidente em pacientes com mielofibrose primária, esta não parece ser o principal evento promotor do curso da doença; de certo, os mecanismos primários responsáveis pela iniciação do curso da mielofibrose primária permanecem duvidosos, confirmando uma complexidade genética desta neoplasia.[4]

Com a descoberta da mutação de janus quinase 2, começou um movimento na área da biologia molecular, fomentando o desenvolvimento de terapias moleculares focadas à mielofibrose primária. Estes agentes vão essencialmente inibir as vias JAK-STAT desreguladas, presentes em todos os enfermos, independentemente da presença ou ausência da mutação da JAK. Os inibidores da JAK não são seletivos para a mutação, evidenciando a sua superioridade eficácia, e também a sua toxicidade hematológica, pela relevância da via JAK-STAT na hematopoiese.[7,8]

O inibidor oral das JAK1/2, ruxolitinib, foi o primeiro agente a ser aprovado para a terapêutica de mielofibrose primária .[9] Este inibidor comprovou ser eficiente na redução da esplenomegalia e no alívio sintomático na maioria dos doentes com mielofibrose primária avançada. Atualmente está reportado um caso de reversão completa de fibrose medular, em um doente cumprindo três anos de tratamento, sendo que com base em tratamentos mais prolongados poderá ser possível determinar se a administração prolongada de ruxolitinib, possibilitará melhores resultados na redução ou mesmo fim de fibrose medular. Por mais efeitos dramáticos na diminuição da sintomatologia e evidência positiva de prolongamento da sobrevida, não há uma clara evidência de um efeito modificador na história natural da doença, nem impacto relevante sobre o clone maligno, ou seja, a cura.[8,10]

DISCUSSÃO

A etiologia da mielofibrose primária ainda não é muito bem esclarecida, porém fatores ambientais podem ser relevantes, como a associação à exposição, à radiação e a agentes químicos, como o tolueno e o benzeno.[3]

Como quadro clínico, a doença muitas vezes progride de forma assintomática, quando ocorre a proliferação de todas as séries hematopoiéticas com fibrose medular progressiva. O principal sintoma é a esplenomegalia, associado ou não com a hepatomegalia; um quadro leucoeritroblástico no sangue periférico, presença de dacriócitos (hemácia em formato de lágrima), variados graus de fibrose medular e hematopoiese extramedular, podendo acometer vários órgãos.[10]

A mielofibrose pode ser primária, ou secundária à policitemia vera ou a trombocitopenia essencial. Na mielofibrose primária a proliferação de fibroblastos para a formação de colágeno e fibrose é proveniente da hiperproliferação de células mielóides e megacariocíticas na medula osséa. A doença é contemplada com duas fases: a pré-fibrótica, fase inicial, com medula óssea hipercelular que evolui até a totalidade de substituição do tecido hematopoético por fibras reticulínicas; e a fase fibrótica. O processo pré-fibrótico cursa com mieloproliferação crônica e hiperplasia megacariocítica atípica, sendo esta, essencial para o reconhecimento deste estágio.[3]

Na fase fibrótica, a biópsia da medula óssea evidencia fibrose reticulínica ou colagenosa franca, que é resultado de proliferação de fibroblastos não clonais e hiperatividade induzida pelos fatores de crescimento de forma anormal, liberados pelos megacaríócitos clonais. Pode haver hipercelularidade focal, mas frequentemente é normocelular ou hipocelular, com manchas de alternância de hematopoese ativa com regiões hipocelulares de tecido conjuntivo frouxo e/ou de gordura. Focos de células imaturas podem ser mais proeminentes, embora os mieloblastos representem menos de 10% das células de medula óssea. Os graves sintomas da mielofibrose primária que possuem impacto na qualidade de vida do enfermo, deve-se a contribuição da fibrose da medula óssea, que é a marca da mielofibrose primária comprometendo a hematopoese que leva à anemia grave, esplenomegalia acentuada, hematopoese extramedular, estes sendo os graves sintomas já relacionados.[3]

Nesta patologia os pacientes apresentam assim como os sintomas já relacionados, dor abdominal, dificuldade para deambular, compressão pélvica e restrição respiratória, provenientes da elevação da cúpula diafragmática esquerda. Os exames hematológicos apresentam valores que oscilam desde a normalidade até a pancitopenia

grave, sendo este marcador de importante feito para o prognostico da doença. A leucopenia e a trombocitopenia geralmente não são acompanhadas de manifestações clínicas, porém a anemia provoca dispneia, taquicardia e adinamia. Com a presença de fatores predisponentes, a maior parte dos pacientes podem desenvolver insuficiência cardiocirculatória concomitante.[10]

Não há especificidade nos sinais e sintomas, sendo que a grande maioria dos sintomas são constitucionais, como a fadiga, sudorese noturna, febre, perda de peso e prurido, ou então devidos à esplenomegalia, revelados por: dor abdominal e saciedade precoce. Pode existir concomitantemente a sintomatologia decorrente das citopenias, ou da hematopoiese extramedular, estas descritas como: dor difusa das extremidades, ascite, derrame pleural ou hipertensão pulmonar.[3]

Quanto ao diagnóstico da mielofibrose primária, esta exige um criterioso olhar clínico e laboratorial estabelecidos em 2016 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) os três maiores critérios e pelo menos um critério menor, são eles: Critérios maiores: 1. Proliferação e atipia megacariocítica, acompanhada por fibrose reticulínica e/ou fibrose colagênica graus 2 ou 3; 2. Ausência dos critérios da OMS para BCR-ABL1+ (Breakpoint cluster region - Abelson murine leukemia viral oncogene 1) Leucemia mielóide cronica, policitemia vera, trombocitopenia essencial, síndrome mielodisplásica ou outras neoplasias mielóides; 3. Presença da mutação JAK2, ou ausência desta mutação, presença de outro marcador clonal ou ausência de fibrose reativa. Critérios menores: Presença de pelo menos um dos seguintes critérios, confirmados em duas determinações consecutivas: a. Anemia não atribuída a uma condição de comorbidade; b. Leucocitose ≥ 11 X 109 /L; c. Esplenomegalia palpável; d. LDH elevado (acima do valor de referência do laboratório); e. Leucoeritroblastos.[3]

Diante do tratamento convencional para mielofibrose primária é revelado a sua limitação e a média da expectativa de vida desses pacientes é curta. A melhor terapêutica disponível consiste na terapia sintomática farmacológica e de suporte clínico, podendo o paciente se beneficiar com andrógenos, danazol ou talidomida, com ou sem prednisona como primeira linha para tratar a anemia. Para pacientes que não respondem as opções citadas, a lenalidomida também pode ser utilizada. A hidroxiureia para o controle da esplenomegalia, é a principal droga utilizada.[10]

Com o advento das primeiras descrições em 2005 da mutação JAK2 V617F, começou-se a busca e estudos específicos por um fármaco que tivesse como alvo a

tirosina quinase e que pudesse ser utilizado no tratamento de pacientes com mielofibrose primaria.[11] A via JAK-STAT, se destina a alterar o paradigma de terapia desta doença, com ênfase na potencialidade de mudar a sua história natural, os inibidores de JAK continuam sendo a grande aposta para o tratamento da mielofibrose primária, mesmo em pacientes com mutação negativa para JAK2 V617F.[10]

A sinalização excessiva da via JAK/STAT é o mecanismo básico decorrente as várias patologias nas quais esta via de sinalização está implicada. Os inibidores das JAK aprovados no mercado farmacêutico ruxolitinib (alvo do presente trabalho) e o tofacitinib apesar de não serem considerados terapia curativa e apenas constituírem uma abordagem terapêutica paliativa, demonstraram superioridade no que concede à melhoria dos sinais e sintomas associados às patologias para os quais estão aprovados face à melhor opção terapêutica até então disponível.[12]

A única terapia curativa até então descrito na literatura para a mielofibrose primária é o transplante de células-tronco alogênico sendo este o tratamento de escolha principalmente para os casos em pacientes mais jovens, e consiste na substituição da medula doente pela medula saudável de um doador compatível.[13]

Trata-se de um tema recente em que há lacunas quanto aos mecanismos de ação do fármaco que precisam ser melhor compreendidos para complementar a confiabilidade da terapêutica com novos estudos pertinentes, assim como novas abordagens e melhorias para a qualidade de vida do enfermo.[11]

Em estudo realizado o COMFORT-1 que avaliou 309 pacientes com mielofibrose de alto risco e intermediário, o inibidor das JAK 1 e 2, ruxolitinib têm mostrado uma vantagem de sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes, independentemente do seu status de mutação JAK2, quando em comparação com o placebo. Já em comparação com outro estudo, o COMFORT-2, avaliou o ruxolitinib frente a melhor terapia disponível em pacientes com mielofibrose de alto risco e intermediário 2, continuando com a vantagem frente a sobrevida e a qualidade de vida.[4]

Outros estudos confiáveis de ensaios clínicos em doentes com fator prognóstico de risco que se enquadram no sistema de pontuação de prognóstico internacional: (IPSS) que é baseado em 5 parâmetros preditores de sobrevivência global: idade > 65 anos, hemoglobina < 10 g/dL, leucocitose > 25 x 109 /L, blastos circulantes ≥ 1% e sintomas constitucionais, e que separa os doentes em 4 grupos de risco: baixo (0 fatores), intermédio-1 (1 fator), intermédio-2, (2 fatores) e alto (≥ 3 fatores), estando os

grupos associados a uma sobrevivência mediana de 135 meses, 95 meses, 48 meses e 27 meses, respectivamente, que prevê a avaliação dos riscos confiável em pacientes com mielofibrose primária, mostram em ensaios clínicos em doentes com risco que receberam o IPSS intermediário 2 ou alto uma vantagem de sobrevida com o ruxolitinib sobre o placebo (COMFORT-I) ou melhor terapia disponível (COMFORT-II).[10]

Os portadores da mielofibrose primária possuem sintomas muito debilitantes, deficiência física e péssima qualidade de vida. Os pacientes tratados com ruxolitinib alcançaram melhorias clinicamente significativas nos sintomas relacionados com mielofibrose, mas os pacientes que receberam placebo referiram piora dos sintomas. O ruxolitinib proporcionou melhoria de sintomas debilitantes, como a febre, dor e astenia relacionados com mielofibrose primária, além da melhora da sobrevida global. Foram provadas melhorias no quadro geral da sintomatologia como: dor abdominal, dor subcostal esquerda, prurido, sudorese noturna, saciedade precoce, dor óssea e muscular e fadiga, evidenciando assim a melhor qualidade de vida em pacientes tratados com ruxolitinib. A melhora significativa frente aos sintomas constitucionais é teoricamente relacionada com a rápida redução de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).[6]

A interrupção do tratamento é devido a eventos adversos no grupo tratado com o ruxolitinib, esta interrupção ao tratamento foi pequena em aproximadamente 8%. O evento adverso mais relatado de caráter não hematológico no ruxolitinib foi a diarreia. Ademais estudos relatam que os eventos mais comuns não hematológicos foram diarreia (28,0%), edema periférico (26,0%), náusea (24,0%), dor abdominal (24,0%) e fadiga (22,0%). Seu uso resultou também no aumento do índice de massa corporal e, em um aumento no colesterol total, o que é vantajoso, visto que há um estado catabólico típico da mielofibrose primária para combater.[10,15]

O ruxolitinib é o agente mais estudado atualmente no tratamento da mielofibrose primária. Isso deriva do fato de conhecer melhor as características deste medicamento promissor especialmente no que tange aos seus impactos no prognostico das formas mais agressivas da condição. Nesse sentido nos pacientes com mielofibrose primária alocados nas categorias intermediarias 2 e de alto risco, na qual a sobrevida média é inferior a quatro anos é importante conhecer-se seus impactos na capacidade de prolongar a sobrevida dos pacientes afetados. Em razão disto, mais pesquisas e estudos são imprescindíveis e urgentes nos próximos anos.[10]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

CONSIDERAÇÕES

De difícil manejo, a mielofibrose primária é uma doença crônica, na qual há aumento das séries mieloides por grande proliferação, levando à leucocitose, aumentando a massa eritrocitária ou eventos de trombocitose, sendo que várias podem evoluir para leucemia ou para fibrose medular. A mutação mais fidedigna nos doentes com mielofibrose primária é a JAK2 V617F, porém não é a única, corroborando para tamanha complexidade no âmbito genético desta condição patológica em questão.

Com ligeira predominância no sexo masculino, a mielofibrose primária possui média de diagnóstico aos 67 anos, caracterizando-se por ser uma patologia que ocorre em idosos, de sobrevida média de quatro anos, a começar a contar a partir do momento do diagnóstico

Assim sendo de prescrição medicamentosa bastante limitada a qual traduz desconforto e sofrimento ao paciente, que é relacionado aos sinais e sintomas da patologia e aos efeitos adversos oriundos dos medicamentos.

Compreende-se que o ruxolitinib é a única droga capaz até o momento em mudar a história natural da doença, compreendendo importante ferramenta no arsenal terapêutico como tratamento de caráter paliativo, e não curativo da mielofibrose primária, comportando como um inibidor da janus quinase (JAK 1 e 2), tendo a aprovação da Agência Europeia de Medicamentos, assim como obteve aprovação da Foods and Drugs Administration Americana e da ANVISA Agência Nacional Brasileira para o tratamento de esplenomegalia relacionada a doença ou sintomas em pacientes adultos com mielofibrose primária de risco intermediário ou alto.

Evidencia-se que o inibidor das JAK dificulta a ativação das células natural killer, controladas por citocinas, corroborando para o efeito imunossupressor do medicamento, aumentando a probabilidade para infecções, como linfoma associado ao vírus Epstein-Barr, tuberculose, leucoencefalopatia, sendo ainda possível a reativação do vírus da hepatite B. E devido a sua ação mielossupressora pode resultar em efeitos adversos hematológicos, como a trombocitopenia, anemia e neutropenia, com isso evidenciando a importância da análise clinica completa antes da tomada de decisão para o tratamento com este medicamento , assim como da importância do acompanhamento após o início da medicação.

Conclui-se que através de ensaios clínicos COMFORT e das demais pesquisas renomadas apresentadas no presente trabalho, que o ruxolitinib amenizou a maioria dos

sinais e sintomas da mielofibrose primária, reduziu em 35% o volume do baço (medida estimada por exames de imagem, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada), além de melhorar as medidas de qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos pacientes. Assim como demonstra segurança e tolerabilidade frente aos melhores medicamentos empregados na terapêutica convencional. Cabe salientar que apesar do avanço clínico proveniente da terapêutica com o ruxolitinib, o orçamento mensal desta medicação gira em média de 26 mil reais, fazendo com que tenha uma grande barreira social e judicial atrasando e dificultando o acesso para o início do tratamento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao departamento de Clínica Médica- Hematologia do Estado do Espirito Santo por ter me dado a oportunidade de conhecer o componente ruxolitinib no tratamento da mielofibrose primária. Assim como agradeço ao Dr. Marco Aurélio hematologista, pela fomentação no diagnóstico da mielofibrose primária, conduzindo assim o tema do meu trabalho de conclusão de curso.

REFERÊNCIAS

1. Figueiredo IFCC. Neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas: A propósito de um caso clínico [Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina] Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Universidade do Porto; 2015.
2. Chauffaille Maria de Lourdes L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. Rev. Bras. Hematol. 2010 Agosto [citado em 8 Dez. 2020];32(4):308-316.Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000400008&lng=en.
3. Pedrazzani FS. Impacto da análise molecular da mutação JAK2V617F no diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas crônicas de acordo com os critérios da OMS 2016. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre : Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.
4. Hundarova K. Avaliação da influência das contagens dos monócitos, basófilos e eosinófilos no prognóstico da mielofibrose primária. [Trabalho de Projeto do Mestrado Integrado em Medicina apresentado à Faculdade de Medicina] Serviço de Hematologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. 8-Jun-2017.Disponível em : http://hdl.handle.net/10316/82227.
5. Harrison C, Kiladjian J,Al-Ali HK. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. Massachusetts Medical Society. Mar 1, 2012. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/Nejmoa1110556.
6. Silva JPA. Caracterização genético-molecular das neoplasias mieloproliferativas

crônicas bcr-abl negativas [Tese de Doutorado] Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer;2014.
7. Ralph ACL. Análise dos marcadores de células tronco tumorais em linhagens tumorais resistentes ao estresse. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2019.
8. Sardinha MP. Mielofibrose secundária a trombocitemia essencial. [Caso clínico e revisão bibliográfica] Trabalho Final do Curso de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, 2016. Disponível em: http://hdl.handle.net/10451/29047
9. Castilho BEM. Essential thrombocythemia: etiopathogenesis and therapeutics. 8-Jun-2017. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Disponível em: http://hdl.handle.net/10316/82095
10. Campos PM. Investigação de vias de sinalização tirosinoquinase em neoplasias mieloproliferativas crônicas BCR-ABL1 negativas: interação JAK2/IRS2 e mutações em KIT. 2015. 107 p. [Tese doutorado] - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/312628
11. Silva RS. Uso do roxolitinib na terapia da mielofibrose primaria [trabalho de conclusão de curso]. Salvador: Universidade Federal da Bahia,Curso de Medicina;2016.
12. Tognon R, Nunes NS, Castro FA. Desregulação da apoptose em neoplasias mieloproliferativas crônicas. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Dec 08] ; 11(4): 540-544. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082013000400025&lng=en.
13. Morgado M, Santos D, Mendes S. Inibidores das Janus Associated Kinases na Terapêutica Farmacológica. RPF [Internet]. 18Abr.2017 [citado 8Dez.2020];9(1):21-4. Available from: http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/127
14. Fabrin AM, Mondardo S, Medeiros JFM, Lazzaris MC,Ferreira DC. Relatos de casos do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago Caso 4/19: Uma lição de esperança. Dezembro 2019[citado em 8 Dez.2020]. Disponível em: http://www.nexos.ufsc.br/index.php/medicina/article/view/3844
15. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA. et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol 10, 156 (2017). https://doi.org/10.1186/s13045-017-0527-7

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

POPULAÇÃO LGBT – ENTRAVES NO ACESSO À SAÚDE

LGBT COMMNUNITY - BARRIERS IN HEALTH ACCESS

Thamires C. dos Santos[1], Denise L. M. Monteiro[2]

Palavras-chave: Saúde; Transexual; Pessoas Transgênero
Keywords: Health; Transexual; Transgender Persons

RESUMO

Introdução: A política nacional instituída pelo Ministério da Saúde prevê saúde integral à população LGBT (lésbicas, gays, bissexuais, travestis e transexuais), mas essa ainda apresenta os piores indicadores de saúde, com uma série de comorbidades já bem estabelecidas. A dificuldade do acesso dessas pessoas à saúde se deve mais pela discriminação e despreparo dos profissionais do que por alguma demanda específica da parte delas. **Objetivos:** Conhecer as principais dificuldades encontradas pela população LGBT no acesso à saúde, assim como a incidência de IST e também tratamentos não indicados que são recorrentes nessa população. **Métodos:** Revisão bibliográfica a partir de pesquisa nas bases de dados: Medline (Pubmed), LILACS e SciELO, a partir de 2015. Foram incluídos 9 revisões integrativas, 2 estudos transversais, 6 pesquisas qualitativas e 2 estudos quantitativos. **Resultados:** Os principais entraves no acesso à saúde por parte dos LGBT são a discriminação, a patologização da transexualidade, o acolhimento inadequado e a falta de qualificação dos profissionais. Devido a essas dificuldades também se observa maior incidência de HIV, além do uso de tratamentos sem prescrição como o uso de silicone líquido industrial e hormonioterapia. **Conclusões:** Apesar da associação da população LGBT à infecções sexualmente transmissíveis, esse é só um dos muitos aspectos que a afetam. Suas demandas não incluem somente tratamentos relacionados a mudanças corporais e/ou cirurgias de readequação sexual, mas também serviços de atenção básica em geral, afinal essas pessoas também são acometidas por outras enfermidades como viroses, diabetes, hipertensão, entre outras, que demandam cuidados adequados.

ABSTRACT

Introduction: The national policy instituted by the Ministry of Health foresees integral

[1] Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO
[2] Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)

health to the LGBT population (lesbians, gays, bisexuals, transvestites and transsexuals), but it still presents the worst health indicators, with a series of well-established comorbidities. The difficulty of these people's access to health is due more to discrimination and unpreparedness of the professionals than to some specific demand on their part. **Aims:** Know the main difficulties of the LGBT population in accessing health care, as well as the incidence of STD and also non-indicated treatments that are recurrent in this population. **Methods:** Bibliographic review from databases research: PUBMED, LILACS and SCIELO, since 2015. There were 9 integrative reviews, 2 cross-sectional studies, 6 qualitative researchs and 2 quantitative researches included. **Results:** The main obstacles for LGBT people to have healthcare access are discrimination, the idea that transsexuality is a disease, inadequate reception and the lack of qualification of professionals. Due to these difficulties, there is also a higher incidence of HIV, in addition to the use of non-prescription treatments such as industrial liquid silicone and hormone therapy. **Conclusions:** Despite the association of the LGBT population with sexually transmitted infections, this is only one of the many aspects that affect it. Their demands do not include only treatments related to body changes and/or sexual readjustment surgeries, but basic attention services in general, after all these people are also affected by other diseases such as viruses, diabetes, hypertension, among others, which demand adequate care.

INTRODUÇÃO

A política nacional de saúde integral de lésbicas, gays, bissexuais, travestis e transexuais (LGBT), instituída pelo Ministério da Saúde em 2011, garante à população LGBT o direito à saúde humanizada, integrada e de qualidade no SUS, que deve contemplar todas as suas necessidades, garantindo o acesso às atenções básica, especializada e de urgência e emergência, sem qualquer tipo de discriminação, incluindo acolhimento, acompanhamento, procedimentos clínicos, cirúrgicos e pós-cirúrgicos.[1,2]

A identidade de gênero é a expressão do reconhecimento de cada pessoa sobre seu próprio gênero, é como o sujeito se identifica, se reconhece e/ou se apresenta, sendo assim, a expressão de gênero é a maneira pela qual o indivíduo manifesta sua identidade, seja por meio do nome, forma de interação com outras pessoas, vestimenta, corte de cabelo, voz e/ou características corporais. A afirmação do gênero diz respeito ao conjunto de medidas e tratamentos (hormonioterapia e cirurgias) que contribuem para adequar o corpo físico às características atribuídas culturalmente à identidade daquele

gênero. Já a orientação sexual independe da identidade de gênero, é a capacidade de sentir, ter ou desenvolver atração ou relação afetiva, emocional ou sexual por outras pessoas e sendo assim o sujeito pode ser homo, hetero, bi ou assexual.[1,2,3]

A disforia de gênero é uma condição caracterizada por identificação forte e persistente com o gênero oposto, onde existe o desejo de efetivar alterações corporais para aproximar o corpo ao do gênero com o qual se identifica, podendo se manifestar a partir de 2 ou 3 anos de idade. Entende-se por transgênero ou incongruência de gênero, a não conformidade entre o sexo biológico de nascimento e a identidade de gênero. Sendo assim, o indivíduo não se identifica com seus genitais biológicos, nem com suas atribuições socioculturais. Nesse grupo, pode-se identificar homem trans, mulher trans, não-binário, gênero fluido ou inúmeros outros conceitos não-binários.[1-3]

A população LGBT apresenta os piores indicadores de saúde, sendo considerada como população vulnerável. A maior prevalência de uma série de comorbidades, como a infecção pelo HIV, obesidade, tabagismo, uso de drogas ilícitas e transtornos de saúde mental já é bem estabelecida. Além disso, o preconceito e a violência geram importante prejuízo em sua saúde sendo o Brasil o país onde é registrado o maior número de casos de assassinatos de pessoas por homofobia e transfobia. Apesar de a saúde ser um direito universal, pesquisas mostram um processo de exclusão e desigualdade no atendimento dessa população. Sendo assim, se tornou necessário edificar novas políticas públicas a fim de assegurar tal direito.[4-6]

Estudos expuseram inúmeras dificuldades no acesso e permanência dessa população nos serviços oferecidos pelo SUS, evidenciando o desrespeito ao nome social e a trans/travestifobia como obstáculos à busca de serviços de saúde e causa de abandono de tratamentos em andamento, tendo como consequência, uma qualidade inferior dos cuidados providos pelo SUS à população LGBT. Foi demonstrado que, mesmo com implantação de políticas públicas, a dificuldade do acesso dessas pessoas à saúde se deve mais pelo preconceito sofrido nos serviços do que por demandas específicas dessa população.[5,7]

Fica evidente que essa população historicamente excluída não tem acessado devidamente os serviços públicos de saúde, sendo os transexuais e travestis, os grupos que mais sofrem preconceito. Sendo assim, a ampliação do acesso ao serviço público de saúde passa pelo respeito ao nome social e pelo enfrentamento à discriminação por orientação sexual e identidade de gênero, sendo estas autodeclaradas.[1,5-8]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

OBJETIVOS

Primário: Estudar as dificuldades de acesso à saúde da população LGBT.

Secundários: 1- Definir os principais motivos da exclusão do grupo LGBT nos serviços de saúde; 2- Avaliar a prevalência de infecções sexualmente transmissíveis (IST) nesta população; 3- Descrever tratamentos à base de hormônios sem orientação adequada ou procedimentos estéticos e cirúrgicos não indicados.

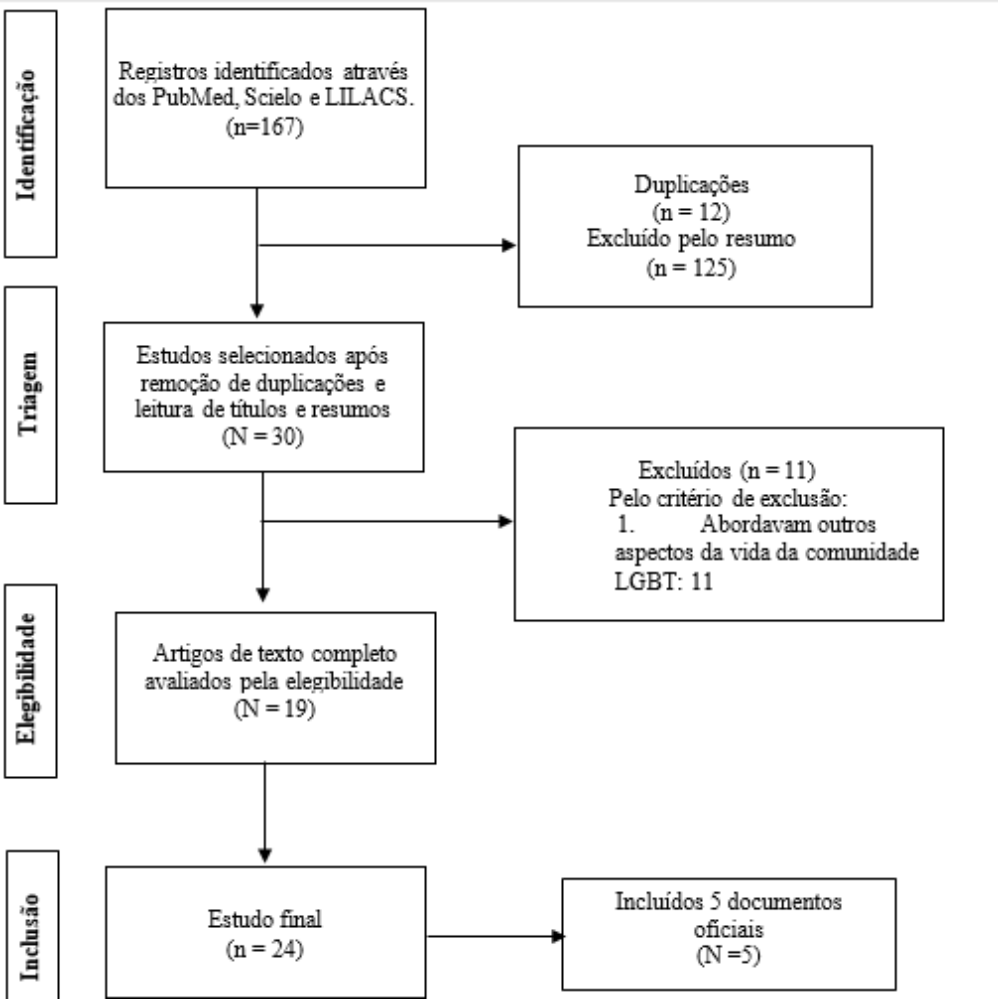
MÉTODOS

Para a construção desta revisão bibliográfica foi realizada pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados: Medline (Pubmed), LILACS e SciELO sendo usados os descritores “Saúde” e “Transexual”, com o operador booleano AND. A pesquisa foi finalizada em novembro de 2020 e incluiu artigos a partir de 2015, com textos completos. Foram incluídos artigos que abordassem as políticas nacionais sobre a saúde da população LGBT, a dificuldade encontrada no acesso à saúde e fatores que interferem na qualidade e integralidade do atendimento. Foram excluídos artigos que abordassem outros aspectos da vida dessa população.

No Pubmed foram encontrados 30 artigos, no SciELO, 39 artigos e no LILACS, 98 artigos, totalizando 167 artigos. Após a remoção de 12 duplicações e a leitura de títulos e resumos, restaram 30 artigos que foram lidos e analisados, excluindo mais 11 artigos de acordo com os critérios informados. Os 19 artigos incluíram 11 revisões integrativas, 2 estudos transversais, 6 pesquisas qualitativas e 2 estudos quantitativos. Além desses, foram utilizados 5 documentos oficiais do Ministério da Saúde e de sociedade de especialidades, totalizando 24 fontes bibliográficas (figura 1).

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

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9



RESULTADOS

Principais motivos da exclusão do grupo LGBT nos serviços de saúde

As revisões integrativas apontam sete principais desafios da população trans na garantia do acesso universal ao SUS: a discriminação nos serviços e equipamentos de saúde através do desrespeito ao nome social, violência, julgamento moral e humilhação; a patologização da transexualidade; o acolhimento inadequado; a exigência de cirurgia; a falta de qualificação dos profissionais; a ausência de política de atenção básica e inexistência de rede de saúde; e a escassez de recursos para o financiamento dos processos transexualizadores e de políticas de promoção da equidade e respeito às diversidades.

Pinto *et al.* (2017) constataram que a cada cinco pessoas, pelo menos uma referiu ter sido discriminada por ser travesti ou transexual nos serviços de saúde, no último ano. Ao longa da vida, essa proporção foi de 42%.[9]

Oliveira *et al.* (2020) perceberam que os pacientes se sentem mais seguros ao acessar o serviço especializado, pois isso garantiria melhor qualificação dos profissionais

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

em relação ao atendimento das demandas específicas da população transexual. Além disso, constataram a dificuldade de conseguir informações claras referentes à forma correta da utilização hormonal, à forma como o processo de seleção para a cirurgia ocorre efetivamente e detalhes específicos do procedimento.[10]

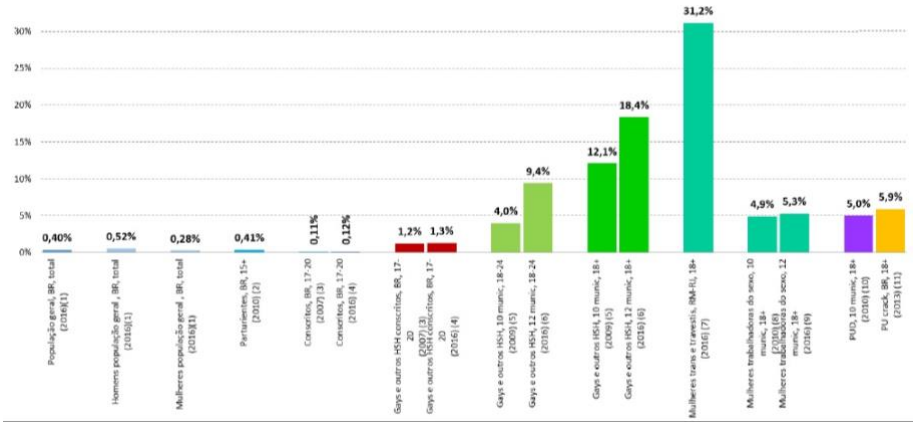
Lovison *et al.* (2019) sinalizam que os profissionais que atendem no sistema de saúde precisam de maior conhecimento acerca das políticas públicas e particularidades da população LGBT.[11]

Prevalência de infecções sexualmente transmissíveis (IST) nesta população

No Brasil, o Projeto Transcender mostra prevalência de HIV de 31,2% entre travestis e mulheres transexuais do Rio de Janeiro e baixada fluminense.[12] Já o Projeto Muriel relata prevalência de 26% de HIV entre pessoas trans da cidade de São Paulo.[13] Dados mundiais de pessoas trans demonstram que mulheres transexuais apresentaram probabilidade de infecção pelo HIV 49 vezes maior que a população geral.[14,15] Segundo os dados da pesquisa DIVAS, financiada pelo Ministério da Saúde, realizada por metodologia RDS em 12 cidades brasileiras, a prevalência bruta de HIV entre mulheres trans e travestis foi de 30% (figura 2).[15]

O uso do preservativo se mostrou irregular e inconstante entre os participantes da pesquisa. Em relação às travestis, esse dado pode estar atrelado à oferta de pagamento pela relação sexual desprotegida com seus clientes. O uso abusivo e a comercialização do sexo pelas drogas, ou das drogas pelo sexo, representa um alto risco na transmissão de DST/HIV/Aids. Além disso, o tratamento da sífilis foi referido pela totalidade das trans e 80% das travestis.[16]

Figura 2: Prevalência de HIV segundo população específica e abrangência



Fonte: DIAHV/SVS/MS, 2017. [15]

Tratamentos por conta própria à base de hormônios ou procedimentos estéticos e cirúrgicos não indicados

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A dificuldade de acesso ao sistema de saúde faz com que travestis e transexuais se automediquem e não adotem cuidados preventivos. Nesse sentido, se destaca a hormonioterapia para o processo de transformação, na maioria das vezes, sem prescrição e conhecimento, levando ao aparecimento de agravos à saúde.[11]

Em estudo transversal realizado em sete municípios de São Paulo, com amostra de 576 pessoas, das quais 283 delas de identificaram como travestis e 293 como mulheres transexuais, foi constatado que a prevalência do uso de silicone líquido industrial (SLI) foi de 49%. A média de idade das participantes foi 32 (± 9,7) anos, a média de idade para a primeira colocação de SLI foi de 22 (± 5,3) anos, sendo a idade mínima 12 e a máxima 45 anos e aproximadamente 43% informaram a ocorrência de problemas de saúde decorrente do uso e quando questionadas sobre o que fizeram diante dos problemas apresentados, menos da metade (46,2%) relatou ter procurado algum serviço de saúde.[9]

Do total de participantes, aproximadamente 95% já fizeram uso de algum procedimento ou recurso com o intuito de modificar o corpo, e 96% utilizavam ou já haviam utilizado hormônio ao longo da vida, sendo a hormonioterapia o recurso mais usado nas modificações corporais. Na amostra, travestis e mulheres transexuais com histórico de utilização de hormônio sem prescrição médica apresentaram maior prevalência de uso do SLI, assim como, as que referiram fazer programas em comparação às que não referiram tal atividade.[9]

Uma pesquisa qualitativa, com entrevistas semiestruturadas com dez homens residentes em Salvador, com idade compreendida entre 20 e 43 anos, apontou que metade deles faziam uso de testosterona e um havia começado a hormonioterapia, mas interrompeu a prática para retomá-la quando dispusesse de acompanhamento médico. Dos recursos mais utilizados e destacados na produção do gênero estão o binder/faixas, os cortes de cabelo, a utilização de vestuário específico e fármacos (principalmente, o minoxidil, um vasodilatador utilizado para facilitar a saída da barba), no entanto, estes recursos se tornam secundários ao serem comparados a hormonização e a mamoplastia masculinizadora.[17]

A hormonioterapia constitui uma das principais demandas, a primeira modificação corporal que os homens trans realizam e um ponto polêmico no processo transexualizador dada a ausência de regulamentação que garanta sua distribuição para usuárias/os do SUS, especialmente porque, no Brasil, a testosterona é um medicamento

controlado. A qualidade do hormônio, o ciclo de realização, o modo como ele é aplicado e o acompanhamento do ciclo produzem possíveis agravos à saúde dos homens trans e isso não evita que práticas de hormonização ocorram por conta própria.[17]

DISCUSSÃO

Os indivíduos transgêneros são pessoas que não se identificam com seus genitais biológicos, nem com suas atribuições socioculturais. Em alguns casos, esses indivíduos procuram assistência médica para intervenções como tratamentos estéticos, hormonais e cirúrgicos que visam afirmar o fenótipo do gênero com o qual se identificam e assim exercer sua identidade de gênero. Já a travesti nasceu com sistema genital masculino e se relaciona com o mundo no gênero feminino, no que diz respeito às aparências, tendo como característica marcante a mistura de características femininas e masculinas em um mesmo corpo, reivindicando a legitimidade de sua identidade para além dos parâmetros binários do masculino e feminino.[1-3,15] Como mencionado, algumas pessoas trans buscam mudar suas aparências físicas através da vestimenta ou de procedimentos estéticos e cirúrgicos. Esse tipo de modificação caracteriza o conceito de redesignação de gênero. Já a redesignação sexual diz respeito ao procedimento cirúrgico pelo qual as características sexuais que o indivíduo nasceu são modificadas para aquelas associadas ao gênero ao qual ele se identifica, podendo ou não fazer parte da transição de transgêneros.[3]

Em 1980, a transexualidade passou a integrar o contingente de patologias e transtornos descritos no Diagnostic ans Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). No DSM III, se utilizava o termo “transtorno de gênero do tipo transexual”, tendo assim, seu lugar garantido nos discursos médicos e psiquiátricos. Ao longo dos anos, a nomenclatura para o espectro de identidades de gênero vem sofrendo mudanças, onde se vê uma evolução no sentido de reduzir a estigmatização. Mais tarde, no DMS IV, o termo foi mudado para “transtorno de identidade de gênero em adultos e adolescentes”, passando a ser descrito como um “estado psicológico no qual a identidade de gênero está em desacordo com o sexo biológico”. Já no DSM V, passou-se a utilizar disforia de gênero, que é uma condição caracterizada por identificação forte e persistente com o gênero oposto. Podem ser diagnosticados como portadores de disforia de gênero os indivíduos que não apresentam conformidade com seu gênero e/ou sexo de nascimento e que referem angústia associada a essa condição, acompanhada de comprometimento de outros aspectos da vida. Embora essa caracterização seja mais descritiva, integrando

questões mais complexas em relação à transexualidade e deixando de entendê-la como transtorno, ainda possui forte caráter patológico. Isso leva alguns autores a citar a patologização sob nova nomenclatura, visto que disforia se define como um problema clínico e não como identidade por si própria, provocando opiniões divergentes na literatura. Na 10ª edição do Código Internacional de Doenças (CID), o termo utilizado era transexualismo, sendo este considerado patologizante. Na 11ª edição foi adotado o termo incongruência de gênero.[3,7,10,18]

No Brasil, em 1997 o Conselho Federal de Medicina (CFM), em complemento ao Código de Ética Médica, passou a autorizar de maneira experimental a cirurgia de transgenitalização. Essa resolução foi revogada em 2002 e em 2010 o Conselho passou a estabelecer como critério eletivo para cirurgia a pessoa ser transexual e portador de "desvio psicológico permanente de identidade sexual com rejeição do fenótipo e tendência à automutilação e/ou autoextermínio", além de submissão da mesma à avaliação de uma equipe multiprofissional por no mínimo dois anos.[18]

Segundo o Art. 196 da Constituição federal de 1988, a saúde é um direito inalienável de todo cidadão e dever do Estado, que deve garantir o acesso universal e igualitário às ações e serviços de promoção, proteção e recuperação da saúde. Com o objetivo de estabelecer critérios para o acompanhamento de pessoas transexuais e regulamentar a cirurgia de transgenitalização no Sistema Único de Saúde, em 2008, o Ministério da Saúde criou o processo transexualizador, o que apresentou um importante passo na promoção da saúde da população trans, reconhecendo as mudanças corporais como necessidade em saúde. No entanto, apenas as mulheres transexuais foram contempladas com o acesso aos serviços de terapia hormonal, acompanhamento clínico e cirurgias de transgenitalização. Em 2013, com o intuito de oferecer um cuidado integral à população trans, o processo foi redefinido, ampliado e passou a contemplar as demandas dos homens transexuais e travestis com cirurgias, além de estabelecer procedimentos, medicamentos, órteses, colocação de próteses, tratamento hormonal a serem oferecidos pelo SUS, completando o atendimento à mulher trans.[1,4,9,10,18,19]

O nome social é aquele que reflete a identidade de gênero do indivíduo e geralmente é utilizado por pessoas travestis e transexuais. Ele representa um marco importante para a promoção do acesso universal das pessoas trans no SUS, tanto nos serviços especializados que já acolhem transexuais e travestis, quanto em qualquer outro serviço da rede de saúde pública. A identificação pelo nome social é um direito

garantido pelo SUS desde 2009 de acordo com sua carta de direitos dos usuários. Além disso, em 2011, foi lançada a Política Nacional de Saúde Integral de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Transexuais, que normatizou o direito ao "uso do nome social de travestis e transexuais, de acordo com a Carta dos Direitos dos Usuários do SUS". A regulamentação da PNSI-LGBT, respeita os princípios constitucionais e define que a promoção da saúde integral à população LGBT é responsabilidade do SUS, sendo assim deve eliminar a discriminação e o preconceito institucional. Se negar a cadastrar o nome social ou insistir em chamar o indivíduo pelo nome civil implica em não respeitar a identidade autodeclarada, independente da aparência corporal, pois o nome social ultrapassa o âmbito físico. Ainda que uma esteja atrelada a outra, nome social e aparência corporal não podem ser confundidas ou exigirem-se necessariamente.[4,5,8,11] Em 2018, uma decisão do Conselho Nacional de Justiça autorizou pessoas trans à alteração do registro civil nos cartórios brasileiros, independente da realização de cirurgia de redesignação sexual, representando uma importante vitória para a cidadania da população trans.[1,3,4,8,18]

A identidade de gênero é estabelecida por volta dos 4 anos de idade e o diagnóstico de incongruência de gênero só pode ser definido mediante acompanhamento ao longo da infância. No início da puberdade, a relação complexa estabelecida entre o indivíduo e seu corpo não congruente com sua identidade de gênero se intensifica, podendo gerar sofrimento psíquico e condutas corporais relacionadas a tentativas de esconder os caracteres sexuais biológicos, provocando, muitas vezes, agravos à saúde. O acompanhamento adequado pode prevenir futuras cirurgias corretivas e surgimento de morbidades como anorexia nervosa, fobia social, depressão, comportamento suicida, uso abusivo de drogas e transtornos de conduta. Além disso, entre os adultos, é frequente o uso de automedicação com hormônios sexuais, uso de silicone industrial, faixas peitorais, binders e outros métodos para modificar o corpo de forma compatível com sua identidade de gênero, sem recomendação ou acompanhamento médico. Assim, é possível perceber que a vulnerabilidade psíquica e social do indivíduo transgênero é intensa, o que leva a altos índices de morbidade, entre eles, transtornos depressivos, abuso/dependência de álcool e outras substâncias, transtornos de personalidades, transtornos de ansiedade e estresse pós-traumático.[2]

A atenção especializada de cuidados específicos ao transgênero deve ser composta por equipe mínima formada por pediatra, em caso de pacientes com até 18

anos de idade, psiquiatra, endocrinologista, ginecologista, urologista e cirurgião plástico e essa equipe multiprofissional é responsável por elaborar um projeto terapêutico singular (PTS), ou seja, um conjunto de propostas e condutas terapêuticas que abrange as demandas e necessidades do indivíduo independentemente da idade. Sendo que a hormonioterapia só pode ser iniciada após os 16 anos e os procedimentos cirúrgicos para a afirmação de gênero após os 18 anos de idade, sendo necessário acompanhamento prévio mínimo de 1 ano e os procedimentos contemplados pelo SUS são: neovulvovaginoplastia, mamoplastia de aumento, mamoplastia bilateral, histerectomia, ooforectomia bilateral e faloplastias. Após a avaliação psiquiátrica, a hormonioterapia e/ou cirurgias serão contraindicadas nas seguintes condições: transtornos psicóticos graves, transtornos de personalidade graves, retardo mental e transtornos globais do desenvolvimento graves.[2]

A LGBTfobia, termo que caracteriza discriminações e as mais variadas formas de violência sofridas por essa população, se prolonga e reproduz no ciclo de eventos que vai dos maus tratos e espancamentos dentro das famílias, nas ruas ou no trabalho até nas instituições onde se busca apoio, como delegacias e serviços de saúde. Dentre a população LGBT, as travestis e transexuais são as que mais enfrentam obstáculos ao procurarem atendimento nos serviços públicos de saúde, tanto pelas demandas específicas como por conta da trans/travestifobia que sofrem nos equipamentos de saúde, atrelada à discriminação por outros marcadores sociais, como pobreza, raça/cor, aparência física.[8,10,18,20,21]

Grande parte da população trans ainda se encontra sob a égide da marginalização e da exclusão social, encontrando diversas dificuldades para exercer sua cidadania, não só com relação ao acesso à saúde, mas também à educação, moradia, empregos, assistência social, entre outros direitos constitucionais que deveriam ser garantidos a todos os cidadãos. Além disso, outro fator importante é o alto índice de violência e homicídios ao qual essa população é exposta, sendo o Brasil o país que mais mata transexuais e travestis no mundo: entre janeiro de 2008 e setembro de 2017 foram mais de 1071 homicídios, o que colabora para que a perspectiva de vida da comunidade seja muito inferior comparada à média nacional. Mesmo com a importante iniciativa do Ministério da Saúde (MS) em publicar portarias e instituir serviços de saúde específicos a população LGBT, essa comunidade continua sendo apontada como a que mais enfrenta dificuldades no acesso aos serviços de saúde, tanto na atenção básica quanto

na alta complexidade.[8,10,18,20,21]

Em pesquisa realizada com indivíduos trans, foram apontados sentimentos de tristeza e angústia diante da discriminação sofrida nos serviços de saúde, o que pode ser efeito de despreparo ou desrespeito dos trabalhadores com a população trans. Também foi destacado situações de violência por meio de chacota, humilhação, julgamento moral, desrespeito ao nome social, entre outras situações que só servem para aumentar a discriminação e estigmatização dessas pessoas, levando a abandono dos tratamentos em andamento e resistência na procura por cuidados de saúde quando necessários, mostrando que mesmo em casos graves, as travestis dificilmente se dirigem às instituições de saúde, o que pode produzir quadros de adoecimento irreversíveis e levar à morte, refletindo na piora de seus indicadores de saúde. Os dados mostram que devido às inúmeras vulnerabilidades, a população trans acessa pouco os serviços públicos de saúde. O estigma burocrático, cultural e institucional interfere em toda a relação do sujeito com a sociedade e assim, acaba interferindo em sua procura por atendimento nos serviços de saúde.[6,18,19,22]

Não obstante, com relação às dificuldades enfrentadas no contexto das consultas, foram relatadas experiências de constrangimento pela não utilização do nome social por parte dos profissionais e tratando-se especificamente de travestis e transexuais, o desrespeito do nome escolhido por estes configura-se como violência, gera sofrimento e afasta do atendimento à saúde, ferindo assim, os direitos do usuário e os preceitos do SUS baseados na universalidade do acesso, equidade, integralidade e humanização da assistência. O acolhimento inadequado foi evidenciado em várias situações como: o não reconhecimento do nome social no prontuário e nas comunicações, nas salas de espera e nos consultórios, a dispensação rotineira de preservativos masculinos às mulheres lésbicas, sem considerar suas práticas sexuais, a confusão entre a transexualidade e a homossexualidade, a exposição de adolescentes LGBT a situações vexatórias ou a quebra de privacidade diante dos pais ou responsáveis. Pessoas trans também afirmaram se sentir julgadas por trabalhadores de serviços da limpeza, segurança, e administração das instituições de saúde, devido a sua forma de falar, se vestir ou se expressar. Outros relataram que se sentiram rejeitados pelos demais usuários dos serviços na sala de espera.[4,8,20,23,24]

Sobre as demandas da população trans nos sistemas públicos e privados de saúde podem ser destacados dois tópicos que têm definido as ações de saúde pública

para esses grupos: transição de gênero e a prevenção das IST/aids. Até pouco tempo, as políticas de saúde voltadas para esse público priorizavam ações de prevenção e cuidado em HIV/aids, em função das altas taxas de prevalência de HIV atribuídas às práticas no trabalho sexual. No entanto, análises críticas apontam que tais ações não contemplavam suas buscas por mudanças corporais como hormônios, próteses e cirurgias, sendo que a demanda por tais procedimentos ou pela necessidade de lidar com problemas causados por eles, representa uma das especificidades em saúde desta população. Com a pressão do movimento social o SUS começou a considerar essas demandas.[1,23]

Transexuais e travestis não procuram os serviços de saúde apenas quando inseridas no processo de redesignação sexual ou em consequência da infecção do HIV/Aids. A segregação desta população para serviços de saúde com especialidade no processo transexualizador pode afastá-los dos cuidados ofertados pelos serviços básicos de saúde e as travestis e transexuais são uma população heterogênea em diversas características como faixa etária, orientação sexual, raça, religião, atividades laborais, nível socioeconômico. Deste modo, se inserem nas diversas áreas de cuidados como saúde da mulher, do homem, do trabalhador, do idoso, saúde mental, entre outras e, nesse sentido, questiona-se quantos travestis procuram os serviços de saúde durante o hiperdia; quantos têm o cartão vacinal em dia; quantos trans homens ainda não cirurgiados fazem o exame citológico, por exemplo. Essas são situações muitas vezes negligenciadas pela distância entre esse público e a atenção básica.[24] A atenção primária de saúde (APS) deve funcionar como porta de entrada e para isso envolve acolhimento, integralidade do cuidado, vínculo, compromisso e qualidade assistencial. Além disso, como a hormonioterapia é uma competência clínica que pode ser desenvolvida por médico de família e comunidade, as pessoas trans podem ser cuidadas na APS.[21]

As já mencionadas dificuldades no acesso à saúde por parte das pessoas trans, somado ao modelo médico hegemônico, que prioriza o seu saber científico em detrimento da necessidade de saúde dessa população, são exemplos de ações que levam os serviços de saúde, muitas vezes, a se apresentarem como locais de manutenção de preconceitos e desigualdades sociais e não como os locais de acolhimento e proteção que deveriam ser. A própria linguagem médica, muitas vezes incompreensível e técnica, mesmo que não intencional, apresenta uma barreira que

mantém o distanciamento social.[9,18,21]

As relações entre pessoas LGBT e profissionais de saúde foram apontadas como questão primordial na qualidade da assistência, pois delas dependem o acolhimento, que implica construção de vínculos, respeito, não discriminação e não julgamento. De maneira geral, os estudos com profissionais da saúde demonstram as maneiras que podem parecer discriminatórias e fóbicas por parte desses profissionais e tais atitudes podem dever-se à falta de conhecimento, treinamento e educação específica durante a graduação. Por conta disso, treinamento é essencial para que seja ofertado acolhimento a esse público e tais estratégias e programas educacionais devem ser elaborados para assegurar que essa população receba tratamento médico e psicológico sem estigmatização ou atitudes preconceituosas. Além disso, é primordial que os médicos se familiarizem com a gama de opções e recursos disponíveis para melhores cuidados desse público, uma vez que, foi constatado que em muitas situações a população LGBT não recebe a assistência necessária e os julgamentos e juízos de valor acabam se estendendo aos espaços de produção do cuidado.[7,17,20,22]

A comunidade LGBT mostrou várias preocupações no que diz respeito a se revelar ou não aos profissionais de saúde. A revelação da orientação sexual e/ou identidade de gênero pode causar constrangimentos nos profissionais pouco sensibilizados ou capacitados para atender essas populações. Pesquisas mostraram que após a verbalização da identidade LGBT, usuários perceberam que os profissionais se mostraram desconfortáveis, com rápida mudança de assunto, não sabendo como continuar a comunicação, ou então, incrédulos diante da revelação. Eles também destacaram que as crenças religiosas dos profissionais quando impostas, fragilizavam o vínculo.[20]

Outro obstáculo em relação ao atendimento integral da população trans tem sido o acesso aos procedimentos oferecidos pelo SUS para mudanças corporais, condicionado a um diagnóstico. Não é possível ignorar a influência que o DSM tem sobre o entendimento que se faz sobre a transexualidade, visto que, em vários países, é ele que embasa a criação e o desenvolvimento de políticas públicas direcionadas à população trans. Sendo assim, a patologização se revela como paradoxo na medida em que serve como estratégia política para garantia do acesso e ao mesmo tempo exclui diversas pessoas trans dos programas transexualizadores pelo processo diagnóstico. Logo, se por um lado, é por meio do diagnóstico que as pessoas trans conseguem

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

acessar os procedimentos necessários para a realização da sua transição, por outro lado, o diagnóstico faz várias pressuposições que comprometem essa mesma autonomia.[10,18]

Foi evidenciado que as bases para esse diagnóstico se apoiam em estereótipos sobre "ser homem/mulher de verdade" idealizados pelo binarismo dos gêneros. Assim, a equipe de profissionais envolvidos no acompanhamento e diagnóstico acaba direcionando as intervenções para averiguar se essas pessoas são ou não "transexuais de verdade", condição essencial para garantir o acesso à cirurgia, ou seja, quem melhor reproduz o gênero binário na estética do corpo e nas performances de gênero. Sendo assim, a patologização da transexualidade deixa os transexuais a mercê de provar à sociedade que se enquadram nos protocolos estabelecidos. Por esse motivo, as pessoas trans que não atendem aos estereótipos de gênero têm seu acesso negado aos serviços de saúde oferecidos pelos processos transexualizadores, assim como lhes é negada a livre expressão da personalidade. Pode-se acrescentar que a ideia de patologia expressa a necessidade de cirurgia para a adequação dos corpos. Assim, como as travestis não demandam essa 'correção' são ainda mais excluídas do acesso aos serviços de saúde, em especial dos procedimentos de modificação corpórea.[10,18,19,22] Além disso, a patologização da transexualidade é um dos fatores que pode proporcionar o adoecimento e sofrimento dessa população por contribuir com sua marginalização e exclusão social.[18]

Devido aos entraves na obtenção do diagnóstico, foi constatado que o uso de injeção de silicone líquido e hormonioterapia sem acompanhamento médico. A partir disso, é fundamental ressaltar que não se deve individualizar as consequências negativas da utilização de recursos para transformação corporal fora dos serviços de saúde, reduzindo-as a opções inconsequentes, uma vez que a transformação do corpo é parte indissociável da vivência de vida trans.[8,20] Entre as participantes transexuais e travestis da pesquisa, o implante de prótese mamária, a hormonioterapia e os cuidados integrais e multiprofissionais destacam-se em relação às cirurgias de redesignação sexual. Sendo assim, os protocolos de atendimento à saúde trans não devem entender a redesignação sexual como o único objetivo nos processos de transição no gênero. Por isso é necessário questionar as etapas do cuidado proposto pelo processo transexualizador do SUS, em que a colocação de próteses de silicone bilateral nas mamas só é prevista como procedimento complementar à cirurgia de transgenitalização.

Ou seja, travestis ou mulheres transexuais que desejem realizar modificações corporais, como a implantação de próteses de silicone, mas não queiram a cirurgia de transgenitalização não terão acesso a tal procedimento por meio do SUS. O participante homem transexual aponta as dificuldades em alcançar bons resultados nas cirurgias de neofaloplastia como um desmotivador em procurar por esse procedimento, fato apontado pela literatura como consequência da desigualdade na produção de tecnologias para intervenção nos corpos de homens trans.[8,9]

É importante saber que geralmente, os(as) usuários(as) chegam às unidades de saúde já tendo realizado algum procedimento de mudança corporal por conta própria, em condições inadequadas e na rede privada ou fora do país. Entre as travestis e mulheres transexuais é comum o uso abusivo de hormônios femininos e a aplicação de silicone industrial em várias partes do corpo realizadas por pessoas conhecidas como 'bombadeiras'. Os relatos de bombação que deram errado são frequentes na literatura e muitas tiveram seus corpos amputados ou mesmo faleceram. Os estudos também apontam o uso, considerado abusivo, de hormônios como causa de distúrbios hepáticos.[5,8,9] Entre os homens trans, são comuns relatos de aquisição de testosterona (anabolizantes esteroides) em academias e até mesmo o uso de hormônios masculinos de origem animal para uso veterinário. Além disso, alguns relatam danos ao tecido mamário e ao músculo peitoral pelo uso prolongado de faixas compressoras para esconder as mamas. Essas podem causar hematomas na pele, falta de ar, possibilidade de fratura da coluna e displasia da mama.[17,21] Além de tudo, na rotina do trabalho, é possível, ainda, que o profissional se depare com casos de automutilação decorrente do intenso sofrimento do sujeito por ter um corpo com o qual não possui nenhuma identificação, como tentativas de autoamputação do pênis ou dos testículos (no caso de mulheres transexuais) e até das mamas (no caso de homens trans).[1]

Pelo nível de importância que as modificações corporais ganham na vida das pessoas trans, elas se constituem como elemento iminente em seus processos de saúde ou adoecimento. Outro aspecto é como a discriminação e a violência, junto da escassez de profissionais de saúde com conhecimento sobre saúde LGBT, além de serem condicionantes do acesso, são também fatores de adoecimento. Isso torna essa população mais suscetível a adquirir doenças com maior prevalentes nesse público, tais como: problemas de cunho psicológicos, Aids, câncer de colo do útero, câncer de mama e câncer de próstata.[24] Muitas vezes essas pessoas só procuram atendimento em

situações graves, o que resulta em desfechos mais desfavoráveis de saúde quando comparados com a população geral, tais como altas taxas de infecção pelo HIV, experiência de violência, uso abusivo de substâncias psicoativas, entre outros.[9,10,11,20]

CONCLUSÃO

Tanto para travestis quanto para mulheres transexuais e homens trans, é de extrema importância o atendimento na atenção básica com acolhimento e informação adequados e, quando necessário, o encaminhamento à rede de atenção especializada para procedimentos, garantindo, assim, uma atenção integral no SUS. Quando se fala da saúde das travestis, das mulheres transexuais e dos homens trans é comum que venham à mente questões relacionadas às práticas sexuais, tais como as IST/Aids. No entanto, a sexualidade é apenas um dos aspectos da vida e da saúde desses indivíduos. Sendo assim, é fundamental lembrar que estas pessoas também são acometidas por outras enfermidades como viroses, diabetes, hipertensão, entre outras. Além disso, travestis e mulheres transexuais, mesmo quando já realizaram modificações corporais e/ou cirurgias de readequação sexual, têm indicação de realizar exames para prevenção de câncer de próstata, enquanto os homens trans podem necessitar de atendimento ginecológico, tanto de caráter preventivo, como para o tratamento de problemas cotidianos.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Atenção integral à saúde da população trans. Conteúdo para profissionais de saúde/trabalhadores do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/18/CARTILHA-Equidade-10x15cm.pdf

2. Entidades de Fiscalização do Exercício das Profissões Liberais/Conselho Federal de Medicina (Brasil). Resolução nº 2.265 de 20 de setembro de 2019. Dispõe sobre o cuidado específico da pessoa com incongruência de gênero ou transgênero e revoga a Resolução CFM nº 1.955/2010. Diário Oficial da União, publicado em 09/01/2020; (6 Seção 1):96. Disponível em https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-n-2.265-de-20-de-setembro-de-2019-237203294.

3. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Posicionamento conjunto. Medicina diagnóstica inclusiva: cuidando de pacientes transgêneros. 2019. Disponível em https://www.endocrino.org.br/media/pdfs_documentos/posicionamento_trangenero_sbem_sbpcml_cbr.pdf.

4. Popadiuk GS, Oliveira DC, Signorelli MC. A Política Nacional de Saúde Integral de Lésbicas, Gays, Bissexuais e Transgêneros (LGBT) e o acesso ao Processo Transexualizador no Sistema Único de Saúde (SUS): avanços e desafios. Cien Saude Colet. 2017; 22(5):1509-20. doi: 10.1590/1413-81232017225.32782016.
5. Sampaio JV, Germano IMP. "Tudo é sempre de muito!": produção de saúde entre travestis e transexuais. Rev Estud Fem [Online]. 2017; 25(2):453-72. doi.org/10.1590/1806-9584. . Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-026X2017000200453 &lng =en&nrm=iso&tlng=pt
6. Lima AM, do Nascimento RT, Cazelli CM, de Carvalho TGF. Atributos da atenção primária à saúde e ferramentas de medicina de família no atendimento às diversidades sexual e de gênero: Relato de caso. Rev Bras Med Fam Comunidade [Online]. 2019; 14(41):1785. doi.org/10.5712/rbmfc14(41)1785.Disponível em: https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/ view/1785
7. Spizzirri G, Ankier C, Abdo CHN. Considerações sobre o atendimento aos indivíduos transgêneros. Diagn. Tratamento [Online]. 2017; 22(4) :176-79. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/ biblioref/2017/11/875488/rdt_v22n4_176-179.pdf.
8. Rocon PC, Rodrigues A, Zamboni J, Pedrini MD. Dificuldades vividas por pessoas trans no acesso ao Sistema Único de Saúde. Cienc Saude Colet. 2016; 21(8):2517-26. doi.org/10.1590/1413-81232015218.14362015.
9. Pinto TP, Teixeira FB, Barros CRS, Martins RB, Saggese GSR, Barros DD, et al. Silicone líquido industrial para transformar o corpo: prevalência e fatores associados ao seu uso entre travestis e mulheres transexuais em São Paulo, Brasil. Cad. Saude Publica. 2017; 33(7): e00113316. doi.org/10.1590/0102-311x00113316.
10. Oliveira I, Romanini M. (Re)escrevendo roteiros (in)visíveis: a trajetória de mulheres transgênero nas políticas públicas de saúde. Saude soc [Online]. 2020; 29 (1): e170961. doi.org/10.1590/s0104-12902020170961. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid= S0104-12902020000100300&lng=pt&nrm=isso.
11. Lovison R, Ascari TM, Zocche DAA, Durand MK, Ascari RA. Travestis e transexuais: despindo as percepções acerca do acesso e assistência em saúde. Enferm Foco [Online]. 2019; 10 (5):167-172. Disponível em: http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/2370/685
12. Grinsztejn BGJ, Jalil EM, Monteiro L, Velasque L, Moreira RI, Garcia ACF, et al. Unveiling of HIV dynamics among transgender women: a respondent-driven sampling in Rio de Janeiro, Brazil. The Lancet HIV. 2017; 4(4): 169-176. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30015-2
13. Veras MASM, Calazans GJ, Ribeiro MCA, Oliveira CAF, Giovanetti MR, Facchini R, et al. High HIV prevalence among men who have sex with men in a time-location sampling survey, São Paulo, Brazil. AIDS Behav. 2015;19(9):1589-98. doi: 10.1007/s10461-014-0944-3.
14. RedTraSex. Estudio sobre estigma y discriminación en los servicios de salud a las mujeres trabajadoras sexuales en América Latina y el Caribe. 2013. Disponível em:

https://www.redtrasex.org/IMG/pdf/peru_-_estudio_de_estigma_y_discriminacion.pdf
15. Ministério da Saúde. Agenda estratégica para ampliação do acesso e cuidado integral das populações-chave em HIV, hepatites virais e outras infecções sexualmente transmissíveis. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/ pdf/2018/abril/04/Minuta-Agenda-Estrategica-Populacao-Chave.pdf
16. Ferreira JrS, Francisco PMSB, Nogueira PA. Perfil de travestis e transgêneros: tuberculose e HIV/Aids na cidade de São Paulo. Ver Panam Salud Pública [Online]. 2016; 40(6):410-17. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/rpsp/2016.v40n6/410-417/
17. Sousa D, Iriart J. "Viver dignamente": necessidades e demandas de saúde de homens trans em Salvador, Bahia, Brasil. Cad Saúde Pública. 2018; 34(10):e00036318. doi.org/10.1590/0102-311x00036318.
18. Rocon PC, Wandekoken KD, Barros ME, Duarte MJO, Sodré F. Acesso à saúde pela população trans no Brasil: nas entrelinhas da revisão integrativa. Trab educ saúde. 2020; 18(1): e0023469. doi.org/10.1590/1981-7746-sol00234
19. Rocon PC, Sodré F, Zamboni J, Rodrigues A, Roseiro MCFB. O que esperam pessoas trans do Sistema Único de Saúde? Interface comun. saúde educ. 2018; 22(64):43-53. doi.org/10.1590/1807-57622016.0712.
20. Ferreira BO, Bonan C. Abrindo os armários do acesso e da qualidade: uma revisão integrativa sobre assistência à saúde das populações LGBTT. Cien Saude Colet. 2020; 25(5):1765-78. doi.org/10.1590/1413-81232020255.34492019.
21. Pereira LBC, Chazan ACS. O Acesso das Pessoas Transexuais e Travestis à Atenção Primária à Saúde: uma revisão integrativa. Rev. Bra. Med. Fam. Comunidade. 2019;14(41):1795. doi.org/10.5712/rbmfc14(41)1795.
22. Prado EA, De Sousa MF. Políticas Públicas e a saúde da população LGBT: uma revisão integrativa. Tempus (Brasília) [Online] 2017; 11 (1): 69-80. doi.org/10.18569/tempus.v11i1.1895. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880456/lgbt-5.pdf.
23. Monteiro S, Brigeiro M. Experiências de acesso de mulheres trans/travestis aos serviços de saúde: avanços, limites e tensões. Cad. Saúde Pública. [Online]. 2019; 35(4): e00111318. doi.org/10.1590/0102-311x00111318. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo. php? pid=S0102-311X2019000400504&script=sci_arttext
24. Silva LKM, Silva ALMA, Coelho AA, Martiniano CS. Uso do nome social no Sistema Único de Saúde: elementos para o debate sobre a assistência prestada a travestis e transexuais. Physis (Rio J.) 2017; 27 (3): 835-46. doi.org/10.1590/s0103-73312017000300023.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

CARDIOPATIA CÔNGENITA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

CONGENITAL CARDIOPATHY IN PATIENTS WITH DOWN SYNDROME

Julia B. A. da Silva[1]; Andréia S. S. Moreira[2];

Descritores: Síndrome de Down; Cardiopatias Congênitas; Coração
Keywords: Down syndrome; Congenital Heart Diseases; Heart.

RESUMO

Introdução: a síndrome de Down proveniente da trissomia 21 gera o potencial de uma série de cardiopatias congênitas que apresentam um não padrão no que diz respeito a incidência, prevalência e diagnóstico. Entretanto, os protocolos utilizados vêm sendo cada vez mais aperfeiçoados, onde consequentemente os resultados se tornam mais abrangentes e eficazes. **Objetivo**: Descrever a abordagem diagnóstica e terapêutica da cardiopatia congênita em pacientes com síndrome de Down. **Métodos:** foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando como mecanismo de busca o Google Acadêmico, em que foi possível analisar artigos nacionais e estrangeiros relacionados ao tema desenvolvido. **Resultados:** São necessários estudos mais detalhados para que haja uma abordagem diagnóstica e conduta médica da cardiopatia congênita em pacientes com síndrome de Down mais eficiente. **Conclusão:** É possível compreender inicialmente que quanto mais cedo for feito o diagnóstico da respectiva cardiopatia congênita será possível estabelecer procedimentos que acarretarão um resultado mais eficiente.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome from trisomy 21 generates the potential for a series of congenital heart diseases that have a non-standard with regard to incidence, prevalence and diagnosis. However, the protocols used have been increasingly improved, where the results consequently become more comprehensive and effective. **Objective**: To understand the diagnostic and therapeutic approach to congenital heart disease in patients with Down syndrome. **Methods**: a bibliographic search was carried out through Google Scholar, in which it was possible to analyze national and foreign articles related to the developed theme. **Results:** More detailed studies are needed to have a more

[1] Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. binojulia1998@gmail.com

[2] Professora Adjunta do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos

efficient diagnostic approach and medical management of congenital heart disease in patients with Down syndrome. **Conclusion**: It is possible to understand initially that the sooner the diagnosis of the respective congenital heart disease is made, it will be possible to establish procedures that will result in a more efficient result.

INTRODUÇÃO

A cardiopatia congênita é decorrente de uma alteração no processo de formação das quatro câmaras cardíacas que levam a modificações estruturais e funcionais. [1,2] Isso ocorre logo no início da embriogênese e afeta aproximadamente 1% da população mundial.[2] As malformações cardíacas estão presentes em 40 a 60% dos pacientes com síndrome de Down (SD).[3,4] As doenças cardíacas no paciente com essa síndrome é a causa mais comum de óbito, e devido a isso todo paciente com Síndrome de Down deve ser avaliado quanto a função cardíaca após o nascimento.[5]

A síndrome de Down é resultante de uma alteração genética, devido a uma trissomia total ou parcial no cromossomo 21.[6,7] É uma anomalia cromossômica mais comum em recém-nascidos e afeta 1-2 em 1.000 nascidos vivos.[6,8] Devido a essa alteração genética, pacientes com síndrome de Down apresentam diversos fenótipos como malformações congênitas e comprometimento cognitivo.[3,7] O diagnóstico é realizado na presença de sinais e sintomas típicos e confirmado através da cariotipagem cromossômica.[5]

Através da realização de um pré-natal adequado, é possível a detecção precoce dessa síndrome. Houve um aumento na prevalência de SD nos últimos 30 anos e tem relação direta com a idade materna avançada durante as gestações.[8] A associação de deficiência de folato na síndrome de Down está bem estabelecida, o folato tem papel fundamental na síntese de DNA, RNA, metilação e processos de desenvolvimento, inclusive do sistema cardiovascular. A hipermetilação do DNA pode levar a alterações na expressão gênica. A diminuição de folato pode levar a anemia, perda de peso, distúrbios comportamentais, crescimento atrofiado e problemas digestivos.[9]

Alterações em um ou mais dos aproximadamente 230 genes presentes no cromossomo 21 podem estar mais relacionadas a doenças cardiovasculares congênitas, devido a maior frequência dessa patologia em pacientes com síndrome de Down.[1,7,8] As alterações cardíacas mais comuns nesses pacientes são defeitos do septo atrioventricular, defeitos do septo ventricular e defeitos do septo atrial.[4] A persistência do

canal arterial é relatada em 7%, enquanto a Tetralogia de Fallot em 4% e as demais 1%.[10]

A partir da utilização do ecocardiograma, por volta da década de 80, a assistência a essas crianças melhorou no âmbito da cardiologia e da cirurgia cardíaca pediátrica. A realização da cirurgia cardíaca em idade jovem acarretou o aumento da expectativa de vida.[2,6] Porém, em países como França, Itália e Dinamarca as taxas de pacientes com SD tem decaído devido aos programas de pré-natal mais extensos que permitem a realização de aborto nos fetos afetados.[11]

Aproximadamente 30% dos pacientes com síndrome de Down possuem obesidade. Além disso, são crianças mais propensas às infecções graves, como pneumonia e sepse, hipotireoidismo, maior risco de autoimunidade e de desenvolver neoplasias hematológicas.[3,6,12] Além disso, a obesidade é considerada um importante fator de risco cardiovascular.[12]

OBJETIVOS

Primário: Apresentar a epidemiologia da respectiva cardiopatia congênita nos pacientes com síndrome de Down, suas características e prognóstico.

Secundário: Conhecer a abordagem diagnóstica e terapêutica da cardiopatia congênita em pacientes com síndrome de Down.

MÉTODOS

O estudo em questão foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica sobre o tema cardiopatia congênita em pacientes com síndrome de Down, focando na conduta diagnóstica e terapêutica. A busca por artigos científicos aconteceu através do mecanismo de busca Google Acadêmico, onde foram os seguintes descritores: “Down Syndrome” e “Heart Diseases” utilizando-se do operador booleano “and”.

Foram utilizados os seguintes filtros: artigos com menos de cinco anos desde a data da publicação, nas línguas Português, Inglês e Espanhol e textos completos gratuitos. Dessa pesquisa foram encontrados 130 (cento e trinta) artigos e foram selecionados 20 artigos que responderam ao tema proposto.

DISCUSSÃO

A incidência da síndrome de Down é de 1 em 600 até 1.000 nascidos. Entretanto, essa incidência pode apresentar variação conforme a idade materna, especificamente mães com idade superior a 45 anos podem apresentar mais chances de apresentar a

cardiopatia congênita, 1 caso em cada 30 nascimentos.[13]

Vários são os números de incidência a respeito das cardiopatias congênitas (CC), entretanto considerar-se-á que as CC acometem entre 8 a 10 mil nascidos vivos, podendo haver diferenças nos países subdesenvolvidos e desenvolvidos.[14,15]

Houve um aumento na prevalência de SD nos últimos 30 anos e tem relação direta com a idade materna avançada durante as gestações. Quarenta e cinco por cento das crianças com SD apresentam cardiopatia congênita. As CC mais frequentes são o defeito completo ou incompleto do septo atrioventricular (DSAV), defeitos do septo atrial ou ventricular e a tetralogia de Fallot (ToF).[6]

Na literatura, não há um consenso quanto a cardiopatia de maior prevalência na síndrome de Down. Alguns apontam a DSAV e outros mencionam a CIV. Além disso, é raro encontrar a DSAV de maneira isolada. [13]

Diferenças geográficas, étnicas, socioeconômicas e ambientais incidem diretamente na prevalência da cardiopatia congênita. Os continentes que apresentam maior prevalência da cardiopatia congênita são a Ásia e a Europa. A taxa de incidência mundial é de 9/1000 nascidos vivos, aumentando com o passar dos anos. Nos países em desenvolvimento, por exemplo o Brasil, as taxas de mortalidade por cardiopatia congênita são elevadas, esse número gira em torno de 20 a 30 óbitos a cada 100 mil nascidos vivos, o que difere dos países desenvolvidos. No México, as taxas de mortalidade por cardiopatia congênita foram de 121,7 por 100 nascidos vivos. Na Espanha, a taxa de incidência em menores de 1 ano foi de 13,6%, entre os anos de 2003 a 2012.[16]

No Brasil, existe um desencontro de informações. Segundo a estimativa nacional, existem 29 mil casos de cardiopatia por ano, entretanto, as notificações oriundas do SUS, indicam aproximadamente 1.680 casos/ano. Desses 29 mil casos, 80% necessitaram de cirurgia cardíaca. Apesar dessa malformação ser a terceira causa de mortalidade infantil no período neonatal, ainda é uma doença subdiagnosticada. Porém, é um fato que as taxas de mortalidade têm apresentado uma redução, por causa da melhoria no diagnóstico precoce e tratamento.[16]

Apesar da alta prevalência, no Brasil existe, ainda, uma escassez de informações relacionadas às cardiopatias congênitas de pacientes com síndrome de Down pelo fato dos pacientes realizarem as consultas tardiamente, impossibilitando a correção cirúrgica o que contribui diretamente para o aumento da morbidade e

mortalidade.[13]

A região Nordeste ocupa o segundo lugar em comparativo com todas as regiões em relação ao número de óbitos por CC, estando em primeiro lugar à região Sudeste. Prevalece na região Nordeste uma grande população de baixa renda que apresenta déficit nutricional, fatores que incidem diretamente na elevação dos índices de morbimortalidade neonatal. No Sul do Brasil, 53,4% dos pacientes com cardiopatia eram do sexo masculino e 58,7% se encontravam no primeiro ano de vida. No Nordeste brasileiro, a taxa de incidência é de 0,41%, onde aproximadamente 53% são do sexo masculino. Em um estado do sudeste brasileiro, nos períodos entre 2006 a 2010, a incidência da doença em menores de 1 ano foi de 4,3%, destes 42,3% do sexo feminino.[15]

As cardiopatias congênitas apresentam etiologia multifatorial, onde devem ser incluídos fatores ambientais, genéticos, medicamentosos, drogas, diabetes gestacional, lúpus e infecções como rubéola e a sífilis.[15]

A etiologia da doença cardíaca congênita sofre influência direta de exposições epigenéticas e ambientais, devido a essas caracterizações é possível afirmar que as doenças cardíacas congênitas são hereditárias pelo fato de existir uma ligação com o polimorfismo de nucleotídeo único no genoma, número de cópias e o exoma total.[2]

A etiologia é desconhecida na maioria dos casos. Entretanto, 10% dos casos estão associados a anormalidades cromossômicas visíveis através de técnicas convencionais. 2-3% estão relacionadas a fatores ambientais que podem ser representadas por doenças maternas ou causadas por teratógenos, diabetes, lúpus eritematosos ou fenilcetonúria, agentes físicos como radiação e hipóxia, produtos químicos como lítio ou solventes, corantes e sprays para cabelo, drogas representadas por ácido retinóico, talidomida, hidantoínas, trimetadiona, hormônios sexuais, anfetaminas ou álcool, agentes infecciosos como a rubéola e provavelmente outros vírus. Sendo que 85% tem origem genética, mendeliana ou multifatorial.[17]

Os defeitos cardíacos congênitos, isto é, uma malformação, são os maiores causadores de morbimortalidade e mortalidade infantil. Esses defeitos causam anomalias na estrutura e funcionalidade do coração ou dos grandes vasos, durante a fase da embriogênese inicial. No período neonatal, apresenta insuficiência cardíaca ou crises de hipóxia.[5,14,16]

A cardiopatia congênita é a causa mais comum de morte entre pacientes com

síndrome de Down.[3]

As cardiopatias congênitas estão entre as principais causas de morbimortalidade neonatal[14,15]. A doença cardíaca congênita (CHD) é a principal causa de mortalidade infantil, ocorrendo 30% no período neonatal, sendo 7-8 por 1000 nascidos vivos, e na faixa entre 4-12 por 1000 nascidos vivos, considerando variações que surgem em função do tempo de estudo, população estudada, métodos e diagnósticos.[17]

As crianças com síndrome de Down receberam o primeiro protocolo da Associação Americana de Pediatria (AAP) no ano de 1994 com o intuito de poder desenvolver a avaliação através de um cardiologista pediátrico, mesmo na ausência de sopro cardíaco, entre o nascimento e o final do primeiro mês de vida.[6]

As anomalias cardíacas congênitas são caracterizadas como uma anormalidade na estrutura e funcionamento cardiorrespiratório. Esses defeitos são classificados como cianóticos e acianóticos, exibindo ou não a presença de coloração azulada da pele e das mucosas em virtude da oxigenação insuficiente do sangue ou baseado em características hemodinâmicas, onde ocorre o fluxo sanguíneo pulmonar aumentado ou diminuído, devido à obstrução do fluxo sanguíneo do coração juntamente com fluxo sanguíneo misto. Mal formações congênitas são originárias de duas vertentes. A primeira vertente abrange a maioria dos casos da alteração do desenvolvimento embrionário de uma estrutura normal o que resulta em um desenvolvimento insuficiente e incompleto, considerando seu estágio inicial. E a segunda vertente diz respeito à possibilidade de não desenvolvimento pleno, o que também acarreta um desenvolvimento insuficiente e incompleto.[14]

O diagnóstico pode ser realizado de forma precoce durante o pré-natal a partir de testes de triagem, com a realização da ultrassonografia no primeiro e no segundo trimestre gestacional e do ecocardiograma. E também no período neonatal, com a realização de um exame físico cardiovascular para detectar a presença de sopro cardíaco aliado ao teste do coraçãozinho. A partir da existência de anormalidades, realiza-se o ecocardiograma para uma observação mais detalhada das respectivas estruturas.[16]

Ao realizar o diagnóstico é preciso considerar a avaliação da hipertensão arterial pulmonar (HAP), pois os pacientes com SD podem apresentar anomalias encontradas na microvasculatura pulmonar.[13,18] Na ocorrência de um defeito cardíaco com shunt da esquerda para direita, levaria à um maior aporte de fluxo intrapulmonar, piorando o

quadro da hipertensão e causando a síndrome de Eisenmenger, que é incompatível com a vida.[13] Isso pode ocorrer nos pacientes com SD e DSAH completo a partir dos 6 até 12 meses de vida, idade ideal para correção cirúrgica.[6]

Em um estudo realizado em Portugal, mais da metade dos pacientes foram referenciados por sinais clínicos como sopro, insuficiência cardíaca e cianose. Porém, nos últimos anos tem aumentado a taxa de referenciação por diagnóstico pré-natal.[6]

Pacientes com síndrome de Down portadores de alguma cardiopatia que sofrem correções cirúrgicas no devido tempo, apresentam uma melhor sobrevida quando comparados aqueles que não sofrem a cirurgia no devido tempo.[13]

Alguns medicamentos podem ser utilizados na abordagem desses pacientes como propranolol, IECA e lisinopril afim de diminuir a ativação do sistema neuro-humoral. Usa-se frequentemente a associação de digoxina e um diurético. A utilização de anticoagulante e antiagregante ocorre em situações especiais como o cateterismo e a cirurgia. A indometacina e ibuprofeno podem ser utilizadas como tratamento da persistência do canal arterial, porém é necessários estudos adicionais. Além disso, outros fármacos podem ser empregados dependendo das condições clinicas do paciente, não esquecendo de avaliar a ocorrência de interações medicamentosas e seus riscos para o neonato .[19]

Foi notado que a realização do cateterismo diagnóstico pré-cirúrgico vem diminuindo devido a melhorias na realização da ecocardiografia e também ao diagnóstico precoce.[6] Esse exame em alguns casos é necessário para confirmar a presença de hipertensão arterial pulmonar, mas também pode ser diagnosticada clinicamente e por ecocardiografia.[18]

Alguns pacientes são tratados com cateterismo terapêutico, não precisando de procedimento cirúrgico e dentre eles, são a persistência do canal arterial (PCA), comunicação interatrial do tipo ostium secundum e comunicação interventricular. Os pacientes mostram bons resultados podendo ser em vista à menor complexidade da sua patologia e também à menor morbidade relacionada e este procedimento.[6]

Em alguns casos os pacientes necessitam realizar uma cirurgia paliativa antes da correção cirúrgica. Isso ocorre quando a paciente possui alguma comorbidade importante como hipertensão arterial pulmonar ou quando possui baixo peso para a realização da cirurgia definitiva.[6] Além disso, deve-se levar em conta as condições clínicas apresentadas pelo paciente para a decisão da conduta terapêutica, como

também o número e a complexidade das alterações cardíacas. A cirurgia paliativa é empregada mais comumente nos primeiros anos de vida.[20]

A cirurgia cardíaca corretiva apresenta um número de mortes significativamente menor para os doentes com síndrome de Down quando comparada com doentes sem a síndrome de Down. Pacientes diagnosticados antes dos 12 meses de vida, geralmente realizam a cirurgia corretiva mais precocemente que os demais. Além disso, não há relação entre a data da cirurgia e mortalidade. Os pacientes que realizaram tal procedimento tem por diagnósticos principais o defeito do septo atrioventricular completo e a comunicação interventricular [6]

As complicações pós-cirúrgicas são mais comuns em pacientes com SD do que em pacientes que não possuem a síndrome. Dentre elas, encontramos: alterações cardíacas (alterações de ritmo e baixo débito), maior tempo de ventilação e pneumotórax. Porém, menos frequente que as demais, as alterações cardíacas possuem maior relação com a mortalidade.[6]

Os pacientes que realizaram a cirurgia corretiva apresentaram em sua grande maioria cardiopatias congênitas acianóticas representadas por persistência do canal arterial, comunicação interventricular e comunicação interatrial, sendo as cianóticas representadas pela tetralogia de Fallot e a atresia pulmonar com comunicação interventricular. Relacionados aos procedimentos mais realizados estão à ligadura do canal arterial, ventriculosseptoplastia e atriosseptoplastia.[15]

CONCLUSÃO

A prevalência de cardiopatia congênita em pacientes com síndrome de Down é de 40 a 60%, e é a principal causa de óbitos nesses pacientes e o conhecimento da frequência e da distribuição dessa doença é fundamental para a prevenção e melhora da qualidade de vida desses pacientes.

A partir das colocações provenientes dos diversos autores pesquisados é possível perceber que os pacientes portadores de síndrome de Down apresentam complexas características que criam toda uma individualização no contexto da medicina, em que tanto a prevalência quanto a sobrevida apresentam um aumento significativo ao longo dos anos.

Foi possível perceber que existe uma constante variabilidade geográfica e étnica relativas ao diagnóstico, incidência e prevalência. Logo, a partir dos artigos analisados é possível perceber que existe uma maior prevalência de cardiopatias

congênitas na Ásia e na Europa, considerando que a incidência é de 9/1000 nascidos vivos. No Brasil, as cardiopatias congênitas apresentam também uma variabilidade considerando as regiões existentes. Notou-se uma maior frequência do defeito de septo atrioventricular nesses pacientes, seguido da comunicação interventricular.

O diagnóstico precoce possibilita diminuir as taxas de morbimortalidade e mortalidade. Observou-se que ultimamente houve um aumento do diagnóstico e referenciamento no período do pré-natal, o que possibilita uma abordagem mais precoce e eficaz afim de evitar complicações e riscos ao recém-nascido. Devido a isso, é importante frisar a importância da realização de um pré-natal adequado e um puerpério.

De acordo com as análises é possível perceber que a conduta terapêutica não segue um padrão, o que pode resultar nas cirurgias ora mencionadas e também considerando a variação das condições clínicas do respectivo paciente. A correção do defeito cardíaco deve ser realizada o mais precocemente, de forma a evitar uma doença vascular pulmonar irreversível ou outras complicações.

Entretanto é fundamental ressaltar que os avanças na medicina tanta em relação às técnicas diagnósticas como nas técnicas cirúrgicas, novos equipamentos e medicamentos contribuíram para a elevação da sobrevida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1.Lana-Eloa E, Watson-Scales S, Slender A, Gibbins D, Martineau A, Douglas C, et al. Genetic Dissection of Down Syndrome-Associated Congenital Heart Defects Using a New Mouse Mapping Panel. Elife. 2016;14(5). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765563/. https://doi: 10.7554/eLife.11614.

2.Ramachandran D, Zeng Z, Locke AE, Mulle JG, Bean LJH, Rosser TC, et al. Genome-Wide Association Study of Down Syndrome-Associated Atrioventricular Septal Defects. G3: Genes, Genome, Genetics. 2015;5(10):1961-1971. Disponível em: https://www.g3journal.org/content/5/10/1961. https://doi.org/10.1534/g3.115.019943

3.Bermudez BEBV, Medeiros SL, Bermudez MD, Novadzki IO, Magdalena NIR. Down Syndrome: Prevalence and Distribution of Congenital Heart Disease in Brazil. São Paulo Medical Journal. 2015;133(6):521-24. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci _arttext&pid=S1516-31802015000600521. http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2015.00710108

4.Diogenes TCP, Mourato FA, Filho JLL, Mattos SS. Gender Differences in the Prevalence of Congenital Heart Disease in Down's Syndrome: A Brief Meta-Analysis. BMC Medical Genetics. 2017;18(1):1-5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28985718/. doi: 10.1186/s12881-017-0475-7.

5.Morsy MM, Algrigri OO, Salem SS, Abosedera MF, Abutaleb AR, Al-Harbi KM, et al. The Spectrum of Congenital Heart Diseases in Down Syndrome. A Retrospective Study From Northwest Saudi Arabia. Saudi Medical Journal. 2016;37(7):767-772. Disponível

em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381537/. doi: 10.15537/smj.2016.7.14536.

6.Dias FM, Cordeiro S, Menezes I, Nogueira G, Teixeira A, Marques M, et al. Congenital Heart Disease in Children With Down Syndrome: What Has Changed in the Last Three Decades. Acta Medica Portugal. 2016;29(10):613-620. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/28103457/. doi: 10.20344/amp.7318. Epub 2016 Oct 31.

7.Chen D, Zhang Z, Meng Y. Systematic Tracking of Disrupted Modules Identifies Altered Pathways Associated With Congenital Heart Defects in Down Syndrome. Medical Science Monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2015;2(21):3334-3342. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635630/. doi: 10.12659/MSM.896001

8.Yu S, Yi H, Wang Z, Dong J. Screening Key Genes Associated With Congenital Heart Defects in Down Syndrome Based on Differential Expression Network. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(7):8385-8393. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555736/.

9.Asim A, Agarwal S, Panigrahi I, Saiyed N, Bakshi S. MTHFR Promoter Hypermethylation May Lead to Congenital Heart Defects in Down Syndrome. Intractable Rare Dis Res. 2017;6(4):295-298. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259859/. doi: 10.5582/irdr.2017.01068.

10.Pelleri MC, Gennari E, Locatelli C, Piovesan A, Caracausi M, Antonaros F, et al. Genotype-phenotype Correlation for Congenital Heart Disease in Down Syndrome Through Analysis of Partial Trisomy 21 Cases. Genomics. 2017;109(5-6):391-400. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648597/. doi: 10.1016/j.ygeno.2017.06.004.

11.Bergstrom S, Carr H, Petersson G, Stephansson O, Bonamy AE, Dahlstrom A, et al. Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. Pediatrics. 2016;138(1). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27252035/. doi: 10.1542/peds.2016-0123.

12.Sica CD, Cesa CC, Pellanda LC. Growth Curves in Down Syndrome With Congenital Heart Disease. Rev Assoc Med Bras. 2016;62(5):414-20. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302016000500414&script=sci_abstract. https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.05.414.

13.Boas LTV, Albernaz EP, Costa RG. Prevalência de cardiopatias congênita em portadores da síndrome de Down na cidade de Pelotas (RS). Jornal de Pediatria. 2009;85(5):403-407. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572009000500006. https://doi.org/10.1590/S0021-75572009000500006

14.Belo WA, Oselame GB, Neves EB. Perfil clínico-hospitalar de crianças com cardiopatia congênita. Caderno de Saúde Coletiva. 2016;24(2):216-220. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2016005006102&script=sci_abstract&tlng=pt. https://doi.org/10.1590/1414-462X201600020258.

15.Chaves KN, Pinto WOD, Barreto DMS, Oliveira SG. Perfil clínico-epidemiológico de crianças portadoras de cardiopatias congênitas submetidas à correção cirúrgica em serviço de referência no estado de Alagoas. Caderno de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde Unit. 2020;6(1):99-108. Disponível em:

https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosaude/article/view/7132.

16.Hilleshein M, Nazário NO. Tendência temporal da mortalidade infantil por cardiopatia congênita no Sul do Brasil, 1996-2016. Arquivo Catarinense de Medicina – ACM. 2020;49(2):82-93. Disponível em: http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/625.

17.Roig IR, Palanco JRV, Gutiérrez GV, Martínez RM, Ssantana JDR. Clinical and epidemiological variables in patients with congenital heart diseases and associated genetic syndromes. Revista Electrónica Dr. Zoilo E Marinello Vidaurreta. 2020;45(6). Disponível em: http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2329.

18.Muntha A, Moges T. Congenital Cardiovascular Anomalies among Cases of Down Syndrome: A Hospital Based Review of Cases in TikurAnbessa Specialized Hospital, Ethiopia. Ethiopian Journal of Health Science. 2019;29(2):165-174. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pmc/articles/PMC6460451/pdf/EJHS2902-0165.pdf.http://dx.doi.org/10.4314/ejhs.v29i2.3

19.Cesario MSA, Carneiro AMF, Dolabela MF. Tratamento medicamentoso em pacientes neonatos com cardiopatia congênita: apontamentos a partir da literatura recente. Research, Society and Development. 2020;9(11). Disponível em: https://www.rsdjournal.org/index.php/ rsd/article/download/9946/8835.http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9946

20.Aquino TC, Barufi BB, Mendes PM, Araújo TN, Cintra KL. Aumento da sobrevida de paciente com cardiopatias congênitas após a assistência perinatal e neonatal adequada: relato de caso. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2020;12(10):1-6. Disponível em: https://acervomais.com.br/ index.php/saude/article/view/4797.https://doi.org/10.25248/reas.e4797.2020

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

AS COMPLICAÇÕES DA OSTOMIA E A QUALIDADE DE VIDA DESSES PACIENTES

THE OSTOMY COMPLICATIONS AND THE QUALITY OF LIFE OF THESE PATIENTS

Fernando C. J. Junior[1]; Luís G. Azevedo[2]

Descritores: ostomia; complicações pós-operatórias; complicações
Keywords: ostomy; postoperative complications; complications

RESUMO

Introdução: As ostomias são intervenções abdominais realizadas com grande frequência, principalmente em cirurgias de urgência. Os pacientes que possuem ostomias rotineiramente acabam sofrendo muitos impactos, especialmente quando falamos em sua rotina do dia-a-dia, haja vista que além da mudança fisiológica nós temos também a distorção da imagem corporal e a necessidade de um cuidado totalmente maior. **Objetivo:** Dissertar sobre as possíveis complicações da ostomia, tanto no pós-operatório quanto as complicações no dia-a-dia de pacientes submetidos à cirurgia de lesões intestinais. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada no Pubmed e Scielo utilizando os descritores “ostomia” “complicações pós-operatórias” e “complicações”. **Resultados:** Constatou-se uma escassez de publicações, apenas 7 artigos satisfizeram as condições do estudo. **Conclusões:** Diversas são as alterações causadas por uma ostomia na vida de seus portadores, assim, complicações desde estenoses, obstruções, prolapsos, hérnias, fístulas e dermatite periostomia até de caráter biopsicossocial, e todo esse conjunto podem estar interferindo ativamente na vida desses pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Ostomies are abdominal interventions performed with great frequency, mainly in urgent surgeries. Patients who have ostomies routinely end up suffering many impacts, especially when we talk about their day-to-day routine, given that in addition to the physiological change we also have the distortion of body image and the need for totally greater care. **Aims:** To talk about the possible complications of the ostomy, both

[1] Estudante do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. fernandocamilojunior@hotmail.com

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

in the postoperative period and the day-to-day complications of patients undergoing surgery for intestinal injuries. **Methods:** This is an integrative review conducted at Pubmed and Scielo using the descriptors "ostomy" "postoperative complications" and "complications". **Results:** There was a shortage of publications, only 7 articles met the conditions of the study. **Conclusions:** There are several changes caused by an ostomy in the lives of its patients, thus complications from stenosis, obstructions, prolapses, hernias, fistulas and periostomy dermatitis to biopsychosocial character, and this whole set may be actively interfering in the lives of these patients.

INTRODUÇÃO

As ostomias são intervenções abdominais realizadas com grande frequência, principalmente em cirurgias de urgência, onde os cirurgiões precisam decidir entre realizar anastomoses, suturas primárias ou criar a ostomia. Assim, as ostomias são frequentemente necessárias, sejam nos traumas abdominais ou até mesmo nas emergências não traumáticas [1].

Nos casos de trauma fechado ou trauma penetrante em que temos as lesões do intestino delgado, os estudos revelam que a ostomia quase nunca é realizada, sempre preconizando a sutura ou a ressecção do segmento lesado com anastomose primária [2].

Já nos traumas que lesam o cólon, a grande maioria dos casos são tratados com sutura das lesões ou ressecção dos segmentos lesados, fazendo assim a reconstituição imediata do trânsito intestinal. Somente uma pequena parte dos casos são feitos colostomias, esses são para casos onde o paciente apresenta condições hemodinâmicas ruins, sendo necessário a diminuição do tempo operatório [3].

São nas urgências abdominais não traumáticas que os cirurgiões acabam optando mais pela realização das ostomias [4]. Nesses casos, a realização de um tratamento definitivo como a sutura intestinal ou anastomose primária, podem gerar futuras deiscências, sendo consideradas complicações graves e fatais, optando assim, pela ostomia [5].

As situações mais comuns que necessitam da realização de ostomia são: câncer de cólon perfurado, deiscências de anastomoses intestinais com peritonite, diverticulites com peritonite estercorácea, doenças inflamatórias intestinais, infecções perineais, isquemias intestinais, obstruções intestinais por câncer de cólon, obstruções por complicações no megacólon e perfuração intestinal junto com peritonite [1].

Além disso, quando temos uma peritonite grave, intestino dilatado sem preparo,

parede intestinal alterada por inflamação ou doença, também optamos pela ostomia, pois a realização de anastomose ou sutura intestinal são de alto risco para o paciente em questão [1].

Os pacientes que possuem ostomias rotineiramente acabam sofrendo muitos impactos, especialmente quando falamos em sua rotina do dia-a-dia, haja vista que além da mudança fisiológica nós temos também a distorção da imagem corporal e a necessidade de um cuidado totalmente maior. Ainda, problemas de ordem psicológicos acontecem devido ao odor advindo da bolsa coletora, dos possíveis vazamentos, da incontinência fecal e da falta de controle quanto a eliminação de flatos [6].

Quando falamos em complicações frente às ostomias, estudos demonstram que elas ocorrem em 93% dos casos em pacientes que estão nos primeiros seis meses após a ostomia [1]. Entre as complicações mais frequentes encontramos as hérnias, os prolapsos e as alterações cutâneas. Ainda temos as infecções fúngicas e dermatites alérgicas que ocorrem com menos frequência mas também são alterações cutâneas que podem acontecer após a ostomia [7].

É importante ressaltar que nem toda ostomia dita temporária de início, é revertida para um transito intestinal reconstituído, visto que muitas doenças que necessitam da realização das ostomias são graves, além das condições clínicas dos pacientes serem difíceis de estabilizarem, onde a reoperação pode elevar os índices de morbidade e mortalidade [8].

Por ser uma cirurgia de grande porte, a reconstituição do trânsito intestinal deve ser devidamente feita após um importante estudo de risco/benefício para o paciente, pois, esses pacientes ainda em sua grande maioria possuem além da ostomia e complicações associadas, a presença de doenças de base ou complicações pela própria ostomia que dificultam ainda mais a reoperação [1].

Assim, pacientes que fizeram ostomia necessitam de cuidados especiais, além de existirem as complicações no pós-operatório e durante toda a vida, eles precisam de um olhar mais atento quanto as suas limitações, sendo importante relatarmos esse assunto neste trabalho.

OBJETIVOS

Dissertar sobre as possíveis complicações da ostomia, tanto no pós-operatório quanto as complicações no dia-a-dia de pacientes submetidos à cirurgia de lesões intestinais.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa com o intuito de dissertar sobre as complicações pós-operatórias quanto no dia-a-dia dos pacientes ostomizados que foram submetidos à cirurgia de lesões intestinais, com o intuito de reunir e sintetizar conhecimentos já pré-estabelecidos.

A estratégia de pesquisa baseou-se na busca de artigos em bases de dados como US National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) para que o objetivo do trabalho fosse alcançado. Para tanto, utilizou-se descritores contidos de acordo com a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), consistentes com o tema da pesquisa: “ostomia”, “complicações pós-operatórias” e “complicações”. Estes termos foram utilizados em português e inglês e associados aos operadores booleanos “AND” e “OR”, fornecendo assim, uma detalhada fórmula de pesquisa.

A busca realizada encontrou um total de 30 artigos, 18 na base de dados PubMed e 12 na base de dados Scielo, os quais foram selecionados por meio da leitura dos títulos e síntese, de textos relacionados as complicações pós-operatórias quanto no dia-a-dia dos pacientes ostomizados que foram submetidos à cirurgia de lesões intestinais.

Adotou-se os seguintes critérios de inserção: Publicações entre 2000 e 2020, escritas em português e inglês, de artigos que descreviam temas consistentes com os objetivos da pesquisa, que foram realizados em seres humanos e indexados na base de dados. Além disso, os critérios de exclusão descartaram artigos que não estavam disponíveis na íntegra e não atendiam ao objetivo proposto pela pesquisa. Após a aplicação destas especificações, obteve-se um total de 07 artigos, os quais passaram por uma leitura crítica e analítica.

Para apresentar os resultados desta revisão integrativa, os dados gerados em pesquisa foram divididos em tópicos e organizados em uma tabela. Após essa avaliação foi elaborado um quadro sinóptico com os principais dados coletados de cada artigo. Descreveu-se as principais informações das amostras de artigos incluídas neste artigo, como título da publicação, ano, revista, objetivo e tipo de pesquisa, presentes no **Tabela 1**.

RESULTADOS

Tabela 1 – Perfil das publicações disponíveis na PubMed e Scielo que abordam sobre as complicações pós-operatórias quanto no dia-a-dia dos pacientes ostomizados

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

que foram submetidos à cirurgia de lesões intestinais.

Título da publicação	Ano	Revista	Objetivo	Tipo de pesquisa
Complicações das operações de reconstrução do trânsito intestinal [9]	2006	Revista brasileira de Coloproctologia	Determinar as características demográficas dos pacientes submetidos à reconstrução de trânsito intestinal, analisar as operações realizadas e as complicações delas decorrentes.	Análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes submetidos à reconstrução de trânsito intestinal no Hospital Regional da Asa Norte em um período de 4 anos.
Necessidade real do doente: percepção de pessoas com ostomias intestinais sobre os fatores associados às complicações [10]	2019	Revista de Enfermagem Referência	Evidenciar as percepções de pessoas com ostomias, acompanhadas num Serviço de Atenção à Saúde da Pessoa Ostomizada (SASPO), sobre fatores associados às complicações em ostomias intestinais.	Estudo descritivo, qualitativo, realizado com 65 participantes com ostomias intestinais. Dados colhidos por meio de roteiro de entrevista estruturada, entre abril e junho de 2018, no SASPO no estado do Ceará, Brasil, e submetidos à técnica de análise de conteúdo.
Perfil do paciente ostomizado e complicações relacionadas ao estoma[11]	2007	Revista brasileira de Coloproctologia	Elaborar o perfil dos pacientes ostomizados e as complicações relacionadas ao estoma.	Estudo retrospectivo em que foram analisados prontuários dos pacientes cadastrados no Programa de Ostomizados do Centro de Especialidades Médicas da Prefeitura Municipal de Campo Grande – MS.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Avaliação da qualidade do processo de demarcação do estoma intestinal e das intercorrências tardias em pacientes ostomizados [12]	2001	Revista Latino Americana de Enfermagem	Identificar os pacientes adultos cadastrados em um Programa de Educação e Apoio aos Estomizados e avaliar a qualidade da construção do estoma na parede abdominal, associando com o surgimento de complicações tardias.	Estudo descritivo de avaliação de resultados do processo de demarcação do estoma intestinal com análise das complicações tardias. A amostra ficou circunscrita a 50 sujeitos, sendo 76% portadores de colostomia e 34% portadores de ileostomias.
Complicações pós-operatórias em pacientes ostomizados submetidos à reconstrução do trânsito intestinal: artigo de revisão bibliográfica[13]	2014	Revista Norte Mineira de Enfermagem	Objetivou-se identificar na literatura correspondente as complicações pós-operatórias em pacientes ostomizados submetidos à cirurgia de reconstrução do trânsito intestinal.	Revisão integrativa realizada na Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores “Complicações Pós-operatórias” e “Colostomia”, no período entre 2000 e 2013.
O impacto da ostomia no processo de viver humano [14]	2007	Texto Contexto Enfermagem.	Este artigo tem como objetivo dar uma visão geral dos estudos existentes acerca do processo de viver da pessoa ostomizada.	Revisão de literatura que deu especial enfoque às alterações fisiológicas, psico-emocionais e sociais que ocorrem após a ntervenção, em relação às quais, é essencial que a pessoa se re-estruture, no sentido de manter sua integridade.
Convivendo com uma ostomia: conhecendo para melhor cuidar [15]	2004	Cogitare Enfermagem	Identificar as alterações causadas por uma ostomia no viver de seus portadores.	Estudo descritivo, onde foram realizadas entrevistas com oito ostomizados de uma cidade do Rio Grande do Sul.

Fonte: Próprio autor.

Foram analisados 07 estudos, dentre eles a fração significativa correspondeu aos estudos descritivos, 42,85% (n=3). Desses estudos, 66,7 % (n=2) foram sobre as complicações em ostomias intestinais e a visão desses pacientes no dia-a-dia, 33,3 % (n=1) foi relacionado à avaliação de resultados do processo de demarcação do estoma intestinal referente a complicações tardias. Os demais artigos se dividiram entre análise retrospectiva dos prontuários, 28,57% (n=2), onde um estudo falou sobre as complicações decorrentes de cirurgias de reconstrução de trânsito intestinal através de uma análise demográfica dos pacientes selecionados e submetidos a este procedimento e o outro estudo elaborou um perfil dos pacientes ostomizados e as complicações relacionadas ao estoma; e estudo de revisão de literatura, 28,57% (n=2), onde um propôs identificar na literatura as complicações pós-operatórias em pacientes ostomizados submetidos à cirurgia de reconstrução do trânsito intestinal através de uma revisão integrativa e o outro estudo apontou uma visão geral dos trabalhos existentes sobre o processo de viver da pessoa ostomizada.

DISCUSSÃO

Entende-se por colostomias as aberturas realizadas na parede do cólon que são capazes de se exteriorizarem por meio da parede abdominal, assim, desse modo são liberados os gases e as fezes [1]. Assim, sabemos que a finalidade primordial de uma ostomia é de desviar o trânsito fecal, sendo indicada em ferimentos anorréticos, obstrução mecânica de causas variadas, perfurações, lesões inflamatórias, entre outros [13].

Ao falar sobre o conhecimento insuficiente sobre os fatores associados às complicações da ostomia, os autores Feitosa et al [10] apresentam como resultado de suas entrevistas uma incógnita advinda de seus entrevistados, pois estes não conseguiam associar os motivos para os possíveis aparecimentos de complicações relacionadas com a ostomia e/ou pele periostomizada. Este fato fez com que os autores relatassem a importância de uma compreensão por parte dos pacientes sobre os fatores promotores de complicações, como baixa renda e escolaridade, a doença de base que acomete esses pacientes, falhas no processo de ensino-aprendizagem entre o profissional e o doente. Assim, quanto mais consciente de sua condição e das comorbidades que ela pode gera, mais apto estarão para exercer uma escolha qualificada.

O estudo de Feitosa et al [10] enfatizou que os pacientes que viviam com a ostomia intestinal possuíam grande insatisfação em relação à aderência do equipamento coletor.

Em entrevista, os participantes descrevem as dificuldades enfrentadas em relação à adequação dos equipamentos coletores, relatando que as dermatites na pele periostomia podem estar ligadas a qualidade do material dessas bolsas. Porém, os autores relatam que faz-se necessário avaliar o modo de cuidado desses pacientes, a técnica de limpeza, e a adaptação da bolsa à ostomia. Segundo Santos et al [11] metade dos seus entrevistados tiveram uma má adaptação da placa do estoma à pele, onde os autores relatam que esse fato se deve à escolha inadequada do local de confecção do estoma na parede abdominal, estando perto de depressões, pregas cutâneas, proeminências ósseas, entre outros acidentes anatômicos, que são responsáveis pelo vazamento do conteúdo drenado pelo estoma.

Quando falamos sobre a demarcação do estoma intestinal, os autores Meirelles e Ferraz[12] trazem em seu estudo a importância de uma demarcação antes da realização da ostomia, pois a localização do estoma restringe ou potencializa a ocorrência de complicações tardias. Os dados do estudo demonstraram que existem fatores relativos à técnica cirúrgica e, outros de natureza geral como o aumento da pressão intra-abdominal e redução do tônus muscular que ajudam nas tais complicações tardias.

Feitosa et al [10] relatam ainda sobre o distúrbio de autoimagem relacionado às complicações tardias da ostomia. As ostomias do aparelho digestivo estão sujeitas a complicações, estas podem acontecer imediatamente, no pós-operatório, mas também podem ocorrer mais tardiamente, como em alguns meses. As complicações pós-operatórias estão relacionadas a complicações da cirurgia em si, de emergência, ela ocorre na maioria das vezes em que não se faz um planejamento prévio do procedimento cirúrgico, muitas vezes relacionado também a doença em questão que resultou na necessidade da ostomia. Já as complicações tardias seriam as estenoses, obstruções, prolapsos, hérnias, fístulas e dermatite periostomia.

A complicação tardia mais predominante no estudo de Feitosa et al [10] foi a ocorrência de prolapso, onde ocorre a exteriorização de uma porção da alça intestinal pelo orifício de abertura da ostomia. Os fatores de risco para este acontecimento são: grandes aberturas da parede abdominal, fixação inadequada do intestino na parede do abdômen, aumento da pressão abdominal no pós-operatório, obesidade, entre outros. Para a diminuição dos fatores de risco de uma possível complicação tardia de ostomia, é necessário que os pacientes tenham uma acompanhamento médico, com devidas orientações, assistência profissional quando necessário, além de uma educação

continuada sobre os riscos causados quando aparecem alterações e complicações na ostomia.

Santos et al [11] demonstram em seu trabalho que 57,9% dos pacientes apresentaram alguma complicação local advinda do estoma, sendo a mais comum, a complicação tardia de dermatite periostomal (28,7%).

Segundo Feitosa et al [10] os pacientes que necessitam da ostomia precisam entender de fato quais são as melhores estratégias de autocuidado, sendo assim fundamental para a manutenção da integridade da pele. Os autores perceberam que os entrevistados apresentavam muitas dúvidas em relação à frequência de troca do dispositivo e aos cuidados com a pele periostomizada. A partir desse ponto, os autores enfatizam a importância de qualificar o paciente e os familiares para que estes possam ter empoderamento e independência na tomada de decisões acerca do autocuidado.

Cascais et al [14] relatam que após a realização da ostomia, esses pacientes precisam aprender a lidar com as inúmeras alterações que aparecem em seu modo de viver, desde alterações na fisiologia gastrintestinal, da auto-estima à alteração da imagem corporal em si. Essas transformações são responsáveis por mudar toda a vida do paciente, seja ela no âmbito familiar, afetivo, laboral e até social.

Cascais et al [14] e Farias et al [15] relatam em seus trabalhos que após a ostomia, muitos pacientes começam a apresentar sentimentos negativos advindos não só pela presença do estoma mas também pela origem, muitas vezes devido a um câncer. Esses pacientes podem viver experiências de tristeza, revolta, depressão, podendo ter comportamentos variados ao longo do tempo. Assim, é essencial que os profissionais da saúde estejam atentos às reações dessas pessoas, dando apoio emocional, além de ter uma família que proporciona estrutura e cuidado, sendo assim essenciais para a reabilitação desses pacientes, onde muitas vezes a ostomia não fica permanente. Porém, para que possa ocorrer a re-operação e voltar assim com o trânsito intestinal, a equipe médica necessita estar atenta as comorbidades e indicações para tal procedimento.

Segundo o estudo de Silva et al [9], através de uma amostra predominantemente masculina jovem, em idade produtiva, houve uma baixa prevalência de co-morbidades quando analisados sobre a reoperação de reconstrução de trânsito intestinal, talvez justificada pela amostra jovem. Os autores relatam que as causas mais comuns para a realização da colostomia foram à perfuração por arma de fogo, demonstrando assim o

nível de violência existente em nosso país. Santos et al [11] já observaram em seu estudo que o principal motivo para a realização das estomias foram neoplasia maligna, principalmente as de retossigmoide, seguido de trauma abdominal e do desvio de trânsito intestinal devido a úlceras de pressão.

O estudo de Silva et al [13] fala sobre as complicações pós-operatórias em pacientes ostomizados que foram submetidos à reconstrução do trânsito intestinal, onde os fatores encontrados de morbidade operatória são a idade do paciente, o motivo que levou a confecção da colostomia, o local e o tempo de permanência do ostoma e a utilização de drenos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversas são as alterações causadas por uma ostomia na vida de seus portadores, assim, complicações desde estenoses, obstruções, prolapsos, hérnias, fístulas e dermatite periostomia até de caráter biopsicossocial, e todo esse conjunto podem estar interferindo ativamente na vida desses pacientes.

Faz-se necessário que esses pacientes tenham um olhar mais humano e de perto dos profissionais de saúde, desde o seguimento clínico com o cirurgião até a parte de cuidados com a equipe de enfermagem.

É importante salientar que a educação e conhecimento tanto desses pacientes quanto de toda família envolvida são de extrema importância, o que gera uma menor probabilidade de complicações, principalmente as ditas tardias.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse e nenhuma fonte de financiamento desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Bitran A. Fatores preditivos de morbimortalidade na reconstituição do trânsito intestinal em doentes submetidos a ostomias terminais na urgência. Tese [Doutorado em Ciências]. São Paulo:Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de Clínica Cirúrgica; 2014.
2. Munshi IA, DiRocco JD, Khachi G. Isolated jejunal perforation after blunt thoracoabdominal trauma. J Emerg Med. 2006;30(4):393-5.
3. Demetriades D, Murray JÁ, Chan L, Ordonez C, Bowley D, Nagy KK, et al. Committee on Multicenter Clinical Trials. American Associaton for the Surgery of Trauma. Penetrating colon injuries requiring resection: diversion or primary anastomosis? Na AAST prospective multicenter study. J. Trauma. 2001; 50(5):765-75.

4. Meyer F, Marusch F, Koch A, Meyer L, Fuhrer S, Kockerling F, et al. German Study Group “Colorectal Carcionoma (Primary Tumor)”. Emergency operation in carcinomas of the left colon: value of Hartmann´s procedure. Tech Coloproctol. 2004; 8 Suppl 1:s226-9.
5. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and rsk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. Int J Colorectal Dis. 2008; 23(3):265-70.
6. Swan E. Colostomy, management and quality of life for the patient. Br J Nurs. 2011; 20(1):22, 4,8.
7. Husain SG, Cataldo TE. Late stomal complications. Clin Colon Rectal Surg. 2008; 21(1):31-40.
8. David GG, Al-Sarira AA, Willmott S, Cade D, Corless DJ, Slavin JP. Use of Hartmann´s procedure in England. Colorectal Dis. 2009; 11(3):308-12.
9. Silva SM, Melo CCL, Almeida SB, Queiroz HF, Soares AF. Complicações das operações de reconstrução do trânsito intestinal. Rev bras Coloproct. 2006; 26(1):24-27.
10. Feitosa YS, Sampaio LRL, Moreira DAA, Mendonça FAC, Carvalho TB, Moreira TMM, et al. Necessidade real do doente: percepção de pessoas com ostomias intestinais sobre os favores associados às complicações. Rev enf referência. 2019; 4(22):63-72.
11. Santos CHM, Bezerra MM, Bezerra FMM, Paraguassú BR. Perfil do paciente ostomizado e complicações relacionadas ao estoma. Rev bras Coloproct. 2007; 27(1):16-19.
12. Meirelles CA, Ferraz CA. Avaliação da qualidade do processo de demarcação do estoma intestinal e das intercorrências tardias em pacientes ostomizados. Rev Latino-am Enfermagem. 2001; 9(5):32-8.
13. Silva LP, Oliveira LBS, Bernardes GRS. Complicações pós-operatórias em pacientes ostomizados submetidos à reconstrução do trânsito intestinal: artigo de revisão bibliográfica. Ver Nort Min Enfermagem. 2014; 3(1):89-76.
14. Cascais AFMV, Martini JG, Almeida PJS. O impacto da ostomia no processo de viver humano. Texto & Cont Enferm. 2007; 16(1):163-167.
15. Farias DHR, Gomes GC, Zappas S. Convivendo com uma ostomia: conhecendo para melhor cuidar. Cogitare Enferm. 2004; 9(1):25-32.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

CRISE HIPERTENSIVA: ABORDAGEM CORRENTE EM SERVIÇOS DE EMERGÊNCIA

HYPERTENSIVE CRISIS: CURRENT APPROACH IN EMERGENCY SERVICES

Zealdo Amaral[1]; Jorge André Bravo[2]

Descritores: emergências; hipertensão arterial; diagnóstico; conduta do tratamento medicamentoso
Keywords: emergencies; hypertension; diagnosis; medication therapy management

RESUMO

Introdução: A crise hipertensiva é definida como uma elevação súbita da pressão arterial, com risco potencial de lesão de órgão-alvo e morte. É uma das emergências clínicas mais prevalentes nas salas de emergência do país, dessa forma, todos os médicos que trabalham em serviços de emergência devem estar familiarizados com o seu manejo. **Objetivo:** sumarizar as condutas atuais que guiam a abordagem das crises hipertensivas no pronto-socorro. **Métodos:** trata-se de uma revisão narrativa da literatura dos últimos cinco anos. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando-se dos descritores: emergência; crise hipertensiva; hipertensão arterial; diagnóstico; conduta médica. Foram selecionados, preferencialmente, artigos de revisão, diretrizes e ensaios clínicos de acesso livre nos idiomas português e inglês. **Discussão:** As urgências hipertensivas são situações em que há elevação aguda da pressão arterial sem lesão de órgão-alvo e que podem ser tratadas com medicações orais. Já as emergências hipertensivas se apresentam com sintomas condizentes com lesão de órgão-alvo. As apresentações clínicas mais comumente associados às emergências hipertensivas são as síndromes coronarianas agudas, falência de ventrículo esquerdo com edema agudo pulmonar, dissecção aguda de aorta, manifestações neurológicas e renais. As urgências e emergências hipertensivas são comuns nos departamentos de emergência em nosso meio. Dessa forma, o médico socorrista deve estar familiarizado com essas condições. A escolha da droga específica para o tratamento depende da etiologia, história patológica pregressa, risco cardiovascular e da condição clínica em que o paciente se apresenta. **Conclusão:** A crise hipertensiva apresenta variadas formas de apresentação clínica e modalidades

[1] Estudante do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. zealdoamaraljr@gmail.com

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

de tratamento. Para uma correta abordagem dessa condição, é necessário raciocínio clínico adequado e utilização racional da propedêutica armada, voltados para as diferentes apresentações clínicas dessa condição.

ABSTRACT

Introduction: Hypertensive crisis is defined as a sudden and symptomatic elevation of blood pressure, with a potential risk of end-organ damage and death. It is one of the most prevalent clinical emergencies in the country's emergency rooms, therefore, all doctors working in emergency departments must be familiar with its management. **Aims:** To summarize the current guidelines regarding the management of the hypertensive crisis in the emergency departments. **Methods:** This work consists of a narrative review of the literature of the past five years. Pubmed, Scielo, and Google Scholar databases were used, using the keywords: emergency; Emergency medical services; arterial hypertension; diagnosis; medical conduct. Review articles, guidelines, and free-access clinical trials in Portuguese and English were preferably selected**.** **Discussion:** Hypertensive urgencies are situations in which there is an acute rise in blood pressure without end-organ damage and can be treated via oral route. Hypertensive emergencies, on the other hand, present with symptoms indicative of end-organ damage. The clinical presentations most commonly associated with hypertensive emergencies are acute coronary syndromes, left ventricular failure with acute pulmonary edema, acute aortic dissection, neurological and renal manifestations. Hypertensive urgencies and emergencies are common in our emergency departments. Therefore, emergency department doctors must be familiar with these conditions. The treatment of choice depends on the etiology, clinical history, clinical presentation and cardiovascular risk of the patient. **Conclusion:** Hypertensive crisis presents in different forms and require treatment according to the clinical presentation. The right approach to this condition depends on adequate clinical reasoning and rational use of diagnostic tools.

INTRODUÇÃO

Segundo a organização mundial de saúde (OMS), as doenças cardiovasculares causam 17 milhões de mortes por ano, e as complicações decorrentes da hipertensão arterial respondem por 9,4 milhões dessas mortes [1]. No Brasil, a hipertensão arterial atinge aproximadamente 35 milhões de indivíduos adultos, com impacto direto ou

indireto em 50% das mortes por doença cardiovascular. Junto com o diabetes e suas complicações tem importante impacto socioeconômico, levando a perdas estimadas por volta de quatro bilhões de dólares entre 2006 e 2015 [2]. A crise hipertensiva é uma das principais complicações decorrentes da hipertensão arterial que levam o paciente ao pronto-socorro, e é definida como a elevação aguda da pressão arterial, com níveis de pressão arterial sistólica > 180 mmHg e diastólica > 120 mmHg, podendo resultar ou não em lesões de órgãos-alvo (coração, cérebro, rins etc.) [3, 4].

É dividida em 2 categorias: Urgência e Emergência hipertensiva. As Urgências Hipertensivas são apresentações clínicas sintomáticas em que há elevação importante da pressão arterial (Pressão Arterial Diastólica ≥ 120 mmHg) sem lesões agudas e progressivas de órgãos-alvo. As Emergências Hipertensivas são situações clínicas sintomáticas em que há elevação significativa da pressão arterial (Pressão Arterial Diastólica ≥ 120 mmHg) com lesões agudas e progressivas de órgãos-alvo [5, 6]. A presença de lesão de órgão-alvo é o elemento chave, que dita a rapidez com que os níveis pressóricos serão baixados e o tipo de tratamento, isto é: se oral ou intravenoso [7]. Apresentações clínicas específicas de emergências hipertensivas incluem: (I) hipertensão maligna: elevação grave da PA (comumente > 200/120 mm Hg) associada a retinopatia bilateral avançada (hemorragias retinianas, manchas algodonosas, papiledema); (II) encefalopatia hipertensiva: elevação grave da pressão arterial associada a letargia, convulsões, cegueira cortical e coma na ausência de outras explicações; (III) Microangiopatia trombótica hipertensiva: elevação grave da PA associada a hemólise e trombocitopenia na ausência de outras causas e melhora com terapia para redução da PA. Outras apresentações de emergências hipertensivas incluem elevação grave da PA associada a hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral agudo, síndrome coronariana aguda, edema pulmonar cardiogênico, aneurisma/dissecção aórtica e pré-eclâmpsia/eclâmpsia graves [8, 9].

Pacientes com queixas de cefaleia, dor torácica atípica, dispneia, estresse psicológico agudo e síndrome de pânico associados à pressão arterial elevada não caracterizam Urgência ou Emergência hipertensiva, mas, na realidade, uma pseudocrise hipertensiva. Nesse caso, o tratamento é sintomático, devendo o médico proceder à otimização do tratamento anti-hipertensivo previamente feito pelo paciente, se o paciente possuir tratamento prévio [5, 9.]

Dada a importância desta patologia, bem como sua ubiquidade, e também pelo

impacto causado nas filas de atendimento nos prontos-socorros em nosso meio, se faz necessária a pronta identificação e terapêutica adequada para esta patologia. Esse trabalho, dessa forma se justifica, de maneira a auxiliar no rápido diagnóstico dessas emergências, otimizando o tratamento de acordo com as melhores evidências disponíveis para o médico socorrista.

OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é sumarizar as condutas vigentes na abordagem dos pacientes que se apresentam em crise hipertensiva no pronto-socorro.

MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão narrativa da literatura médica nos últimos cinco anos acerca do tema crise hipertensiva. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico utilizando-se dos descritores: *emergência; urgência; tratamento; serviço médico de emergência; hipertensão arterial; diagnóstico; conduta*. Foram selecionados, preferencialmente, artigos de revisão, diretrizes e ensaios clínicos de acesso livre nos idiomas português e inglês.

DISCUSSÃO

Para um entendimento do correto manejo das crises hipertensivas, devemos também descrever sumariamente a autorregulação fisiológica do fluxo sanguíneo. Pressão arterial é a pressão ou tensão do sangue conforme o mesmo circula através dos vasos arteriais, sendo expressa em mmHg (milímetros de mercúrio). Pressão arterial é o produto do Débito Cardíaco pela Resistencia Vascular Periférica [6, 10].

A autorregulação é definida como uma habilidade intrínseca de um órgão manter o constante fluxo sanguíneo independente da pressão de perfusão sistêmica. Quando a pressão de perfusão diminui em um determinado órgão, o fluxo sanguíneo para aquele órgão inicialmente diminui, mas retorna ao normal em poucos minutos. Essa autorregulação ocorre na ausência de influência hormonal ou neuronal e é intrínseca a órgãos como o cérebro, coração e os rins. Nesses órgãos, onde há autorregulação, após uma diminuição inicial da pressão de perfusão e fluxo sanguíneo, o fluxo gradualmente aumentará de acordo com a dilatação da vasculatura e consequente diminuição da resistência local. Após alguns minutos, o fluxo irá atingir novos níveis próximos ao normal. Nas emergências hipertensivas esse processo se encontra prejudicado [6, 10].

Há muitos fatores envolvidos que podem ser a fonte etiopatogênica das crises

hipertensivas, estes estão sendo investigados pela comunidade científica, mas são pouco compreendidos. De uma forma sucinta, dois mecanismos parecem ser a fonte central para a fisiopatogênese. O primeiro se trata de um desequilíbrio no sistema de autorregulação do leito vascular do órgão-alvo. Há redução da pressão de perfusão, com consequente diminuição do fluxo sanguíneo e aumento da resistência vascular, originando estresse mecânico e lesão endotelial. O segundo é a ativação do sistema renina-angiotensina, produzindo um ciclo vicioso de lesão endotelial por levar a uma vasoconstricção generalizada, necrose fibrinoide de arteríolas e isquemia subsequente. Também há a formação de um estado pró trombótico, graças à deposição de plaquetas e fibrinas no sistema circulatório. A isquemia subsequente leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, levando a deterioração da homeostase corpórea e, consequentemente, a um ciclo vicioso patológico [2, 3, 6, 9].

Os termos urgência hipertensiva e emergência hipertensiva surgiram como proposta para uma classificação operacional de crise hipertensiva em 1993 pelo V *Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.* As urgências hipertensivas são situações em que há elevação aguda da pressão arterial sem lesão de órgão-alvo. Já as emergências hipertensivas se apresentam com elevação aguda da pressão arterial e sintomas relacionados e condizentes com lesão de órgão-alvo [5].

A 7ª diretriz de hipertensão arterial da sociedade brasileira de cardiologia descreve que as emergências hipertensivas podem ser classificadas em cerebrovasculares (encefalopatia hipertensiva; hemorragia intracerebral; hemorragia aracnoide; hemorragia subaracnóidea; e acidente vascular encefálico isquêmico), cardiocirculatórias (dissecção aguda de aorta; edema agudo de pulmão com insuficiência ventricular esquerda; infarto agudo do miocárdio; e angina instável), renais (lesão renal aguda rapidamente progressiva), crises adrenérgicas graves (crise feocromocitoma; e dose excessiva de drogas ilícitas como cocaína, crack e LSD), e hipertensão na gestação (eclampsia; pré-eclâmpsia; síndrome HELLP; e hipertensão grave no final da gestação) [5, 9].

A avaliação inicial consiste em anamnese, exame físico e uma correta medida da pressão arterial. A história médica deve explorar a existência de tratamento pré-existente para hipertensão, o tempo e a gravidade, quantos medicamentos são utilizados cronicamente pelo paciente; se há presença prévia de lesão de órgão-alvo; se o paciente

fez uso de qualquer agente simpaticomimético ou drogas ilícitas [1, 4.] O médico também deve estar atento de forma criteriosa para os sintomas e sinais que o paciente apresenta para distinguir entre urgência e emergência hipertensiva. Um estudo realizado por Zampaglione *et al.* Demonstrou que os sinais e sintomas mais comuns são: dispneia (22%), dor torácica (27 %), déficit neurológico focal (21%) e desmaio (10%) [9]. O exame físico deve focar em sinais de lesão de órgãos-alvo, como distensão de veia jugular, sons anormais na ausculta (estertores, sopro e terceira bulha cardíaca), presença de sintomas neurológicos focais e alteração do nível de consciência [1, 4].

Exames laboratoriais complementares também podem ser solicitados para auxiliar na avaliação inicial do paciente; estes devem ser direcionados para o órgão-alvo que está em suspeita de lesão [4.] Exames de sangue devem incluir: hemograma completo, creatinina sérica e ureia. Também podem ser necessários exames de eletrocardiograma, radiografia de tórax, de urina, fundoscopia, dosagem de troponinas, ultrassonografia cardíaca, abdominal e até estudos mais sofisticados, como a tomografia computadorizada de crânio, dependendo dos resultados do exame físico e da propedêutica armada inicial [1, 4.]

Muiesan ML *et al.* sugerem que pacientes que apresentam urgência hipertensiva, ou seja, sem evidência de lesão de órgão-alvo, devem ter uma diminuição gradual da pressão arterial nas 24 a 48 horas subsequentes à apresentação do paciente. Isso porque, nesses pacientes, uma intensa redução da pressão arterial está associada a elevada morbidade devido a uma mudança na autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. Geralmente, a presença de urgência hipertensiva é reflexo de um inadequado controle de uma hipertensão crônica preexistente. Urgências hipertensivas não necessitam, via de regra, de internação hospitalar, podendo ser tratadas através de anti-hipertensivos administrados via oral [2, 9.]

Já as emergências hipertensivas possuem como fatores de risco: obesidade, presença de hipertensão crônica não tratada ou com má adesão ao tratamento, doença coronariana e polifarmácia anti-hipertensiva prescrita ao paciente. Os pacientes que apresentaram uma emergência hipertensiva ao longo de sua vida possuem, em curto e médio prazo, um risco aumentado de morbidade e mortalidade. Fatores que contribuem para tal efeito são ingestão elevada de sal de cozinha, obesidade, estilo de vida sedentário, dislipidemia, hiperglicemia e diminuição da função renal [6].

Esses pacientes serão admitidos em centros de terapia intensiva, após

atendimento inicial na emergência, de modo a realizar monitorização dos parâmetros vitais. Estes pacientes devem receber tratamento com drogas intravenosas de rápida ação. A utilização das vias sublingual ou intramuscular deve se evitada, pois a incapacidade de titulação fina dos fármacos utilizados por estas vias pode levar a efeitos imprevisíveis. Durante a emergência hipertensiva, o objetivo é a redução entre 20 a 25% da pressão arterial na 1ª hora, e posterior alvo de uma pressão arterial ≤ 160x100 a 110 mmHg em 2 a 6 horas, finalizando o processo com uma pressão arterial em torno de 135x85 mmHg nas 24 a 48 horas subsequentes à apresentação inicial do paciente. Exceção feita em casos em que o paciente se apresenta também com dissecção aórtica. Nesses pacientes temos como objetivo uma pressão sistólica ≤ 120 e diastólica ≤ 80 mmHg nos próximos 5 a 10 minutos devido ao risco iminente de morte [2, 4, 11, 12, 13].

A diminuição gradual da pressão arterial nas emergências hipertensivas é necessária porque a autorregulação do fluxo sanguíneo nos órgãos-alvo desses pacientes se encontra alterada. Com isso, pode haver uma diminuição muito brusca da perfusão sanguínea nesses tecidos, levando a isquemia e consequente lesão relativa desses órgãos. Portanto, uma rápida diminuição da pressão arterial é desencorajada quando há lesão de órgão-alvo [4, 11, 14, 15].

Um ponto importante que não deve ser esquecido pelos médicos emergencistas é a avaliação volêmica do paciente. Em condições fisiológicas, os rins aumentam a excreção de sódio quando há aumento da pressão arterial. Portanto, o aumento da pressão arterial leva a uma alta taxa de excreção de sódio renal, o que causa uma depleção da volemia do paciente. O médico emergencista deve estar atento a isso, pois pode ser necessário que esses pacientes necessitem de reposição volêmica para prevenir uma exagerada queda da pressão arterial quando administrados agentes anti-hipertensivos mais potentes. Essa conduta visa diminuir a possibilidade de hipoperfusão de órgãos-alvo durante o tratamento [4, 11].

Grande número de opções medicamentosas está disponível para o tratamento das emergências hipertensivas. O nitroprussiato de sódio é a primeira escolha na maioria dos casos, pois seu efeito inicial se dá em segundos, por ser este um potente dilatador venoso e arterial. Possui como principal complicação a intoxicação por cianeto, podendo ocorrer com maior probabilidade em pacientes hepatopatas ou com insuficiência renal. Medicamentos que devem ser evitados são a nifedipina por via sublingual e a hidralazina intravenosa, por possuírem efeito, por vezes, imprevisível, dessa forma, apresentando

um risco maior de hipotensão grave [2,11,12].

Muiesan ML *et al.* Cita que não há dados suficientes para avaliar as possíveis diferenças entre medicamentos sobre a morbidade e mortalidade em pacientes tratados em uma emergência hipertensiva; uma revisão sistemática da Cochrane examinou 15 ensaios clínicos aleatórios e 869 pacientes, concluindo que há provas insuficientes de ensaios clínicos randomizados para determinar qual droga é mais eficaz [9]. Atualmente, a droga anti-hipertensiva de escolha estará relacionada com o correto reconhecimento da situação clínica em que o paciente se apresenta e qual órgão-alvo está sendo lesado [2].

Dessa forma, passamos a discutir a terapêutica de acordo com as principais emergências clínicas observadas pelo médico no pronto-socorro.

Insuficiência Cardíaca

Pacientes que possuem disfunção cardíaca sistólica e/ou diastólica associada a um histórico de hipertensão arterial mal controlada podem se apresentar em um quadro de emergência hipertensiva que leva a edema pulmonar por falência de bomba cardíaca. A radiografia de tórax pode ajudar a confirmar a suspeita clínica, suscitada pela presença de ritmo galopante e/ou estertores bolhosos ao exame físico. Em pacientes que apresentam dispneia, um ecocardiograma a beira leito é capaz de distinguir disfunção sistólica de disfunção diastólica ou regurgitação da valva aórtica ou mitral. Quando há estresse na parede ventricular e dos vasos ocorre aumento da expressão do peptídeo natriurético cerebral, portanto sua dosagem isolada é uma ferramenta de alta sensibilidade para o diagnóstico de insuficiência cardíaca rapidamente disponível para médico socorrista. Em emergências hipertensivas associadas à insuficiência cardíaca, o peptídeo natriurético cerebral está em concentrações significativamente mais elevadas do que nas urgências hipertensivas [2].

Nos pacientes em que há insuficiência cardíaca com disfunção sistólica, a nitroglicerina é um anti-hipertensivo de primeira linha, pois atua como vasodilatador venoso (atua como dilatador arterial somente em doses elevadas); por essa razão sua ação ocorre devido a redução da pré-carga (e da pós-carga em altas doses), o que o torna particularmente indicado em quadros de insuficiência cardíaca. Assim como o nitroprussiato de sódio, tem a característica de rápido início de ação [7,9].

Diuréticos de alça intravenosos, como a furosemida, também possuem papel fundamental em crises hipertensivas associadas à insuficiência cardíaca.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Suplementação de oxigênio deve ser ofertada quando da hipóxia, e ventilação não-invasiva pode ser utilizada com segurança para aliviar sintomas como a dispneia em pacientes com edema pulmonar e bom nível de consciência [2, 3, 11]. O objetivo principal do tratamento é reduzir a resistência periférica e a carga de trabalho cardíaca sem afetar o inotropismo [9].

A clevidipina é um bloqueador dos canais de cálcio intravenoso que entrou recentemente para o arsenal terapêutico das emergências hipertensivas associadas à insuficiência cardíaca. Possui seletividade arterial, agindo apenas nas artérias de médio e pequeno calibre, diminuindo, assim, a resistência vascular periférica, com efeito desprezível na circulação venosa. Age apenas na diminuição da pós-carga, sem causar venodilatação, portanto, sem efeito no volume sistólico, débito cardíaco e frequência cardíaca. Tem mostrado resultados promissores, tendo como benefício adicional não ser metabolizado pelos rins ou fígado [4].

Síndromes coronarianas

Pacientes admitidos no pronto-socorro com quadro clínico sugestivo de síndrome coronária aguda, angina instável ou infarto agudo do miocárdio, apresentando níveis elevados de pressão arterial, caracterizam esta emergência hipertensiva. Durante estas emergências hipertensivas, há aumento do estresse mecânico e lesão endotelial, causando aumento da permeabilidade vascular, ativação da cascata de coagulação, plaquetas e deposição de fibrina e trombose. Esse processo resulta em um ciclo vicioso de liberação de vasoativos e isquemia, causando lesão permanente [3]. O quadro clínico clássico é o de dor torácica aguda, dispneia, diaforese, vômitos e fadiga generalizada.

Uma das dificuldades encontradas pelo socorrista no primeiro atendimento destes quadros é a necessidade de se utilizar medicamentos antitrombóticos ou trombolíticos, fundamentais nessas situações, devido ao risco de hemorragias, especialmente no sistema nervoso central.

O aumento agudo da pressão arterial se relaciona com aumento do trabalho cardíaco e aumento da demanda de oxigênio. Eletrocardiograma alterado e aumento de marcadores de necrose miocárdica indicam infarto do tecido cardíaco. O tratamento possui 3 objetivos básicos: reduzir o trabalho cardíaco, reduzir o consumo de oxigênio e reperfundir a artéria coronária, se necessário [4].

O tratamento inicial desses pacientes deve ser a infusão de nitroglicerina, pois é um venodilatador com efeito adicional de dilatar os vasos coronarianos. Reduz, portanto,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

a pré-carga (diminuindo a demanda cardíaca de oxigênio) e aumenta o aporte sanguíneo para o tecido cardíaco[3].

Pacientes com severa hipertensão arterial e taquicardia que apresentam suspeita de infarto do tecido cardíaco beneficiam-se de betabloqueadores intravenosos, que, teoricamente, ajudariam a reduzir o consumo de oxigênio pelo tecido cardíaco. Não há na literatura um consenso sobre qual é o betabloqueador ideal, porém há recomendação de que seja utilizada uma medicação com perfil de clareamento rápido, facilmente reversível com a interrupção da administração intravenosa. Labetalol, é uma alternativa aceitável. Ele apresenta tanto bloqueio alfa quanto beta. Dessa forma, é um bloqueador não seletivo dos receptores alfa-1-adrenergicos, responsáveis por reduzir a resistência vascular sistêmica, ou seja, a pós carga, diminuindo, assim, o trabalho cardíaco, porém mantendo o fluxo sanguíneo cerebral, renal e coronário [4].

O médico socorrista deve estar atento quanto à etiologia desta patologia. Caso tenha sido induzida pelo uso de drogas simpaticomiméticas, como a cocaína, o uso de beta bloqueadores é contraindicado, devendo o clínico substituí-los pelo uso de bloqueadores do canal de cálcio [9].

Síndrome Aórtica Aguda

A síndrome aórtica aguda tem como principais sintomas a dor torácica aguda que irradia para a parte posterior do tórax, a dor que irradia para os membros e sintomas neurológicos associados. Quando há suspeita desta síndrome, é importante que se faça a medição da pressão arterial em ambos os membros superiores e que se verifique o pulso arterial nas quatro extremidades. A radiografia de tórax simples, um exame amplamente disponível em nosso meio, pode auxiliar no diagnóstico, demonstrando uma dilatação do mediastino [3,4].

De início, o manejo se dá por controle da dor e uso de agentes anti-hipertensivos, assim diminuindo a pressão nas paredes aórticas. Deve-se administrar betabloqueadores como metoprolol, esmolol ou labetalol por via intravenosa, diminuindo a frequência cardíaca e a pressão arterial. A recomendação é de uma frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto. Após a conduta inicial, deve-se diminuir a pós-carga do paciente. O nitroprussiato está indicado para este fim, com o objetivo de reduzir a pressão arterial sistólica para 100 a 120 mmHg [3, 4].

Insuficiência Renal

Esta patologia pode ser a consequência ou a causa de níveis elevados de

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

pressão arterial. Realizando-se anamnese detalhada, explorando a história patológica pregressa em busca de histórico de patologias preexistentes como transplante renal, disfunção renal e histórico de hipertensão arterial crônica podemos limitar o espectro de hipóteses de diagnóstico etiológico para cada paciente.

Os bloqueadores de canais de cálcio são a terapia preferida nesses casos por não alterarem a perfusão renal e, assim, a depuração renal. Nitroprussiato e fenoldopam são usualmente utilizados. O nitroprussiato é eficaz em reduzir a pressão arterial, mas devido ao risco de intoxicação por cianeto relacionado à diminuição da depuração renal, torna o fenoldopam uma droga mais atraente. O fenoldopam, além de ser um vasodilatador arterial, não tem como efeito apenas diminuir a pressão arterial, mas também promover um aumento da depuração renal via receptores específicos de dopamina nos néfrons [4].

Acidente Vascular Encefálico Isquêmico

A American Heart Association/American Stroke Association recomenda redução cuidadosa dos níveis pressóricos em pacientes com emergências hipertensivas e acidente vascular encefálico em curso; tanto aqueles que são candidatos a receber terapia trombolítica, quanto os que não são candidatos [2].

As diretrizes atuais recomendam o uso de labetalol, nicardipina e clevidipina como opções terapêuticas intravenosas para reduzir a pressão arterial nesses pacientes. O departamento de hipertensão arterial da sociedade brasileira de cardiologia recomenda que a terapêutica anti-hipertensiva deve ser iniciada somente se pressão arterial sistólica estiver acima de 220 mmHg ou pressão arterial diastólica maior que 120 mmHg, com objetivos de reduções pressóricas de 10 a 15% ao fim da primeira hora de tratamento [3]. Entretanto, em pacientes candidatos a trombólise, o objetivo terapêutico deve ser uma pressão arterial sistólica inferior a 185 mmHg e diastólica menor que 110 mmHg antes da administração do trombolítico. Nesses casos, o labetalol é a primeira escolha, e a nicardipina e segunda. Por fim, durante ou após trombólise, a pressão arterial deverá se manter em níveis abaixo de 180/105 mmHg [3].

Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico

Durante o sangramento cerebral agudo, a pressão arterial elevada está relacionado ao aumento de risco de hematoma intracraniano, aumento do risco de morte e pior prognostico de recuperação. O tratamento da crise hipertensiva durante um acidente vascular encefálico hemorrágico é motivo de polêmica.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A diminuição da pressão arterial nas primeiras 6 horas para valores menores que 140x90 mmHg não mostrou benefícios relacionados a incapacidade ou morte após 3 meses, apesar de reduzir a expansão do hematoma e melhorar a recuperação funcional. Portanto, a redução imediata da pressão arterial não é indicada para aqueles pacientes com pressão arterial sistólica < 220 mmHg. Em indivíduos com a pressão arterial sistólica ≥ 220 mmHg, redução cuidadosa com terapia intravenosa, procurando atingir níveis de pressão arterial sistólica em torno de 180 mmHg deve ser o objetivo. O labetalol é a droga de escolha, sendo segunda opção o nitroprussiato de sódio ou a nicardipina [3].

Pré-Eclâmpsia/Eclâmpsia

A pré-eclâmpsia, segundo o American College of Obstetricians and Gynecologists, é definida quando (I) há uma pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou uma diastólica ≥ 110 mmHg, confirmada em um intervalo rápido (minutos) ou (II) a pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou a pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg em duas ocasiões, com uma diferença de tempo entre as medições de 4 horas, em uma mulher gravida com pressão arterial previamente normal e proteinúria. Na ausência de proteinúria (com hipertensão de início recente), uma das seguintes condições deve estar presente: piora da função renal, plaquetopenia, elevação das transaminases hepáticas (ao menos o dobro do valor de referência), edema agudo de pulmão, distúrbios visuais e cerebrais. Eclampsia é classificada quando uma mulher grávida com pré-eclâmpsia desenvolve crises convulsivas tônico-clônicas [2].

Os dois objetivos preconizados no tratamento da crise hipertensiva na gestante consistem em: estabilizar a gestante, com o uso de anti-hipertensivos não deletérios para a gravidez e bem estar do feto confirmado por um correto monitoramento [3].

O tratamento anti-hipertensivo tem o objetivo de alcançar uma pressão arterial de 130 a 150/80 a 100 mmHg. Nas gestantes estabilizadas hemodinamicamente sem necessidade de parto imediato, pode-se utilizar anti-hipertensivos orais como a metildopa, hidralazina, nifedipina de ação prolongada e pindolol. O tratamento anti-hipertensivo com drogas intravenosas fica reservado a pacientes com pressão arterial sistólica ≥ 155 mmHg e na presença de sinais premonitórios. A hidralazina está indicada. Como opção terapêutica pode-se utilizar nitroprussiato de sódio.

Quando se discute eclâmpsia, o fármaco de escolha tanto para o tratamento, quanto para a prevenção é o sulfato de magnésio. Seu uso deve ser acompanhado por um atento monitoramento da função renal, de reflexos patelares, frequência respiratória

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

e saturação de oxigênio. Isso porque pode ocorrer intoxicação pelo medicamento, nesses casos usar como antídoto o gluconato de cálcio [3].

Emergências Adrenérgicas

Os feocromocitomas (medula adrenal) ou paragangliomas (tecido não adrenal) são tumores neuroendócrinos secretores de catecolaminas, responsáveis por gerar crises hipertensivas, uma vez que ativam alfa-receptores. Para esses tumores, o diagnóstico se dá pela dosagem de catecolaminas e seus metabolitos no sangue e na urina, com a realização de tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética para determinar a sua localização [3].

O tratamento deve ser cirúrgico, precedido sempre por um pré-operatorio que tenha tratamento anti-hipertensivo e hidratação do paciente, com o objetivo de prevenir crises hipertensivas ou hipotensão durante o ato operatório. Os anti-hipertensivos indicados inicialmente são os alfa-bloqueadores e, posteriormente, betabloqueadores por via intravenosa.

Já os pacientes intoxicados por anfetaminas ou cocaína, assim como aqueles que fazem uso abusivo de outras drogas, como inibidores da recaptação de serotonina, inibidores da monoaminoxidase e uso de drogas citotóxicas ou antiangiogênicas, podem apresentar crises hipertensivas. A sobredose de cocaína tem como tratamento inicial o uso de benzodiazepínicos e, quando a redução da pressão arterial for necessária, pode-se utilizar como droga de primeira escolha um fármaco alfabloqueador competitivo por via intravenosa (fentolamina), drogas alternativas podem ser a nicardipinia, nitroprussiato de sódio ou clonidina [2].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crise hipertensiva possui variados perfis de apresentação, desde a ausência de sintomas até as suas formas mais graves, que apresentam lesão de órgão-alvo. O tratamento também se mostra variado, já que deve ser direcionado para a patologia de base de cada paciente. Portanto, para uma correta abordagem dessa condição, é necessário raciocínio clínico adequado associado a medição precisa da pressão arterial, anamnese e exame físico detalhado, bem como a utilização racional de exames complementares, direcionados para a suspeita clínica, corroborando a hipótese diagnóstica primária. Dessa forma, o médico socorrista pode tomar condutas adequadas, que reduzam o impacto desta patologia em nossas populações.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse e nenhuma fonte de financiamento nesta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Pierin AM, Flórido CF, Santos J. Crise hipertensiva: características clínicas de pacientes com urgência, emergência e pseudocrise hipertensivas em um serviço público de emergência. Einstein (São Paulo).2019;17(4): eAO4685. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/ 2019AO4685.
2. Watson K, Broscious R, Devabhakthuni S, Noel ZR. Focused Update on Pharmacologic Management of Hypertensive Emergencies. Curr Hypertens Rep. 2018 Jun 8;20(7):56. doi: 10.1007/s11906-018-0854-2. PMID: 29884955.
3. Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JC, Rodrigues MC, Barroso WKS, Carvalho LCBS, González FJT, Amodeo C, Dias VMMP, Pinto FCM, Martins LFR, Malachias MVB, Jardim PCV, Souza DDSM, Passarelli Júnior O, Barbosa ECD, Polonia JJ, Póvoa RMDS. Luso-Brazilian Position Statement on Hypertensive Emergencies - 2020. Arq Bras Cardiol. 2020 Apr;114(4):736-751. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20190731. Epub 2020 May 29. PMID: 32491016.
4. Adebayo O, Rogers RL. Hypertensive Emergencies in the Emergency Department. Emerg Med Clin North Am. 2015 Aug;33(3):539-51. doi: 10.1016/j.emc.2015.04.005. Epub 2015 May 30. PMID: 26226865.
5. Malachias MVB, Barbosa ECD, Martim JFV, Rosito GBA, Toledo JY, Passarelli Júnior O, et al. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 14 – Crise Hipertensiva. Arq Bras Cardiol. setembro de 2016;107(3):79–83.
6. Brathwaite L, Reif M. Hypertensive Emergencies: A Review of Common Presentations and Treatment Options. Cardiol Clin. 2019 Aug;37(3):275-286. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.003. Epub 2019 May 14. PMID: 31279421.
7. Allgaier J, Emmich M, Rastegar V, Stefan MS, Lagu T. Hypertensive urgency or emergency? The use of intravenous medications in hospitalized hypertensive patients without organ dysfunction. Heart Lung. 2020 Nov-Dec;49(6):824-828. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.09.014. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33011460. 6 Wallbach, M. et al; Direct assessment of adherence and drug interactions in patients with hypertensive crisis - A cross-sectional study in the Emergency Department; 2018 dec; PMID: **30515967**. DOI: 10.1111/jch.13448.
8. Unger Thomas, Borghi Claudio, Charchar Fadi, Khan Nadia A., Poulter Neil R., Prabhakaran Dorairaj, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 1o de junho de 2020;75(6):1334–57.
9. Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, di Somma S, Perlini S, Semplicini A, Borghi C, Volpe M, Saba PS, Cameli M, Ciccone MM, Maiello M, Modesti PA, Novo S, Palmiero P, Scicchitano P, Rosei EA, Pedrinelli R; Working Group on Hypertension, Prevention, Rehabilitation of the Italian Society of Cardiology, the Societa' Italiana dell'Ipertensione Arteriosa. An update on hypertensive emergencies and urgencies. J Cardiovasc Med

(Hagerstown). 2015 May;16(5):372-82. doi: 10.2459/JCM.0000000000000223. PMID: 25575271.
10. Taylor DA. Hypertensive Crisis: A Review of Pathophysiology and Treatment. Crit Care Nurs Clin North Am. 2015 Dec;27(4):439-47. doi: 10.1016/j.cnc.2015.08.003. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26567490.
11. Ipek E, Oktay AA, Krim SR. Hypertensive crisis: an update on clinical approach and management. Curr Opin Cardiol. 2017 Jul;32(4):397-406. doi: 10.1097/HCO.0000000000000398. PMID: 28306673.
12. Varounis C, Katsi V, Nihoyannopoulos P, Lekakis J, Tousoulis D. Cardiovascular Hypertensive Crisis: Recent Evidence and Review of the Literature. Front Cardiovasc Med. 2017 Jan 10;3:51. doi: 10.3389/fcvm.2016.00051. PMID: 28119918; PMCID: PMC5222786.
13. Wani-Parekh P, Blanco-Garcia C, Mendez M, Mukherjee D. Guide of Hypertensive Crisis Pharmacotherapy. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2017;17(1):52-57. doi: 10.2174/1871529X16666161220142020. PMID: 28000548.
14. Maloberti A, Cassano G, Capsoni N, Gheda S, Magni G, Azin GM, Zacchino M, Rossi A, Campanella C, Beretta ALR, Bellone A, Giannattasio C. Therapeutic Approach to Hypertension Urgencies and Emergencies in the Emergency Room. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018 Jun;25(2):177-189. doi: 10.1007/s40292-018-0261-4. Epub 2018 May 18. PMID: 29777395.
15. Suneja M, Sanders ML. Hypertensive Emergency. Med Clin North Am. 2017 May;101(3):465-478. doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.007. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28372707.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

MIOPIA ACOMODATIVA E SUA RELAÇÃO COM O USO DE TECNOLOGIA PELOS JOVENS

ACCOMMODATIVE MYOPIA AND ITS RELATIONSHIP WITH THE USE OF TECHNOLOGIE BY YOUNG PEOPLE.

Maxwell Ary C. Vieira[1]; João Maria Ferreira[2]; Carlos Roberto V. Neves[3]

Descritores: miopia acomodativa, pseudomyopia, spasm of the near reflex, prevalencia, crianças e tecnologias.
Descriptors: accommodative myopia, pseudomyopia, spasm of the near reflex, prevalence, children and technology.

RESUMO

Introdução: O reflexo de acomodação é a capacidade de focar o objeto em diferentes distâncias. Porém, alguns indivíduos, por vezes, não conseguem tal reflexo de forma completa, gerando o processo de pseudomiopia, mantido e involuntário, sem estímulo, que é o espasmo de acomodação, o qual, pode desenvolver sintomas como borramento visual, esotropia, miose, cefaléia, dor ocular e tonturas. O espasmo de acomodação, por sua vez, pode evoluir e se tornar crônico, dando origem ao quadro de miopia acomodativa, que com sua frequência, ao longo do tempo, prejudicará também a visão para grandes distâncias, impactando de maneira significativa na qualidade de vida e desempenho do indivíduo, principalmente entre as crianças e jovens. **Objetivo:** Discutir a Miopia acomodativa, correlacionando sua alta e ascendente prevalência na população infantil, com o crescente uso de tecnologias, na atualidade. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa explicativa bibliográfica, com o objetivo de discutir a miopia acomodativa, relacionando o uso excessivo de dispositivos tecnológicos e a alta prevalência na população pediátrica. **Desenvolvimento:** O espasmo de acomodação e a miopia acomodativa são quadros patológicos com alta incidência na população pediátrica, sobretudo em crianças de mais tenra idade. Dentre os sintomas, podem surgir borramento visual, esotropia, diplopia, pupila miótica, cefaléias, convergência dolorosa, dor ocular, tensão e desconforto ocular, macropsia, micropsia, dor estomacal, oscilação na retinoscopia e tonturas. Quanto à etiologia, destaca-se o uso excessivo de dispositivos de tela, como os televisores, computadores, videogames e celulares, que

[1] Acadêmico de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. Maxwell.ary@hotmail.com

[2] Professor do curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - Unifeso
[3] Oftalmologista

vêm ganhando destaque nas últimas décadas. A clínica é variável e o diagnóstico ainda é um desafio, levando-se em consideração as prováveis condições subdiagnosticadas. **Considerações finais:** Conhecer o espasmo de acomodação e a miopia acomodativa é de extrema importância, por se tratar de uma condição atual e significativamente prevalente na população juvenil, que trás efeitos prejudiciais na qualidade de vida e desempenho escolar.

ABSTRACT

Introduction: The reflection of accommodation is the ability to focus the object at different distances. However, some individuals sometimes fail to achieve such a reflex completely, generating the process of pseudomyopia, maintained and involuntary, without stimulation, which is the spasm of accommodation, which can develop symptoms such as visual blurring, esotropia, myosis, headache, eye pain and dizziness. The spasm of accommodation, in turn, can evolve and become chronic, giving rise to the cadre of accommodative myopia, which, over time, will also impair vision for great distances, significantly impacting the quality of life and performance of the individual, especially among children and young people. **Objective:** To discuss accommodative myopia, correlating its high and upward prevalence in the infant population, with the increasing use of technologies, nowadays. **Methods:** This is a bibliographic explanatory research, with the objective of discussing accommodative myopia, relating the excessive use of technological devices and the high prevalence in the pediatric population. **Development:** Accommodation spasm and accommodative myopia are pathological conditions with a high incidence in the pediatric population, especially in younger children. Among the symptoms, visual blurring, esotropia, diplopia, myotic pupil, headache, painful convergence, eye pain, ocular tension and discomfort, macropsia, micropsia, stomach pain, oscillation in retinoscopy and dizziness may occur. Regarding the etiology, we highlight the excessive use of screen devices, such as televisions, computers, video games and mobile phones, which have been gaining prominence in recent decades. The clinic is variable and the diagnosis is still a challenge, taking into account the probable underdiagnosed conditions. **Final considerations:** Knowing the spasm of accommodation and accommodative myopia is extremely important, because it is a current and significantly prevalent condition in the juvenile population, which brings harmful effects on quality of life and school performance.

INTRODUÇÃO

A acomodação é a capacidade do olho de adaptar o poder de refração para focar o objeto em diferentes distâncias, resultado de alterações no cristalino, que, ocorre em conjunto do processo de convergência para focalizar a imagem.[1, 2] Este processo é resultado da resposta a um estimulo que leva, sobretudo, à contração do músculo ciliar.[2]

Ao aproximar um objeto próximo dos olhos, ocorre o processo de acomodação, constrição pupilar e convergência ocular.[3] Observamos que, quando um objeto se aproxima de um olho ao longo do seu eixo visual, sobrevém a convergência do outro, em direção nasal, complementado pela fusão, que corrige as imprecisões. Assim, não só a acomodação e convergência estão ligados, como também é evidente uma sincinesia com a pupila, pois a miose sempre segue a acomodação e a convergência (reflexo proximal, tríade proximal ou resposta proximal).[3]

Certos indivíduos, por vezes, não conseguem relaxar o músculo ciliar e a acomodação de forma completa, gerando o processo de pseudomiopia, mantido e involuntário, sem estímulo, o espasmo de acomodação. A clínica, embora seja variável, está comumente associada aos sintomas de borramento visual, esotropia, miose, cefaléia, dor ocular e tonturas.[2, 4, 5, 6]

O espasmo de acomodação, por sua vez, pode evoluir e se tornar crônico, dando origem ao quadro de miopia acomodativa, que é uma dificuldade temporária de enxergar à distância, que pode se tornar permanente, prejudicando a visão para longe, se não houver modificação dos hábitos.[2, 3] É diferente da miopia patológica em que o eixo da visão cresce, e por este motivo, pode ser revertida com o descanso dos olhos. [2, 3]

A prevalência desses casos recai, entre os jovens, principalmente àqueles de menor idade,[7, 8, 9,] escolares e estudantes, além dos que trabalham em escritórios, por longas horas, diante de telas eletrônicas. [2, 9, 10]

São relatadas na literatura, inúmeras etiologias para a referida manifestação: disposição incorreta no trabalho, na visão de perto; estresse visual excessivo, com exposição prolongada a telas de televisão, tablet e celular, através do esforço exagerado e mantido do reflexo de acomodação.[4, 6, 7, 11] Entretanto, há patologias que podem cursar com o fenômeno: sobrecarga emocional, encefalite, doença tireoidiana, isquemia vertebrobasilar e transtornos psicogênicos.[2, 12]

Primeiramente, é importante a identificação dos sintomas, mormente em crianças, as mais suscetíveis. A dor de cabeça em crianças, é uma das principais causas

das consultas oftalmológicas, face ao stress ocular, provocado pelo uso dos eletrônicos, que aumenta significativamente, nesses casos, afetando o desempenho escolar e estudantil.[1, 13]

O reconhecimento também é necessário a fim de evitar com que ocorra uma progressão da miopia, outra condição frequente em crianças, que incapacita a mesma de focar em objetos à distância. O espasmo acomodativo e/ou miopia acomodativa pode ser o processo inicial ao desenvolvimento de uma miopia progressiva, bem como correções inadequadas de refração promovem a progressão do quadro de miopia.[4, 8, 14]

Uma vez identificada a pseudomiopia, torna-se necessário evitar a progressão da mesma, orientando-se o paciente ou a seu familiar, a realizar pausas durante suas tarefas, permitindo o relaxamento da musculatura ciliar, e consequentemente, o descanso ocular. Caso essas medidas não sejam adotadas, pode tornar-se um mal permanente. Apesar do aumento em sua prevalência, o espasmo de acomodação, falsa miopia ou espasmo do reflexo próximo, ainda são desafios provavelmente subdiagnosticados, prejudicando tanto o desempenho quanto a qualidade de vida dos acometidos. [2, 3]

OBJETIVOS

Objetivo primário: Discutir a Miopia Acomodativa.

Objetivo secundário: Demonstrar a alta prevalência na população infantil, correlacionando com o crescente uso de tecnologias dos dias atuais.

MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed, Scielo e LILACS com os descritores “miopia acomodativa”, “pseudomyopia”, “spasmofthenearreflex”, “prevalence”, “children” e “technology”. A pesquisa foi realizada entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020. Os filtros utilizados foram artigos com até 6 anos desde a data da publicação e de estudos feitos em humanos. Com a aplicação dos descritores e leitura dos resumos foram selecionados 25 artigos de acordo com as evidências e a relação com o tema proposto no objetivo do trabalho, excluindo aqueles cujo foco não se encaixava na pesquisa e que não apresentavam informações relevantes ao tema proposto, selecionando 14 artigos. Por fim, foi realizado a busca por mais fontes na base de dados do MEDLINE, adicionando 2 novas fontes, a fim de complementar o material pesquisado e permitir maior explanação sobre o tema.

DISCUSSÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

A acomodação é a capacidade do olho de adaptar o poder de refração para focar o objeto, no plano retiniano, em distâncias variadas, resultado de alterações morfológicas na curvatura e espessura do cristalino, que ocorre em conjunto ao fenômeno de convergência, sempre simultâneas, que muda o eixo visual para focalizar a imagem.[1, 2] Este processo é resultado da resposta a um estímulo que leva, sobretudo, à contração do músculo ciliar.[1, 2]

Quando um estímulo visual é recebido (imagem desfocada na retina), ele atinge a área 17 e segue até a área 19 do córtex cerebral, através das vias óticas, iniciando a alça eferente da resposta, representando o que irá desencadear o mecanismo central que irá gerar o mecanismo periférico da contração do musculo ciliar. Tal musculatura ciliar é inervada pelo nervo Oculomotor, com a maior parte das fibras originadas do núcleo de Edinger-Westphal, através do gânglio ciliar.[2]

Estímulos simpáticos e parassimpáticos estão envolvidos na geração da acomodação, sendo os parassimpáticos os mais importantes. Os estímulos simpáticos agem de forma secundária, através de vasoconstrição e redução na massa do corpo ciliar, aumento da tensão das fibras zonulares, achatando o cristalino.[2]

Quando um objeto é trazido perto dos olhos, o reflexo gerado consiste em acomodação, constrição pupilar e convergência em uma ação reflexa involuntária envolvendo a musculatura ciliar.[1] Alguns indivíduos acabam por não conseguirem relaxar o músculo ciliar e a acomodação completamente, sobretudo apos o uso da visão de perto por longos períodos, gerando o espasmo de acomodação.[16] Esta condição é caracterizada por um excesso de miopia mantido e involuntário sem qualquer estímulo acomodativo.[5]

O espasmo de acomodação pode vir acompanhado de outros sintomas, quando há o espasmo de todo o reflexo de aproximação (“Near Reflex”). Este reflexo consiste na acomodação propriamente dita, além de convergência e miose (tríade proximal). A convergência facilita a fixação bifoveal; a acomodação mantém a imagem de respeito ao foco na fóvea; e a miose pupilar aumenta a profundidade do campo visual. Logo, o espasmo acomodativo resulta em borramento visual, enquanto o espasmo de convergência pode causar esotropia variável, levando à diplopia, e a pupila miótica também pode ser observada.[6] Outros sintomas relatados incluem cefaléias, convergência dolorosa, dor ocular, tensão e desconforto ocular, macropsia, micropsia,

dor estomacal, oscilação na retinoscopia e tonturas.[2, 4, 8]

O espasmo do reflexo de aproximação foi descrito inicialmente como uma entidade diferente, de episódios isolados de convergência e acomodação, por Fitzgerald e descrito com profundidade por Cogan, quem registrou o termo em 1955. Contudo, no decorrer do tempo, a maior parte dos autores concluiu que o espasmo se trata de uma condição única com apresentações clínicas diferentes, dependendo do mecanismo afetado.[3]

Com o decorrer do tempo, o espasmo acomodativo pode se tornar crônico, evoluindo com o chamado pseudomiopia ou miopia acomodativa, desenvolvendo, ainda, baixa qualidade visual para longe. [2, 7]

Os pacientes afetados pelo espasmo de acomodação são geralmente indivíduos jovens, de até 30 anos de idade, especialmente estudantes ou que trabalham em escritórios, e com alguma sobrecarga emocional envolvida. [2, 5]

O artigo “Prevalence and risk factors of pseudomyopia in a Chinese children population: the Anyang Childhood Eye Study” realizou um estudo com um estudo prospectivo de coorte com crianças de 6 e 13 anos em Anyang, na China, acompanhando-as por 1 ano. De um total de 2.612 crianças de 6 anos e 1984 de 13, a prevalência de miopia foi de 5,2% e 61,0% respectivamente, e a prevalência da pseudomiopia foi de 24,1% e 18,9%. O artigo confirmou a prevalência maior em idades mais jovens, além de apontar o trabalho excessivo causado pela escola, por atividades próximas à visão e tempos limitados ao ar livre como possível causa para desenvolvimento destes quadros. O mesmo artigo ainda analisou um estudo cobrindo as idades de 4 a 18 anos, concluindo a associação da pseudomiopia com idades mais jovens.[9]

Outro estudo, o “Characteristics of Pseudomyopia and Spectacles wearing in Chinese Children”, apresenta taxas de prevalência de pseudomiopia de 24.2% e 18.9% no primário e ensino médio, respectivamente, confirmando a alta prevalência deste na população infantil bem como demonstrando à suscetibilidade de idades menores no seu desenvolvimento. [8]

O artigo “Cost-benefit analysis of accommodation spasm prevention programs for school children” acompanhou 1.115 crianças escolares, na Ucrânia, de 2012 a 2015, seguido pela observação até 2017, para demonstrar a prevalência do espasmo de acomodação e propor programas preventivos para o mesmo. O artigo concluiu que tanto

a miopia quanto a pseudomiopia vem aumentando nos últimos anos, com aumento de miopia em 3 vezes e espasmo de acomodação em 5 vezes nos últimos 10 anos.[15]

Embora vária s causas para a pseudomiopia tenham sido relatadas, como encefalite, deficiência de L-Aminoácido aromático descarboxilase, doença tireóide, falha primária de acomodação, isquemia vertebrobasilar, tentativas de superar paralisia do olhar vertical, encefalopatia metabólica, patologia do tronco cerebral e esclerose múltipla e transtornos psicogênicos o uso de tecnologias também vem sendo cada vez mais associado ao desenvolvimento do quadro.[12] O aumento da documentação da fadiga do reflexo próximo, e consequentemente, da pseudomiopia, não são surpreendentes, visto a quantidade de tempo em que atualmente se passa em atividades mantidas próximas à visao (computadores, tablets, smartphones). [8]

Com o avanço da tecnologia e a dependência dessas informações, o computador se tornou uma ferramenta comum em ambientes estudantis e de trabalho. No ano de 2.000 foi relatado que, mais de 75% das atividades diárias, em todos os trabalhos, envolvem o uso do computador. Adicionalmente, o aumento da dependência no desenvolvimento mundial, sugere que indivíduos com tais sintomas, serão um problema de saúde pública em crescimento. [4]

Sabemos que, prolongados períodos a frente de computadores e leituras levam ao surgimento dos sintomas visuais, detectáveis após horas de uso, tais como: fadiga visual, dor, queimação ocular e visão turva.[4, 13]

O aumento das tecnologias baseadas em tela, certamente está relacionado ao aumento da prevalência do espasmo acomodativo, principalmente quando ocorre por prolongados períodos a frente desses dispositivos e leituras que levam ao surgimento dos sintomas visuais, tais como: fadiga visual, dor e queimação ocular e visão turva[4, 11] podem surgir também, alterações da visão binocular e da acomodação causadas pelas exigentes demandas visuais da visão de perto.[11]

As crianças, nos dias de pandemia de hoje, usam em suas atividades diárias, em aulas on-line, somente o computador. Além disso, as crianças de pouca idade, por não terem a plasticidade completa, tornam-se mais suscetíveis ao desenvolvimento desses sintomas visuais.[13]

Nos casos do uso recreativo, como o videogame, o mecanismo é o mesmo, seja na concentração ou na falta de intervalo para descanso, que favorece ao espasmo de acomodação, além de outras sintomatologias. [13]

As crianças, por ignorarem os problemas, não pensam em alterar o arranjo do computador ou do ambiente, para obter uma visualização mais confortável. Aceitam a visão turva causada por um erro refrativo, por acreditar fazer parte da normalidade. [13]

De acordo com Balci et al., quando o trabalho com computadores é frequente, pausas regulares devem ser feitas, a fim de evitar com que os músculos extraoculares e intraoculares que interferem na convergência e acomodação respectivamente, sofram fadiga ou espasmo.[11]

É de extrema importância identificar disfunções acomodativas em crianças escolares, devido à capacidade de impactar no desempenho da criança nas atividades escolares. Para que a mesma consiga ler e aprender, é necessário o funcionamento adequado do sistema de foco e visão e, alguma deficiência nesse sentido, pode gerar dificuldades desnecessárias para a criança ler, escrever ou realizar seus estudos. Além de que, caso não resolvidos tais problemas, o desinteresse pelo estudo pode vir a somar com tais dificuldades.[1]

Outra questão que vem a afetar as crianças é a capacidade do espasmo acomodativo e/ou pseudomiopia poder ser o processo inicial associado ao desenvolvimento de uma miopia progressiva, pois em crianças na qual a visão está em desenvolvimento, com a contração prolongada dos músculos ciliares para o foco, inibe-se o relaxamento dessa musculatura e leva à miopia acomodativa. Esta, pode ser revertida com o descanso dos olhos, mas pode se tornar um mal permanente. [4, 14]

É diferente da miopia patológica, pois esta, frequente em crianças, e tipicamente relacionada ao processo de crescimento, na qual o eixo da visão cresce, e, nesta condição, e uma vez que aparece, quase sempre progride em sua severidade. Trata-se de um problema com a capacidade de foco do olho, quando o olho não é capaz de se concentrar corretamente em objetos à distância.[14]

O artigo “Prevalence and risk factors of pseudomyopia in a Chinese children population: the Anyang Childhood Eye Study” também confirma tal afirmação. Nele, 15.6% (98/629) das crianças de 6 anos e 10.7% (40/374) das crianças de 13 anos com pseudomiopia desenvolveram miopia. Contudo, a progressão foi inferior aquelas que já apresentavam miopia.[9]

No grupo de estudantes analisados no artigo “Characteristics of Pseudomyopia and Spectacles wearing in Chinese Children”, 82.6% e 38.4% no primário e ensino médio, respectivamente, apresentavam correção inadequada da miopia, sendo já

demonstrado o tratamento inadequado da refração da miopia e da pseudomiopia que o mesmo ocasiona a progressão da miopia.[8]

Tanto o espasmo de acomodação quanto a pseudomiopia e o espasmo do reflexo próximo ("Near Reflex") é frequentemente um desafio, possivelmente subdiagnosticado. Isso se dá, em parte, pois os componentes de espasmo de acomodação e convergência podem não estar presentes, simultaneamente, de modo a não exibir sintomas clássicos, podendo simular outras patologias, como defeitos refrativos ou até neurite retrobulbar, prejudicando o desempenho e a qualidade de vida das crianças e adultos jovens.[3, 6, 16]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão da literatura apresenta como objetivo demonstrar uma patologia com alta prevalência na população infantil, subdiagnosticada, fornecendo uma explicação sobre o processo fisiopatológico da miopia acomodativa e de seus sintomas, buscando garantir a possibilidade de entendimento e diagnóstico da mesma e de demonstrar sua importância no meio pediátrico, tanto na qualidade de vida do paciente, quanto na prevenção de quadros oftalmológicos mais graves, bem como no desempenho acadêmico e/ou laboral.

Conhecer o espasmo de acomodação e a miopia acomodativa, bem como o espasmo do reflexo próximo ("Near Reflex") é um desafio aos clínicos por poder apresentar uma sintomatologia bastante variável e poder não cursar com todos os indícios possíveis, levando a elaboração de outras hipóteses diagnósticas. Tais hipóteses não devem ser descartadas, mas é de extrema importância manter em mente a sua possibilidade, a fim de evitar gastos de recursos e tempo desnecessário, além de melhorar a qualidade de vida do indivíduo e sua atuação acadêmica e profissional.

Devemos ter em mente, que todo o processo de acomodação, bem como o de convergência, buscando não apenas os sintomas clássicos, como borramento visual, esotropia variável e diplopia, miose, cefaléia, dor e desconforto ocular, micropsia e macropsia e tonturas, mas também investigar quanto ao excesso de uso dos dispositivos eletroeletrônicos, uma realidade dos dias atuais, e outras etiologias relatadas na literatura, sobretudo em pacientes mais jovens.

Novas pesquisas devem ser realizadas com a intenção de aprofundar e divulgar os conhecimentos da doença, tendo em vista a carência de informações, sobretudo em relação à etiologia, ainda pouco detalhada, e poucos estudos e protocolos quanto ao seu

manejo clínico. Com isso, poderá ocorrer a redução nos casos subdiagnosticados e agravos e malefícios desnecessários a vida do indivíduo acometido.

REFERÊNCIAS

1. Shukla Y. Accommodative anomalies in children. Indian J Ophthalmol, 2020, 68:1520-5.
2. Sá L, Plutt M. Acomodação. Sociedade Brasileira de Lente de Contato e Córnea - SOBLEC, 2001. Arq. Bras. de Oftalmol., vol 64. No.5.
3. Peinado G, Sanz P, Pérez I et al. Unilateral accommodation spasm: Case report and literature review. Arch. Soc. Esp. Oftalmol 2019.
4. Akinbinu T, Marshalla Y. Impact of computer technology on health: Computer Vision Syndrome (CVS). Med. Pract. Rev., 2014. ISSN 2141-2596
5. Totuk O, Aykan U. A new treatment option for the resistant spasm of accommodation: clear lens extraction and multifocal intraocular lens implantation. Indian J Ophthalmol, 2018.
6. Hyndman J. Spasm of the Near Reflex: Literature Review and Proposed Management Strategy. J. Binocul. Vis Ocul. Motil., 2018, 1-9.
7. Monga S, Dave P. Spectacle prescription in children: Understanding practical approach of Indian ophthalmologists. Indian J Ophthalmol, 2018; 66(5):647-650.
8. Kang M, Jan C, Li S, et al. Prevalence and risk factors of pseudomyopia in a Chinese children population: the Anyang Childhood Eye Study. Br. J. Ophthalmol, 2020.
9. Sukhija J, Dogra M, Zadeng T et al. Functional spasm of accommodation: Changes on scheimpflug imaging. Oman J Ophthalmol, 2014. 7(3):150-152.
10. Zakirkhodjaev R, Khayrullaeva M, Zakirkhodjaeva D et al. "THE APPLY OF VARIOUS CONCENTRATIONS OF TROPICAMIDE IN ACCOMMODATION SPASM THERAPY," Central Asian Journal of Pediatrics, 2019. Available at: https://uzjournals.edu.uz/pediatrics/vol2/iss1/51
11. Menigite N, Taglietti M. Sintomas visuais e insuficiência de convergência em docentes universitários. Rev. Bras. Oftalmol., 2017, vol.76 nº 5.
12. Padhy S, Gupta G, Goyal M et al. Functional convergence spasm. Indian Journal of Psychological Medicine, 2014, 36(3), 332.
13. Kozeis N. Impact of computer use on children's vision. Hippokratia, 2009. 13(4), 230–231. PMCID: PMC 2776336, PMID: 20011087.
14. Aghayan L. Consequence of ultrasound scanning in children with progressive myopia. The New Armenian Medical Journal, 2017 Vol.11 No 3 Supplement p. 80-87
15. Starinets M, Ocheredko O. Cost-benefit analysis of accommodation spasm prevention programs for schoolchildren. Reports of Vinnytsia National Medical University, 2019. 23(4), 686-691.
16. Bernasconi O, Borruat F. Spasmed'accommodation unilatéral: un piègediagnostic!. Klinische Monatsblätterfür Augenheilkunde, 2019. 212(5), 392–393.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

CIRURGIA ROBÓTICA NA ABORDAGEM DO CÂNCER DE RETO

ROBOTIC SURGERY AT RECTAL CANCER APPROACH

João P. N. L. Saraiva[1], Luiz G. Azevedo[2]

Descritores: Câncer de reto; Cirurgia robótica; Laparoscopia; Mesorreto
Keywords: Rectal cancer; Robotic surgery; Laparoscopy; Mesorrectum.

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma de reto é um dos principais problemas de saúde do Brasil. Costumava ser tratado através da cirurgia aberta, depois dando lugar à via laparoscópica, que apesar de menos invasiva, ainda apresentava limitações, sendo algumas dessas, superadas pela cirurgia robótica. Os robôs cirúrgicos vêm em um processo de evolução e hoje já se encontra em sua terceira geração. **Justificativa:** É uma técnica superior às antes realizadas, trazendo mais segurança aos pacientes submetidos, contudo apresenta algumas dificuldades quanto a seu uso e implementação. **Objetivo:** Objetivo primário: Realizar revisão na literatura médica pertinente à abordagem cirúrgica no câncer de colo, com enfoque na robótica. Objetivos secundários: Descrever a história da cirurgia robótica, bem como complicações relacionadas ao câncer de reto. **Metodologia:** Será realizada uma revisão da literatura médica, por meio de busca ativa nas principais bases de dados, tais como: LILACS, Scielo e PubMed. A pesquisa de artigos deu preferência aos documentos publicados em português e inglês. **Discussão:** O tratamento cirúrgico para o câncer de reto, além de seguro, se demonstrou uma ótima indicação para a cirurgia robótica, superando as dificuldades da cirurgia laparoscópica. Apesar de observarmos benefícios, algumas limitações ainda são encontradas quanto a sua implementação. **Conclusão:** A cirurgia robótica é o tratamento cirúrgico mais moderno na abordagem do câncer de reto e pode superar os métodos antigos. Porém, mesmo tendo se provado superior, temos poucos estudos na área e esses carecem de metodologia confiável. Isso se deve ao fato, de se tratar de uma tecnologia recente na área.

ABSTRACT

[1] Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – joaopedronsaraiva@gmail.com;

[2] Preceptor de Cirurgia Geral do HCTCO, Teresópolis-RJ

Introduction: Rectal adenocarcinoma is one of the main health problems in Brazil. When comprised of up to 15cm from the anal border, being the one in question. It used to be treated through open surgery, then giving way to the laparoscopic approach, which despite being less invasive, still had limitations, some of which were overcome by robotic surgery. Surgical robots are evolving and are now in their third generation. **Justification:** This is a superior technique to the ones previously performed, bringing more safety to the submitted patients, however it presents some difficulties regarding its use and implementation. **Objectives:** Primary objective: Review of the medical literature relevant to the surgical approach to cervical cancer, with a focus on robotics. Secondary objectives: To describe the history of robotic surgery, as well as complications related to rectal cancer. **Methods:** A review of the medical literature will be carried out through an active search in the main databases, such as: LILACS, Scielo and PubMed. The search for articles gave preference to documents published in Portuguese and English. **Discussion:** Surgical treatment for rectal cancer has proven to be a great indication for robotic surgery, in addition to being safe. Its characteristics overcome the difficulties of laparoscopic surgery. Although benefits have been demonstrated, some limitations are still encountered in the implementation of the method. **Conclusion:** Robotic surgery is the most modern surgical treatment in dealing with rectal cancer and can overcome old methods. However, even if proved to be superior, we have few studies in the area and these lack a reliable methodology. This is due to the fact that it is a recent technology in the area.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é um sério problema de saúde mundial. De acordo com a International Agency for Research on Cancer (IARC), ele foi diagnosticado em mais de 1.023.000 indivíduos em 2002, causando 528.978 mortes[1]. Nos EUA, quando colocado junto ao câncer de cólon, o câncer de reto é responsável por cerca de 39.000 casos por ano, tornando-o o terceiro mais prevalente do país[2]. No Brasil, foram registrados 20.616 casos novos de câncer colorretal, dos quais 25% eram de reto, e ocorreram 9.168 mortes durante o ano de 2002[1]. Excluindo os tumores de pele não-melanoma, é o quarto câncer mais frequente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, sendo o sexto nas regiões Norte e Nordeste[1]. O adenocarcinoma de reto é classificado como aquele compreendido até 15cm a partir da borda anal[3].

O câncer de reto, tradicionalmente, era tratado por meio da cirurgia aberta, que

é um procedimento invasivo e extremamente traumático para o paciente [4]. Desde o início dos anos 90, mais especificamente em 1991[4], a via de acesso laparoscópica vem ganhando espaço em relação à cirurgia aberta, principalmente após a evolução da técnica e dos materiais [5]. Destaca-se seu caráter minimamente invasivo e as vantagens de menor dor pós-operatória, mais rápido retorno às atividades laborativas, menores índices de infecção de parede e de hérnias incisionais e melhor aspecto estético[5]. No entanto, mesmo que essa via tenha se demonstrado praticável e oncologicamente segura para o tratamento do câncer de cólon, ela tem sido cada vez menos adotada por diversos motivos, tais como: necessidade de uma longa e árdua curva de aprendizado, dificuldades técnicas e limitações do próprio método e por alguns aspectos anatômicos da cirurgia[6].

A cirurgia robótica para o tratamento do câncer de reto representa o auge tecnológico dos procedimentos minimamente invasivos para essa patologia[2]. Isso se dá pelo fato dela superar as limitações da cirurgia laparoscópica, por oferecer o EndoWrists (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA), um instrumental que dá ao operador 7 graus de liberdade, 180º de articulação, 540º de rotação, redução do tremor e movimentos inúteis, visão 3-d e possibilidade de ampliar a visão em até 10 vezes, além de melhor ergonomia no espaço de trabalho[7,8].

No entanto, a cirurgia robótica apresenta algumas desvantagens, provendo ao cirurgião uma menor sensação tátil e tênsil, quando comparado a métodos cirúrgicos convencionais, que é de extrema importância na manipulação de tecido durante o procedimento[8]. Além disso, os procedimentos de colocação da aparelhagem no paciente demandam muito tempo, bem como para tirá-lo em caso de necessidade de conversão urgente da cirurgia por sangramento intra-operatório[8]. Outra grande preocupação da cirurgia robótica é seu custo, tanto de compra quanto manutenção, para a qual, diversos estudos demonstraram ser muito mais alto ao hospital do que na cirurgia laparoscópica[11]. Mesmo assim, a cirurgia para câncer retal continua sendo cada vez mais utilizada no mundo[11].

O primeiro robô utilizado para procedimentos cirúrgicos foi o AESOP (*automated endoscopic system for optimal positioning*) em 1994, conhecido como sistema cirúrgico Zeus, originalmente planejado para ser um assistente cirúrgico[4]. O primeiro registro de cirurgia robótica para doença colônica benigna foi publicada em 2002 por Weber PA et. al e, em 2006, a primeira utilizada para excisão completa do mesorreto para câncer de

reto[4,2]. Esta foi feita pelo sistema da Vinci®, introduzido como o primeiro sistema telerrobótico construído como um manipulador operacional, descrito por Pigazzi et. al[10].

Essa revisão aborda a história, benefícios, limitações e indicações da cirurgia robótica como terapêutica do câncer de colo e, dessa forma, compará-la aos métodos convencionais anteriores a ela.

OBJETIVOS

Objetivo primário: avaliar a aplicabilidade da cirurgia robótica no tratamento no câncer de reto, focando em discutir os benefícios e limitações dessa técnica, observando se está indicada como terapêutica aceitável para essa patologia. Objetivo secundário: discorrer sobre a epidemiologia deste tipo de câncer, história da cirurgia robótica, outras técnicas cirúrgicas aplicadas nesses casos, bem como complicações.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio da busca ativa de artigos. Foram utilizadas plataformas de dados da Scielo, LILACS e PubMed, A pesquisa de artigos deu preferência para os documentos publicados em português e inglês. Os seguintes descritores foram utilizados “robotic surgery”,” rectal cancer”, “laparoscopy”, “mesorrectum”.

A partir da busca inicial foram selecionados 16 artigos, que compreendem o período entre 2011-2020 de publicação, os quais foram escolhidos a partir da leitura dos resumos, sendo o principal critério de inclusão a conformidade com o tema. Os artigos que não obedeciam aos critérios de inclusão foram descartados. Por intermédio da pesquisa bibliográfica, os documentos foram lidos e interpretados, com o intuito de produzir um trabalho de revisão na literatura.

DISCUSSÃO

História da cirurgia robótica

O conceito inicial de robótica em cirurgia teve início nos anos 1980 e envolvia a ideia de realizar uma operação em local distante de onde estava o cirurgião, o que atraiu os militares americanos, iniciando o desenvolvimento de robôs visando a realização de cirurgias no campo de batalha, mediante o controle remoto pelo médico[5]. No começo dos anos 1990 os robôs começaram a ser aprimorados, quando em 1994 o primeiro robô usado no campo cirúrgico foi aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA), trantando-se do *automated endoscopic system for optimal positioning* (AESOP;

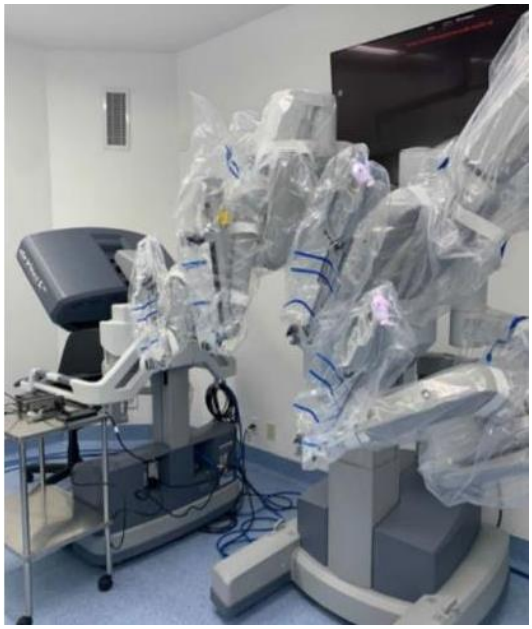
Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Computer Motion, Santa Barbara, CA), que só era usado como método de assistência ao cirurgião[5, 8]. Esse sistema se trata de um braço robótico controlado por pedais que, posteriormente, foi substituído por controle de voz, permitindo ao cirurgião o controle do endoscópio, proporcionando uma "terceira mão"[11].

Em 1995, foi desenvolvido o robô Zeus, fabricado pela American Company Computer Motion e aprovado pela FDA em 2001[5]. Ele era composto por três braços, um para manusear a câmera laparoscópica (AESOP) e os outros dois sendo uma extensão dos braços do cirurgião, proporcionando-o quatro graus de liberdade[5,11]. O console do cirurgião consistia em um monitor de vídeo e duas manoplas com a função de manipular o instrumental cirúrgico, proporcionando melhor interface e imagem bidimensional[11]. Assim, o cirurgião, ao se posicionar, coloca os óculos que o possibilitam visualizar imagens em 3-D. Esse sistema só chegou a ser utilizado como um meio de assistência ao cirurgião[8].

Nos dias de hoje, o sistema robótico da Vinci® (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) é o mais popular em cirurgias dessa área[8] (Figura 01). Ele foi o primeiro sistema de cirurgia robótica aprovado pela FDA nos anos 2000[6], sendo esse composto por três braços, com endoscópio acoplado a um, e dois instrumentos[11]. Dois anos depois, em 2002, devido à necessidade e o valor de um instrumento extra na área cirúrgica, a versão de quatro braços foi aprovada para uso clínico[11].

Figura 01: *Modelo de terceira geração do Da Vinci: modelo Si.*



Fonte: Morell ALG, Morell-Junior AC, Morell AG, Mendes JMF, Tustumi F, De-Oliveira-e-Silva LG et al. Evolução e história da cirurgia robótica: da ilusão à realidade[11].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O sistema Da Vinci® está ligado a um console de comando que recebe as imagens geradas pela câmera 3D e emite os movimentos da mão do cirurgião num "joystik" para os braços robóticos com os instrumentos acoplados[5]. O console do cirurgião está localizado na sala de operação, a certa distância do paciente (recentemente, a distância aceita gira em torno de 10 metros), ainda nesse console, está alocado todo o sistema operacional do computador[5]. Nele, o cirurgião controla duas manoplas precisamente conectadas aos braços, emitindo os movimentos para o braço robótico, além de uma visão binocular que proporcionou ao cirurgião maior foco e concentração, além de reduzir a fadiga durante a cirurgia[11].

Desde sua aprovação, o sistema da Vinci® vem sofrendo mudanças periódicas e, no ano de 2017, já se encontravam 4149 exemplares instalados pelo mundo[7]. Esse sistema encontra-se na sua terceira geração, que consiste nos seguintes itens: Dois consoles cirúrgicos capazes de combinar comando duplo para fins de treinamento; -2- Câmera 3D de alta definição controlada pelo cirurgião; -3- Tecnologia de endowrist que permite a articulação da pinça cirúrgica e reproduz todos os movimentos da mão e -4- Eliminador de tremor que impede a transmissão do tremor da mão do cirurgião e proporciona uma maior destreza dos movimentos[6].

História da cirurgia no câncer de reto

A localização pélvica do reto era um empecilho no tratamento efetivo do câncer nesse órgão, sendo a única abordagem cirúrgica até o início do século XX a via perineal ou transanal, que eram associadas à uma alta taxa de recidiva local[1].

O primeiro grande avanço nessa área foi a amputação do reto com os acessos perineal e abdominal proposta por Ernest Miles, em 1908, a qual consiste na ressecção do reto e todo canal anal, obtendo controle local de 100% no primeiro ano de seguimento[1]. Essa técnica se popularizou frente os resultados animadores, apesar da obrigatoriedade de uma colostomia definitiva[1]. Após esse marco, ainda tivemos alguns outros avanços importantes na cirurgia de câncer de reto, como a ressecção anterior do reto proposta por Dixon, os estudos da redução da margem distal para 2cm por Williams, Pollett e Nicholls, além da possibilidade de anastomose coloanal manual difundida por Parks e Percy, que aumentou a chance de preservação esfincteriana[1]. Mesmo com esses avanços a recidiva local ainda era frequente[1].

Em 1982, Heald et al., do North Hampshire Hospital, Basingstoke-UK, propuseram uma modificação na técnica cirúrgica, que envolvia dissecção do reto e a

gordura mesorretal que o envolve, incluindo linfonodos regionais e preservando os nervos autonômicos da pelve[1-7]. Essa técnica ficou conhecida como excisão total do mesorreto (ETM)[3-7]. A ETM é considerada padrão ouro no tratamento do adenocarcinoma de reto e, desde sua implementação, foi observada importante redução quanto a recidiva local da doença.

Cirurgia robótica x Laparoscopia

Desde a implementação das técnicas minimamente invasivas, diversas vantagens da via laparoscópica de acesso sobre a cirurgia aberta têm sido descritas[12]. Diversos estudos randomizados tem demonstrado uma redução no uso de analgésicos, retorno precoce da dieta oral e menor tempo de hospitalização peri-operatória, associada a resultados na resolução do câncer, similares[7]. O maior problema deste método mais invasivo é a visualização limitada, bem como especialmente em pelves longas e estreitas, problema esse que foi solucionada pela implementação da via laparoscópica, que permitia uma ampliação da imagem desses espaços menores[2].

No caso do câncer de reto, a rigidez dos instrumentos, o espaço de trabalho limitado da pelve, graus de liberdade de movimento limitados e o uso da câmera sem um suporte fixo que reduzem os tremores, que são manuseadas por um assistente, além de uma ergonomia ruim durante a operação, tornam a via laparoscópica uma via complexa para esse tipo de cirurgia[12]. A cirurgia robótica vem sendo introduzida com o potencial de superar essas limitações[13]. Ela a apresenta uma série de vantagens em relação à cirurgia laparotômica e à cirurgia vídeo-laparoscópica, quando incorpora todos os aspectos positivos de uma cirurgia minimamente invasiva e a supera em termos de ergonomia, controle do campo operatório, imagem de alta resolução em 3-D, liberdade de movimentação do instrumental, redução de tremores, evita realização de tarefas arriscadas para o cirurgião (exposição à radiação, por exemplo), maior autonomia do cirurgião com o uso menor de auxiliares e, principalmente, a precisão[5].

A cirurgia robótica parece diminuir consideravelmente a quantidade de disfunções urinárias e sexuais no pós-operatório[12]. Em um estudo realizado na Korea, a abordagem robótica do câncer de reto conseguiu fazer essa correlação[14]. Esse resultado foi associado a superioridade dos movimentos que facilitam a dissecção e minimizam o trauma nos tecidos adjacentes, especialmente nos espaços limitados da pelve, além de a visão aumentada permitir uma mais fácil identificação dos planos anatômicos e dos componentes neurais menores do plexo pélvico durante a dissecção do mesorreto[14].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O mesorreto possui uma estrutura bem definida, sendo composto por tecido linfogorduroso e a fáscia que o envolve[1]. Reveste as faces laterais, anterior e posterior do reto, e gordura perirretal, proporcionando um plano de dissecção seguro e anatômico, permitindo a preservação dos nervos e plexos autonômicos pélvicos e diminuição das sequelas funcionais[1]. Isso explica a importância de radicalidade cirúrgica no tratamento do câncer retal, que já foi demonstrada inúmeras vezes desde publicações mais antigas sobre o tema[3].

A via laparoscópica para excisão do mesorreto oferece melhor visualização anatômica da cavidade pélvica, quando comparada a via laparotômica, facilitando a mobilização do reto[1]. Porém, essa via de acesso apresenta índices de conversão para via laparotômica entre 10% e 30%[1]. Tais conversões estão associadas principalmente à presença de tumores de grandes dimensões e pacientes do sexo masculino com pelve estreita, fato que dificulta dissecção distal do tumor[1]. A abordagem dessa técnica pela cirurgia robótica parece superar essas limitações, por características já antes citadas e, mesmo que estejamos no início da cirurgia robótica para o câncer de reto, ela já se provou segura, técnica e oncologicamente[7].

Os estudos da cirurgia robótica colorretal tem focado, primariamente, na viabilidade e segurança do procedimento[15]. Em comparação à via laparoscópica, o robô tem demonstrado, na maioria dos estudos, uma diminuição na taxa de conversão da cirurgia[2]. Em um estudo realizado com 14 revisões, essa taxa foi extremamente menor nas cirurgias robóticas em comparação com a laparoscopia, no entanto, foi observado que as evidências para essa constatação foram criticamente baixas[4].

O custo versus o benefício de assistência a saúde é um assunto delicado sempre que uma nova uma nova tecnologia é instituída a qualquer unidade[16]. Dessa forma, o investimento inicial, os custos de manutenção e os instrumentos a serem adquiridos devem, também, ser orçados[16]. Em um estudo realizado com 190 pacientes dos Estados Unidos e Reino Unido, foi constatado um custo estatisticamente elevado na cirurgia robótica, quando comparada à laparoscópica tradicional[9]. As principais causas encontradas foram um maior tempo de uso da sala de operação, bem como o preço inerente aos materiais[9]. O custo de um único robô gira em torno de 2 milhões de dólares e o custo aproximado de manutenção é de, aproximadamente 200,000 dólares por ano, além disso, os instrumentos, apesar de reutilizáveis, expiram com cerca de 10 utilizações[2].

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Atualmente, o alto custo é a principal barreira para uma ampla implementação da cirurgia robótica[6]. Para tanto, algumas estratégias foram criadas, como: um maior volume de cirurgias robóticas, ou seja, quanto maior o uso desse aparato, menor será o custo do procedimento; equipe de enfermagem treinada especificamente para o robô; cirurgiões com mais experiência em cirurgia robótica, focando em otimizar os resultados e reduzir os custos[6]. Com isso esses avanços, serão impulsionados por um mercado competitivo para os fabricantes[11].

A curva de aprendizado para cirurgia robótica colorretal consiste em múltiplas fases, compreendendo três estágios básicos[8]. Ela é complexa e baseia-se no domínio de dois procedimentos avançados[2]. Antes de tentar qualquer cirurgia retal robótica, o cirurgião deve estar confortável e dominando a técnica de excisão total do mesorreto, o que pode ser alcançado com treino pela realização dela pela via laparotômica[2]. O próximo passo é familiarizar-se com o robô e entender como ele funciona, sendo recomendado iniciar com cirurgias mais simples. O passo final é a associação de ambos para realização da cirurgia robótica retal[2].

À primeira vista, a curva de aprendizado pareceu ser mais curta para cirurgia robótica do que para via laparoscópica, pois algumas vantagens da cirurgia robótica poderiam reduzir o número de casos necessários para o cirurgião performar o procedimento ótimo, com resultados satisfatórios, na medida que é algo de extrema complexidade[12]. No entanto, estudos recentes apontaram que ambas as curvas parecem ser similares[8]. Uma limitação desses estudos se dá ao fato de que em nenhum deles levou-se em consideração a experiência passada do cirurgião em cirurgias colorretais, no sentido de que os mais experientes aprenderiam mais rápido do que os que tem menos familiaridade na área[12]. Apesar dos estudos publicados recentemente, a experiência com cirurgias laparoscópicas deveria ser considerada como fator influente no aprendizado da técnica robótica, uma vez que a experiência com a ausência do tato e manuseio da ótica na cirurgia podem reduzir o tempo necessário para alcançar um nível adequado de expertise[12].

Futuro da cirurgia robótica no câncer de reto

A cirurgia robótica, atualmente, encontra-se na vanguarda do tratamento do câncer de reto e possui um futuro, apesar de animador, ainda incerto[2]. Ela vem atraindo as atenções para as cirurgias da região pélvica, incluindo as do reto, uma vez que sua técnica parece superar as limitações antes encontradas na técnica laparoscópica

convencional[7]. No entanto, seu custo elevado limita a sua aplicação a pacientes que possuem indicação absoluta de seu uso[7]. O aspecto derradeiro que influencia o futuro da cirurgia robótica retal é a aceitação da comunidade científica, na qual observamos diversos cirurgiões que aceitaram e incorporaram o robô a sua prática, mas naturalmente, encontram-se muitos opositores[2]. A edição mais recente do livro texto da American Society of Colon and Rectal Surgeons alerta para o uso do robô, enxergando-o como uma possível muleta para cirurgiões inexperientes que não conseguem realizar uma ressecção laparoscópica[2]. O contra-argumento a isso tem sido que o robô amplia o acesso dos pacientes a se submeterem a cirurgia minimamente invasiva para o câncer retal, ao invés de ficarem restritos a poucos seletos cirurgiões laparoscópicos[2].

Além disso, a qualidade da evidência para sustentar a aplicabilidade para abordagem robótica no câncer de reto é baixa ou extremamente baixa[4]. Dessa forma, revisões e estudos de alta qualidade com uso de metodologia apropriada são necessários para esclarecer essa questão[4]. Os potenciais benefícios desse procedimento poderão ser verificados por um estudo prospectivo de fase 3 com ensaios clínicos randomizados, abordando a ressecção robótica versus ressecção robótica para o câncer de reto (ROLLAR trial) e a comparação da laparoscopia versus robô-assistida para o câncer retal (COLRAR trial)[7].

CONCLUSÃO

O câncer de reto é um importante problema de saúde pública, não só no Brasil, mas como no mundo inteiro. A cirurgia robótica provou-se ser uma ótima opção para o tratamento cirúrgico dessa patologia e parece superar diversos obstáculos antes encontrados nas técnicas mais antigas, além de se demonstrar segura ao que diz respeito a intercorrências e recidiva local da doença, no entanto, ainda apresenta algumas limitações.

A falta de sensação tátil e tênsil dos tecidos é um importante problema técnico demonstrado, pois aumenta a chance de lesão dos tecidos manipulados. Foi observada a barreira financeira, que limita sua implementação e popularização. Seu preço elevado de compra e manutenção fazem com que não seja possível sua instalação na maioria dos centros, mas diversos movimentos para redução do seu custo geral já vêm sendo pensadas e aplicadas.

Em resumo, o futuro da cirurgia robótica no tratamento do câncer de reto é extremamente animador, mas ainda incerto. Entre outros motivos, sua implementação

em maior escala depende, primariamente, da aceitação dos profissionais da área. Mesmo que tenha diversas vantagens técnicas em relação aos procedimentos mais antigos e já se encontre trabalhos que apontem para um menor número de intercorrências, estudos nessa área com metodologias confiáveis para comprovar de fato sua superioridade ainda são escassos, muito pelo fato de ser uma tecnologia relativamente nova.

REFERÊNCIAS

1. Sarmento BJ, Campoli PM, Brito AM, Silva OQ, Santana Filho JB, Barreto PAQ, et al. Papel da excisão total do mesorreto no tratamento multimodal do câncer de reto. Rev Bras Cancerol. [Internet]. 2008 [citado em 2017 jun 29]; 54(1): 87-6. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_54/v01/pdf/revisao_6_pag_87a96.pdf
2. Melstrom K. Robotic rectal cancer surgery. In: Bentrem D, Benson A. (eds) Gastrointestinal malignancies. Cancer treatment and research. Springer, Cham: 295-308.
3. Soares MB, Pitombo MB, Pupo Neto JA, Galvão IA. Excisão total de mesorreto transanal combinada à dissecção laparoscópica: resultados perioperatórios e avaliação da qualidade do mesorreto. Rev Col Bras Cir. 2019. 46(5): [1-9].
4. Hoshino N, Sakamoto T, Hida K, Sakai Y. Robotic versus laparoscopic surgery for rectal cancer: an overview of systematic reviews with quality assessment of current evidence. Surg Today. 2019 Jul; 49(7): 556-570.
5. Madureira FAV, Varela JLS, Madureira Filho D, D'Almeida AV, Madureira FAV, Duarte AM, et al. Modelo de programa de treinamento em ciurgia robótica e resultados iniciais. Rev Col Bras Cir. 2017; 44(3): 302-307.
6. Valadao M, Araujo RO, Linhares E, Jesus JP. Laparoscopic versus robotic approach in rectal cancer. J Coloproctol. 2019; 39(4): 351-356.
7. Nozawa H, Watanabe T. Robotic surgery for rectal cancer. Asian J Endosc Surg. 2017; 10: 364-371.
8. Park EJ, Baik SH. Robotic surgery for colon and rectal cancer. Curr Oncol Rep. 2016;18(1): 5.
9. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, Croft J, Corrigan N, Copeland J, et al. Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Oct 24; 318(16): 1569-1580.
10. Khatkov I, Pozdnyakov S, Atroshchenko A, Danilov M, Chudnikh S, Abdulatipova Z, et. al. Robotic rectal resection: preliminary Russian experience. J Coloproctol. 2018. 38(4): 267-274.
11. Morell ALG, Morell-Junior AC, Morell AG, Mendes JMF, Tustumi F, De-Oliveira-e-Silva LG et al. Evolução e história da cirurgia robótica: da ilusão à realidade. Rev. Col. Bras. Cir. [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 02]; 48: e20202798. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010069912021000100302&script=sci_arttext&tlng=pt.
12. Rodriguez RM, Diaz JM, de La Portilla F, Sillero EP, Dussort JMHC, Padillo J.

Prospective randomised study: robotic-assisted versus conventional laparoscopic surgery in colorectal cancer resection. Cir Esp. 2011. 89: 432–438.
13. Crippa J, Grass F, Achilli P, Mathis KL, Kelley SR, Merchea A, et al. Risk factors for conversion in laparoscopic and robotic rectal cancer surgery. Br J Surg. 2020, 107: 560.
14. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014. 15(7): 767–774.
15. Baek SJ, Kim SH, Cho JS, Shin JW, Kim J. Robotic versus conventional laparoscopic surgery for rectal cancer: a cost analysis from a single institute in Korea. World J Surg. 2012; 36(11): 2722–2729.
16. Katsuno H, Hanai T, Masumori K, Koide Y, Ashida K, Matsuoka H, et al. Robotic surgery for rectal cancer: operative technique and review of the literature. J Anus Rectum Colon. 2020. 4: 14– 24.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER COLORRETAL E HÉRNIA INCISIONAL

SURGICAL TREATMENT FOR COLORECTAL CANCER AND INCISIONAL HERNIA

Gustavo M. S. Pimentel[1]; André L. M. de Oliveira[2]

Descritores: Neoplasias Colorretais; hérnia incisional; cirurgia colorretal
Keywords: Colorectal Neoplasms; Incisional Hernia; Colorectal Surgery.

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal é uma doença com grande importância para a saúde pública, sendo o terceiro tipo de neoplasia mais diagnosticada do mundo e a quarta causa de óbito relacionada ao câncer ao redor do planeta. As iniciativas para o rastreio do câncer colorretal através de colonoscopia e exames laboratoriais têm exercido impacto positivo no diagnóstico e intervenção precoces da doença, possibilitando a remoção das lesões precursoras e dos tumores em estágios iniciais da doença, antes mesmo de apresentar sintomas. **Objetivo:** Discutir o câncer colorretal e sua ocorrência sincrônica com hérnia incisional, forma rara de apresentação. **Métodos**: Foi realizada uma revisão literária de 19 artigos extraídos das bases de dados PubMed, LiLACS, SciELO publicados nos últimos 5 anos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. **Resultados:** A abordagem cirúrgica tanto pela via laparotômica quanto pela laparoscópica e colonoscópica constitui a terapia mais eficaz em termos de cura nos pacientes em estágios iniciais da doença e mesmo nos que apresentem metástase ressecável. A hérnia incisional é uma das complicações mais comuns, e pode causar dor, desconforto e queda na qualidade de vida dos pacientes, bem como aumentar a taxa de mortalidade através de complicações secundárias. **Conclusões:** As medidas de rastreio e diagnóstico precoce do câncer colorretal exercem impacto positivo para a cura da doença, pois possibilitam a ressecção da lesão precursora e do tumor antes de que se instale doença metastática. É necessário estabelecer uma ferramenta para predição do risco de hérnia incisional devido ao impacto na morbimortalidade dos pacientes.

ABSTRACT

[1] Professor do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos –UNIFESO. gsavattone@gmail.com

[2] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. andluismiranda@gmail.com

Introduction: Colorectal cancer is a disease of great importance for public health, being the third most diagnosed type of cancer in the world and the fourth leading cause of death related to cancer around the planet. Initiatives to screen for colorectal cancer through colonoscopy and laboratory tests have had a positive impact on the early diagnosis and intervention of the disease, enabling the removal of precursor lesions and tumors in the early stages of the disease, even before presenting symptoms. **Objective:** To discuss colorectal cancer and its synchronous occurrence with incisional hernia, a rare form of presentation. **Methods:** A literary review of 19 articles from the PubMed, LiLACS, SciELO databases published in the last 5 years in English, Portuguese and Spanish was carried out. **Results:** The surgical approach, both by laparotomy and by laparoscopic and colonoscopic procedures, constitutes the most effective therapy in terms of cure in patients in the early stages of the disease and even in those with resectable metastasis. Incisional hernia is one of the most common complications, and can cause pain, discomfort and decrease in patients' quality of life, as well as increasing the mortality rate through secondary complications. **Conclusions:** The screening and early diagnosis measures for colorectal cancer have a positive impact on the cure of the disease, as they allow the resection of the precursor lesion and the tumor before metastatic disease is established. It is necessary to establish a tool to predict the risk of incisional hernia due to the impact on patients' morbidity and mortality.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres e o terceiro entre os homens (1) e figura, atualmente, entre os quatro tipos oncológicos com maior mortalidade no mundo, representando entre 700 a 900 mil mortes anuais (2). A colonoscopia é o exame mais sensível para o rastreio e diagnóstico desta patologia, sendo também eficaz no tratamento de algumas neoplasias detectadas, muito embora deva ser ponderado seu alto custo e complexidade, bem como uma baixa aceitação dos pacientes quando comparada aos outros métodos de rastreio menos invasivos (3).

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do CCR figuram a obesidade, o diabetes mellitus e o sedentarismo, de modo que há uma correlação de aumento de 13 a 18% de risco a cada aumento de 5 unidades no índice de massa corporal (4). O CCR é mais frequentemente diagnosticado entre a quinta e a sétima décadas de vida, majoritariamente em homens (2) pertencentes na população de risco médio, sem

antecedentes pessoais ou familiares (5), embora o histórico familiar positivo esteja presente em cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com CCR (2).

As opções terapêuticas para o CCR englobam desde a quimio e a radioterapia até a cirurgia, dependendo do estágio da doença em que se encontra o paciente; entre as opções cirúrgicas, foi demonstrado que há equivalência entre a cirurgia aberta e a laparoscopia, tendo a última as vantagens de um menor tempo de hospitalização, menor uso de analgesia, melhora na qualidade de vida e retorno mais rápido do funcionamento intestinal (6). Entre as complicações mais comuns da cirurgia abdominal figuram as hérnias incisionais, que acometem cerca de 20% dos pacientes; embora uma boa parte dos pacientes que desenvolvem este tipo de hérnia seja assintomática, outra parcela considerável pode evoluir com complicações importantes (7); mais de um terço dos pacientes com hérnia incisional evolui com dor e desconforto no local da herniação, causando limitações no cotidiano e consequente queda geral da qualidade de vida, bem como complicações mais graves como obstrução intestinal e outras emergências (8).

Considerando o número mundial de casos desta neoplasia, bem como seu impacto sobre a morbimortalidade dos pacientes acometidos, faz-se mister a discussão das opções diagnósticas e terapêuticas disponíveis atualmente, tendo em vista proporcionar um diagnóstico cada vez mais precoce e, consequentemente, uma abordagem igualmente precoce e resolutiva para garantir ao paciente a máxima oportunidade de cura possível aliada à menor repercussão sobre a qualidade de vida do mesmo.

OBJETIVOS

Primário: Discutir as novas perspectivas para o diagnóstico e para o tratamento cirúrgico do câncer colorretal.

Secundários: Apresentar a fisiopatologia do câncer colorretal; discorrer sua epidemiologia; discutir a propedêutica diagnóstica mais adequada; apresentar a hérnia incisional, seus fatores de risco e impacto sobre a morbimortalidade.

MÉTODOS

Para esta revisão literária foram pesquisados artigos nas bases de dados PubMed, SciELO e LiLACS com os seguintes descritores: “colorectal cancer” ;“colorectal cancer” AND “surgery”; “colorectal cancer” AND “ incisional hernia”e “colorectal cancer” AND “ epidemiology”, sendo selecionados os trabalhos publicados nos últimos cinco

anos, de estudos realizados em humanos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, que apresentassem a fisiopatologia, a propedêutica e as opções de tratamento do câncer colorretal e excluídos os trabalhos que abordassem grupos étnicos específicos.

ANÁLISE E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

O câncer colorretal (CCR) é fruto de um processo multifatorial de carcinogênese, resultado do acúmulo de inúmeras mutações causadas por processos genéticos e por fatores inflamatórios/imunológicos durante a transição entre um epitélio normal e o carcinoma propriamente dito (9). A transição celular epitelial para mesenquimal é apontada em diversos estudos como fundamental na oncogênese de tumores sólidos epiteliais, em especial do câncer colorretal, sendo postulada a premissa de que as células epiteliais mais maduras estejam conectadas por inúmeras ligações e que, nos tumores, as conexões intercelulares sejam quebradas, permitindo às células que adotem um tipo celular mais flexível e mesenquimal, de caráter mais oncogênico e com grande potencial metastático (10).

De maneira geral, pode-se afirmar que grande parte dos carcinomas colorretais derivam de algum tipo de pólipo, uma lesão pré-neoplásica, cuja evolução para neoplasia leva em torno de 10 a 15 anos; a célula que dá origem ao pólipo é, normalmente, uma célula colunar basal das criptas intestinais, também chamadas de criptas de Lieberkühn (2). As células basais das criptas intestinais são células pequenas e não diferenciadas, consideradas por alguns autores como verdadeiras células-tronco do intestino, origem das linhagens epiteliais, e que têm a habilidade de se dividir de maneira assimétrica, tanto dando origem a células-filhas idênticas quanto se diferenciando em enterócitos, células caliciformes ou enterócitos durante sua ascensão desde a base até o topo das criptas (11). A relação entre as células basais das criptas de Lieberkühn e o câncer colorretal se dá pelo acúmulo progressivo de alterações genéticas e epigenéticas que inativam os genes supressores de tumor e ativam os oncogenes, favorecendo a evolução neoplásica desde o pólipo até o carcinoma propriamente dito (2).

O fenótipo inicial do pólipo surge como resposta à instabilidade genômica causada pela perda ou a mutação de genes supressores de tumor, como o APC (do inglês, *Adenomatous Polyposis Coli*), um gene integrante da via de sinalização oncogênica Wnt/beta-catenina, importante para diversas funções celulares, tais como proliferação, diferenciação, migração estabilidade genética e apoptose; a mutação no

APC causa a inativação do complexo de destruição da beta-catenina, fundamental para a destruição de células de potencial oncogênico(9).

De modo genérico, podem ser consideradas duas vias principais de transformação da lesão precursora em câncer: a via adenoma-carcinoma, também chamada de via da instabilidade cromossômica, responsável por até 90% das evoluções malignizantes, e a via carcinogênica serrilhada; a primeira via tipicamente se desenvolve através de eventos genômicos disparados por uma mutação no APC, seguida pela ativação do gene RAS ou pela perda de função do gene TP53; a segunda via também está associada a mutações dos genes RAS e RAF, além de instabilidade epigenética, que causa o surgimento de câncer nas células satélite (2).

Em suma, pode-se dizer que a oncogênese do CCR envolve a ruptura da barreira dos genes oncossupressores, com posterior instalação do pólipo; ao longo do tempo, o pólipo pode evoluir para um adenoma, que ao longo de vários anos pode se transformar em um adenocarcinoma; tal transformação caracteriza-se, portanto, por uma evolução lenta, com possibilidades de intervenção terapêutica antes de que a lesão precursora benigna progrida para câncer ou, minimamente, antes de o câncer se tornar sintomático (10).

Epidemiologia

O câncer colorretal (CCR) é a terceira malignidade mais prevalente do mundo, com diagnóstico anual entre 1 a 2 milhões de novos casos, sendo mais da metade dos pacientes já com doença metastática no momento do diagnóstico (10); ainda, são declaradas aproximadamente 700.000 mortes por ano, o que o torna a quarta causa mais comum de óbito relacionado ao câncer, perdendo apenas para os tumores de pulmão, fígado e estômago (12).Corresponde ao segundo tipo oncológico mais prevalente nas mulheres, atrás apenas do câncer de mama(2), e o terceiro tipo mais comum entre os homens, depois dos tumores de próstata e pulmão (5). Em números absolutos, a incidência e a mortalidade em indivíduos do sexo feminino é quase um quarto menor do que nos do sexo masculino(2).

Entre os fatores de risco mais importantes são elencados o sexo masculino e o envelhecimento, estando ainda envolvidos fatores genéticos e ambientais; histórico familiar positivo para CCR pode ser encontrado em mais de 15% dos pacientes, sendo a influência afetada pela quantidade, pela proximidade e pela idade ao diagnóstico dos familiares (2).Este tipo oncológico é mais comum em indivíduos entre 50 e 40 anos, muito

embora alguns casos mais raros possam ser diagnosticados antes dos 40 anos, geralmente relacionados à forma hereditária de câncer colorretal (5). O impacto do envelhecimento sobre o risco de desenvolver CCR é de tal magnitude que é considerado o principal fator de risco entre os mais importantes para o surgimento e o desenvolvimento da doença, sendo raros os diagnósticos em indivíduos abaixo de 50 anos (12).

A incidência do câncer colorretal varia também de maneira geográfica, estando os maiores índices entre os países mais desenvolvidos; a previsão é que, com o progresso contínuo nos países em desenvolvimento, ocorra um aumento entre 2 a 5 milhões de novos casos nos próximos 15 anos (2).

Finalmente, é importante destacar que o histórico pessoal de doenças inflamatórias intestinais, tais como a colite ulcerativa e a doença de Crohn aumentam o risco de desenvolver carcinoma colorretal por causarem displasia das células intestinais, uma forma anormal de crescimento celular que embora não seja maligna ainda, possui um importante potencial de malignização, uma vez que células displásicas podem tornar-se anaplásicas e, finalmente, tumorais (12).

Rastreio e diagnóstico

Considerando a prevalência e o impacto do câncer colorretal sobre a população mundial, é de grande importância a realização de um programa eficaz de rastreio e diagnóstico desta enfermidade. Uma boa parcela dos pacientes pode permanecer assintomática por muito tempo, até que a doença já esteja em estágio avançado; outra parcela pode queixar-se inicialmente de sangramento anorretal, que pode estar relacionado tanto a entidades clínicas benignas quanto às malignas (2); além do sangramento, alguns pacientes podem queixar-se de dor abdominal, anemia e mudança nos hábitos intestinais, sobretudo os sintomas obstrutivos, nos casos de acometimento mais distal (4).

A colonoscopia permite a visualização da mucosa colônica, a remoção de pólipos e a biópsia de lesões suspeitas de malignidade (10). Diversos estudos apontam a colonoscopia como método fundamental para confirmar o diagnóstico e, algumas vezes, tratar neoplasias colorretais, sendo considerada o procedimento de maior sensibilidade na detecção das mesmas (3). A Sociedade Americana de Gastroenterologia (ASGE, do inglês) recomenda a avaliação colonoscópica para todos os pacientes com queixas de sangramento fecal, baseada em estudos que evidenciaram atraso no diagnóstico de

CCR nesses pacientes por diagnóstico inicial de hemorroidas (que não excluem doença neoplásica colorretal) ou outras causas benignas de sangramento anorretal (4).

Uma vez que a colonoscopia apresenta alto custo e, muitas vezes, baixa adesão por ser um exame invasivo, pode-se utilizar de métodos de triagem não invasivos em alguns casos de pacientes assintomáticos ou sem fatores de risco antes de indicar a colonoscopia; o teste fecal imunoquímico, por exemplo, é uma ferramenta útil para o rastreio de CCR, sendo um teste não invasivo, semiquantitativo, capaz de mensurar a hemoglobina humana presente em uma amostra de fezes; uma vez que alguns tipos de adenoma e câncer colorretal predispõem o indivíduo a pequenos sangramentos, este teste pode ser de grande utilidade para o rastreio, de maneira que sempre que apresentar resultado positivo, deve-se encaminhar o paciente à colonoscopia (10).

Uma ferramenta eficaz para mensurar a presença e a progressão do CCR, e sobretudo a efetividade do tratamento em curso, são os biomarcadores(12), proteínas encontradas no sangue ou nas fezes, como os antígenos associados a tumores e os anticorpos antitumorais; o antígeno carcinogênico embrionário, ou CEA (do inglês), por exemplo, foi descoberto em 1965 e até os dias de hoje é considerado o único marcador tumoral de reconhecida eficácia para monitoramento dos pacientes em tratamento, estando ainda associado, quando em níveis séricos aumentados, a quadros mais agressivos (1).

Os exames de imagem têm grande utilidade para o diagnóstico de pólipos e de câncer colorretal, sobretudo em vigência de colonoscopia incompleta ou inadequada, tendo destaque entre eles a ressonância nuclear magnética (de maior utilidade nos tumores retais) e a colonoscopia virtual por meio de tomografia; este método, todavia, é mais utilizado atualmente para o estadiamento locorregional e à distância da doença, para auxiliar na avaliação de efetividade da quimioterapia neoadjuvante quanto à redução de tumores localmente avançados (2).

Considerando o alto custo e complexidade da colonoscopia, em alguns casos, notadamente nos pacientes com menos de quarenta anos que apresentem tão somente o sangramento anorretal, sem outros sintomas ou fatores de risco, pode-se considerar a realização de retossigmoidoscopia flexível; em pacientes acima dos quarenta anos ou que apresentem sintomatologia adicional ou fatores de risco, todavia, deve-se preferir uma colonoscopia completa (4).

Finalmente, apesar dos supracitados métodos de rastreio e diagnóstico, deve-

se destacar que o exame histopatológico ainda é a base para o início do estadiamento e subsequente manejo do câncer colorretal, identificando o subtipo histológico do tumor, seu grau de diferenciação, presença de invasão angiolinfática e acometimento perineural (2).

Estadiamento

O estadiamento é uma etapa fundamental para um adequado manejo do paciente, e é feito com base no sistema TNM, proposto pela AJCC, que por sua vez tem origem no conceito de cascata metastática de progressão sequencial do tumor, na qual o tumor primário, cuja extensão e grau de invasão local são representados pela letra T, invade inicialmente os linfonodos regionais, representados pela letra N, que, por sua vez, facilitam a disseminação à distância do câncer ou metástase, representada pela letra M (13). O estadiamento TNM é capaz de estimar prognóstico e auxiliar na tomada de decisões terapêuticas (14)

Os exames de imagem são ferramentas de grande valor para a avaliação da extensão do tumor e também do acometimento linfonodal e metastático à distância; exames como a tomografia computadorizada, por exemplo, são úteis para a identificação de alguns tipos de metástase hepática e pulmonar, enquanto a ressonância nuclear magnética (RNM) é útil sobretudo no estadiamento de tumores mais distais como o câncer retal (2). A tomografia computadorizada tem sensibilidade estimada em 74 a 84%, e especificidade entre 95-96%, sendo as incidências mais solicitadas as de tórax, abdome e pelve; caso a tomografia de abdome e pelve esteja insatisfatória ou a infusão de contraste endovenoso seja contraindicada, pode-se considerar uma RNM de abdome e pelve com contraste associada a uma tomografia de tórax não contrastada; finalmente, se forem detectadas anormalidades suspeitas porém inconclusivas para metástase na tomografia ou na ressonância nuclear magnética, pode-se considerar a PET-CT para um melhor rastreio de metástases (14).

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico ainda é considerado a terapia mais eficaz para o câncer colorretal, pois além da remoção do tumor, a análise da peça cirúrgica é útil para predição do prognóstico. (15). A escolha terapêutica para os portadores de CCR envolve uma abordagem multimodal considerando as características do tumor, entre elas a presença, número e localização de metástases, a progressão local do tumor e a presença ou a ausência de biomarcadores, bem como características do indivíduo, entre elas as

comorbidades, a adesão ao tratamento e o prognóstico, de modo que pode-se dividir os pacientes em quatro grandes grupos, a saber: grupo 0, no qual se encaixam os pacientes sem doença metastática ou que apresentem somente metástases ressecáveis em pulmão e fígado, sem sinais de mau prognóstico; grupo 1, dos pacientes com doença metastática potencialmente ressecável; grupo 2, daqueles com doença disseminada irressecável; grupo 3, dos pacientes com doença metastática irressecável e que ainda apresentem falta de tratamento intensivo ou sequencial. Os candidatos ao tratamento cirúrgico são os pacientes dos grupos 0 e 1, sendo que os primeiros não têm benefício comprovado no uso de quimioterapia, enquanto os do segundo grupo devem ser tratados inicialmente com indução quimioterápica para reduzir o número e o tamanho das metástases, tendo em vista facilitar sua ressecção; os pacientes dos dois últimos grupos não têm benefício comprovado no tratamento cirúrgico, sendo este indicado apenas de maneira paliativa, para melhora da qualidade de vida, enquanto a quimio associada ou não radioterapia são mandatórias, quando toleradas pelo paciente (12).

Entre as opções terapêuticas cirúrgicas, constam a laparotomia e a laparoscopia, além da via colonoscópica, notadamente útil no tratamento dos tumores classificados como T1N0M0, ou seja, aqueles nos quais o ainda não houve invasão local e nem acometimento linfonodal ou metástase à distância; a incidência destes tipos tratáveis localmente tem aumentado graças aos programas de rastreio precoce, que detectam pólipos malignos que podem ser ressecados em por via endoscópica (2). Estudos recentes apontaram equivalência entre a laparoscopia e a cirurgia aberta, sendo a primeira mais benéfica do ponto de vista das possíveis complicações não-oncológicas pós-cirúrgicas, uma vez que a via laparoscópica comprovadamente reduz o tempo de internação hospitalar, diminui a necessidade de analgesia pós-operatória, apresenta restauração mais rápida da função intestinal e melhora a qualidade de vida dos pacientes (16).Independentemente da via adotada, entretanto, é importante que durante a ressecção seja abordado um número mínimo de linfonodos, uma vez que são o sítio mais comum de metástase; estudos apontam que tanto o número de linfonodos removidos quanto o número dos que estão acometidos têm influência importante sobre o prognóstico do paciente, de modo que as últimas recomendações da AJCC orientam a remoção de no mínimo 12 linfonodos para análise (15).

Hérnia incisional

Entre as possíveis complicações pós-operatórias, as hérnias incisionais constam

entre as mais comuns, acometendo entre 2 a 20% dos pacientes, dos quais mais de um terço evolui com sintomas, como dor e desconforto no local herniado, que levam à limitação de atividade, possibilidade de obstrução intestinal e indubitavelmente uma redução importante na qualidade de vida (8).

Os fatores de risco para desenvolvimento de hérnia incisional incluem a escolha da via para abordagem cirúrgica, infecção da ferida operatória, obesidade, sexo masculino e cirurgia de emergência, além da faixa etária do paciente em questão; sobre este último fator de risco, é importante ainda destacar que em pacientes mais idosos, frequentemente se observa um status nutricional prejudicado associado a um quadro de sarcopenia, que pode agravar ainda mais o risco de evoluir com hérnia incisional (7), além de mudanças intersticiais na composição do colágeno observados em indivíduos acima dos 65 anos, sendo todos estes fatores de prejuízo à cicatrização da ferida operatória (17). Outros fatores de risco importante são o diabetes mellitus e o tabagismo; de modo didático, pode-se dividir os fatores de risco em três grandes grupos, sendo o primeiro relacionado às condições que promovem aumento da pressão intra-abdominal, enquanto o segundo é relativo à técnica cirúrgica adotada e ao manejo do paciente no perioperatório; o terceiro grupo é relacionado às condições que implicam prejuízo na cicatrização da ferida operatória, como idade, comorbidades e estilo de vida (8).

Para o diagnóstico de hérnia incisional, além do exame físico, pode-se lançar mão de exames de imagem, entre os quais tem maior destaque a tomografia computadorizada, mais sensível do que o exame físico em até 23% dos casos (18), e a ultrassonografia de parede abdominal, cujo impacto sobre a taxa de diagnóstico é até 20% maior do que pelo simples exame físico (8).

Embora o simples diagnóstico de hérnia incisional não complicada não esteja associado ao aumento na mortalidade dos pacientes acometidos, foi evidenciado em diversos estudos que o reparo precoce da hérnia incisional está diretamente relacionado à diminuição do número de óbitos neste grupo de pacientes, mesmo que apenas cerca de 4% deles evolua com complicações graves da hérnia, como encarceramento intestinal (19). Não foram encontrados artigos descrevendo sincronicamente ambas as patologias, com presença de tumoração como conteúdo de saco herniário.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer colorretal é um problema de saúde mundial, considerando sua incidência e seu impacto sobre a morbimortalidade de homens e mulheres ao redor do

planeta. As medidas de rastreio precoce, seja através diretamente da colonoscopia regular nos pacientes acima de 45 anos ou com sintomas, ou através de exames de triagem para a colonoscopia, como o teste imunoquímico de fezes, têm impactado positivamente no diagnóstico precoce do CCR e na consequente resolução da doença antes de que apresente complicações mais graves.

A abordagem cirúrgica do câncer colorretal ainda é a primeira opção de cura efetiva nos pacientes em estágios iniciais, pois não somente remove o tumor como permite um estudo mais detalhado do subtipo oncológico e das características de invasão tecidual, proporcionando melhores parâmetros para estabelecer o prognóstico do paciente.

Entre as principais complicações pós-cirúrgicas do câncer colorretal consta a hérnia incisional, cuja prevalência é de até 20% dos pacientes, e que pode causar não somente quadros de emergência, como o estrangulamento de alças intestinais, mas também causa dor, desconforto e redução na qualidade de vida dos indivíduos. A incidência aumentada em pacientes idosos pode estar intimamente relacionada ao fato de que a maior parte da população com câncer colorretal é justamente desta faixa etária e apresenta tanto um status nutricional insatisfatório quanto quadro de sarcopenia, bem como alterações no colágeno, todos fatores que trazem prejuízo ao processo cicatricial. É importante, finalmente, a realização de mais estudos para a elaboração de instrumento eficaz para a predição de hérnia incisional nos pacientes com CCR a fim de estabelecer a conduta mais eficaz para o manejo perioperatório dos indivíduos de maior risco e, assim, reduzir a morbimortalidade desta complicação.

REFERÊNCIAS

1. Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski IW. Marcadores e biomarcadores de tumor de câncer colorretal: avanços terapêuticos recentes. World J Gastroenterol . 2016; 22 (5): 1745-55.
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. Lancet. 2019;394(10207):1467-80.
3. Díaz-Tasende J. Cribado del cáncer colorrectal y supervivencia. Rev Esp Enferm Dig. 2018; 110(11): 681-3.
4. Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal cancer in the Young. Curr Gastroenterol Rep. 2018; 20 (4): 1-12.
5. Castells A. Formas hereditarias de cáncer colorrectal. Gastroenterol Hepatol. 2016; 39: 62-7.
6. Udayasiri DK, Skandarajah A, Hayes IP. Laparoscopic compared with open resection for colorectal cancer and long-term incidence of adhesional intestinal obstruction and

incicional hernia. Dis Colon Rectum. 2020; 63(1): 101-12.
7. Yamada T, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Abe Y, Ishita T et al. Age, preoperative subcutaneous fat área and open laparotomy are risk factors for incisional hernia following colorectal cancer surgery. Ann Surg Oncol. 2016; 23(2): 236-41.
8. Yamamoto M, Takakura Y, Ikeda S, Itamoto T, Urushihara T, Egi H. Visceral obesity is a significant risk fator for incisional hernia after laparoscopic colorectal surgery: A single-center review. Asian J Endosc Surg. 2018; 11(4): 373-7.
9. Farhana L, Banerjee HN, Verma M, Majumdar AP. Role of microbiome in carcinogenesis process and epigenetic regulation of colorectal cancer. Cancer Epigenetics for Precision Medicine. 2018; 35-55.
10. Xue L, Williamson A, Gaines S, Andolfi C, Paul-Olson T, Neerukonda A et al. An update on colorectal cancer. Curr Probl Surg. 2018; 55(3): 76-116.
11. Munro MJ, Wickremesekera SK, Peng L, Tan ST, Itinteang T. Cancer stem cells in colorectal cancer: a review. J Clin Pathol. 2018; 71(2): 110-6.
12. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in a colorectal cancer. Int J Mol Sci. 2017; 18(1), 197.
13. Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E, Lennerz JK, Van De Wetering M, Rowan A et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. Science. 2017; 357(6346): 55-60.
14. Buccafusca G, Proserpio I, Tralongo AC, Giuliano SR, Tralongo P. Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care. Crit Rev Oncol Hematol. 2019; 136: 20-30.
15. Jin M, Frankel WL. Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2018;27(2):401-12.
16. Andersen P, Erichsen R, Frøslev T, Madsen MR. Open versus laparoscopic rectal cancer resection and risk of subsequent incisional hernia repair and paracolostomy hernia repair: a nationwide population-based cohort study. Surg Endosc. 2018; 32(1): 134-44.
17. Seo GH, Choe EK, Park KJ, Chai YJ. Incidence of Clinically Relevant Incisional Hernia After Colon Cancer Surgery and Its Risk Factors: A Nationwide Claims Study. World J Surg. 2017; 42 (4): 1192–9.
18. Kaneko T, Funahashi K, Ushigome M, Kagami S, Goto M, Koda T et al. Incidence of and risk factors for incisional hernia after closure of temporary ileostomy for colorectal malignancy. Hernia. 2019; 23(4): 743-8.
19. Jensen KK, Erichsen R, Krarup PM. The impact of incisional hernia on mortality after colonic cancer resection. Surg Endosc. 2017; 31(5): 2149-54.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO GLAUCOMA DE ÂNGULO ABERTO

PHYSIOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OPEN ANGLE GLAUCOMA

Amanda R. Costa[1], João Maria Ferreira[2]

Descritores: glaucoma, tratamento farmacológico, fisiopatologia.
Keywords: glaucoma, pharmacological treatment, pathophysiology.

RESUMO

Introdução: O glaucoma é definido como um grande grupo de doenças que são caracterizadas por manifestações clínicas e histopatológicas bastante distintas. Caracterizado por desenvolvimento de uma neuropatia óptica, principalmente, por aumento de pressão ocular (PIO) e posterior perda do campo visual. Dentre os tipos de glaucoma, o mais comum é o glaucoma crônico de ângulo aberto (GCAA), destaque desta pesquisa, também denominado glaucoma primário de ângulo aberto. Sua fisiopatologia é explicada pela historia natural da doença que compreende três fases principais, bem como mecanismos que levam o aumento da PIO. A terapêutica inicial para o GCAA é baseada na utilização de drogas hipotensoras oculares. **Objetivos:** Objetivo primário: Entender o tratamento farmacológico do glaucoma crônico de ângulo aberto; Objetivo secundário: Compreender a fisiopatologia do glaucoma crônico de ângulo aberto. **Métodos:** Foram consultados, para realização desta pesquisa, os bancos de dados SciELO e PubMed, utilizando os descritores *glaucoma, pharmacological treatment, pathophysiology*, checando os artigos publicados nos últimos 5 anos. Além disso, foi utilizado Shields Tratado de Glaucoma 6ª edição. **Considerações finais:** Conclui-se, portanto, que a pressão intraocular (PIO) é o principal fator de risco para desenvolvimento do glaucoma, bem como a importância de um tratamento farmacológico individualizado para atingir uma PIO alvo.

ABSTRACT

Introduction: Glaucoma is defined as a large group of diseases that are characterized by very distinct clinical and histopathological manifestations. Characterized by the

[1] Interna do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

[2] Professor Orientador de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

development of an optical neuropathy, mainly by an increase in eye pressure (IOP) and subsequent loss of the visual field. Among the types of glaucoma, the most common is chronic open-angle glaucoma (GCAA), the highlight of this research, also called primary open-angle glaucoma. Its pathophysiology is explained by the natural history of the disease, which comprises three main phases, as well as mechanisms that lead to increased IOP. Initial therapy for GCAA is based on the use of ocular hypotensive drugs. **Objectives:** Primary objective: To understand the pharmacological treatment of chronic open-angle glaucoma; Secondary objective: Understand the pathophysiology of chronic open-angle glaucoma. **Methods:** The SciELO and PubMed databases were consulted for this research, using the descriptors glaucoma, pharmacological treatment, pathophysiology, checking the articles published in the last 5 years. In addition, Shields Treaty of Glaucoma 6th edition was used. **Final considerations:** It is concluded, therefore, that intraocular pressure (IOP) is the main risk factor for the development of glaucoma, as well as the importance of an individualized pharmacological treatment to achieve a target IOP.

INTRODUÇÃO

O glaucoma é definido como um grande grupo de doenças que são caracterizadas por manifestações clínicas e histopatológicas bastante distintas.[1] O denominador comum dos glaucomas é uma neuropatia óptica característica, que deriva de vários fatores de risco.[1] É caracterizado por uma neuropatia óptica, crônica, onde ocorre degeneração de células ganglionares da retina.[1] As células ganglionares da retina têm o corpo celular na camada mais interna da retina e seus axônios formam o nervo óptico.[1] Geralmente, mas nem sempre, a alteração e degeneração dessas células acarretam um aumento na pressão intraocular (PIO) com consequente perda visual irreversível.[2] A pressão intraocular (PIO) tem seus valores de referência entre 10-21mmHg e suas alterações caracterizam o glaucoma.[2]

A definição da European Glaucoma Society Guidelines para o Glaucoma exclui a PIO aumentada, na qual o glaucoma se define como neuropatia óptica progressiva e crônica que apresenta alterações tanto nas fibras nervosas quanto na morfologia do nervo óptico, com degeneração das células ganglionares e perda do campo visual. [3]

Vale salientar que o envelhecimento da população interfere diretamente no aumento do número de glaucomatosos. No Brasil, existem cerca de 3 milhões de glaucomatosos. Hipertensão ocular, velhice, diabetes, hipertensão arterial não tratada,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

raça negra, história familiar de glaucoma e doença obstrutiva dos grandes vasos do pescoço são os principais fatores de risco para o glaucoma. [4]

Existem mais 67 milhões de indivíduos no mundo portadores do glaucoma, dos quais aproximadamente 10%, ou 6,6 milhões, são cegos por essa doença. Glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo e assume o segundo lugar dentre todas as causas de cegueira, sucedendo a catarata, sendo responsável por 14% de todos os casos de cegueira no mundo. [5]

Atualmente, as classificações do glaucoma são feitas a partir de eventos iniciais que acarretam aumento da PIO ou alteração na dinâmica do humor aquoso, que também gera um aumento na PIO. [5] Ao abordarmos as classificações do glaucoma, temos diversos sistemas de classificação e muitos possuem desvantagens. A classificação pode ser baseada na etiologia, onde um distúrbio subjacente acarreta alteração na dinâmica do humor aquoso, e baseada no mecanismo, ou seja, uma alteração específica que gerou o aumento da PIO.[5] Outra classificação utilizada tradicionalmente é a subdivisão do glaucoma nas formas primária e secundária, a qual também é uma divisão arbitrária.[5] Embora diferentes formas de glaucoma sejam conhecidas, o mais comum é o glaucoma crônico de ângulo aberto (GCAA), destaque desta pesquisa, também denominado glaucoma primário de ângulo aberto.[5]

A fisiopatologia do glaucoma ainda é pouco conhecida e fatores que contribuem para a progressão da doença ainda não foram completamente elucidados. Porém, na história natural da doença podemos elucidar três fases importantes para a prática clínica, bem como ocorre o aumento da pressão intraocular.[5]

O tratamento primário do glaucoma tem como objetivo minimizar o risco, ao longo da vida, de perda significativa da qualidade de vida relacionada à visão pelo glaucoma. [5] Além disso, a eficácia terapêutica está diretamente relacionada à fidelidade do paciente ao tratamento que é de fundamental importância à boa relação médico–paciente. [5]

A terapêutica inicial para o GCAA é baseada na utilização de drogas hipotensoras oculares e a decisão do medicamento deve ser feita de acordo com o mecanismo de ação, eficácia e diminuição da PIO, bem como custo e efeitos colaterais.[6]

O glaucoma pode afetar diretamente a qualidade de vida do indivíduo, um comprometimento funcional que acarreta quedas, depressão e comprometimento no autocuidado.[6] O glaucoma é a segunda principal causa de cegueira no mundo e é

mundialmente discutido devido ao seu caráter crônico e silencioso. [6]

OBJETIVOS

Objetivo primário: Entender o tratamento farmacológico do glaucoma crônico de ângulo aberto.

Objetivo secundário: Compreender a fisiopatologia do glaucoma crônico de ângulo aberto.

MÉTODOS

Para a realização deste trabalho científico, foi realizada busca nas bases de dados eletrônicas SciELO e PubMed, utilizando os descritores: *glaucoma, pharmacological treatment, pathophysiology.* Além disso, foi utilizado Shields Tratado de Glaucoma 6ª edição e Manual de Oftalmologia 2ª edição, sendo procedida uma revisão dos artigos publicados na literatura médica acerca da fisiopatologia do glaucoma e tratamento farmacológico, sendo avaliadas apenas publicações lançadas no período de 2015 a 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão foram: trabalhos inconclusivos; pesquisas onde o tratamento farmacológico não era protagonista; Foram encontrados, após pesquisa, 749 publicações, que após serem utilizados critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 13 publicações ao tema proposto, totalizando 15 referências bibliográficas.

DESENVOVIMENTO

Glaucoma é um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por escavação da cabeça do nervo óptico e dano no campo visual. [10] Têm como característica uma neuropatia óptica, de caráter crônico e progressiva degeneração das células ganglionares da retina levando a perda visual irreversível. [9,10]

Apesar da pressão intraocular (PIO) elevada ser o principal fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma, ainda existe uma definição que a exclui. [3,10] A European Glaucoma Society Guidelines caracteriza o glaucoma como uma neuropatia óptica crônica e progressiva, com alterações degenerativas das fibras nervosas do nervo óptico e de células ganglionares da retina com posterior perda do campo visual. [3,10]

O glaucoma é o maior causador de cegueira irreversível no mundo, caracterizando um grande problema de saúde pública. [11] Ocupa o segundo lugar dentre todas as causas de cegueira, ficando atrás apenas da catarata. [5,11] O tipo mais comum é o glaucoma crônico de ângulo aberto (GCAA), o qual corresponde a 74% de todos os

casos de glaucoma. [12] Devido ao envelhecimento, principalmente, o GCAA atinge 53 milhões de pessoas. [12] Aproximadamente 67% milhões de pessoas no mundo são glaucomatosas, onde 14% são cegas por essa neuropatia óptica. [5,11,12]

O GCAA também pode ser denominado glaucoma primário de ângulo aberto, e uma pressão intraocular elevada (PIO) é o principal fator de risco modificável. [11,12] O GCAA tem caráter crônico e multifatorial, onde não é possível detectar uma causa específica ocular ou sistêmica da obstrução do fluxo do humor aquoso e consequente aumento da PIO.[12] Além da PIO elevada, outros fatores de risco se encaixam como influenciadores no GCAA, como por exemplo, a idade avançada, onde até os 50 anos a prevalência é de 0,6% e a partir dos 80 anos sobe para 7,3%; História familiar, onde 10% dos irmãos de pessoas glaucomatosas também desenvolverão o glaucoma, risco relativo de desenvolver a doença tendo parente de primeiro grau é de 9,2%; Mais frequente e pior prognóstico em negros; e espessura central da córnea mais fina também é considerada um fator de risco.[12]

O diagnóstico se dá pela avaliação da pressão intraocular, pela aparência do disco óptico e alteração do campo visual. É importante, no momento da consulta para diagnóstico, análise de histórico familiar e história pregressa. Na biomicroscopia, é notada uma câmara anterior profunda e sem alterações sugestivas de glaucoma secundário. [9]

Na avaliação do disco óptico, o melhor exame é a biomicroscopia da papila, onde são encontrados sinais de glaucoma, são eles: Aumento concêntrico da escavação como sinal mais precoce; Relação escavação/disco normalmente situa-se entra 0,1 e 0,4, mesmo 5% da população apresentando escavação maior que 0,6; Uma assimetria de escavação entre os olhos meior que 0,2; Aumento localizado da escavação; Um sinal importante para detectar desenvolvimento ou progressão da perda de campo visual é hemorragia peripapilar, a qual geralmente é transitória e tem melhora em 3 a 4 semanas.[13]

O padrão ouro para análise da pressão intraocular (PIO) é através da tanometria de aplanação de Godmann, necessitando de uma curva diária de pressão para identificação de picos de pressão. Nota-se que geralmente a PIO está aumentada, ma existem casos onde ela encontra-se normal. Além disso, não existe um consenso entre valores seguros ou não para PIO. [13]

Na gonioscopia, o ângulo estará sempre aberto e amplo, local onde é drenado o

humor aquoso. Neste exame, o ângulo camerular (raiz da íris e periferia da córnea) deve-se apresentar, obrigatoriamente, normal sem pigmentação abundante ou sinéquias.[13,14] As perdas campimétricas mais comuns são os defeitos arqueados superiores e inferiores, além do degrau nasal. [14]

Acerca do comprometimento do campo visual no glaucoma, podemos evidenciar que defeitos ao longo dos limites periféricos são maiores do que escotomas (áreas do campo visual com sensibilidade diminuída) em área arqueada central. Ainda assim, defeitos periféricos pode ser a única alteração detectável. Alterações estas, vistas na perimetria. Já os danos estruturais causados na camada de fibras nervosas, constituem a evidência consistente da perda inicial de campo visual pelo glaucoma.[14]

Existe um defeito visual arqueado descrito, o qual começa a partir da mancha cega e arqueia-se para cima ou para baixo do ponto de fixação, ou ambos, em direção à rafe mediana horizontal e correspondendo às fibras nervosas da retina arqueada. O extremo nasal da área arqueada ao longo da rafe mediana adentra 1° na fixação e estendese nasalmente por 10 ou 20°. A perda visual no glaucoma em geral ocorre dentro dessa área arqueada. [13,14]

A pressão intraocular (PIO) tem seus valores de referência entre 10-21mmHg e suas alterações caracterizam o glaucoma.[2]Assim, temos, PIO aumentada e sem dano do nervo óptico e sem alteração do campo visual caracteriza o paciente como portador de glaucoma, suspeito por hipertensão ocular. Alterações no nervo óptico e campo visual, mas, com PIO normal caracteriza o paciente como portador de glaucoma de pressão normal (GPN). Vale lembrar que no glaucoma de início súbito, denominado glaucoma agudo, a evolução é lenta e principalmente assintomática. [2,12]

Já é conhecida a influência da pressão intraocular (PIO) como principal fator de risco no glaucoma e seus níveis sofrem variações individuais relacionadas com outros fatores de risco como, por exemplo, aumento da resistência vascular periférica ocular, a redução do fluxo sanguíneo no nervo óptico, a ação de excitotoxinas e a depleção de neurotrofinas que atuam sobre as células ganglionares. [1,12,15]

A pressão intraocular (PIO) é conseguinte da secreção do humor aquoso, o qual é produzido mediante aos mecanismos de ultrafiltração e difusão que dependem do nível de pressão sanguínea nos capilares dos processos ciliares, bem como da pressão oncótica plasmática e pressão na câmara anterior. Sabe-se que a PIO elevada e a pressão de perfusão baixa, aumentam o gradiente através da lâmina cribrosa causando

hipoperfusão capilar, levando a alterações estruturais e remodelamento da lâmina cribrosa, bem como o transporte axonal prejudicado nas fibras do nervo óptico. [15]

Cerca de 90% do humor aquoso é drenado pela região trabecular e pelo canal de Schlemm, grande parte, até mesmo maior do que se achava anteriormente, drenado pela via uveoescleral. Pequena quantidade é drenada através da íris. Todo humor aquoso é trocado em 100 minutos. [15]

Há variações dos valores da pressão intraocular nos períodos diurno e noturno, mas não excedendo 4 mm/Hg em olhos normais, podendo alcançar 10 mm/Hg ou mais em olhos glaucomatosos, tendendo a ser mais elevada pela manhã e mais baixa no final da tarde. Além disso, a diferença de PIO entre os dois olhos é, geralmente, menor que 3 mm/Hg (diferença igual a 4 mm/Hg em apenas 3 a 4% da população normal). [15]

Para compreendermos melhor a história natural do GCAA, três fases importantes ilustram conceitos importantes para a prática clínica. São elas: (1) fase de latência, com inicio a partir da lesão glaucomatosa do disco óptico (LGDO) indo até o limite de detecção. Já a neuropatia óptica glaucomatosa, não é muito bem compreendida, mas acreditase que seja resultado de uma alteração no equilíbrio da vasculatura, do tecido conjuntivo, de componentes mecânicos e neurais que mantêm a cabeça do nervo óptico saudável e com funcionamento adequado. Um desbalanço, como o aumento da PIO e do gradiente de pressão através do nervo óptico, pode ser, em alguns indivíduos, intolerável para alguns axônios, levando à morte por apoptose. No entanto, alguns indivíduos com a PIO elevada não apresentam glaucoma assim como, muitos com glaucoma não têm a PIO elevada. [6,12,15]

A detecção do glaucoma é a partir do nível no qual se detecta por testes diagnósticos a neuropatia óptica glaucomatosa. O período de detecção da neuropatia óptica marca o início de uma fase longa e assintomática chamada de préclínica detectável, que se continua como lesão glaucomatosa do disco óptico (LGDO) e têm-se aparecimentos dos sintomas. A detecção da LSDO na perimetria é difícil, visto que ela pode ocorrer antes que limiar de detecção seja alcançado e acredita-se que mais de 40% dos axônios devem ser perdidos para que haja visualização de anormalidades. A detecção pelo exame do disco óptico também é custoso, visto que há grande sobreposição entre aparências do disco óptico saudável e da LDO precoce. Utilizam-se técnicas de imagem da camada de fibras nervosas para distinguir alterações da LGDO, deve-se levar em conta a aparência do disco óptico a qual permite o diagnóstico e

detecção precoce. [9]

A terceira fase, fase clínica, marca o início dos sintomas e no GCAA ocorre, principalmente, antes da doença avançada. No entanto, o glaucoma crônico geralmente é progressivo de maneira lenta e pode em nenhum momento atingir esse estágio, ou ainda levar décadas para que isso aconteça. Como resultado de uma fase assintomática prolongada, o glaucoma usualmente é diagnosticado ao longo de exames periódicos antes do estabelecimento da fase clínica, mas, em muitos casos, não é. O GCAA pode também agir de maneira agressiva e se tornar sintomático após apenas alguns anos ou menos, depois do início presumido. [9]

Acerca do tratamento do glaucoma crônico de ângulo aberto (GCAA), sabe-se que ele é baseado na utilização de drogas hipotensoras oculares, preferencialmente na sua forma tópica, embora alguns medicamentos sejam administrados sistemicamente. [6] A forma tópica dos hipotensores oculares atingem concentrações sanguíneas mais baixas do que os sistemicamente, consequentemente geram menos efeitos adversos sistêmicos.[6]

É importante que os medicamentos apresentem água e lipídios solúveis em sua composição, uma vez que o epitélio da córnea é hidrofóbico e o estroma corneano é hidrossolúvel.[6]

Uma PIO alvo é almejada para que o tratamento medicamentoso seja eficaz, a qual consiga ter um valor baixo o suficiente para evitar progressão do glaucoma. Mediante a isso, é recomendado iniciar o tratamento com monterapia tópica.[6] Além de ser individualizada, a escolha do medicamento hipotensor prefrecialmente é iniciada com os análogos da prostaglandina ou um betabloqueador tópico.[6] Assim, temos, inicio do tratamento com monoterapia, sendo um colírio de betabloqueador seletivo ou não seletivo (maleato de timolol, betaxolol ou levobunolol), simpaticomimético (dipivefrina, apraclonidina ou brimonidina – primeira escolha em pacientes com história de asma ou doença pulmonar), análogos da prostaglandina/análogos das prostamidas/derivados lipídicos (latanoprosta, travoprosta, bimatoprosta e unoprostona isopropílica), inibidores da anidrase carbônica tópicos (dorzolamida e brinzolamida), que podem diminuir o número de células de endotélio corneano ou mióticos (pilocarpina). Se não houver controle satisfatório da PIO, deve-se aumentar a concentração ou trocar a droga, bem como associar nova droga à primeira, lembrando que existem colírios associando duas drogas, o que diminui o número de instilações necessárias.[6]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Inicialmente, quando se tem danos mínimos, a PIO alvo teria que ter uma redução de 20%, pelo menos, na média das pressões basais. Já em casos com danos moderados, diminuição de 30% está indicada. Nos casos avançados, diminuição de 40%, devendo-se manter a PO em 15 mm/Hg ou menos.[6]

Os agentes hipotensores oculares usados atualmente consistem em simpaticomiméticos, parassimpaticomiméticos, simpatolíticos, inibidores da anidrase carbônica (CAIs) e prostaglandinas. O objetivo do tratamento médico é obter uma pressão alvo na qual a progressão dos defeitos do campo visual é interrompida.[6]

Abaixo, listaremos os agentes hipotensores e seus efeitos adversos, com ênfase os de primeira linha.

- Parassimpaticomiméticos (agentes colinérgicos) – foram os primeiros hipotensores utilizados no tratamento do glaucoma. Atuam tanto diretamente quanto indiretamente no músculo muscarínico do olho. Os que atuam indiretamente inibem a enzima colinesterase, responsável pela degradação da acetilcolina.
    1) Pilocarpina – principal representante da classe; é denominado um miótico por ter caráter constritivo na pupila. Além de contrair o músculo ciliar e consequentemente redução da saída do humor aquoso. Seu efeito dura cerca de 6h e deve ser aplicada 4 vezes ao dia. A Pilocarpina diminui a PIO cerca de 20 a 30% e encontra-se nas concentrações de 1, 2, 4, 6 e 8%. Efeitos colaterais como visão turva pelo espasmo ciliar e induz uma acomodação, o que gera miopia por deslocamento para frente e espessamento do cristalino. Uma contração do esfíncter resulta em miose e gera visão escura. Podem gerar também hiperemia conjuntival e descolamento de retina. Implicações sistêmicas como vômitos e náuseas. É um medicamento de terceira linha, visto que exige uma grande frequência de aplicação necessária e os efeitos adversos oculares.[6]
    2) Carbachol – exerce estímulo direto no receptor muscarínico e efeito indireto ao inibir a colinesterase. Encontra-se nas concentrações de 0,75, 1,5 e 3% sendo aplicado 3 vezes ao dia. Efeitos adversos oculares semelhantes ao da Pilocarpina. Devido a muitos efeitos adversos oculares e sistêmicos, também na é muito utilizado no tratamento do glaucoma.[6]
    3) Epinefrina – estimula α1 e α2-adrenoceptores, bem como β2-adrenoceptores. A redução da PIO após a epinefrina é cerca de 15 a 25% com aplicação 2

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

vezes ao dia. Concentrações de 0,5 a 2% são encontradas. O tratamento prolongado pode gerar tolerância à epinefrina. Efeitos adversos como dilatação da pupila, visão turva e lacrejamento. O Dipivalil Epinefrina (DPE) foi criado para melhorar o índice terapêutico e adverso perfil de efeito da epinefrina.[6]

- Simpatolíticos – compreende a classe dos β-bloqueadores, os quais correspondem a prmeira terapia de escolha no glaucoma. Podem ainda se subdividir em β-bloqueadores não seletivos, inibindo tanto β1- quanto β2-adrenoceptores, ou β1-seletivo, o que significa que os adrenoceptores β1 são inibidos preferencialmente.
  1) Timodol – β-bloqueador não seletivo, onde seu efeito se da na inibição da podução do jumor aquoso e consequente redução da PIO. Acredita-se que reduz a enzima ciclase ao inibir o receptor β2-adrenérgico. Garante uma redução de 27 a 35% na PIO. Dispnível nas concentrações de 0,1, 0,25 e 0,5%, sendo aplicado 2 vezes ao dia. Sua formulação com um gel como veículo permitiu a sua aplicação 1 vez ao dia. Nota-se uma diminuição acentuada da PIO no início da terapia. Em comparação com os outros agentes antiglaucoma tópicos, o timolol causou menos efeitos adversos, no entanto foi visto indução de hiperemia da conjuntiva e ardor. O Timodol também pode gerar síndrome do olho seco por reduzir o fluxo lacrimal. Portanto, mesmo apresentando efeito adverso ocular benéfico perfil, β-bloqueadores podem induzir efeitos adversos sistêmicos graves, bloqueando os adrenoceptores β1 de o coração.[6]
  2) Betaxolol – É um antagonista dos adrenoceptores β1-seletivo, atua inibindo o fluxo do humor aquoso. Tem menor efeito na redução da Pio comparado ao Timodol, porém, foi observado maior preservação do campo visual. Concentrações de 0,25 e 0,5% sendo aplicadas 2 vezes ao dia. A queimação e ardor são os principais efeitos adversos locais. Seus efeitos sistêmicos são menores do que os β-bloqueadores não seletivos.[6]
- Inibidores da Anidrase Carbônica – resultam na diminuição da produção do humor aquoso.
  1) Dorzolamida – recentemente desenvolvido para o tratamento do glaucoma para evitar os efeitos adversos dos inibidores da anidrase carbônica orais. Também inibem a produção do humor aquoso por ter solubilidade equilibrada. Concentrações de 0,1 e 2% são encontradas, aplicadas 2 vezes ao dia.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Também têm como efeitos adversos o lacrejamento, ardor e visão turva temporária.[6]

- Agonistas Adrenérgicos α2 – tem como representantes a Clonidina, Apraclonidina e Brimonidina.
  1) Clonidina – agonista adrenérgico α2 seletivo e algumas propriedades α1-adrenérgicas. Atuam inibindo a liberação de noraepinefrina nas terminações nervosas. Possui propriedades lipofílicas e por isso atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, levando a hipotensão sistêmica por estimulação dos centros vasomotores do troco cerebral. Colírios se apresentam nas concentrações de 0,125, 0,25 e 0,5%. Apesar de reduzir a pressão na artéria oftálmica, e PIO baixas, ainda existia progressão das alterações no campo visual.[6]
  2) Apraclonidina – possui uma polaridade maior que da Clonidina, isso acarreta uma menor permeabilidade na barreira hematoencefálica. Também tem propriedade de reduzir a PIO e redução do humor aquoso. Concentrações de 0,5 e 1%, sendo utilizada 3 vezes ao dia. Tem efeito de 20 a 27% na redução da PIO. Um tratamento em longo prazo, efeitos adversos como reações alérgicas, incluindo dermatite das pálpebras, blefaroconjuntivite e conjuntivite folicular, hiperemia, coceira, lacrimejamento e, ocasionalmente, corpo estranho sensação foram observadas. Faz parte do tratamento de segunda linha por conta de seus efeitos adversos locais. Vale salientar que suas principais indicações para o tratamento são pós-laser e pressão elevada pós-cirúrgica.
  3) Brimonidina – propriedades como agonista do adrenoreceptor α2 altamente seletivo e lipofílica maiores que Aproclonidina, proporcionando sua utilização em concentrações mais baixas. Também reduz a PIO por diminuir redução do humor aquoso. É utilizado tanto em tratamentos de curto prazo quanto para tratamentos mais longos para evitar aumento da PIO após tratamento cirúrgico com laser. Sua concentração disponível é de 2%, aplicada 3 vezes ao dia, com efeito que dura cerca de 6h. É observado um efeito hipotensor semelhante ao do Timodol 0,5%, com redução da PIO de 20 a 27% em pacientes glaucomatosos ou hipertensão ocular. Efeitos adversos locais e sistêmicos são baixos em relação aos outros hipotensores.

Um número elevado dos pacientes com hipertensão ocular (40%) e com

glaucoma (75%) necessita da ssociação de duas ou mais medicações para redução da PIO. Uma vez que haja essa associação, prefrencialmente são escolhidas medicações com mecanismos de ação diferentes. [7]

Atualmente, a opção cirúrgica precoce no controle da pressão não é apropriada para o manejo diário dos glaucomatosos, visto que mesmo que alcance uma PIO necessária pode acarretar complicações.[7]

A tabela abaixo lista as combinações fixas disponíveis no país, assim como a concentração das drogas utilizadas, os mecanismos de ação, a posologia e a eficácia hipotensora.[7]

Tabela 1: Combinações dos hipotensores

Combinações Fixas	Concentração	Mecanismo de Ação	Posologia	Eficácia Hipotensora
Timolol/Dorzolamida Cosopt®	0,5% / 2,0%	Redução da produção do humor aquoso	12/12h	30%–35%
Timolol/Brimonidina Combigan®	0,5% / 0,2%	Redução da produção do humor aquoso	12/12h	30%–35%
Timolol/Latanoprosta Xalacom®	0,5% / 0,005%	Redução da produção do humor aquoso + aumento do fluxo uveoescleral	1x/dia	30%–35%
Timolol/Bimatoprosta Ganfort®	0,5% / 0,03%	Redução da produção do humor aquoso + aumento do fluxo uveoescleral	1x/dia	30%–35%
Timolol/Travoprosta Duo-Travatan®	0,5% / 0,004%	Redução da produção do humor aquoso + aumento do fluxo uveoescleral	1x/dia	30%–35%

Fonte: Hoyng PFJ[6]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no exposto, conclui-se, portanto, que a abordagem do tratamento farmacológico para todos os pacientes deve objetivar a preservação da função visual e manter uma melhor qualidade de vida. Além disso, deve-se estabelecer uma pressão-alvo, escolher adequadamente a medicação e suas associações, além de instituir um seguimento para uma total segurança e eficácia do tratamento. É importante decidir a real necessidade para o uso de fármacos quando há aumento da PIO, analisando todos os fatores de risco dos glaucomatosos antes de decidir se deve medicá-lo ou não.

A análise dos artigos selecionados nesta revisão da literatura nos permite estabelecer algumas evidências que já podem ser tidas como certas com algum grau de segurança, como a influência da pressão intraocular (PIO) como fator de risco do

glaucoma e seu efeito prejudicial ao campo visual.

REFERÊNCIAS

1. Abe RY. Glaucoma e Qualidade de Vida. Tese [Doutorado em Ciências Médicas, Oftalmologia]. Campinas: UNICAMP; 2018. Disponível em: file:///D:/Downloads/Abe_RicardoYuji_D.pdf
2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Glaucoma. Ministério da Saúde. 2018. Nº 333. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_Glaucoma.pdf
3. Araújo TAC, Medeiros DM, Paiva IB, Andrade CG, Rocha CS, Britto DC et al. Patient's Compliance to Clinical Treatment that Benefit From the Brazilian National Glaucoma Program. Rev. Bras. Oftalmol. 2020; 79(4):258-262. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802020000400258&lng=en.
4. Paschoal MAV. Manual de Oftalmologia. 2ª ed Coopmed; 2012. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/1sI9n5eS9I49Hv7cphgaj0l128YCfcK5B/view
5. R. Rand Allingham, Karim F. Damji, Sharon F. Freedman, Sayoko E. Moroi, Douglas J. Rhee. Shield Tratado de Glaucoma. 6ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2014. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/1kjW9wq10XKfCypMUhScY1vHUC92R9C9A/view
6. Hoyng PFJ, Van Beek LM et al Pharmacological Therapy for Glaucoma. Drugs 59, 411–434. 2012. Disponível em: file:///D:/Downloads/hoyng2000.pdf
7. Cronemberger S. Glaucoma: Past, Present, and Future. Rev. Bras. Oftalmol. 2020; 79(5): 285-288. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802020000500285&lng=en.
8. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N et al The Diagnosis and Treatment of Glaucoma: Continuing Medical Education. 2020. Disponível em: https://www.scribd.com/document/478267478/Dtsch-Arztebl-Int-117-0225-pdf
9. Campos MEJ, Cid FB, Campos Neto ÁA. Uso De Drogas Antiglaucomatosas Em Pacientes Com Glaucoma Severo: Quantas São Necessarias Para Controle Da Doenca?. Rev. Bras. Oftalmol. 2018; 77(4): 189-193. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802018000400189&lng=en.
10. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. Lancet. 2017. 11;390(10108):2183-2193. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577860/
11. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global Variations and Time Trends in the Prevalence of Primary Open Angle Glaucoma (POAG): A Systematic Review and Meta-analysis. Br. J. Ophthalmol. 2016; 100(1):86-93. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717368/
12. Cheema A, Chang RT, Shrivastava A, Singh K. Update on the Medical Treatment of

Primary Open-Angle Glaucoma. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2016 Jan-Feb;5(1):51-8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886120/

13. Danias J, Serle J. Can Visual Field Progression be Predicted by Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopic Imaging of the Optic Nerve Head in Glaucoma? (An American Ophthalmological Society Thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2015;113:T4. PMID: 26549913; PMCID: PMC4622448. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26549913

14. Klimko PG, Najam ASF et al Discovery, Characterization and Clinical Utility of Prostaglandin Agonists for the Treatment of Glaucoma; British Journal of Pharmacology 176 1051–1058. 2019. Disponível em: https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.14327?af=R

15. Chan MPY, Broadway DC, Khawaja AP, Yip JLY, Garway-Heath DF, Burr JM, Luben R, Hayat S, Dalzell N, Khaw KT, Foster PJ. Glaucoma and intraocular pressure in EPIC-Norfolk Eye Study: cross sectional study. BMJ. 2017 Sep 13;358: j3889. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596699/

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

SÍNDROME DE JOUBERT: RELATO DE CASO

JOUBERT SYDROME: CASE REPORT

Rebeca C. M. Alonso[1]; Andreia S. S. Moreira[2]

Descritores: Síndrome de Joubert, Dente Molar, Manifestações Oculares.
Keywords: Joubert Syndrome, Molar Tooth, Ocular Manifestations

RESUMO

Introdução: A síndrome de Joubert faz parte de um grupo de doenças raras de origem genética. Os pacientes afetados costumam apresentar distúrbios que envolvem vários sistemas e órgãos, incluindo cérebro, olhos e rins. Os sintomas comuns incluem anormalidades respiratórias, atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, perda da coordenação muscular voluntária e movimentos oculares anormais, com um sinal diagnóstico de “dente molar” observado por imagem de ressonância magnética do encéfalo. **Objetivos:** O objetivo deste trabalho é apresentar achados de linguagem, neurodesenvolvimento e as alterações oculomotoras de um indivíduo do sexo masculino com a Síndrome de Joubert, buscando divulgar os achados sobre tal enfermidade. **Métodos:** Trata- se de um estudo observacional, descritivo, do tipo relato de caso. As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com os responsáveis pelo paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido. Foi realizada revisão não sistemática da literatura para discussão do caso. **Resultados:** Paciente do sexo masculino apresentando atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia muscular e apraxia oculomotora. Esse conjunto de achados possibilitou a suspeição diagnóstica de Síndrome de Joubert. O exame de neuroimagem, ressonância magnética de encéfalo, mostrou o aspecto típico de dente molar. A identificação do gene acometido não foi possível, pelas limitações de custo do exame. **Conclusões:** A identificação dos achados clínicos característicos da síndrome, proporcionam o diagnóstico precoce, o que é de extrema importância para a instituir o tratamento e aconselhamento genético.

ABSTRACT

Introduction: Joubert syndrome is part of a group of rare diseases of genetic origin. Affected patients often experience disorders that involve multiple systems and organs,

[1] Graduando em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

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

including brain, eyes and kidneys. Common symptoms include respiratory abnormalities, delays in neuropsychomotor development, loss of voluntary muscle coordination and abnormal eye movements, with a diagnostic “molar tooth” signal seen at brain magnetic resonance imaging. **Aims:** The objective of this article is to present findings at language, neurodevelopment and oculomotor alterations of a male individual with Joubert Syndrome, disseminating the knowledge acquired about this disease through the years. **Methods:** This is an observational, descriptive, case report study. The information was obtained by reviewing the medical record, interviewing those responsible for the patient, photographic record of the diagnostic methods to which the patient was submitted. A non-systematic literature review was conducted to discuss the case. **Results:** Male patient with delayed neuropsychomotor development, muscle hypotonia and oculomotor apraxia. This set of findings made it possible to diagnose Joubert Syndrome. The neuroimaging exam showed the typical aspect of the molar tooth. The identification of the affected gene was not possible, due to cost limitations of the exam. **Conclusions:** The identification of the clinical findings characteristic of the syndrome, provide early diagnosis, which is extremely important for instituting treatment and genetic counseling.

INTRODUÇÃO

Descrita em 1969, a Síndrome de Joubert (SJ) é uma doença complexa do neurodesenvolvimento, de origem genética(1). É predominantemente herdado de maneira autossômica recessiva, de forma ligada ao X(2). Vinte e oito genes identificados são conhecidos por estarem envolvidos na patogênese da SJ; sendo que a maioria dos alelos é autossômica recessiva. Os genes mais comuns são AHI1, CC2D2A, CEP290, CPLANE1, CSPP1, INPP5E, KIAA0586, MKS1, NPHP1, RPGRIP1L, TMEM67 e TMEM216. Genes menos comuns incluem ARL13B, B9D1, C2CD3, CEP104, CEP120, KIAA0556, OFD1, PDE6D, POC1B, TCTN1, TCTN3, TMEM138, TMEM231 e TMEM237, justificando a variabilidade fenotípica(3). São raros os dados epidemiológicos para a SJ(1). Estima-se que a taxa de incidência seja de 1-80/100 mil nascidos vivos(4). Até 2014, foram descritos cerca de 212 casos em todo o mundo(1).

A Síndrome de Joubert tem como principais características clínicas a ataxia congênita, hipotonia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e, pelo menos, um dos seguintes achados: distúrbios respiratórios neonatais e movimentos oculares anormais, incluindo nistagmo e apraxia oculomotora. Para o diagnóstico da síndrome, é essencial o achado patognomônico do dente molar na ressonância magnética(5-9). No sistema

nervoso central podem ser encontrados outras anomalias, tais como ventriculomegalia, displasias corticais, anomalia do corpo caloso, malformações do hipocampo, anormalidades morfológicas do tronco cerebral e mesencéfalo, dentre outros(1).

É provável que todas as crianças com a SJ apresentem deficiência intelectual de gravidade variável, associada ao atraso das etapas de desenvolvimento. Geralmente, a linguagem expressiva é pior que a linguagem receptiva, decorrente da apraxia oculomotora. O prognóstico depende da extensão e gravidade das alterações sistêmicas e respiratórias(1).

Permanecem os desafios na interpretação do potencial patogênico de variantes genéticas e na elucidação de mecanismos moleculares que determinam a grande variabilidade fenotípica da Síndrome de Joubert. Na presença do quadro clínico de hipotonia, ataxia, nistagmo, alterações respiratórias e atraso no desenvolvimento, incluindo o motor e a linguagem, as crianças devem ser encaminhadas para avaliação genética e neurológica, com exame de neuroimagem(1).

Dentre as alterações oculomotoras, os diversos movimentos oculares anormais incluem estrabismo, nistagmo, apraxia oculomotora e paralisia do olhar vertical(3).

Apesar do aconselhamento genético ser essencial para o rastreio da mutação genética e aconselhamento prognóstico(6,7), encontramos limitações na busca de informações acerca da sequência genômica que descreveria os genes defeituosos e, a partir desses, definir qual seria a progressão da doença.

OBJETIVO

Relatar caso clínico de paciente com diagnóstico de Síndrome de Joubert, apresentando achados de clínicos e de neuroimagem, buscando divulgar os achados sobre tal enfermidade.

MÉTODOS

Trata- se de um estudo observacional, descritivo, do tipo relato de caso. As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com os responsáveis pelo paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido. Foi realizada revisão não sistemática da literatura para discussão do caso.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAP) do Centro Universitário Serra dos Órgãos (CAAE: 40942220.00000.5247). A mãe, responsável

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

legal do caso aqui apresentado assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RELATO DE CASO

Paciente de 1 ano e 10 meses de idade, do gênero masculino, primeiro filho do casal; mãe com 26 anos e pai com 28 anos na época do nascimento, grupos sanguíneos B+ e A+ respectivamente. Gravidez sem intercorrências, iniciou o pré-natal no primeiro trimestre e realizou um total de 8 consultas. Nasceu de 37 semanas gestacionais e 6 dias de parto cesáreo, devido a um achado de incisura sem centralização em Doppler materno-fetal. O peso ao nascer foi de 2.970 gramas (percentil 50), comprimento de 47 cm (percentil 50) e perímetro cefálico de 35 cm, além de Apgar 8 no 1º minuto e 9 no 5º minuto. No período pós-natal, não apresentou complicações, tendo alta 3 dias após o parto.

Aos 2 meses de idade foi observado um perímetro cefálico de 42 cm, sendo solicitado ultrassom transfontanela sem alterações. Aos 3 meses de idade, mãe observa um atraso no desenvolvimento motor caracterizado por dificuldade de sustentar a cabeça, além de movimentação anormal de olhos. O pediatra solicitou realização de sessões de fisioterapia, além da avaliação de oftalmologista que não identificou alterações. Com o passar dos meses manteve o atraso do desenvolvimento motor, apesar de apresentar desenvolvimento cognitivo preservado, interagindo com os familiares e realizando brincadeiras previstas para sua idade. Foi requerida a avaliação do neuropediatra, que relatou o quadro de hipotonia muscular generalizada com consequente atraso do desenvolvimento motor associado a macrocrania e apraxia oculomotora, solicitou os exames de Ressonância Magnética de Encéfalo e ultrassom de abdome total.

O exame de Ressonância Magnética de Encéfalo (Figura 1) realizado com 1ano e 3 meses de idade, identificou hipoplasia do cerebelo e vermis cerebelar. Presença de alargamento das fendas liquóricas superiores e espessamento dos pedúnculos cerebelares superior, além da redução do diâmetro ânteroposterior do mesencéfalo (Figura 2). Resultando em aspecto em “dente molar”, sendo este fenótipo sugestivo da Síndrome de Joubert. A avaliação pelo ultrassom abdominal se mostrou normal.

Figura 01:

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Imagem de Ressonância Magnética de Encéfalo sequência T1 corte axial, mostrando espessamento dos pedúnculos cerebelares superiores e redução do diâmetro ânteroposterior da junção mesencéfalo pontina resultando em aspecto em ¨dente molar¨.

Figura 02:

Imagem de Ressonância Magnética de Encéfalo, sequência T1 corte sagital, mostrando hipoplasia inferior do vermis cerebelar, aliada a displasia e presença de fendas liquóricas na porção superior do mesmo, espessamento dos pedúnculos cerebelares superiores e redução do diâmetro ânteroposterior da junção mesencéfalo pontina.

A criança também foi avaliada pelo geneticista que solicitou o sequenciamento NGS (Next Generation Sequencing) dos genes associados a Síndrome de Joubert a fim de avaliar prognóstico e aconselhamento genético, exame não disponível. Além disso, reafirmou os achados de hipotonia muscular, atraso no desenvolvimento motor, macrocefalia e dismorfias faciais menores.

Com 1 ano e 8 meses foi avaliado pelo Ortopedista que descartou a necessidade de utilização de órteses nos membros inferiores, solicitando apenas a manutenção das sessões de fisioterapia.

Aos 2 anos de idade, paciente não deambula, permanecendo de pé apenas com apoio, mantém característica apraxia oculomotora e perímetro encefálico de 51,5 cm, o que é aumentado para a idade. Realiza acompanhamento multiprofissional.

DISCUSSÃO

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

A síndrome de Joubert clássica (SJ) é caracterizada pelos três achados primários de uma malformação distinta do cerebelo e do tronco cerebral chamada de sinal do dente molar (MTS), hipotonia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Frequentemente, esses achados são acompanhados por taquipneia episódica ou apneia e/ou movimentos oculares atípicos(2).

A SJ é uma doença autossômica recessiva rara caracterizada por hiperpneia e movimentos oculares, hipotonia, ataxia, retardo de desenvolvimento com anormalidades neuropatológicas do cerebelo e tronco cerebral, incluindo hipoplasia hereditária ou aplasia do vermis, e tem uma prevalência de menos de 1 em 100.000(8).

A suspeita clínica de SJ pode ser feita já nos primeiros meses de vida, mediante a observação de hipotonia, movimentos oculares anormais (principalmente apraxia motora ocular, nistagmo e estrabismo) e, ocasionalmente, alterações do padrão respiratório, caracterizado por breve alternância episódios de apneia e taquipneia ou taquipneia episódica isolada(10). No paciente em questão o achado de apraxia oculomotora associado com hipotonia muscular, possibilitaram a hipótese diagnóstica da síndrome, permitindo a solicitação precoce do exame de neuroimagem.

É comum na SJ uma coleção distinta de sintomas neuro-oftalmológicos, que podem incluir apraxia motora ocular congênita que é descrita como a incapacidade de iniciar sacadas voluntariamente e os pacientes são frequentemente observados empurrando suas cabeças na direção desejada do foco. Além disso, os sintomas observados incluem desvios cíclicos frequentes dos olhos, incluindo desvio alternado do olhar, desvio alternado de torção, desvio e um desvio de inclinação lateral alternado que produz um desvio alternado do olho abdutor. A maioria das crianças com apraxia motora ocular apresenta propulsão da cabeça como forma de compensar sua incapacidade de iniciar sacadas(3).

A Apraxia Oculomotora do tipo Cogan é um tipo de apraxia oculomotora congênita que é semelhante à do caso clínico apresentado, que é uma forma autossômica recessiva de apraxia oculomotora congênita caracterizada por movimentos oculares voluntários horizontais defeituosos com espasmos. Afirma ainda que é incerto se a apraxia oculomotora do tipo Cogan pode existir como uma entidade isolada. Em vez disso, parece provável que a apraxia oculomotora observada nesses indivíduos esteja ligada a um distúrbio cerebelar ou do tronco cerebral como na SJ(11).

A apraxia oculomotora é frequentemente identificada na infância. Muitas

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

crianças com apraxia oculomotora demonstram impulsão da cabeça como um mecanismo compensatório para sua incapacidade de iniciar sacadas. A movimentação horizontal da cabeça (ou seja, um tremor de cabeça "não") foi descrita em bebês e crianças pequenas com menos de dois anos. A acuidade visual e a visão funcional podem melhorar com a idade como resultado da maturação visual, apesar dos movimentos oculares significativamente aberrantes no nascimento(2).

Dentro os relatos de casos encontrados na literatura, é apresentado o de um menino de 8 anos, que nasceu a termo, sem intercorrências perinatais significativas. Posteriormente foram identificadas alterações como atraso no desenvolvimento motor e cognitivo, anormalidades do sistema respiratório, hipotonia generalizada, movimentos anormais da cabeça e, no exame oftalmológico, oscilações rítmicas, repetidas e involuntárias de um ou ambos os olhos. Na ressonância magnética foram observados pedúnculos cerebelares superiores anormalmente orientados e espessados, resultando em uma configuração de dentes molares. Esses achados são semelhantes ao caso relatado no presente trabalho. Também foi descrita uma história familiar com queixas semelhantes de atraso no desenvolvimento em irmão mais novo (4).

De acordo com Dahman, foi analisado o caso da Síndrome de Joubert em quarto irmãos e um caso eporádico que exibiu alterações respiratórias, anormalidades nos movimentos oculares, retardo mental com agenesia do vermis cerebelar e ataxia (5).

O diagnóstico é dado através da evidência radiológica do sinal do dente molar e alterações do vermis cerebelar(9). Entretanto, com o advento das tecnologias NGS (Next Generation Sequencing) é possível o sequenciamento de vários genes-alvo ou mesmo de todo o exoma, sendo seu resultado relevante no cenário clínico, que pode ser traduzido em informações significativas que melhorariam o diagnóstico, o prognóstico e o aconselhamento para pacientes e suas famílias(10). O exame genético ainda se mostra bastante limitado para a população em geral devido a seu custo.

Desta forma, as alterações neuropsicomotoras, algumas notáveis desde o nascimento, associadas a alterações oculares e esqueléticas, além de achados ecográficos de alterações renais, devem apontar para tal hipótese diagnóstica, sendo as características clínicas e neurorradiológicas, fundamentais para definição da síndrome(13,14).

Até o momento, nenhuma terapia está disponível para curar JS, ou pelo menos para melhorar o prognóstico, atenuando a expressividade da doença. Ainda assim,

espera-se que o ritmo acelerado das descobertas genéticas e o uso de tecnologias inovadoras melhorem muito nossa compreensão da patologia dos cílios primários, preenchendo a lacuna em direção à identificação de alvos potenciais para o tratamento(10).

É notável a necessidade de pacientes com JS receberem avaliações neuropsicológicas e neuropsiquiátricas abrangentes, além de exames médicos e neurológicos de rotina. Detectar e caracterizar deficiências e pontos fortes na cognição e emoção nesses pacientes facilita as medidas de reabilitação que podem otimizar os cuidados e intervenções adequadas ao longo da vida(15).

CONCLUSÃO

A síndrome de Joubert, apesar de ser uma condição genética incomum, deve-se ser suspeitada em qualquer criança com atraso de desenvolvimento estático com ataxia e achados característicos da ressonância magnética. A síndrome de Joubert é um grupo de doenças complexas de múltiplos órgãos que frequentemente se apresenta com manifestações oculares. As inúmeras apresentações da doença podem variar de defeitos leves da motilidade ocular que melhoram com a idade até degeneração retiniana grave que causa cegueira no nascimento. A identificação precoce dessas e outras alterações características da síndrome, proporcionam o diagnóstico precoce, o que é de extrema importância para a instituir o tratamento, evitar complicações, bem como melhorar a qualidade de vida para o portador da síndrome.

REFERÊNCIAS

1. Lamônica DAC, Ribeiro CC, Richieri CA, Giacheti CM. Language, behavior and neurodevelopment in Joubert syndrome: a case report. CoDAS [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Apr 25] ; 28(6): 823-827. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-17822016000600823&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/2317-1782/20162015184.
2. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome. 2003 Jul 9 [Updated 2017 Jun 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/
3. Wang SF, Kowal TJ, Ning K, Koo EB, Wu AY, Mahajan VB, & Sun Y. (2018). Review of Ocular Manifestations of Joubert Syndrome. Genes, 9(12), 605. https://doi.org/10.3390/genes9120605
4. Venkatesh MDV. (2017). Joubert Syndrome in Sibilings: A Rare Case Report with Literature Review. [online] Apollomedicine.org. Available at:http://www.apollomedicine.org/temp/ApolloMed 143185-6177338_170933.pdf

[Accessed 14 May 2018].
5. Bin Dahman HA, Bin Mubaireek AH, Alhaddad ZH. Joubert syndrome in a neonate: case report with literature review. Sudan J Paediatr. 2016;16(1):53-7. PMID: 27651554; PMCID: PMC5025933.
6. Poretti A, Snow J, Summers AC, et al Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause Journal of Medical Genetics 2017;54:521-529.
7. Kroes HY, Monroe GR, van der Zwaag B, et al. Joubert syndrome: genotyping a Northern European patient cohort. Eur J Hum Genet. 2016;24(2):214-220. doi:10.1038/ejhg.2015.84
8. Kumar P, Dey A, Mittal K, Sharma R, Goyal A, Hira P. Joubert syndrome: A classic case. J Family Med Prim Care. 2019;8(1):311-312. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_165_18
9. Akhtar A, Hassan SA, Falah NU, Khan M, Sheikh FN. Joubert Syndrome: A Rare Radiological Case. Cureus. 2019;11(12):e6410. Published 2019 Dec 18. doi:10.7759/cureus.6410
10. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. Lancet Neurol. 2013 Sep;12(9):894-905. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70136-4. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23870701; PMCID: PMC3809058.
11. Sattar S, Gleeson JG. The ciliopathies in neuronal development: a clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. Dev Med Child Neurol. 2011 Sep;53(9):793-798. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04021.x. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21679365; PMCID: PMC3984879.
12. Barreirinho MS, Teixeira J, Moreira NC, Bastos S, Gonçalvez S, Barbot MC. Síndrome de Joubert: revisión de 12 casos [Joubert's syndrome: report of 12 cases]. Rev Neurol. 2001 May 1-15;32(9):812-7. Spanish. PMID: 11424029.
13. Devi AR, Naushad SM, Lingappa L. Clinical and Molecular Diagnosis of Joubert Syndrome and Related Disorders. 2020 Fev 03; Pediatric Neurology 106 (2020) 43e49 doi: https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.012
14. Machado CA, Gaydard AC, Pereira RD, Nassif AL. Síndrome de Joubert – um relato de caso. Residência Pediátrica 2018;8(3):137-140. DOI: 10.25060/residpediatr-2018.v8n3-07
15. Hickey CL, Sherman JC, Goldenberg P, Kritzer A, Caruso P, Schmahmann JD, Colvin MK. Cerebellar cognitive affective syndrome: insights from Joubert syndrome. Cerebellum Ataxias. 2018 Mar 21;5:5. doi: 10.1186/s40673-018-0085-y. PMID: 29568536; PMCID: PMC5861599.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

TDAH: DIAGNÓSTICO E TERAPIA ASSOCIADA

ADHD: DIAGNOSIS AND ASSOCIATED THERAPY

Luis Felipe S. Mulaski[1]; José Roberto B. Costa[2]

Descritores: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade; Diagnóstico; Terapêutica farmacológica; Terapêutica não farmacológica.
Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Diagnosis; Pharmacological therapy; Non-Pharmacological therapy.

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Déficit de Atenção e/ou Hiperatividade pode ser definido como uma disfunção do neurodesenvolvimento caracterizada por padrões comportamentais persistentes que podem comprometer o desenvolvimento de atividades de interação social, comunicação e aprendizagem. Além do diagnóstico bastante complexo, as terapias utilizadas em seu tratamento também representam um desafio, visto que o transtorno engloba questões de ordem social, intelectual e familiar. **Objetivos:** O presente estudo objetiva analisar a possível relevância acerca da associação entre a terapêutica farmacológica e não farmacológica do TDAH, a fim de orientar os profissionais da área sobre a melhor conduta a ser adotada. **Métodos:** Foi realizada uma Revisão na Literatura existente através da busca em bases de dados eletrônicas de representatividade na área médica, como Google Acadêmico, PubMed e Scielo nos últimos 15 anos, utilizando publicações em português e inglês relacionadas ao tema proposto. **Resultados:** O tratamento farmacológico consiste basicamente na utilização de fármacos como a Lisdexanfetamina ou o Metilfenidato. No entanto, estudos mais recentes demonstraram grande relevância na associação dessa terapêutica com terapêutica não farmacológica realizada por psicólogos e psicopedagogos, que além de melhorar as relações interpessoais do indivíduo, o auxilia a desenvolver capacidades de estudo diminuindo seu comportamento disruptivo. **Conclusões:** O tratamento do TDAH requer uma abordagem interdisciplinar, pois o uso do fármaco isoladamente constitui apenas uma faceta de um regime de múltiplas modalidades. Com isso, pode-se concluir que a associação das terapêuticas leva a um excelente prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Attention Deficit and / or Hyperactivity Disorder can be defined as a

[1] Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. luismulaski@gmail.com
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

neurodevelopmental disorder characterized by persistent behavioral patterns that can compromise the development of social interaction, communication, and learning activities. In addition to the very complex diagnosis, the therapies used in its treatment also represent a challenge, since the disorder encompasses social, intellectual, and family issues. **Aims:** The present study aims to analyze the possible relevance pointed out by the latest studies on the association between pharmacological and non-pharmacological therapy for ADHD, to guide professionals in the area on the best conduct to be adopted. **Methods:** A Review of the existing Literature was carried out by searching electronic databases of representativeness in the medical field, such as Google Scholar, PubMed and Scielo in the last 15 years, using publications in Portuguese and English related to the proposed theme. **Results:** The pharmacological treatment basically consists of the use of drugs such as Lisdexanfetamina or Methylphenidate. However, more recent studies have shown great relevance in the association of this therapy with non-pharmacological therapy performed by psychologists and psych pedagogues, which in addition to improving the individual's interpersonal relationships, helps him to develop study skills by reducing his disruptive behavior. **Conclusions:** The treatment of ADHD requires an interdisciplinary approach since the use of the drug alone constitutes only one facet of a multiple modalities' regimen. Thus, it can be concluded that the combination of therapies leads to an excellent prognosis.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve um aumento significativo do número de diagnósticos psiquiátricos na infância caracterizando-se como um fenômeno mundial[1]. Dentre os principais distúrbios que sofreram influência dessa situação está o Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), tornando-se a psicopatologia mais comum e mais estudada[2].

Segundo a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, o TDAH pode ser definido como um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, que interfere diretamente no funcionamento e desenvolvimento do indivíduo. Este distúrbio de forte caráter hereditário é uma combinação de pequenos defeitos em vários genes (poligênicos), associado a fatores não herdáveis[3].

O desenvolvimento do TDAH afeta áreas cerebrais como córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal dorsolateral, hipocampo e amígdala. Já no que diz respeito a

sua base neurobioquímica, acredita-se que ocorra um distúrbio do metabolismo de alguns neurotransmissores, entre eles as catecolaminas. Estes neurotransmissores regulam o individuo quanto a sua atividade motora, emoções, concentração, atenção e memória de trabalho[4-6].

O TDAH faz parte do grupo de doenças do neuro-desenvolvimento e tem como característica importante seu surgimento durante o período infanto-juvenil [3]; o mesmo pode ser classificado, também, dentro dos distúrbios de comportamento disruptivo, junto ao transtorno desafiador de oposição, transtorno de conduta e transtorno de personalidade anti-social[7].

Sua correlação com a idade do paciente é tamanha que, até meados dos anos 70, predominava o pensamento de que essa doença era inerente aqueles que se encontravam na infância ou adolescência, tendo como foco inicial os sintomas relacionados à hiperatividade. Somente a partir dessa década que os sintomas correlatos à desatenção passaram a, ironicamente, receber mais atenção. Naquela época, pensava-se que com o passar dos anos e atingindo a fase adulta, ocorreria a remissão dessas condições [8,9].

O diagnóstico era considerado de baixa morbidade e era feito por profissionais não especializados, baseado apenas no relato dos responsáveis ou educadores do indivíduo[10]. Desde então, tornou-se cada vez mais comum o encaminhamento de crianças para clínicas médicas a fim de sanar os supostos problemas de comportamento e/ou aprendizagem. Com isso, na busca pelo filho e aluno ideal, pais e professores procuraram, cada vez mais, nos saberes médico-neuropsiquiátricos, a solução para suas dificuldades. Esse é um dos argumentos daqueles que, ao contrário da maioria dos estudiosos, questionam a existência de tal distúrbio, alegando que não é uma doença, mas sim um problema comportamental e familiar. Segundo eles, a escola torna-se ambiente de propagação do processo de medicalização, interpretada pela instituição médica e laboratórios, como um lugar privilegiado de seleção das crianças passíveis de serem medicalizadas[6,11].

Em 1980, a forma adulta do TDAH foi oficialmente reconhecida pela associação americana de psiquiatria. Por volta de uma década após esse marco, foi publicado um estudo que, baseado no uso de PET-scann (Ressonância de Pósitrons), fortaleceu a base neurobiológica de TDAH em adultos, encontrando-se o mesmo padrão de alterações evidenciadas nos pacientes infanto-juvenis[8].

A partir dos anos 90, inúmeros estudos passaram a ser publicados demonstrando que grandes percentuais dos pacientes diagnosticados precocemente, não só permaneciam sintomáticos na fase adulta, como também apresentavam associação a muitas outras comorbidades psiquiátricas[10,8]. Essa década foi descrita nos Estados Unidos, como a "década do cérebro", sendo o ápice dos estudos neurológicos focados nessa desordem[12].

Estudos de imagem confirmaram que o hipodesenvolvimento cortical, identificado primeiramente em crianças com o distúrbio, permanecia na fase adulta. Hoje, o TDAH afeta cerca de 4% a 12% das crianças em idade escolar em todo o mundo e dados de pesquisas e derivados epidemiológicos mostraram que 4 a 5% dos estudantes em idade universitária e adultos também têm TDAH[4].

OBJETIVOS

Primário: Analisar a possível relevância apontada pelos últimos estudos acerca da associação entre a terapêutica farmacológica e não farmacológica.

Secundários: Conhecer o TDAH; Revisar as características do TDAH para fins diagnósticos; Apresentar as terapias farmacológicas e não farmacológicas utilizadas em seu tratamento.

MÉTODOS

Para atender aos objetivos do estudo foi realizada uma Revisão na Literatura existente através da busca em bases de dados eletrônicas de representatividade na área médica, como: Google Acadêmico, PubMed e Scielo; além de Associações e Conselhos Médicos nos últimos 15 anos, utilizando os descritores "Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade"; "Diagnóstico"; "Terapêutica farmacológica" e "Terapêutica não farmacológica" de acordo com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). A amostra inicial foi de 17.359 publicações, dos quais foram selecionados 20 artigos e um livro de acordo com o número de citações, relação e relevância para com o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O TDAH além de ser o distúrbio mais comum e mais estudado nos dias atuais, está entre os principais distúrbios que sofreram influência do fenômeno mundial caracterizado pelo aumento expressivo do número de diagnósticos psiquiátricos na infância. Dados recentes apontam a persistência do TDAH na vida adulta (2,5% - 5%), aumentando o risco do desenvolvimento de quadros psiquiátricos como depressão,

ansiedade, comportamentos suicídas, entre outros; por isso, recomendam vigilância e terapia adequada nesses casos[1,2,7]. Segundo a Revisão na literatura realizada, os últimos estudos estabelecem o TDAH da seguinte maneira:

Definição

O TDAH nada mais é que um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, com frequência e intensidade superiores às tipicamente observadas em indivíduos do mesmo sexo e faixa etária, que se expressa na infância (antes dos 12 anos), interfere diretamente no funcionamento e desenvolvimento do indivíduo e frequentemente o acompanha por toda a vida[11,13,14].

Epidemiologia

A Associação Brasileira do Déficit de Atenção (ABDA) afirma que, no mundo, 3 a 5% das crianças apresentam TDAH, sendo o transtorno mais comum entre crianças e adolescente que buscam por especialistas, e em mais da metade permanecem sintomáticos na fase adulta[14]. Estudos realizados por Amihaesei e Zamfim (2016), apontam que a margem de adultos que são diagnosticados com o transtorno, gira em torno de 2,5 a 5% e que esse fato tende a aumentar o risco do desenvolvimento de outros distúrbios psiquiátricos como: depressão, ansiedade e comportamentos suicidas[7].

Etiopatogenia e Fisiopatologia

Inúmeros estudos realizados, inclusive no Brasil, demonstram que fatores culturais como costumes e tradições de determinada sociedade, educação dada pelos pais ou qualquer metodologia que seja oriunda de dissensões psicológicas não interferem no diagnóstico do TDAH[14].

Wilens e Spencer (2010) lembram a matéria de uma edição especial da Revista *Science*, dedicada ao projeto Genoma Humano, que destacava o TDAH como o transtorno de base genética mais conhecido na psiquiatria[4]. Estudos com familiares e gêmeos fundamentam a afirmativa de que este transtorno possui forte caráter hereditário [4,6]. Entre os parentes das crianças afetadas, a prevalência da doença é cerca de 2 a 10 vezes mais do que na população em geral[14].

O TDAH parece afetar áreas cerebrais como córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal dorsolateral, hipocampo e amígdalas[4,6]. Em especial, as áreas frontais do córtex cerebral são responsáveis pelas funções executivas e que englobam as habilidades necessárias para atingir um objetivo ou atender as demandas do meio, como: planejar, iniciar, realizar, monitorar e manter comportamentos intencionais[11].

O córtex pré-frontal dorsolateral controla a memória de trabalho que é aquela responsável por reter informações enquanto processa outras. Já o córtex cingulado anterior menor, é considerado uma região-chave de regulamentação envolvendo a capacidade de manter a atenção em uma tarefa e escolher entre opções. Acredita-se que essas diferenças sejam responsáveis pelos déficits no comportamento direcionado a objetivos e nas tarefas no TDAH. Estudos de neuroimagem identificaram acometimentos difusos dos circuitos frontais em crianças e indivíduos na fase adulta, explicando os déficits associados no funcionamento cognitivo executivo; e um cérebro e cerebelo menores, hipodesenvolvidos. Esses estudos identificaram, também, um atraso na espessura cortical que se inicia na infância e parece não se normalizar mesmo na fase adulta, o que pode explicar a não remissão dos sintomas nesse período[4].

Classificação

A *American Psychiatric Association* classifica o TDAH em três subtipos: O 1º subtipo caracteriza-se principalmente pela desatenção – o indivíduo se distrai facilmente, é esquecido, devaneio, sem concentração e possui dificuldade em finalizar tarefas; o 2º subtipo caracteriza-se predominantemente pela hiperatividade e impulsividade; se manifesta como inquietude com dificuldade de esperar e permanecer sentado, também encarados como condutas imaturas; e o 3º subtipo, é uma combinação dos dois primeiros subtipos[7].

Manifestações clínicas gerais

Na infância, a característica básica do TDAH é a presença de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, com frequência e intensidade superiores às tipicamente observadas em crianças do mesmo sexo e mesmo nível de desenvolvimento. As principais dificuldades apresentadas por estas crianças incluem manterem-se concentradas, esforçarem-se de forma persistente e manterem-se vigilantes. Estas dificuldades ficam mais evidentes em situações que requerem atenção por longos períodos de tempo, como costuma ocorrer no ambiente escolar[13].

Segundo a classifição da *American Psychiatric Association*[7] e do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais[3], podemos dividir os sinais e sintomas da seguinte maneira:

Desatenção

Os sinais e sintomas ligados a desatenção, presentes principalmente na infância e adolescência, incluem: distrair-se facilmente, perder detalhes, mudar frequentemente

de uma atividade para outra; dificuldade em manter o foco em uma determinada tarefa; não atentar ao que se esta sendo falado ou sinalizado; confundir-se facilmente e mover-se de forma letárgica; apresentar dificuldades em processar e executar informações com a mesma velocidade e precisão dos outros colegas; dificuldade em focar a atenção em organizar e completar uma tarefa ou aprender novos dados; ficar entediado com uma atividade facilmente e em pouco tempo; o constante sonhar acordado - devaneio ou divagação mental [7, 15].

Essa característica muito comum do TDAH, a divagação mental, é uma experiência humana universal, comumente definida como períodos em que o foco da atenção se desvia da tarefa em mãos para pensamentos gerados intrinsecamente. Estima-se que 30-50% da vida adulta de vigília consiste em divagação mental, e o conteúdo é geralmente uma mistura de pensamentos sobre o passado e o futuro. No TDAH, a porcentagem que representa esse sonhar acordado é maior (>50%) e é descrito como vários pensamentos que distraem internamente o indivíduo, que saltam e voam de um tópico para outro e que estão constantemente em movimento[15].

Hiperatividade-impulsividade

A hiperatividade é caracterizada por: inquietação e contorção, falar continuamente, dificuldade para sentar durante o jantar, a aula ou para fazer o dever de casa; o sujeito está o tempo todo em movimento e tem dificuldade em realizar atividades silenciosas. Esses sintomas podem diminuir com a idade tornando-se apenas uma inquietação interior, uma inquietude mental. A impulsividade é revelada por sintomas como: impaciência, comentários inadequados, agir sem se preocupar com as consequências, dificuldade em esperar (como, por exemplo, aguardar chegar sua vez em alguma brincadeira) e, muitas vezes, interromper diálogos ou a execução de atividades[7].

Manifestações clínicas em adultos

Apesar de ser possível que os sinais e sintomas de hiperatividade-impulsividade sejam amenizados até final da adolescência, adultos com TDAH tendem a manter a tríade de sintomas: desatenção, inquietude e impulsividade, em diferentes graus. As características desse distúrbio na vida adulta passam a se expressar de acordo com as tarefas pertinentes dessa fase; dessa forma, a hiperatividade observada na infância pode equivaler a indivíduos super atarefados ou viciados no trabalho[8].

Do mesmo jeito, a impulsividade pode se apresentar através de relacionamentos

fracassados ou condutas imprudentes no trânsito, por exemplo. A desatenção na fase adulta pode ser identificada no âmbito da conversação, em atividades que necessitem de ordenação e de atenção contínua e nos problemas com a memória. Da mesma forma que ocorre nas fases iniciais da vida, os adultos com TDAH possuem a atenção flutuante, mas são capazes de mante-la em situações específicas, por exemplo, quando envoltos por atividades pessoalmente excitantes[8].

O paciente expressa dificuldades em situações onde se encontra entediado, distraído por fontes externas ou internas, em proporções bem maiores a de outras pessoas quando comparadas, o que compromete sua performance nas atividades a serem executadas. As alterações do sono podem ser comuns no TDAH. Elas também podem persistir até a idade adulta, onde são frequentemente relatadas como adiamentos da hora de ir dormir devido a envolvimento em tarefas interessantes, dificuldade para conseguir acordar de manhã e excessiva sonolência ao longo do dia[8].

As apresentações dos transtornos do sono e do TDAH possuem semelhanças, e a grande prevalência de alterações de sono-vigília no TDAH pode ser devido a íntima conexão entre os sistemas envolvidos na regulação do sono-vigília e aqueles envolvidos na manutenção da atenção e do humor[8].

Diagnóstico

O diagnóstico do TDAH é feito clinicamente com escalas utilizadas de forma auxiliar. Os sintomas do paciente, a gravidade do comprometimento, uma possível comorbidade, a história familiar e os estressores psicossociais podem ser determinados durante a entrevista com o paciente e / ou os pais[4].

Deve- se excluir efeitos de entorpecentes, medicamentos ou outras condições psiquiátricas, que de alguma forma possam explicar os sintomas[13].

Para se fazer o diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, o paciente precisa apresentar seis ou mais sinais ou sintomas, em cada grupo de comportamentos (grupo 1 - Desatenção e Grupo 2 - Hiperatividade/Impulsividade), durante um período mínimo de seis meses, em um grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento daquela faixa etária, em dois ou mais ambientes, tendo início entre 6 e 12 anos e que o atrapalhem social e academicamente/profissionalmente [3, 11].

A *American Psychiatric Association* indica que, para adolescentes mais velhos e adultos (indivíduos maiores ou com idade igual a 17 anos), se fazem necessários pelo

menos 5 desses sinais e sintomas, em cada grupo[3].

Grupo 1 - Desatenção:

a - Com frequência, não presta atenção em detalhes ou comete equívocos por distração em atividades acadêmicas ou profissionais, ou outras tarefas;

b - Com frequência, tem problemas para preservar a atenção em tarefas ou mesmo atividades recreativas;

c - Com frequência, aparenta não ouvir quando estão falando diretamente com ele;
d - Com frequência, não consegue seguir instruções até o fim e não finaliza atividades escolares, tarefas ou deveres no trabalho;

e - Com frequência, tem dificuldade para se organizar em tarefas e atividades;

f - Com frequência, evita, desgosta ou resiste a se compromissar com atividades mentalmente trabalhosas e que demandem muito tempo;

g - Costumeiramente, extraviam coisas fundamentais para suas tarefas ou atividades;

h - Frequentemente, se distrai com estímulos externos; (para adolescentes e adultos, estímulos internos, como pensamentos, se enquadram)

i - Frequentemente, acaba esquecendo de atividades ou tarefas cotidianas[3].

Grupo 2 - Hiperatividade/Impulsividade:

a - Com frequência, movimenta repetidamente membros ou apresenta dificuldade de ficara sentado, parado;

b - Com frequência, reluta em ficar sentado apesar de ser o esperado naquele momento;

c - Costumeiramente, mesmo em momentos inoportunos, insiste em se movimentar pelo local; (em adolescentes e adultos, pode ser referida como sensação de inquietude)

d - Com frequência, mostra-se incapaz de se envolver de forma calam com atividades ou brincadeiras;

e - Com frequência, aparente estar “ligado no 220”, não conseguir “parar”;

f - Com frequência, apresenta-se demasiadamente falante;

g - Constantemente, atropela as perguntas feitas com suas respostas;

h - Com frequência; tem problemas para esperar por sua vez;

i - Com frequência interrompe ou se intromete sem ser chamado ou permitido[3].

Na antiga versão do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, um grupo de consultores, a pedido da Organização Mundial da Saúde (OMS), contemplou em pesquisa que as escalas auxiliares disponíveis e as entrevistas semi-

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

roterizadas para uso com adultos, ou não contemplavam todos os 18 itens do manual, ou incluíam perguntas julgadas descabidas na investigação diagnóstica dos mesmos[8].

A partir desta avaliação, um grupo de pesquisadores compôs a *Adult Self-Report Scale* (ASRS) em conjunto com a criação da Iniciativa de Pesquisa de Saúde Mental da Organização Mundial de Saúde junto às atualizações baseadas na 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais[3]. Essa escala pode ser utilizada para estimar a prevalência do TDAH em adultos na população, ou de forma individual, para auxiliar em seu diagnóstico[16].

Figura 1- Escala de auto avaliação de PHDA para o adulto- ASRS-v1.1

Por favor, responda às questões abaixo, classificando-se em relação a cada um dos critérios indicados, utilizando a escala no lado direito da página. Ao responder a cada questão, assinale com um X a caixa que melhor descreve como se tem sentido ou comportado nos últimos 6 meses. Após completar esta lista entregue-a ao seu profissional de saúde para que possam revê-la durante a consulta.	*Nunca*	*Raramente*	*Algumas vezes*	*Frequentemente*	*Muito frequentemente*
1. Com que frequência sente dificuldade em finalizar os detalhes de um projeto, após terminar as partes mais desafiantes?					
2. Com que frequência sente dificuldade em pôr as coisas em ordem quando tem de executar uma tarefa que exige organização?					
3. Com que frequência sente dificuldade em lembrar-se de compromissos ou obrigações?					
4. Com que frequência evita ou adia uma tarefa que exija muita concentração?					
5. Com que frequência fica inquieto(a) ou mexe repetidamente as mãos e os pés, quando tem de estar sentado(a) durante um longo período de tempo?					
6. Com que frequência se sente excessivamente ativo(a) e compelido(a) a fazer coisas, como se estivesse "ligado(a) à corrente"?					
					Parte A
7. Com que frequência comete erros por descuido, quando tem de trabalhar num projeto aborrecido ou difícil?					
8. Com que frequência tem dificuldade em manter a atenção quando está a realizar um trabalho aborrecido ou repetitivo?					
9. Com que frequência tem dificuldade em se concentrar no que as pessoas dizem, mesmo quando falam diretamente consigo?					
10. Com que frequência não sabe onde pôs ou tem dificuldade em encontrar coisas em casa ou no trabalho?					
11. Com que frequência se distrai com atividades ou barulho à sua volta?					
12. Com que frequência se levanta em reuniões ou noutras situações nas quais é suposto ficar sentado?					
13. Com que frequência se sente irrequieto(a) ou agitado(a)?					
14. Com que frequência sente dificuldade em desanuviar ou relaxar quando tem tempo para si?					
15. Com que frequência dá por si a falar demasiado em situações sociais?					
16. Quando está numa conversa, com que frequência dá por si a terminar as frases das outras pessoas antes que elas o façam?					
17. Com que frequência tem dificuldade em esperar nas situações em que é necessário aguardar a sua vez?					
18. Com que frequência interrompe outras pessoas quando estas estão ocupadas?					
					Parte B

Fonte: Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, Howes MJ, Jin R, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE.[16]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Figura 2- Escala de Autoavaliação para Triagem do TDAH em Adultos segundo o DSM-5

Você tem vivido com sintomas do TDAH na vida adulta?

As perguntas abaixo podem ajudá-lo(a) a descobrir

Muitos adultos convivem com o Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH Adulto) e não sabem disso. Por quê? Porque os sintomas do Transtorno são frequentemente confundidos com uma vida estressante. Se você sentiu esse tipo de incômodo durante a maior parte de sua vida, você pode ter TDAH adulto – um Transtorno que seu médico pode ajudar a identificar e tratar.

O questionário a seguir pode ser usado como ponto de partida para ajudá-lo a reconhecer os sinais/ sintomas do TDAH Adulto, mas não pretende substituir a consulta com um profissional de saúde treinado. **Um diagnóstico preciso só poderá ser feito através de uma avaliação clínica**. Independente dos resultados do questionário, se você tiver dúvidas sobre o diagnóstico e o tratamento do TDAH Adulto, discuta suas preocupações com seu médico.

Essa Escala de Autoavaliação para Triagem do TDAH em Adultos segundo o DSM-5 (ASRS-5) é destinada a pessoas com 18 anos ou mais.

Escala de Autoavaliação para Triagem do TDAH em Adultos
segundo o DSM-5 (ASRS-5)

© New York University and President and Fellows of Harvard College

Baseda na Composite International Diagnostic Interview for DSM-5 (CIDI-5.0)
© President and Fellows of Harvard College

Data

Marque a opção que melhor descreve como você se sentiu e se comportou nos últimos 6 meses. Por favor, entregue o questioinário preenchido ao seu médico durante a sua próxima consulta para discutir os resultados.	Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
1. Com que frequência você tem dificuldade em se concentrar no que as pessoas estão lhe dizendo, mesmo quando estão falando diretamente com você?					
2. Com que frequência você se levanta de seu lugar em reuniões ou outras situações em que se espera que você permaneça sentado?					
3. Com que frequência você tem dificuldade para espairecer e relaxar quando tem tempo para si mesmo?					
4. Quando você está conversando, com que frequência você termina as frases das pessoas com quem está falando antes que elas possam terminá-las?					
5. Com que frequência você adia as coisas até o último minuto?					
6. Com que frequência você depende de outras pessoas para manter sua vida em ordem e cuidar dos detalhes?					

Fonte: Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, Howes MJ, Jin R, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE.[16]

Figura 3- Escala de Auto-Avaliação para Diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos - Versão 1.1 (ASRS-V1.1)

Você tem o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos?

As questões abaixo podem ajudá-lo(a) a descobrir.

Muitos adultos apresentam o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH em Adultos) sem identificá-lo. Por quê? Porque seus sintomas são muitas vezes considerados como o resultado de uma vida muito estressante. Se você tem sentido isso durante a maior parte da sua vida, talvez você tenha TDAH em Adultos – uma doença que seu médico poderá ajudar a diagnosticar e tratar.

O questionário apresentado abaixo pode ser utilizado como ponto de partida para ajudá-lo(a) a reconhecer os sinais/sintomas do TDAH em Adultos, porém não substitui a consulta com um profissional de saúde qualificado. **O diagnóstico exato somente poderá ser efetuado através de uma avaliação clínica.** Independentemente dos resultados do questionário, se você tiver preocupações ou dúvidas sobre o diagnóstico e tratamento do TDAH do Adulto, discuta-as com seu médico.

Esta Escala de Auto-Avaliação para o Diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos V1.1 (ASRS-V1.1) destina-se a indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

Escala de Auto-Avaliação para o Diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos Versão 1.1 (ASRS-V1.1)

extraído do Composite International Diagnostic Interview da OMS (CIDI)

Data

Assinale a alternativa que melhor descreve a forma como você tem se sentido e comportado nos últimos 6 meses. Por favor, entregue o questionário preenchido ao seu profissional de saúde durante a próxima consulta para discutir os resultados obtidos.	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente
1. Com que freqüência você sente dificuldade para finalizar os últimos detalhes de uma tarefa, depois de já ter feito as partes mais complicadas?					
2. Com que freqüência você sente dificuldade para manter as coisas em ordem quando precisa realizar uma tarefa que exige organização?					
3. Com que freqüência você tem problemas para se lembrar de compromissos ou obrigações?					
4. Quando precisa realizar uma tarefa que exige muita concentração, com que freqüência você evita ou atrasa o seu início?					
5. Com que freqüência você fica se mexendo na cadeira ou balançando as mãos ou os pés quando precisa ficar sentado(a) durante um longo período de tempo?					
6. Com que freqüência você se sente excessivamente ativo(a) e compelido(a) a fazer coisas, como se fosse conduzido(a) por um motor?					

Some o número de respostas que aparecem na área com sombreado mais escuro. Quatro (4) ou mais respostas indicam que seus sintomas podem ser compatíveis com o diagnóstico de TDAH em Adultos. Nesse caso, poderá ser benéfico conversar com seu médico sobre a necessidade de uma avaliação clínica.

Esta Escala de Auto-Avaliação de 6 perguntas para o Diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos V1.1 (ASRS-V1.1) é um subgrupo da Lista de Sintomas da Escala de Auto-Avaliação do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos V1.1 (Adult ASRS-V1.1), com 18 perguntas, da OMS (WHO's 18-question Adult ADHD Self-Report Scale-Version 1. 1 Symptom Checklist).

Fonte: Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, Howes MJ, Jin R, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE.[16]

Entende-se que o diagnóstico do TDAH é complexo. Isto acentua-se quando há

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

o aparecimento de sintomas associados à déficits cognitivos, transtornos invasivos do desenvolvimento ou transtornos de aprendizagem. Este quadro gera a necessidade de variantes personalizadas para o diagnóstico e a terapêutica específicos para cada caso[10].

Evidenciada a complexidade diagnóstica do TDAH, é possível inferir que, inevitavelmente, ocorram falsos positivos e negativos. Assim, indivíduos são, por vezes, erroneamente assistidos[17].

Este erro pode ser tanto para mais quanto para menos. Para mais, tem-se como exemplo o tratamento de crianças que não possuem o TDAH e são expostas aos medicamentos e a seus efeitos adversos graves desnecessariamente[18]. Para menos, o subdiagnóstico, particularmente em adultos, o TDAH é um distúrbio que muitas vezes não é diagnosticado nem tratado.[6]

Isto provoca impactos negativos na vida destes adultos, visto que afeta diretamente diversas áreas de suas vidas, como as relações interpessoais envolvendo colegas de trabalho, cônjuges, filhos ou outros membros da família. Ademais, o TDAH parental está associado ainda a reduções na coesão familiar e a aumentos no conflito familiar em comparação com famílias sem pai ou mãe com TDAH, o que aumenta mais ainda a importância de um diagnóstico preciso[19].

Terapêutica

O manejo do TDAH inclui terapias farmacológicas e não farmacológicas que podem ser utilizadas isoladamente ou em combinação. As terapêuticas não farmacológicas são recomendadas principalmente em casos com sintomas leves e em idade pré-escolar. Essas incluem terapia comportamental, terapia cognitivo-comportamental, terapia interpessoal, terapia familiar e intervenções no ambiente escolar, já a terapêutica farmacológica, utiliza-se de medicamentos estimulantes, como a anfetamina, sendo essa a terapia de escolha, apresentando eficácia em aproximadamente 80% dos casos[4,7].

Terapêutica Farmacológica

Na farmacoterapia do TDAH, medicamentos da classe dos estimulantes (simpaticomiméticos) são os agentes de primeira escolha, tanto para pacientes jovens quanto para adultos, se mostrando eficazes em aproximadamente 70-80% dos casos. Os principais representantes dessa classe usados no Brasil são à base do Metilfenidato e da Lisdexanfetamina[4,7,14].

Por um lado, Metilfenidato é um neuroestimulante de liberação rápida a moderada, com estrutura análoga à das anfetaminas[20,14]. Por outro lado, a Lisdexanfetamina é um psico estimulante anfetamínico de liberação prolongada, de uso autorizado tanto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA quanto pelo *Food and Drud Administration* - FDA para o tratamento de TDAH em crianças maiores de 6 anos e adultos[19,14].

Brzozowski et al., (2013) e Wilens e Spencer (2010) acreditam que essas drogas simpaticomiméticas promovem a excitação de várias regiões do sistema nervoso central, causando a ativação do córtex cerebral e o aumento do nível de atenção. Ainda, parece haver a inibição da recaptação da dopamina e da noradrenalina, aumentando a concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica; liberação de dopamina nos neurônios pré-sinápticos e bloqueio da enzima MAO (monoaminoxidase), responsável por degradar esses neurotransmissores[4,20].

Através desses mecanismos, há uma promoção dos efeitos considerados terapêuticos incluindo a redução dos sintomas ligados a hiperatividade, impulsividade e desatenção, além do aumento de comportamentos relacionados, como manutenção do foco em uma determinada atividade, melhora do desempenho acadêmico e das relações sociais[20].

Portanto, a administração desses medicamentos deve ser iniciada na dosagem mais baixa disponível, uma vez ao dia e aumentada a cada três a sete dias até que uma resposta adequada seja observada ou surjam efeitos adversos. Isto porque, estimulantes apresentam tolerância individualizada, permitindo o aparecimento de efeitos adversos em diferentes graus[4].

Os possíveis efeitos colaterais apresentados pelos simpaticomiméticos são: Metilfenidato - insônia, diminuição do apetite, perda de peso, exacerbação de tiques, depressão, ansiedade; Lisdexanfetamina - insônia, diminuição do apetite, perda de peso, exacerbação de tiques, depressão, ansiedade; fenômenos restritos (preparações de ação curta), aumento da pressão arterial[4]. Entretanto, eventos adversos graves, de natureza cardiovascular, podem ocorrer$_{18}$. Contudo, ainda há divergências entre os últimos estudos quanto sua incidência e os fatores de risco que predispõe sua ocorrência[4,18,19].

Os estimulantes parecem funcionar em todas as faixas etárias de indivíduos com TDAH. Entretanto, um estudo feito em pré-escolares mostrou melhora dos sinais e

sintomas ligados ao TDAH, porém, com resposta menor que a esperada e com maior incidência de efeitos colaterais, em comparação com indivíduos mais velhos. A literatura sugere mais semelhanças do que diferenças nos efeitos dos estimulantes disponíveis. Quanto à tolerabilidade individual, alguns pacientes que não apresentam um resultado satisfatório ou manifestam efeitos adversos a um estimulante, podem responder favoravelmente a outro[4].

Outro aspecto relevante, diz respeito ao plano terapêutico e o tempo de ação desses medicamentos. Dada a necessidade de se tratar adicionalmente o TDAH fora dos ambientes acadêmicos/profissionais (ou seja, ao longo do dia, no âmbito social/familiar, atividades escolares ou trabalhos executados em casa), principalmente em adolescentes e adultos, aconselha-se o uso de formulações de liberação prolongada, ou associações entre formulações com velocidade de liberação moderada, ou prolongada, e os de liberação rápida, complementarmente[4,19].

De qualquer forma, o plano terapêutico para o TDAH deve envolver necessariamente uma abordagem comportamental e psicoterapêutica, especialmente para crianças menores de 6 anos[21].

Terapêutica Não-farmacológica

A terapia não farmacológica tem o objetivo de complementar a terapia farmacológica auxiliando e instruindo o individuo e seus responsáveis. Existem grupos de apoio para crianças e adolescentes, familiares, bem como para adultos com TDAH, que propiciam um ambiente inestimável e de baixo custo, no qual os indivíduos podem aprender sobre o transtorno e os recursos disponíveis para seus filhos ou para si próprios[4].

Os pais, por exemplo, recebem orientações pertinentes, através de vídeos, sessões comportamentais, a respeito do comportamento do indivíduo com TDAH, sobre como lidar com ele e como ajudá-lo na terapia. A terapia comportamental, além da psicoterapia tradicional, trata das emoções subjacentes; tutores experientes podem ser indicados pelos próprios médicos a fim de ajudar as crianças a criarem estratégias para melhorar seu desempenho acadêmico e interpessoal. Esses tutores podem ajudar a criança com habilidades de organização e priorização, bem como atuar como mentores, defensores e inspiração para a criança/adolescente[4].

O planejamento acadêmico especializado, baseado nas dificuldades da criança, é necessário na maioria dos casos, visto que transtornos de aprendizado coocorrem em

1/3 dos indivíduos com TDAH. Nos ambientes escolares, devem ser consideradas estratégias alternativas para facilitar a atenção, como aproximar o indivíduo com TDAH do professor durante as aulas, aplicar atividades de fácil execução e repetitivas e eliminar fontes externas de distração[4].

Em relação ao tratamento não farmacológico de pacientes adultos, Wilens e Spencer (2010) apontam resultados de um estudo que demonstra a eficácia das terapias cognitivas e da terapia cognitivo-comportamental em adultos com TDAH medicados que manifestavam sintomas residuais do distúrbio. Ainda, a remediação de habilidades sociais, para melhorar as interações interpessoais, bem como o treinamento para melhora da organização e habilidades de estudo podem ser auxiliares úteis para o tratamento[4].

CONCLUSÕES

Através desta Revisão na literatura pode-se concluir que, apesar de sua complexidade, o TDAH é um transtorno possível de ser diagnosticado e tratado; contanto que o paciente seja submetido à uma consulta com um profissional experiente dotado de ferramentas de avaliação adequadas (tabelas e escalas consagradas) e também que tenha o auxílio de outros profissionais especializados como psicólogos, tutores e psicopedagogos.

Embora a terapêutica farmacológica tenha demonstrado bons resultados, o TDAH é um transtorno que exige abordagem multidisciplinar. A terapêutica não farmacológica baseada em terapias comportamentais, têm oferecido um importante suporte às demandas cognitivas e sociais do paciente.

Ambas as terapias devem seguir um esquema personalizado que respeite as necessidades de cobertura de cada paciente. A terapia não farmacológica visa complementar a terapia farmacológica, auxiliando e instruindo o individuo e seus responsáveis, nos âmbitos social e acadêmico/profissional contribuindo assim para um bom prognóstico.

Por fim, vale ressaltar a necessidade da realização do diagnóstico adequado, bem como do tratamento cabível, uma vez que o Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade é um distúrbio que implica diretamente na vida pessoal, acadêmica e profissional do individuo, ou seja, trata-se de uma patologia crônica que precisa de tratamento e acompanhamento individualizado e cauteloso, frente às complicações e comorbidades que podem estar envolvidas. Feito isto, haverá,

potencialmente, a condução a uma considerável melhora na qualidade de vida do indivíduo com TDAH.

REFERÊNCIAS

1. Cruz AGM, Okamoto YM, Ferrazza AD. O caso Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a medicalização da educação: uma análise a partir do relato de pais e professores. Interface – Comunicação, Saúde, Educação. 2016. Vol.20 (58). 703-714.
2. Reale L, Bonati M. ADHD prevalence estimates in Italian children and adolescents: a methodological issue. Ital J Pediatr. 2018. Vol.44 (1). 108. doi: 10.1186/s13052-018-0545-2.
3. DSM-5: American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. ed. Text revision. Washington, DC: Amer Psychiatric Association; 2000.
4. Wilens TE, Spencer TJ. Understanding attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adulthood. Postgrad Med. 2010. Vol.122(5). 97-109. doi:10.3810/pgm.2010.09.2206.
5. Bozhilova NS, Michelini G, Kuntsi J, Asherson P. Mind wandering perspective on attention-deficit/hyperactivity disorder. Neurosci Biobehav Rev. (2018). Vol. 92. 464-476.
6. Gaidamowicz R et al. ADHD - the scourge of the twenty-first-century? Psychiatria Polska. 2018. Vol.52(2). 287-307 doi: 10.12740/PP/67111
7. Amihaesei IC, Zamfir CL. ADHD (attention defficit hyperactivity disorder)--a troubling entity, sometimes perpetuating during adult life. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2016; Vol.120(1).10-14.
8. Mattos P et al. Painel brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. Rev Psiquatr RS. 2006. Vol.28(1).50-60. http://dx.doi.org/10.1590/S0101-81082006000100007
9. Caliman LV. Notas sobre a história oficial do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade TDAH. Psicologia Ciência e Profissão. 2010. vol.30(1). 46-61. https://doi.org/10.1590/S1414-98932010000100005
10. Souza, Isabella & Serra-Pinheiro, Maria & Fortes, Didia & Pinna, Camilla. Challenges in diagnosing ADHD in children. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2006. 56. 14-18.
11. Silva RD, Albertini BRM. TDAH entre o global e o singular: incursões a partir da disjunção do corpo infantil. Psicologia Clínica. 2016. Vol.28(1). 123 - 138
12. Caliman LV. O TDAH: entre as funções, disfunções e otimização da atenção. Psicologia em Estudo, 2008. Vol.13(3). 559-556. https://doi.org/10.1590/S1413-73722008000300017
13. Desiderio RCS, Miyazaki MCOS. Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH): orientações para a família. Psicol. Esc. Educ. 2007 Vol. 11(1). 165-176.
14. Associação Brasileira do Déficit de Atenção (ABDA) – Disponível em: https://tdah.org.br/sobre-tdah/o-que-e-tdah/; acesso em: 17/12/2020.
15. Frick MA, Asherson P, Brocki KC. Mind-wandering in children with and without ADHD. Br J Clin Psychol. 2020. 59(2). 208-223. doi:10.1111/bjc.12241.
16. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, Howes MJ, Jin R,

Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). Medicina psicológica. 2005. 35 (2), 245-256 https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php; Acesso em: 17/12/2020.

17. Graeff RL, Vaz CE. Avaliação e diagnóstico do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Psicologia USP. 2008. 19(3), 341-361.

18. Storebo OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD012069. doi: 10.1002/14651858.CD012069.pub2.

19. Jain R, Jain S, Montano CB. Addressing diagnosis and treatment gaps in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Prim Care Companion CNS Disord. 2017;19(5). doi: 10.4088/PCC.17nr02153.

20. Brzozowski SF, Diehl EE. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: o diagnóstico pode ser terapêutico?. Psicologia em Estudo. 2013. Vol.18(4)

21. Missawa ADD, Rossetti BC. Psicólogos e TDAH: possíveis caminhos para diagnóstico e tratamento. Construção Psicopedagógica. 2014 Vol.22(23). 81-90

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

ECONOMIA COMPORTAMENTAL APLICADA A MEDICINA

BEHAVIORAL ECONOMICS APPLIED TO MEDICINE

Rodolpho F. Mello[1]; Flávio Eduardo Morgado[2]

Descritores: "Cuidados em saúde"; "Mudanças comportamentais"; "Economia comportamental".
Keywords: *"Behavioral economics"; "Behavioral changes"; "Health care".*

RESUMO

Introdução: A teoria econômica tradicional define que os indivíduos se comportam de maneira racional. Entretanto, todos os Homo Sapiens se comportam com uma "racionalidade limitada", necessitando-se criar uma nova área de estudos: chamada economia comportamental para estudar este comportamento. Devido à nossa limitada capacidade de processamento muitas vezes utilizamos atalhos cognitivos, que podem levar a um viés cognitivo. Para compreender a economia comportamental é necessário entender conceitos básicos, entre eles nossas duas formas de pensar. Além disso, por estudar o comportamento humano, é possível gerar grande valor para nossos pacientes entendendo os vieses e usando arquitetura de escolhas em determinados setores da saúde. **Justificativa:** Trata-se de uma área relativamente nova e ainda pouco estudada na literatura nacional quanto a suas aplicações na medicina. **Objetivo:** Objetivo primário: Realizar ampla revisão na literatura médica pertinente a economia comportamental e sua relação com a medicina. Objetivos secundários: Buscar possíveis aplicações práticas para os conceitos da economia comportamental na área médica. **Metodologia:** Será realizada uma revisão da literatura médica e especifica, por meio de busca ativa nas principais bases de dados, tais como: BVS e PubMed. **Resultados:** Os artigos desta revisão conseguiram demonstrar diferentes aplicações da economia comportamental na medicina em diferentes áreas, desde a prática clínica, até a gestão em saúde, além de associações da teoria comportamental com estudos de neuroanatomia funcional. **Conclusão:** A economia comportamental demostrou-se ser uma área promissora para a medicina, ajudando os profissionais de saúde em diferentes aspectos. Além disso, com os avanços da ressonância magnética funcional (fMRI), muitas teorias poderão ser

[1] Acadêmico do curso de Medicina do UNIFESO;

[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO.

comprovadas por métodos científicos através de estudos neurofuncionais, além da possibilidade de novas descobertas.

ABSTRACT

Introduction: Traditional economic theory defines that individuals behave rationally. However, all Homo Sapiens behave with a “limited rationality”. Therefore, it was necessary to create a new area of study: behavioral economics. Therefore, with our limited processing capacity, we often use cognitive shortcuts, which, in turn, can lead to a cognitive bias. To understand behavioral economics, it is necessary to understand basic concepts, including our two ways of thinking. Furthermore, by studying human behavior, it is possible to generate great value for our patients by understanding biases and using architecture of choices in certain sectors of health. **Justification**: It is a relatively new area and still little studied in the national literature regarding its applications in medicine. **Objective**: Primary objective: Carry out a comprehensive review of the medical literature pertaining to behavioral economics and its relationship with medicine. Secondary objectives: Search for possible practical applications for the concepts of behavioral economics in the medical field. **Methodology**: A review of the medical and specific literature will be carried out, through an active search in the main databases, such as: BVS and PubMed. **Results**: The articles in this review were able to demonstrate different applications of behavioral economics in medicine in different areas, from clinical practice, to health management, in addition to associations of behavioral theory with studies of functional neuroanatomy. **Conclusion**: Behavioral economics has proven to be a promising area for medicine, helping health professionals in different aspects. In addition, with the advances in functional magnetic resonance imaging (fMRI), many theories transmitted by scientific methods through neurofunctional studies, in addition to the possibility of new discoveries.

INTRODUÇÃO

A Economia Comportamental contraria a ideia clássica da economia de que todos os seres humanos são racionais. Ao contrário da visão tradicional, relacionando a área da economia com a psicologia e estudo do comportamento, esta admite que as pessoas tomem decisões baseadas em experiências, hábitos e regras simples, que estas têm dificuldades de conciliar interesses de longo e curto prazo e que são influenciadas por emoções. [1]

Para entender os conceitos básicos da teoria comportamental é preciso entender definições básicas, dentre elas estão os dois tipos de pensamentos:

- O pensamento do tipo 1 que é definido com o pensamento rápido, intuitivo.
- O pensamento tipo 2, que é o pensamento lento, responsável por operações complexas. [2,3]

Além disso existem as heurísticas e vieses que serão descritos ao longo do presente trabalho. Esses atalhos no processo de tomada de decisão explicam muitas das dificuldades de adesão a tratamentos, além de fornecer insights interessantes sobre a gestão hospitalar.

Outro campo dentro da economia comportamental é a arquitetura de escolhas, que engloba todo o contexto em que uma decisão é tomada. Ao projetar o contexto que uma escolha é feita podemos guiar nossos pacientes a uma determinada opção. Isso já acontece em determinados países, aumentando as taxas de doação de órgãos.

É intenção deste artigo apresentar conceitos básicos da economia comportamental relacionando-os com a medicina e fornecer importantes ideias sobre o assunto.

OBJETIVOS

Efetuar uma revisão bibliográfica sobre a aplicação da economia comportamental na medicina, com o propósito de discutir e avaliar sua utilidade na prática médica.

Objetivo secundário: Verificar se a Economia Comportamental na medicina permite aumentar a eficiência da prática médica (melhor gestão hospitalar, aumento da adesão do paciente ao tratamento ou o número de doadores de órgãos no Brasil).

MÉTODOS

Pesquisa nas plataformas BVS e PubMed por artigos contendo os descritores “(Behavioral economics) (Behavior change) (Health care)”, do tipo Revisão ou Revisão Sistemática.

Foram encontrados 38 artigos no Pubmed e 4 na BVS. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram lidos os resumos e selecionados 31 artigos. Como critérios de exclusão foram utilizados a não conformidade com o tema proposto ou não relevância para a presente revisão. A Tabela 1 exibe a relevância dos artigos selecionados nesta revisão.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Tabela 1: Quadro sinóptico da relevância dos artigos inseridos nesta revisão.

Autor	Ano	Título	Objetivos e principais resultados
Simon H.	1990	Bounded rationality	Explica conceitos básicos da economia comportamental
Simon H.	1997	Models of bounded rationality: empirically grounded economic reason	Explica conceitos básicos da economia comportamental
Kahneman D.	2011	Thinking, fast and slow	Explica conceitos básicos da economia comportamental
Slovic P.	2007	The affect heuristic	Explica uma heurística importante
Tversky A.	1974	Judgment under uncertainty: heuristics and biases	Explica uma heurística importante
Patel M.	2016	Framing financial incentives to increase physical activity among overweight and obese adults	Explica a aversão a perda e associa a medicina
Davidai S.	2012	The meaning of default options for potential organ donors	Explica a arquitetura de escolha e associa a medicina
Thaler R.	1999	Mental accounting matters	Explica a contabilidade mental
Emanuel E.	2016	Using behavioral economics to design physician incentives that deliver high-value care	Associa a contabilidade mental a medicina
O'Donoghue T.	1999	Doing it now or later	Explica o desconto hiperbólico
Schelling T.	1978	Egonomics, or the art of self-management	Explica o desconto hiperbólico
Rogers T.	2014	Commitment devices: using initiatives to change behavior	Relata o efeito do pré-compromisso
Benjamin E.	2019	Heart disease and stroke statistics	Mostra as estatísticas de doenças cardiovasculares
McCarthy C.	2019	Underutilization of cardiac rehabilitation for type 2 myocardial infarction	Mostra a má utilização dos guidelines para tratamento de doenças cardiovasculares

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Greene S.	2018	Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction	Mostra a má utilização dos guidelines para tratamento de doenças cardiovasculares
Rosenson R.	2015	Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization	Mostra a má utilização dos guidelines para tratamento de doenças cardiovasculares
Singh A.	2019	Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction	Mostra a má utilização dos guidelines para tratamento de doenças cardiovasculares
Patel M.	2018	Nudge units to improve the delivery of health care	Relata a importância da economia comportamental para utilização dos guidelines
Loewenstein G.	2007	Asymmetric paternalism to improve health behaviors	Relata a importância da economia comportamental para utilização dos guidelines
Leslie L.	2017	Leveraging behavioral economics to improve heart failure care and outcomes	Mostra uma solução de economia comportamental para melhorar o desfecho de tratamentos para doenças cardiovasculares
Patel M.	2015	Nudging students toward healthier food choices—applying insights from behavioral economics	Mostra uma solução de economia comportamental para melhorar o desfecho de tratamentos para doenças cardiovasculares
Grant A.	2011	It's not all about me: motivating hand hygiene among health care professionals by focusing on patients	Mostra o viés do otimismo aplicado a área da saúde e sua importância
Dunning D.	2004	Flawed self-assessment: Implications for health, education, and the workplace	Explica o efeito da invulnerabilidade
Gigerenzer, G	2008	Helping doctors and patients make sense of health statistics	Explica o efeito da invulnerabilidade
Redelmeier D.	2003	Memories of colonoscopy: a randomized trial	Mostra o efeito da nossa memória em relação a dor em um procedimento
Young C.	2020	Patients as Consumers in the Market for Medicine: The Halo Effect of Hospitality	Associa o efeito halo com o nível de qualidade de hospitais

Ambady N.	2002	Surgeons' tone of voice: a clue to malpractice history. Surgery	Associa o tom de voz dos cirurgiões com processos médicos
Faasse K.	2016	Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects	Mostra o efeito de uma marca em relação aos genéricos
Waber R.	2008	Commercial Features of Placebo and Therapeutic Efficacy	Se aprofunda na questão dos placebos
Koshi E.	2007	Placebo theory and its implications for research and clinical practice.	Se aprofunda na questão dos placebos
Kai F.	2015	Placebo Responses to Original vs Generic ASA Brands During Exposure to Noxious Heat: A Pilot fMRI Study of Neurofunctional Correlates	Mostra o efeito de uma marca em relação aos genéricos em uma resposta neurofuncional

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A economia comportamental e as duas formas de pensar:

A teoria econômica tradicional define que os indivíduos se comportam de maneira racional. Entretanto, todos os Homo Sapiens se comportam com uma “racionalidade limitada”. Tomamos decisões sob condições de incerteza com informações, tempo e capacidade de processamento mental insuficientes. Ou seja, muitas vezes somos irracionais. Sendo assim, foi necessário a criação de uma nova área de estudos: a economia comportamental.[1,2]

Um médico intensivista, por exemplo, após um longo plantão pode não ser capaz de pensar tão plenamente sobre sua conduta baseada nas melhores evidências cientificas. Sendo assim, com a nossa limitada capacidade de processamento muitas vezes utilizamos atalhos cognitivos, que, por sua vez, podem levar a um viés cognitivo. [1,2]

Para compreender a economia comportamental é necessário entender conceitos básicos, entre eles nossas duas formas de pensar. Existem dois tipos de pensamento: o tipo 1, conhecido como pensamento rápido; e o tipo 2, o lento. O pensamento do tipo 1 é automático, não consciente. Como quando estamos dirigindo um carro em uma estrada vazia, por exemplo. Por isso, é altamente dependente de atalhos, conhecidos como heurísticas. [1,2]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Já o pensamento do tipo 2 é consciente, controlado e não dependente de heurísticas (pense na primeira vez que você fez uma sutura).[3] A seguir, serão descritos alguns vieses cognitivos e sua aplicação a medicina.

Heurísticas e vieses cognitivos:

- A heurística da disponibilidade e o efeito da ancoragem:

Alguns exemplos desses atalhos utilizados pelo nosso pensamento rápido são a heurística de disponibilidade e o efeito de ancoragem. A heurística da disponibilidade é aquela em que predizemos a proporção de um evento baseada em quão acessível ele é em nossa memória.[4]

Muitas vezes esse tipo de pensamento pode gerar falsas certezas. Se uma doença é muito prevalente em certa região não quer dizer que seja em todo o país, por exemplo. Já o efeito de ancoragem é um viés em que costumamos nos basear intensamente em uma informação recebida quando vamos tomar uma decisão. Ou seja, temos dificuldade em nos afastar de uma primeira impressão.[5]

- Aversão a perdas e a prática de exercícios:

Outro conceito essencial é a aversão a perdas. Nossas perdas costumam trazer mais impacto do que os ganhos. Um estudo realizado pela Universidade da Pensilvânia ilustra bem esse conceito. Durante 13 semanas os participantes teriam o objetivo de praticar determinada quantidade de atividades físicas, importante forma de prevenção de diversas doenças.

O primeiro grupo ganhou uma quantia a cada dia que concluía o objetivo. Já o segundo ganhou uma espécie de ticket de loteria, com a chance de ser sorteado e ganhar uma quantia. E para o terceiro grupo foi depositada uma quantia de dinheiro inicial - a cada dia que o objetivo não fosse concluído os participantes perderiam uma parte.

O terceiro grupo foi aquele que mais praticou exercícios físicos, demonstrando neste estudo que os incentivos financeiros baseados na perda podem ser os mais eficazes. [6]

- A arquitetura de escolhas e a doação de órgãos:

A arquitetura de escolhas, conhecida como “nudging”, também pode ser aplicada a saúde. Neste conceito podemos organizar o contexto em que a população tomará decisões com o objetivo de influenciá-las de forma previsível sem proibir nenhuma opção ou dar nenhuma ordem. Um exemplo disso é a doação de órgãos.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Em determinados países, diferentemente do Brasil, é utilizado um padrão “opt-out”. Ou seja, você já nasce um doador de órgãos, mas pode optar a qualquer momento por não ser mais, sem dificuldades.

Nesses países, como por exemplo a Áustria, Bélgica, França e Portugal as taxas de doadores de órgãos chegam a ser mais de noventa e nove porcento. Na Áustria, por exemplo, a porcentagem de doadores é de 99,98%, contra cerca de 12% na Alemanha, que usa o padrão “opt-in”. Este padrão é explicado pelo viés do status-quo, definido pela preferência do indivíduo por manter seu estado atual.[7]

- A contabilidade mental e o estímulo para médicos:

A contabilidade mental também é de extrema importância. Nós costumamos a ter nossos próprios fundos mentais, classificando nosso dinheiro dependendo da origem e do uso pretendido. Ou seja, caso um dinheiro esteja no fundo das compras domésticas provavelmente não utilizaremos para outro fim.

Além disso, também possui outras características, como a relatividade. Um funcionário que recebe da empresa um incentivo financeiro semanalmente por participar de atividade físicas pratica mais do que aqueles que recebem o mesmo estímulo mensalmente, junto com o salário.

Assim, caso um gestor queira realizar uma bonificação para alterar um comportamento médico e melhorar atendimentos por meio de um estímulo financeiro, é melhor que ele deposite semanalmente. [8, 9]

- O desconto hiperbólico, o efeito do pré-compromisso e a prevenção de doenças cardiovasculares:

As mortes por doenças cardiovasculares são um ótimo exemplo de possível implantação de estratégias de economia comportamental.

Ano após ano milhões de pessoas morrem por essas causas no Brasil e no mundo.[13] Por isso, tanto a prevenção da incidência dessas doenças (prevenção primária) quanto a prevenção de complicações ou avanços da doença (prevenção secundária) são de extrema importância para a saúde global. Entretanto, apesar dos grandes avanços nos medicamentos e guidelines, o seguimento desses protocolos e tratamentos tem demostrado não ser realizado da melhor forma possível em diversas circunstancias.[14,15,16,17]

O que pode estar gerando este fato? A utilização e eficácia dos protocolos para esta classe de doenças dependem de um fator de extrema importância: o

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

comportamento do paciente e dos profissionais que o auxiliam.[18]

Muitas vezes, esses comportamentos são inconsistentes, porém de maneira sistemática e previsível. Sendo assim, a economia comportamental pode ajudar a explicar determinadas atitudes e estimular médicos e pacientes a seguirem uma conduta mais adequada. [19] Tudo isso com um grande impacto e baixo custo, sendo uma importante ferramenta na gestão de serviços de saúde e desenvolvimento de políticas públicas.[20, 21]

Um exemplo da associação dos vieses com a dificuldade de prevenção desse grupo de doenças é o do viés do presente, ou desconto hiperbólico.

Costumamos superestimar recompensas imediatas em oposição a uma recompensa futura, dando preferência a benefícios a serem recebidos agora. Quando se refere a saúde este viés é uma das explicações por trás do fato de os pacientes continuarem realizando atividades imediatamente gratificantes (por exemplo, comer lipídios) mesmo sabendo que podem causar importantes danos no futuro (um infarto agudo do miocárdio). Essa é uma das explicações para a lacuna entre o planejamento e execução de mudanças de estilo de vida. [10]

O efeito do pré-compromisso é uma importante forma de superar a lacuna entre uma intenção e um comportamento positivo, ajudando assim, a aumentar a adesão ao tratamento. Consiste basicamente em pedir a uma pessoa que se comprometa com um comportamento ou objetivo, especialmente se este comprometimento se der de forma pública – pois torna mais difícil que desista de determinado objetivo.

Por exemplo, um paciente poderia ser solicitado a assinar um termo de compromisso a praticar exercícios físicos ou seguir uma dieta para diabetes, fazendo um acompanhamento pela família.[11, 12]

- O viés otimista, a invulnerabilidade e a higiene das mãos:

A economia comportamental também pode ser utilizada em situações simples e corriqueiras da gestão de um hospital. Em uma pandemia como a do COVID-19, por exemplo, qual seria a melhor forma de aumentar a higienização das mãos pelos profissionais de saúde?

Um estudo realizado no ano de 2011 nos EUA respondeu a essa pergunta, comparando a eficácia de placas localizadas acima dos dispensers de álcool e sabonete líquido.

No primeiro experimento a mensagem da placa informava que higienizar as

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

mãos previne que você adquira doenças. Já em um segundo experimento a placa informava que o ato de higienizar as mãos previne que os pacientes adquiram doenças. O resultado foi que, ao contrário do primeiro experimento, quando o foco era no paciente a higienização das mãos por parte dos profissionais de saúde aumentou substancialmente.[22]

O resultado deste estudo pode ser explicado por conceitos básicos da economia comportamental. Por mais que tendamos a superestimar nossa invulnerabilidade somos menos suscetíveis a esse viés ao estimar a vulnerabilidade de outras pessoas. [23] Além disso, o fato de que os pacientes são uma população vulnerável por definição, o que pode tornar gerar um aumento da percepção destes riscos por parte dos profissionais de saúde, que são treinados para cuidarem do paciente da melhor forma possível. [24]

- Sobre a dor:

Um estudo publicado no ano de 2003 na revista PAIN também traz um insight interessante no que tange a nossa racionalidade limitada e sua relação com a dor.

Acredita-se que a duração do episódio doloroso tem efeito relativamente pequeno em uma avaliação da dor, enquanto o momento de pico e os últimos momentos antes do término do procedimento apresenta grande peso na avaliação da dor sentida após sua realização.

Sendo assim, o estudo buscou uma abordagem não farmacológica para alterar a memória dos pacientes após a realização de uma colonoscopia e aumentar as taxas de retorno. Para isso, metade dos pacientes teve um período de três minutos adicionado ao final do procedimento, em que o colonoscópio permaneceu no reto, oferecendo um final menos doloroso. Surpreendentemente, esses pacientes classificaram o procedimento como menos doloroso e obtiveram uma maior taxa de retorno.[25]

- O efeito halo e suas diversas aplicações na gestão da saúde:

Outro importante conceito é o efeito halo. Por definição, este efeito é a possibilidade de que a avaliação de um item ou serviço possa, sob algum viés, interferir no julgamento de outros fatores.

Um estudo realizado em 2020 mostrou um resultado surpreendente: foram analisados três mil hospitais americanos buscando responder qual é a relação entre a satisfação do paciente, a qualidade técnica dos médicos e a hospitalidade do local. Ao analisar os dados concluiu-se que quartos silenciosos tem maior impacto na satisfação do que a qualidade médica. Além disso, a capacidade de comunicação dos enfermeiros

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

se mostrou mais importante do que os índices de mortalidade dos hospitais. [26]

O estudo supracitado mostra a importância da experiência do paciente em um serviço médico, e é de extrema relevância tanto para gestores como para profissionais de saúde, pois explica a necessidade de uma boa apresentação, além de um bom serviço.

Um estudo realizado na Universidade de Stanford corrobora com este argumento. Após analisar o tom de voz de diversos cirurgiões foi descoberto que o tom usado ao se comunicar com os pacientes estava diretamente relacionado ao número de processos sofridos pelos médicos. Ou seja, a relação médico paciente vai além e também interfere no nível de satisfação dos pacientes. [27]

O poder de uma marca e a ativação cerebral:

Um estudo realizou uma abordagem em uma área diferente da saúde para testar uma hipótese parecida. Neste estudo foi examinado o impacto de um remédio de marca comparado a um genérico em relação a sua eficácia e efeitos colaterais. Para isso, um grupo de estudantes que sofre de cefaleias frequentes foi medicado em quatro episódios.

Cada paciente tomou por duas vezes um medicamento chamado de “Nurofen” e duas vezes um ibuprofeno genérico. Entretanto, em metade das vezes estes tomaram placebo, e na outra metade, ibuprofeno de 400mg. Depois foram instruídos a relatar em uma escala visual analógica de dor no momento que tomaram e uma hora após, reportando quaisquer efeitos colaterais.

Quando os estudantes tomaram o “Nurofen” contendo placebo ele se mostrou mais eficaz que o genérico. Além disso, o remédio com a marca demostrou menos efeitos colaterais que o sem marca.[28] Achados parecidos também foram encontrados em diferentes estudos e podem estar relacionados a uma área da região fronto-cortical que são ativadas com o uso da marca original.[29, 30]

Um trabalho publicado na revista Pain pode nos ajudar a correlacionar o efeito placebo com suas respostas neurofuncionais. Neste estudo dois grupos foram separados e submetidos a estímulos dolorosos em duas situações. Primeiro, sem qualquer medicação, depois medicados com placebo. Ao receber o placebo, um grupo foi informado que receberia um genérico, enquanto o outro, uma marca popular. Depois disso utilizando imagens de ressonância magnética funcional (fMRI), foram medidas as áreas cerebrais correspondentes com maior resposta hemodinâmica, ou seja, as áreas mais ativadas.[31]

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

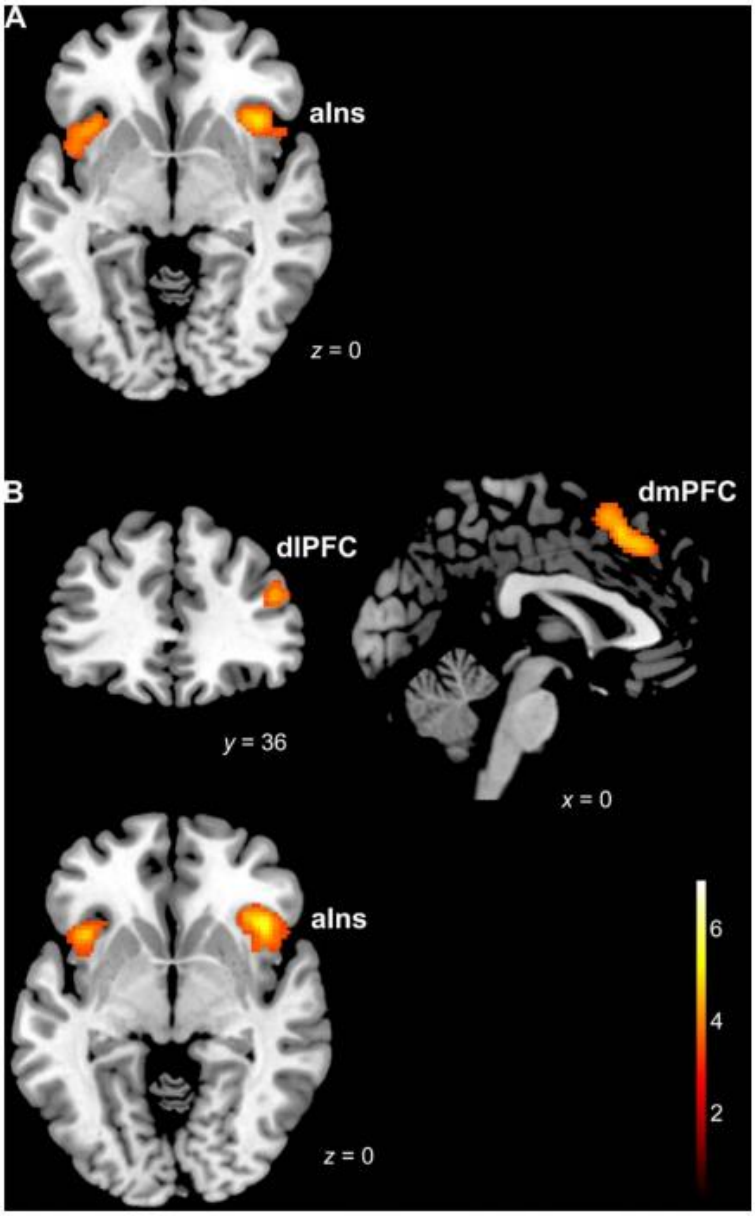
Para medir o nível de dor foi aplicado um estimulo térmico doloroso no dermátomo de número seis, então, os pacientes deveriam avaliar a dor em uma escala de zero a cem, antes e após tomar o placebo. Durante todo o procedimento os pacientes foram monitorados pela fMRI. O resultado foi que após a intervenção com o placebo rotulado com a marca original os níveis de dor diminuíram substancialmente, diferentemente do genérico em que não representaram mudanças.[31]

Durante a estimulação dolorosa antes da intervenção do placebo foram observadas ativações no lobo da ínsula, giro frontal inferior, opérculo rolândico esquerdo, giro temporal superior e na região do putâmen. Após a intervenção com o placebo sítios de ativação adicionais foram encontrados na área motora suplementar (que ocupa a parte mais alta da área seis de Broadman), parte medial do giro frontal superior e no giro do cíngulo. [31]

O lobo da ínsula, ativado durante a estimulação dolorosa sem efeito placebo, é considerada uma área de processamento de dor. Após a intervenção com o placebo, o aumento da atividade no córtex pré-frontal e nesse lobo podem estar associadas a um aumento da ativação do sistema opioide pelo placebo, gerando analgesia pela liberação de neurotransmissores. [31]

Entretanto, o achado mais surpreendente do estudo foi descoberto ao se comparar a resposta neurofuncional dos pacientes que haviam recebido aspirina com aqueles do medicamento genérico. Valores significantemente maiores de ativação cerebral foram revelados no uso do medicamento de marca na parte medial do giro frontal superior, assim como na região bilateral superior frontal e no córtex pré-frontal dorsolateral. Sendo assim, conclui-se que o simples fato de consumir um placebo com uma marca pode afetar nossa percepção a dor, pela ativação de diferentes áreas cerebrais. (Figura 01) [31]

Figura 01: Exame de fMRI. (A) Antes da administração do placebo: avaliação com e sem o estímulo doloroso em ambos os grupos. (B) Após a intervenção: avaliação com e sem estímulo doloroso em ambos os grupos. dlPFC: córtex pré-frontal dorsolateral; dmPFC: córtex pré-frontal dorsomedial; alns: insulta anterior.



Fonte: Fehse K et al. Placebo responses to original vs generic ASA brands during exposure to noxious heat: A pilot fMRI study of neurofunctional correlates. [31]

CONCLUSÃO

A economia comportamental é, sem dúvidas, um promissor campo da área das ciências. Com os estudos citados no artigo é possível entender a abrangência e importância deste tema para a medicina e a área da saúde em geral. Com os avanços dos exames de fMRI diversas teorias poderão ser explicadas e aplicadas pela prática médica, correlacionando ainda mais as duas ciências e possibilitando grandes progressos.

A possibilidade de ocorrência do viés da disponibilidade e ancoragem sempre pode acabar gerando falsos diagnósticos. Então, conhecer esses vieses é uma ótima

forma de prevenir que isso aconteça.

Na área da gestão entender o comportamento humano e os atalhos na tomada de decisão também é de extrema importância. A aversão a perdas pode ser utilizada como forma de incentivo, associada a contabilidade mental, para propor tratamento aos pacientes. Para os planos de saúde, por exemplo, os pacientes poderiam ter uma redução de um desconto caso não realizem o tratamento e prevenção adequadas. A arquitetura de escolhas fornece outro insight importante para diversos problemas de saúde pública, como a doação de órgãos. Uma simples alteração da forma que o paciente toma sua decisão pode resolver a fila para doação de órgãos que aumenta cada vez mais no nosso país.

Graças a compreensão do viés do otimismo é possível com estratégias de baixo custo e simples implantação é possível diminuir o risco de incidência de infecções por falta de higienização. Além disso, entendendo vieses, como o efeito halo, é possível aumentar o nível de satisfação dos clientes, tanto em consultórios, quanto em hospitais. Até mesmo a importância de uma marca ao tomar um remédio pode fornecer insights valorosos. Em suma, é indispensável que o profissional médico se atente, além de fornecer cuidado de excelência, a experiência de seu paciente, desde o momento em que ele liga para marcar uma consulta até a sala de espera de seu consultório. Tudo isso irá alterar o nível de satisfação dos mesmos e favorecer que eles retornem.

Por fim, para a prática clínica, podemos aumentar a adesão de nossos pacientes ao tratamento. O desconto hiperbólico explica o porquê é muito difícil fazer com que os pacientes façam a mudança no estilo de vida, importante parte do tratamento de diversas patologias crônicas. Assim, sabendo a causa, é possível estipular uma maneira de melhorar esse quadro. E esta maneira é o pré-compromisso, fazendo com que nossos pacientes aceitem um termo publicamente se comprometendo com o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Simon HA. Bounded rationality. InUtility and probability 1990 (pp. 15-18). Palgrave Macmillan, London.
2. Simon HA. Models of bounded rationality: Empirically grounded economic reason. MIT press; 1997.
3. Shleifer A. Psychologists at the gate: a review of Daniel Kahneman's thinking, fast and slow. Journal of Economic Literature. 2012 Dec;50(4):1080-91.
4. Slovic P, Finucane ML, Peters E, MacGregor DG. The affect heuristic. Eur J Oper Res. 2007;177(3):1333–52.
5. Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. Science.

1974;185(4157):1124– 31.
6. Patel MS, Asch DA, Rosin R, Small DS, Bellamy SL, Heuer J, et al. Framing financial incentives to increase physical activity among overweight and obese adults. Ann Intern Med. 2016;164(6):385–94.
7. Davidai S, Gilovich T, Ross LD. The meaning of default options for potential organ donors. Proc Natl Acad Sci. 2012;109(38):15201–5.
8. Thaler RH. Mental accounting matters. J Behav Decis Mak. 1999;12(3):183–206.
9. Emanuel EJ, Ubel PA, Kessler JB, Meyer G, Muller RW, Navathe AS, et al. Using behavioral economics to design physician incentives that deliver high-value care. Ann Intern Med. 2016;164(2):114.
10. O'Donoghue T, Rabin M. Doing it now or later. Am Econ Rev. 1999;89(1):103–24.
11. Schelling TC. Egonomics, or the art of self-management. Am Econ Rev. 1978;68(2):290–4.
12. Rogers T, Milkman KL, Volpp KG. Commitment devices: using initiatives to change behavior. JAMA. 2014;311(20):2065–6.
13. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN. Heart disease and stroke Statistics-2019 update a report from the American Heart Association. Circulation. 2019.
14. McCarthy CP, Murphy S, Cohen JA, Rehman S, Jones-O'Connor M, Olshan DS, Singh A, Vaduganathan M, Januzzi JL, Wasfy JH. Underutilization of cardiac rehabilitation for type 2 myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2019 Mar 4.
15. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson JH, Spertus JA. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. Journal of the American College of Cardiology. 2018 Jul 16;72(4):351-66.
16. Rosenson RS, Kent ST, Brown TM, Farkouh ME, Levitan EB, Yun H, Sharma P, Safford MM, Kilgore M, Muntner P, Bittner V. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease. Journal of the American College of Cardiology. 2015 Jan 27;65(3):270-7.
17. Singh A, Gupta A, Collins BL, Qamar A, Monda KL, Biery D, Lopez JA, de Ferranti SD, Plutzky J, Cannon CP, Januzzi JL. Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2019 May 21;73(19):2439-50.
18. Patel MS, Volpp KG, Asch DA. Nudge units to improve the delivery of health care. N Engl J Med. 2018;378(3):214–6.
19. Loewenstein G, Brennan T, Volpp KG. Asymmetric paternalism to improve health behaviors. JAMA. 2007;298(20):2415–7.
20. Leslie L. Chang, BS AFH MD, MHS. Leveraging behavioral economics to improve heart failure care and outcomes. Circulation. 2017;136:765–772.
21. Patel MS, Volpp KG. Nudging students toward healthier food choices—applying insights from behavioral economics. JAMA Pediatr. 2015;169(5):425–6.
22. Grant AM, Hofmann DA. It's not all about me: motivating hand hygiene among health

care professionals by focusing on patients. Psychol Sci. 2011 Dec;22(12):1494-9.
23. Dunning D, Heath C, Suls JM. Flawed self-assessment: Implications for health, education, and the workplace. Psychological science in the public interest. 2004 Dec;5(3):69-106.
24. Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz LM, Woloshin S. Helping doctors and patients make sense of health statistics. Psychological science in the public interest. 2007 Nov;8(2):53-96.
25. Redelmeier DA, Katz J, Kahneman D. Memories of colonoscopy: a randomized trial. Pain. 2003 Jul;104(1-2):187-94. doi: 10.1016/s0304-3959(03)00003-4. PMID: 12855328.
26. Young C, Chen X. Patients as consumers in the market for medicine: the halo effect of hospitality. Social Forces. 2020 Feb.
27. Ambady N, Laplante D, Nguyen T, Rosenthal R, Chaumeton N, Levinson W. Surgeons' tone of voice: a clue to malpractice history. Surgery. 2002 Jul;132(1):5-9.
28. Faasse K, Martin LR, Grey A, Gamble G, Petrie KJ. Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects. Health Psychol. 2016 Feb;35(2):187-90.
29. Commercial Features of Placebo and Therapeutic Efficacy. JAMA. 2008;299(9):1016–1017.
30. Koshi EB, Short CA. Placebo theory and its implications for research and clinical practice. Pain Pract. 2007;7(1):4-20.
31. Fehse K, Maikowski L, Simmank F, Gutyrchik E, Meissner K. Placebo responses to original vs generic ASA brands during exposure to noxious heat: A pilot fMRI study of neurofunctional correlates. Pain Medicine. 2015 Oct 1;16(10):1967-74.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

OBESIDADE INFANTIL: PRINCIPAIS FATORES ETIOLOGICOS DO SECULO XXI

CHILDHOOD OBESITY: MAIN ETIOLOGICAL FACTORS OF THE 21ST CENTURY

Pedro Henrique M. Corrêa[1]; Flávio Morgado[2]

Descritores: Obesidade, criança, infância, adolescente, etiologia, causa, epidemiologia, tratamento.
Keywords: Obesity, child, childhood, adolescent, etiology, cause, epidemiology, treatment.

RESUMO

Introdução: A obesidade infantil tem tomado proporções preocupantes nas últimas décadas, isso decorre de causas multifatoriais, que são ligadas a causas externas, como o meio ambiente e comportamento, e fatores internos, como hormônios e genética. Como forma de entender melhor essa entidade, temos que nos aprofundar em sua etiologia. **Objetivo**: Elucidar quais seriam as principais causas do aumento da prevalência da obesidade infantojuvenil. E quais as melhores estratégias de prevenção e tratamento para frear e diminuir os casos de obesidade infantil. **Método**: Revisão bibliográfica na base de dados BVS – Biblioteca Virtual em Saúde, usando os descritores: obesidade, criança, infância, adolescente, etiologia, causa, epidemiologia, tratamento, para artigos publicados nos últimos 5 anos. **Resultado e discussão**: A revisão bibliográfica demonstrou que a obesidade infantil está associada a uma gama de etiologias, que geralmente estão associadas entre si para gerar esse quadro. Existem fatores indiretos ao indivíduo, como problemas pré e perinatais (número de consultas, idade gestacional ao dar a luz, baixo peso ao nascer). Também foi vista relação com o comportamento dos pais para com os filhos, fazendo com que as crianças se alimentem somente sob estímulos externos, perdendo assim a sensibilidade a regulação de fome e saciedade. E fatores ligados a parte estrutural da sociedade, como normas de regulamentação do governo para com a indústria alimentícia e mídia dos fast-foods. **Conclusão**: Quando o assunto é etiologia da obesidade infantil, não se pode querer encontrar uma resposta centralizada, tendo em vista que é uma doença multifatorial, e que seus desencadeadores se somam. É possível constatar que a obesidade infantil está atrelada a diversos aspectos como hábitos alimentares, fatores socioeconômicos, sedentarismo,

[1] Acadêmico do curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – pedromedtere@hotmail.com
[2] Docente do Curso em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

influência dos pais, carência de regulamentações governamentais, baixo estimulo a uma alimentação saudável nas escolas.

ABSTRACT

Introduction: Childhood obesity has taken on worrying proportions in the last decades, this is due to multifactorial causes, which are linked to external causes, such as the environment and behavior, and internal factors, such as hormones and genetics. As a way to better understand this entity, we have to deepen its etiology. **Objective**: To clarify the main causes of the increase in the prevalence of childhood and youth obesity. And what are the best prevention and treatment strategies to stop and reduce cases of childhood obesity. Methods: A search was made for articles in the SCIELO, BVS databases, with the descriptors: obesity, child, childhood, adolescent, etiology, cause, epidemiology, treatment. Nineteen articles were selected out of 275. **Result and discussion**: The literature review demonstrated that childhood obesity is associated with a range of etiologies, which are generally associated with each other to generate this picture. There are indirect factors to the individual, such as pre- and perinatal problems (number of consultations, gestational age when giving birth, low birth weight). A relationship with the behavior of parents towards their children was also seen, causing children to eat only under external stimuli, thus losing their sensitivity to the regulation of hunger and satiety. And factors linked to the structural part of society, such as government regulations for the food industry and fast food media. **Conclusion**: When the subject is the etiology of childhood obesity, one cannot want to find a centralized answer, considering that it is a multifactorial disease, and that its triggers are added. It is possible to verify that childhood obesity is linked to several aspects such as eating habits, socioeconomic factors, physical inactivity, parental influence, lack of government regulations, low incentive to healthy eating in schools.

INTRODUÇÃO

De uma forma simples, podemos definir o conceito de obesidade como um excesso de tecido adiposo corporal, capaz de trazer riscos e consequências negativas à saúde do indivíduo. É inegável falar que o sobrepeso e a obesidade são entidades modernas, tendo em vista a crescente tanto nacional como mundial de sua prevalência. Quando avaliamos os dados de 2014 lançados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que mais de 1,9 bilhões de adultos estavam acima do peso, e que 41 milhões de

crianças menores de 5 anos apresentam sobrepeso ou obesidade é que vemos como esse problema está evidente. [1]

Quando fazemos uma comparação entre o ano de 2014 com o ano de 1990, vemos que a prevalência de sobrepeso em menores de 5 anos saltou de 4,8% para 6,1%, que em números absolutos corresponde a 31 milhões para 41 milhões. Com uma faixa etária um pouco maior, indo de 5 a 9 anos, temos a proporção de 33,5% de indivíduos com sobrepeso. [2]

O termo transição nutricional tem sido usada pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) para classificar o momento em que o Brasil se encontra. Isso porque temos uma diminuição dos casos de desnutrição infantil, ao mesmo passo que o sobrepeso e a obesidade vêm ganhando os holofotes relacionados a má alimentação. [3]

É bem clara a parcela de culpa que o estilo de vida moderno tem para com os índices de obesidade infantil. Tendo em vista que hoje em dia a alimentação está muito mais rica em produtos como açucares, gorduras, glutamato, dentre outros produtos ultra processados, que dão um sabor incomparável e uma carga energética altíssima.

Quanto a fisiopatologia: pode ser hiperfagica – comer excessivamente -podendo ou não ser a causa da obesidade; e metabólica – anormalidade hormonal que determina um baixo metabolismo.

Já se falando de etiologia temos:

- Neuroendócrina – problemas nas glândulas produtoras de hormônios de ordem genética e/ou ambiental sendo a causa mais frequente o hipotireoidismo.
- Iatrogênica – causadas por drogas como os psicotrópicos e os corticosteroides ou lesão hipotalâmica.
- Desequilíbrios nutricionais: dieta hipercalórica
- Inatividade física – baixo gasto calórico desfavorecendo o equilíbrio metabólico energético
- Obesidade genética – doenças genéticas raras com características disfórmicas. [3]

Ainda sobre a fisiopatologia da obesidade, temos que compreender primeiramente qual é o funcionamento correto do metabolismo frente a ingesta de alimentos. Esses mecanismos neuro-humorais são divididos em 3 componentes: 1) Sistema periférico: o tecido adiposo tem o papel de secretar leptina e adiponectina.

Essas duas exercem papel anorexígeno (diminuição da ingesta calórica e gerando saciedade). Também temos a liberação de grelina pelo estômago (papel de estimular o apetite). 2) Hipotálamo: tem o papel de interpretar a sinalização periférica e produzir estímulos eferentes em contrarresposta. 3) Sistema eferente: transporta os sinais produzidos pelo hipotálamo para controlar a ingesta de alimentos e gasto energético. Em pacientes saudáveis e com níveis de massa corporal adequados, essa cadeia humoral tende a manter o indivíduo eutrófico. Porém, foi observado que pacientes obesos possuíam uma disfunção nesse sistema, onde a leptina produzida pelo tecido adiposo não produzia o efeito desejado no hipotálamo. Sendo assim a contra regulação para a diminuição da ingesta calórica não ocorre, e o individuo come em demasia. [2,3,4]

Quanto ao diagnóstico da obesidade, em crianças e adolescentes a classificação de sobrepeso e obesidade a partir do índice de massa corpórea (IMC) é mais arbitrária, não se correlacionando com morbidade e mortalidade, da forma em que se define obesidade em adultos, porém, está significantemente associado à adiposidade. [4]

O referencial para classificar o estado nutricional de crianças menores de 5 anos são as curvas de crescimento infantil propostas pela OMS em 2006, e para as crianças de 5 a 10 anos incompletos a referência da OMS lançada em 2007. O índice antropométrico mais recomendado pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) para avaliação do excesso de peso é o IMC-para-idade. Isso porque a associação para determinar o risco à saúde é mais sensível quando avaliada a relação entre o peso e o quadrado da medida de altura (IMC) do que coma medida isolada da altura (Peso para estatura). Acima do percentil 97 (Escore-z +2), a criança apresenta obesidade. [4]

Quanto às consequências, a maior complicação da obesidade infantil é o fato de cerca de 60% das crianças obesas se tornarem adultos obesos, com menor qualidade de vida. [4]

Durante o desenvolvimento da obesidade infantil há o surgimento de distúrbios psicossociais, aterosclerose, desordens ortopédicas, acidente vascular cerebral, disfunções respiratórias, esteatose-hepática não alcoólica, diabetes mellitus, dislipidemias, infarto do miocárdio e hipertensão arterial. [5]

OBJETIVO

Objetivo primário: Elucidar quais seriam as principais causas do aumento da prevalência da obesidade infantojuvenil.

Objetivo secundário: Quais as melhores estratégias de prevenção e tratamento para frear e diminuir os casos de obesidade infantil.

MÉTODOLOGIA

Esse trabalho efetuou uma revisão de literatura por artigos publicados no Brasil sobre os principais fatores etiológicos da obesidade infantil e os meios mais efetivos de combater essa condição, pesquisando-se na base de dados da, BVS – Biblioteca Virtual em Saúde para artigos que possuam os descritores: obesidade, criança, infância, adolescente, etiologia, causa, epidemiologia, tratamento, publicados nos últimos 5 anos no Brasil, do tipo Revisão Sistemática ou estudos transversais, em humanos, do tipo Texto Completo, Livre e Gratuito.

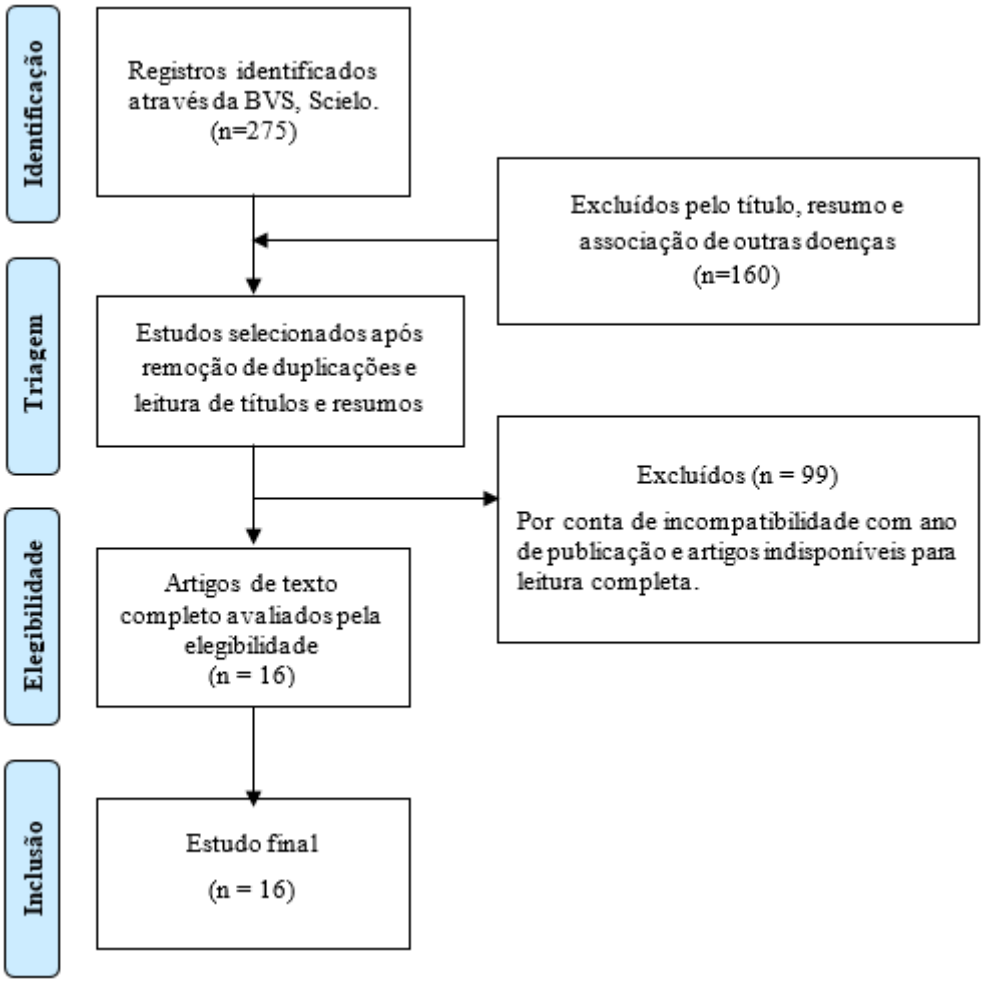
Foram encontrados inicialmente 275 artigos, empregando como método de exclusão todos os que associavam outras doenças, faixas etárias não correspondentes, e aqueles que não tratavam do assunto de uma forma elaborada. A pesquisa selecionou 16 artigos para revisão, cuja relevância encontra-se citada no Quadro Sinóptico descrito na Figura 1.

AUTOR	ANO	TITULO	RELEVÂNCIA
GOLKE C et al	2016	Obesidade infantil: Uma revisão de literatura	Esse trabalho forneceu dados para melhor compreensão sobre a obesidade infantil.
RODRIGUES GM et al	2020	Predisposição genética como fator determinante para ocorrência da obesidade infantil.	Ajudou a dividir as causas endógenas e exógenas relacionadas a obesidade infantil.
ALMEIDA NB et al	2020	Associação entre fatores pré e perinatais e padrão de ganho de peso em pré-escolares de centros de educação infantil.	Fez associações com as causas de obesidade infantil mesmo antes do individuo nascer. Sendo de grande importância para compreensão dessa entidade.
GOMES AT et al	2017	Excesso de peso e fatores associados em pré-escolares do sudoeste da Bahia.	Estudo que demonstrou a influencia da flora bacteriana de crianças nascidas por cesárea ou parto vaginal e o desenvolvimento de obesidade infantil,
FILHO LPV et al	2020	A amamentação como prevenção da obesidade infantil: Uma revisão narrativa	Forneceu dados de tempo de amamentação e taxa de obesidade infantil.
SILVA LMS et al	2018	Aleitamento materno e seu efeito protetor no	Este estudo fez correlações com a amamentação materna e o

		desenvolvimento da obesidade infantil	desenvolvimento de obesidade infantil
ROLLINS NC, et al	2016	Por que investir e o que será necessário para melhorar as práticas de amamentação?	Relação da amamentação e inserção de alimentos ultra processados na alimentação infantil.
VANDEWEGHE, L et al	2017	Reward sensitivity and body weight: the intervening role of food responsive behavior and external eating. Appetite	Influência dos pais na criação de hábitos que tendem a desenvolver obesidade infantil.
DANTAS RR, et al	2019	O papel do ambiente obesogênico e dos estilos de vida parentais no comportamento alimentar infantil. Rev. paul. pediatr	Influência do micro e macroambiente no desenvolvimento de obesidade infantil.
MELZER MRTF, et al	2015	Fatores associados a obesidade abdominal em crianças	Relação das mães com excesso de peso e crianças com sobrepeso.
JARDIM JB, et al	2017	Obesidade infantil no Brasil: uma revisão integrativa	Mostrou como o sedentarismo tem crescido em meio as crianças.
FERRARI GL, et al	2015	Associação entre equipamentos eletrônicos no quarto com tempo sedentário, atividade física e índice de massa corporal de crianças	Como o conteúdo midiático dos fast food's tem gerado gatilhos nas crianças, influenciando a ingesta de alimentos calóricos.
CUNHA KA, et al	2015	Ingestão de cálcio, vitamina D sérica e obesidade em crianças: existe associação?	Correlacionou a baixa ingestão de cálcio nas crianças, com o surgimento de predisposição ao ganho de peso.
BRIOSCHI FR	2020	Fatores ambientais na obesidade infantil.	Como o estresse tem chegado ate o âmbito infantil e isso repercutiu no desenvolvimento de ganho de peso.
HENRIQUES P, et al	2018	Políticas de Saúde e de Segurança Alimentar e Nutricional: desafios para o controle da obesidade infantil	Elencou as principais frentes de combate a obesidade infantil, responsabilizando desde a família ate o governo.
DUTRA RCA	2015	Consumo alimentar infantil: quando a criança é convertida em sujeito	Formas de frear o crescimento da obesidade infantil no brasil e no mundo.

A figura 1: acima temos um sumário de todos os artigos utilizados nesse trabalho, juntamente com seus autores, ano de publicação e relevância para o atual estudo.

Figura 2 Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group, 2009



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a comunidade cientifica, que vem realizando diversos estudos a respeito do sobrepeso e obesidade infantil, é possível afirmar que o surgimento e perpetuação dessas entidades decorre de causas multifatoriais, que podem ser divididas em dois grandes grupos:

1) Fatores exógenos (dieta, ambiente, comportamento dos pais), correspondem a 95%. [1, 6]
2) Fatores endógenos (genéticos, neuropsicológicos, endócrinos, metabólicos) que somam 5%;

Influência do Comportamento dos Pais

ALMEIDA, NB realizou em 2020 um estudo transversal em que avaliou 326 crianças de 5 centros educacionais do sétimo distrito de Maceió, com o objetivo de

correlacionar fatores Peri e pós-natais e o surgimento de sobrepeso e obesidade infantil. Foi constatado que crianças que nunca foram amamentadas, que nasceram com idade gestacional < 37 semanas, cujas mães realizaram <6 consultas de pré-natal e que não permaneceram em alojamento conjunto no pós-parto, tiveram um ganho excessivo de peso na infância. [7]

GOMES AT, et al abordou em 2017 as características perinatais para o surgimento de sobrepeso e obesidade em crianças, avaliou o tipo de parto; cesárea ou vaginal. Foi observado que crianças nascidas por parto cesárea apresentaram 2,59 mais chances de apresentar sobrepeso do que os nascidos por via vaginal. Essa fisiopatologia não está bem elucidada, mas ao avaliar 93 crianças nascidas por parto vaginal, encontrou-se níveis mais elevados de grelina (peptídeo que controla o apetite), do que em relação ao parto cesárea. Outro dado que corrobora essa associação é relacionado a flora intestinal dos recém-nascidos por cesárea, que apresentam ausência de *Bifidobacteria spp*, menor quantidade de *Bacteroidetes* e uma maior proporção de bactérias do filo *Firmicutes,* perfil semelhante ao encontrado na microbiota intestinal de adultos obesos. [8]

Ainda sobre a amamentação, temos um estudo de FILHO LPV, efetuado em 2020 em creches municipais de Recife, onde foi constatado uma prevalência de 22% de sobrepeso em crianças que receberam aleitamento materno exclusivo por menos de 4 meses, em comparação com 13,5% nas que ultrapassaram esse período.[9] Uma das explicações mais aceitas para explicar a fisiopatologia dessa correlação entre aleitamento materno e obesidade é o *imprinting* metabólico. Nessa teoria, acredita-se que o leite materno influencia os padrões neuroendócrinos, ditando alterações no tamanho e número dos adipócitos, além de retardar a introdução de alimentos ultra processados na alimentação infantil.[7, 10, 11].

Constatou-se também que o fato de a criança ser filho único, aumentou a prevalência de sobrepeso em 3,33 vezes no grupo estudado. A pressuposição deste fenômeno é de famílias com maior número de filhos implica em maior divisão da renda familiar, fazendo com que filhos únicos tenham mais possibilidade de obter produtos de predileção e com maior densidade energética. [8]

VANDEWEGHE L, et al, efetuou uma revisão de literatura onde foi estudado o papel do ambiente em que a criança está inserida e sua relação com o aparecimento de padrões obesogênicos. Uma das observações feitas foi a forma em que os pais tentam

criar hábitos saudáveis, forçando a criança a comer tudo o que é servido à mesa. Com essa prática a criança perde a sensibilidade dos sinais internos de fome e saciedade, fazendo com que estímulos externos como comida preferida (e possivelmente o seu cheiro) ou suas emoções passem a ser predominantes para as sensações de fome e saciedade, tornando-a dependente destes para iniciar, manter e terminar suas refeições. [12]

Além do ambiente familiar, temos a escola, local de trabalho e bairro, também formam um conjunto de microambientes ligados ao surgimento da obesidade. Estes por sua vez são influenciados pelos macroambientes (sistema de educação, governo, indústria alimentícia).[13]

E podemos também citar MELZER MRTF, et al, que em 2015 avaliou a ocorrência de risco 2,7 vezes maior de uma criança apresentar sobrepeso se a mãe possuir acumulo de gordura abdominal.

Todos estes indícios indicam que o comportamento dos pais pode modelar e/ou alterar o comportamento alimentar dos seus filhos. [14]

Influência do Comportamento Infantil

Com relação a parte comportamental das crianças, JARDIM, J.B em 2017 e FERRARI, G. L. de M em 2015 indicam que o habito cada vez mais presente no comportamento infantil é o da a pratica de jogos online e o de assistir TV (em média 3h diárias). Esses hábitos têm gerado um balanço energético positivo, concorrendo para o sobrepeso infantil: quanto mais tempo a criança fica em frente à TV, mais esta é exposta a um conteúdo midiático totalmente voltado para o consumo de produtos alimentícios direcionados ao público infantil, como os fast-foods, o que reforça o conhecimento já citado sobre os estímulos externos que possam ditar quais alimentos a criança quer ingerir. [15, 16]

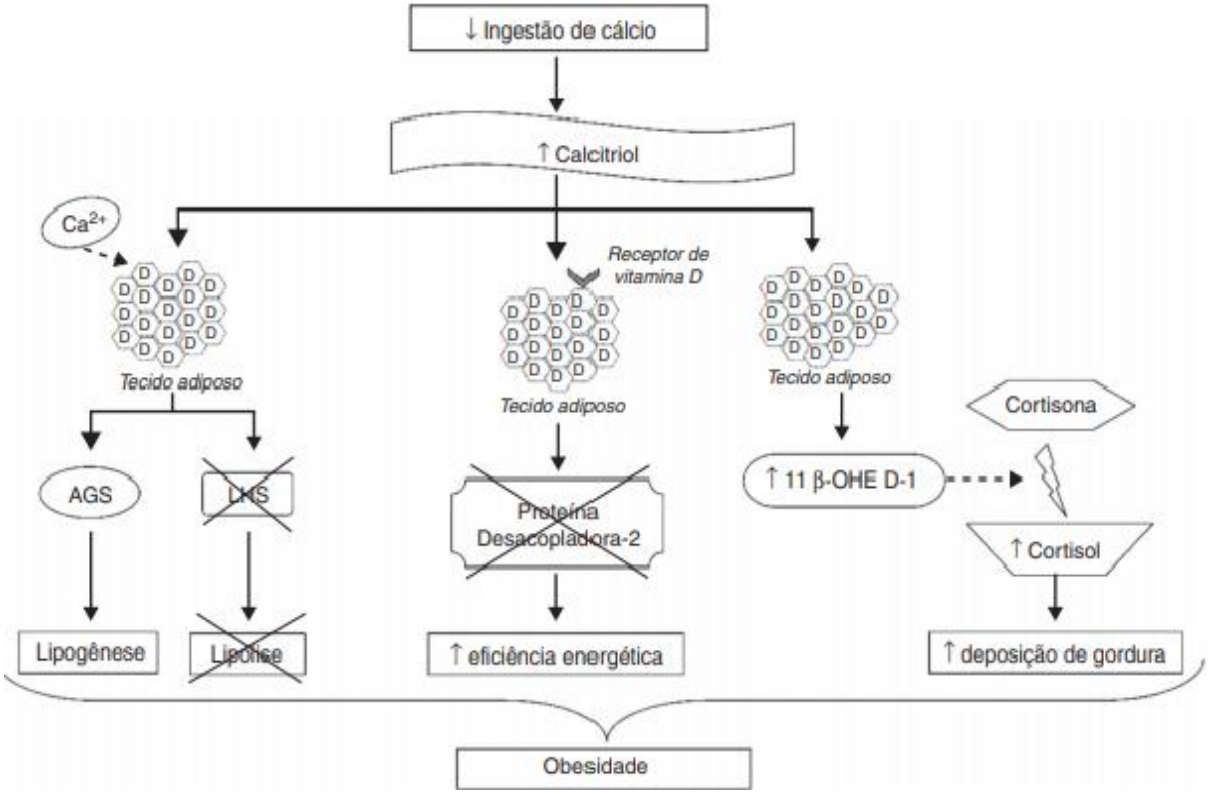
CUNHA KA, et al em seu trabalho publicado em 2015, avaliou 10 estudos sobre obesidade infantil e ingesta de cálcio foi feito para que pudesse elucidar a relação da baixa ingesta de cálcio por crianças e o aumento da massa gorda. Foi observado que um grupo de crianças que foi suplementado com dois tabletes de cálcio (500mg de cálcio elementar), teve um aumento de 0,3±0,5kg, enquanto que o placebo apresentou 0,83± 1kg. [17]

Várias teorias foram criadas para explicar essa associação. Uma delas é que com menos cálcio temos um aumento sérico de calcitriol, o que estimula o fluxo de cálcio

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

dos adipócitos por receptores de membrana da vitamina D. Esse aumento sérico de cálcio intracelular aumenta a atividade de ácido graxo sintase, inibe a expressão da lipase hormônio-sensível, promove a lipogênese, inibe a lipólise e com isso aumenta o acumulo de gordura. O calcitriol também diminui a regulação do metabolismo e termogênese induzida pela dieta e controle do peso corporal. [17]

Figura 3: Mecanismos sugeridos para explicar a relação entre ingestão de cálcio e obesidade. AGS, Ácido Graxo Sintase; LHS, Lipase Hormônio Sensível; 11 -OHE D-1, 11 -hidroxiesteroide desidrogenase.



Fonte: Cunha KA, Magalhães EIS, Loureiro LMR et al. Ingestão de cálcio, vitamina D sérica e obesidade em crianças: existe associação? [17]

A influência do Stress

Um problema que já vem afetando milhares de pessoas em todo o mundo e com as crianças não seria diferente é o estresse do dia-a-dia, devido ao fato de, em vários locais, a infância ter deixado de ser algo prazeroso, em que as crianças podiam brincar e interagir umas com as outras. Isso se dá por dois principais motivos:

1) Violência urbana cada vez mais presente em todos os âmbitos da cidade, o que faz com que os pais fiquem temerosos quanto a deixar seus filhos brincarem sozinhos.
2) Agendas abarrotadas de afazeres (aulas de línguas, informática, exigências

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

excessivas na escola), o que diminui o tempo para atividades lúdicas.

Além da parte endócrina relacionada com o estresse. O cortisol, que é o principal hormônico relacionado vai desencadear uma serie de ativações no organismo, como a liberação de catecolaminas (que fazem aumentar a concentração de glicose sérica) e insulina (que facilita a entrada da glicose nas células). Com esse metabolismo ativados por mais tempo que o fisiológico, o corpo começa a sentir necessidade de repor seus estoques de glicose, induzindo o indivíduo a se alimentar de refeições ricas e carboidratos e gorduras. [8]

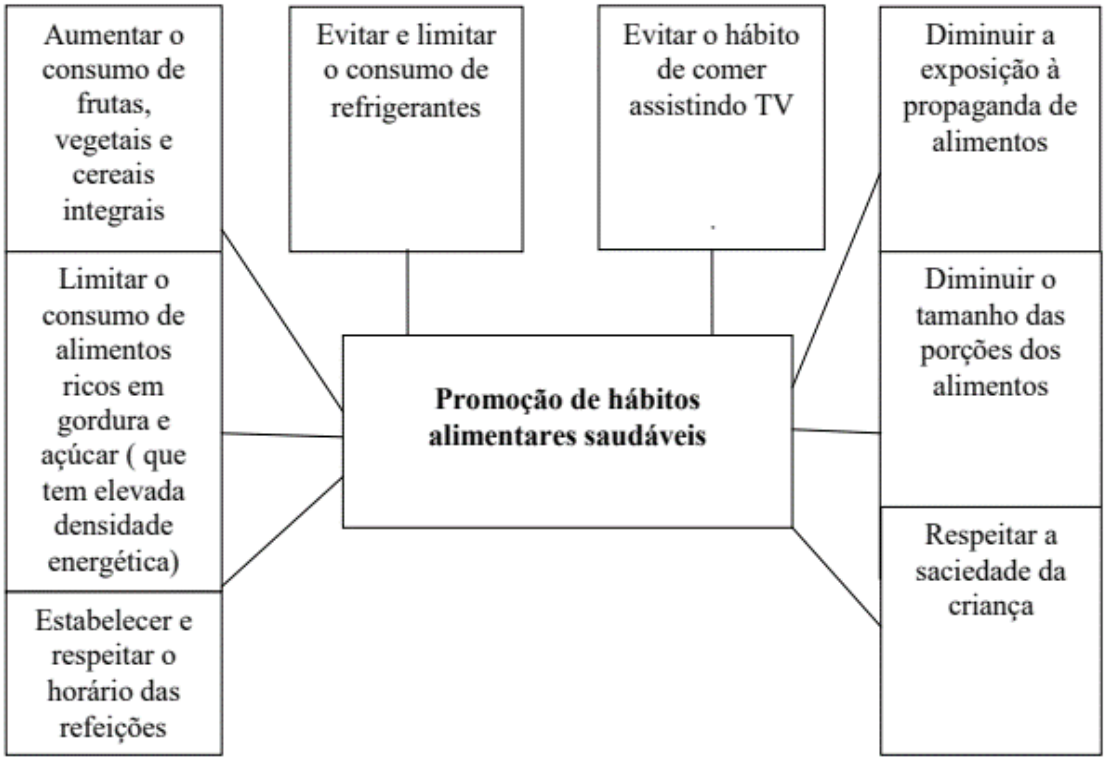
Em relação a merenda escolar, a cantina deve além de cumprir o papel de distribuição de alimentos, poderia se tornar um espaço de aprendizado sobre hábitos alimentares. Para tal, deve ter uma ação em conjunto com um nutricionista merendeira e dos professores, fazendo atividades de educação alimentar. [15]

Ainda no cenário escolar, temos a ação dos professores de educação física, que devem incentivar seus alunos a participarem de todas as atividades, mesmo que de uma forma lúdica,

Quando se fala em medidas governamentais para auxiliar no combate da obesidade infantil, temos que frisar a regulamentação da indústria alimentícia nas composições dos produtos. Leis para redução dos teores de sódio, açúcar e gorduras trans, são um bom início para esse combate. Outra forma seria facilitando o acesso a alimentos mais saudáveis, tendo em vista que está cada vez mais difícil encontrar alimentos de qualidade em mercados.[18, 19]

Figura 4: figura que esquematiza de forma simples quais sãos as frentes de combate e prevenção a obesidade infantil.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9



Fonte: Henriques, P et al. Políticas de Saúde e de Segurança Alimentar e Nutricional: desafios para o controle da obesidade infantil. [18]

CONCLUSÃO

Com base na leitura dos artigos e sua interpretação, podemos concluir que a etiologia da obesidade infantil está relacionada a causas multifatoriais, endógenas (aquelas ligadas ao organismo do indivíduo; fatores metabólicos, hormonais, genéticos) e exógenas (sedentarismo, qualidade da dieta, hábitos nutricionais etc.).

Considerando que essa condição se configura como pandemia e não possui preferência de classe econômica, gênero, sexo, cor ou idade, faz-se necessário maior envolvimento da sociedade como um todo, indo desde a instância maior que é o governo até as escolas e seio familiar. Logo, ações que visem a garantia da alimentação saudável devem ser fomentadas, promovendo à população uma alimentação adequada e diversificada, suprindo suas carências nutricionais.

O aleitamento materno foi um fator de proteção contra o excesso de peso entre pré-escolares. Com isso, é de suma importância que seja criada estratégias de promoção ao aleitamento materno e alimentação saudável.

Quando falamos dos fatores exógenos associados, vimos que eles vão muito além do sedentarismo e ingesta aumentada de calorias. Temos a influência dos pais quanto aos filhos, gerando hábitos alimentares ruins, tanto por conta de exemplos como pela autoridade dos pais em querer que os filhos comam tudo que foi posto à mesa,

tirando a regulação “fome/saciedade” da criança.

Também temos a baixa ingesta de cálcio, onde se tem toda uma fisiopatologia endócrino-metabólica envolvida. Além disso temos a parte estrutural da sociedade, com os macro e microambientes influenciando no surgimento da obesidade nas crianças, desde as escolas sem um plano de educação alimentar e baixo estimulo a pratica de educação física, até o governo com poucos planos de intervenção nesse setor.

Com esses dados sabemos que a estratégia para frear esse avanço não pode ser voltada somente para uma dessas causas, pois sabemos que elas são sinergistas entre si. Estratégias voltadas para a da saúde da família, escolas, regulamentação do governo para com a indústria alimentícia, acompanhamento psicossocial, devem andar juntos nesse combate.

REFERÊNCIAS

1. Golke C. Obesidade infantil: uma revisão de literatura. [Trabalho de conclusão de curso]. Palmeira das Missões: Universidade Federal de Santa Maria Centro de Ciências da Saúde; 2016. 27 f.
2. Chaves FGB, Oliveira GF, Ribeiro PR, Serafim JV, Cordeiro LFM, Alvares MA, Cecchi MT, Vasquez MC, Souza TBD, Rullo VE. Impacto terapêutico dos probióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica em pediatria. Ver Paul Pediatr 2021 39:e2019226.
3. Couto PL. Plano de intervenção para a redução do número da obesidade infantil no PSF Santa Rita no município de Nova Lima-MG. [Trabalho de conclusão de curso]. Universidade Federal de Minas Gerais; 2014.
4. Brioschi FR, Bueno Júnior CR. Fatores ambientais na obesidade infantil. Conh Dest. 2020; 7(18): 95-115.
5. Batista EKL, Delfino NH, Bertuol PL, Cancelier ACL. acurácia da relação cintura-altura comparada ao índice de massa corpórea no diagnóstico de sobrepeso e obesidade infantil. Arq. Catarin Med. 2019 jul.-set.; 48(3):67-78
6. Costa MA, Fontes SC, Rodrigues GMM. Predisposição genética como fator determinante para a ocorrência da obesidade infantil. Rev Lib Access. 2020 set; 5(1): 32-41.
7. Almeida NB, Menezes RCE, Sobral KS, Gomes FG, Longo-Silva G, Silveira JAC. Associação entre fatores pré e perinatais e padrão de ganho de peso em pré-escolares de centros de educação infantil. Rev Paul Pediatr. 2020; 38: e2019060.
8. Gomes AT, Novaes TG, Silveira KC, et al. Excesso de peso e fatores associados em pré-escolares do sudoeste da Bahia. Recife. Rev Bras Saúde Matern. Infant. 2017; 17 (2): 375-83.
9. Viana Filho LP, Silva AF, Pereira CBR, et al. A amamentação como prevenção da obesidade infantil: Uma revisão narrativa. Braz J Hea Rev. 2020 jul/ago; 3(4): 11146-11162.
10. Silva LMS. Aleitamento materno e seu efeito protetor no desenvolvimento da

obesidade infantil. Int J Nutrol. 2018; 11: S324–S327.
11. Rollins NC, Lutter CK, Bhandari N, et al. Por que investir e o que será necessário para melhorar as práticas de amamentação? Epidemiol Serv Saúde. 2016; 25(1): 25-44.
12. Vandeweghe L, Verbeken S, Vervoort L, Moens E, Braet C. Reward sensitivity and body weight: the intervening role of food responsive behavior and external eating. Appetite. 2017 May 1; 112: 150-156.
13. Dantas RR, Silva GAP. O papel do ambiente obesogênico e dos estilos de vida parentais no comportamento alimentar infantil. Rev Paul Pediatr. 2019; 37(3): 363-371.
14. Melzer MRTF, Magrini IM, Domene SMA, Martins PA. Fatores associados a obesidade abdominal em crianças. Rev Paul Pediatr. 2015; 33 (4): 437–444.
15. Jardim JB, Souza IL. Obesidade infantil no Brasil: uma revisão integrativa. J Manag Prim Heal Care. 2017; 8(1): 66-90.
16. Ferrari GLM, Araújo TL, Oliveira LC, Matsudo V, Fisberg M. AAssociation between electronic equipment in the bedroom and sedentary lifestyle, physical activity, and body mass index of children. J Pediatr.2015; 91(6): 574-582.
17. Cunha KA, Magalhães EIS, Loureiro LMR, Sant'Ana LFR, Ribeiro AQ, Novaes JF. Ingestão de cálcio, vitamina D sérica e obesidade em crianças: existe associação? Rev Paul Pediatr. 2015; 33(2): 222-229.
18. Henriques P, O'Dwyer G, Dias PC, Barbosa RMS, Burlandy L. Políticas de Saúde e de Segurança Alimentar e Nutricional: desafios para o controle da obesidade infantil. Cien Saude Colet. 2018; 23(12): 4143-4152.
19. Dutra RCA. Consumo alimentar infantil: quando a criança é convertida em sujeito. Rev Soc Estado. 2015; 30(2): 451-469.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

DISPOSITIVO INTRAUTERINO: DESVANTAGENS E ESTIGMAS

INTRAUTERINE DEVICE: DISADVANTAGES AND STIGMS

Samira R. O. Roncally[1]; Ana Paula. V. S. Esteves[2]

Descritores: Dispositivos Intrauterinos, Anticoncepcionais intrauterinos; Dispositivos Intrauterinos de Cobre; Expulsão de Dispositivo Intrauterino; Migração de Dispositivo Intrauterino.
Keywords: Intrauterine Devices; Intrauterine Devices, Copper; Intrauterine Device Expulsion; Intrauterine Device Migration.

RESUMO

Introdução: O Dispositivo Intrauterino é um contraceptivo reversível de longa duração, recomendado pela OMS e com amplo espectro de indicação. No entanto, apenas 1.9% das mulheres em idade fértil no Brasil adotam o DIU de cobre. **Objetivos:** Identificar as principais complicações dos DIU *versus* seus estigmas e crenças populares. **Métodos:** consiste em uma revisão bibliográfica, através de publicações dos últimos 5 anos e disponíveis em inglês e/ou português. **Resultados:** As complicações e intercorrências mais comumente associadas ao DIU incluem sangramento aumentado, expulsão e DIP. Efeitos adversos mais raros incluem perfuração uterina e de outros órgãos abdominais. Dentre o pensamento leigo, estão o temor de infertilidade e risco aumentado de câncer, dor durante a inserção, gravidez ectópica e infecções, menor eficácia em relação à pílulas orais e contraindicação para jovens. **Conclusões:** Motivos de baixa adesão ao DIU não são reais ou podem ser evitados. No entanto, é necessária atualização da população e dos profissionais de saúde através de evidências científicas.

ABSTRACT

Introduction: The Intrauterine Device is a long-term reversible contraceptive, recommended by WHO and with a broad spectrum of indication. However, only 1.9% of women of childbearing age in Brazil adopt the copper IUD. **Aims:** Identify the main complications of IUDs versus their popular stigmas and beliefs. **Methods:** This study consists of a bibliographic review of the literature, through publications from the last 5 years and available in English and/or Portuguese. **Results:** The complications most associated with an IUD include increased bleeding, expulsion and PID. More rare adverse

[1] Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. samiraroncally@icloud.com
[2] Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

effects include perforation of the uterus and other abdominal organs. Among layman's thinking are the fear of infertility and increased risk of cancer, fear of the device moving around the body, fear of pain during insertion, fear of ectopic pregnancy and infections, less effectiveness in relation to oral pills and contraindication for young and nulliparous women. **Conclusions:** Many reasons for low IUD adherence are not real or can be avoided. However, it is necessary to update the population and health professionals through scientific evidence.

INTRODUÇÃO

O Dispositivo Intrauterino (DIU) é um método contraceptivo reversível de longa duração. Tanto de cobre ou o Sistema com Levonorgestrel (SIU-LNG) estão dentro dos métodos contraceptivos recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), tendo amplo espectro de indicação, sendo considerado método seguro e bem tolerado, de custo-benefíicio excelente e com taxas de falhas reais semelhantes à esterilização cirúrgica feminina[1,2].

O dispositivo intrauterino de cobre não contém hormônios e impede a gravidez através da redução da mobilização dos espermatozóides e alterando o muco do colo uterino[3,4]. O DIU de levonorgestrel apresenta efeito progestógeno local, por liberar doses diárias muito baixas na cavidade uterina, inibindo os receptores endometriais de progesterona e estrogênio, fazendo com que o endométrio sofra efeito antiproliferativo. Algumas mulheres também têm a ovulação inibida. Além disso, promove o espessamento do muco cervical, que dificulta a passagem dos espermatozóides pelo canal. Essas condições também diminuem a mobilidade dos espermatozóides[5].

Dentre as vantagens, o DIU apresenta-se como método contraceptivo que pode ser usado durante a amamentação e introduzido no pós-parto imediato e pós-aborto, de rápida reversão, podendo ser utilizado até a menopausa, sem interferir em outras medicações[3].

No entanto, segundo o Ministério da Saúde, apenas 1.9% das mulheres em idade fértil no Brasil adotam o DIU de cobre, mesmo sendo ofertado pela rede pública de saúde[1].

Nos últimos anos, houve grande aumento do número de publicações e estudos sobre tal método, mas ainda persistem dúvidas e equívocos tanto entre profissionais de saúde quanto pacientes, sendo considerada a falta de informação a maior barreira para uso dos DIUS[1.]

Um projeto denominado como "CHOICE", termo em inglês que significa “escolha”, foi realizado em uma clínica dos Estados Unidos e consistia em informar e oferecer contraceptivos gratuitamente às mulheres, devendo as mesmas selecionarem no mesmo dia qual método gostariam de receber. Os pesquisadores observaram que após o aconselhamento, muitas adolescentes e jovens, incluindo nulíparas, optavam frequentemente pelo DIU, reforçando a diferença da informação na escolha do método[6].

Aumentar a procura e utilização do DIU é uma forma importante de minimizar as elevadas taxas de gestações não intencionais, que no Brasil chegam a 55%. Por consequência, pode-se diminuir também o número de abortos inseguros, uma vez que o procedimento ainda não é legalizado no país[6].

Estudos indicaram que a abordagem do tema por serviços e profissionais de saúde podem aumentar a motivação e confiança para adoção deste método[6]. Deste modo, esta revisão bibliográfica é importante para estudo sobre este método contraceptivo, verificando-se suas reais desvantagens registradas por material científico, não apenas baseadas em crenças populares e informações desatualizadas, uma vez que isso atrapalha a utilização deste método contraceptivo, mesmo após recomendação de entidades como a Organização Mundial de Saúde (OMS)[1,6].

OBJETIVOS:

Objetivos primários: Identificar as principais complicações dos DIU *versus* seus estigmas e crenças populares.

Objetivo secundário: Compreender outros fatores associados às intercorrências em usuárias do DIU; Definir formas de evitar ou minimizar as complicações do DIU.

MÉTODOS:

Este estudo consiste em uma revisão biblográfica da literatura. Os descritores utilizados foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (Decs), sendo estes Dispositivos Intrauterinos; Anticoncepcionais intrauterinos; Dispositivos Intrauterinos de Cobre; Expulsão de Dispositivo Intrauterino; Migração de Dispositivo Intrauterino.

Em seguida, foram utilizados tais termos para procurar publicações dos últimos 5 anos, disponíveis em portugês ou inglês, cujo texto completo estivesse disponíveis nas bases do PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Foram encontrados, respectivamente oito; 589; e 18 artigos em cada uma dessas bases. Os artigos escolhidos foram selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos dos mesmos, excluindo-se aqueles que abordavam temas como modo de colocação do DIU, profissionais que podem inserir o dispositivo e direitos garantidos pelas políticas públicas de saúde relacionados ao DIU, sendo selecionados para leitura integral apenas o material relacionado a intercorrências e complicações dos DIUs. Também foram pesquisadas no Google Escola cartilhas e manuais sobre o assunto.

As pesquisas foram realizadas entre 12 de novembro de 2020 e 14 de dezembro de 2020.

Os resultados foram analisados a partir da leitura do material encontrado, comparando-se os achados das diferentes publicações.

RESULTADOS

O DIU é considerado mais eficiente que as pílulas anticoncepcionais por não depender da utilização diária, semanal ou mensal pela paciente e não sofrer influência na metabolização com outros medicamentos, como os antibióticos. Estudos indicam que a taxa de gestações com o DIU de cobre é menor que 20 em mil usuárias ao longo de 5 anos[3,4], apresentando taxas de gravidez inferiores a 0,4% (quatro mulheres a cada mil) no primeiro ano, tendo nos anos seguintes uma taxa anual ainda menor[2]. O SIU-LNG tambem apresenta alta eficácia, sendo que estudos atuais o associam a taxas de gravidez inferiores a 0,6 mulheres ao ano[7].

FIGURA 1: Comparativo entre a segurança dos diferentes métodos contraceptivos.

Fonte: Prefeitura de São Paulo.3

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

O DIU é indicado para mulheres jovens e adolescentes, lactantes, nuligestas, pós-parto ou pós-aborto, fumantes, pacientes com comorbidades hepáticas, hipertensas, diabéticas, câncer de mama, trombose venosa ou outras doenças cardiovasculares, enxaqueca e epilepsia (mesmo que em uso contínuo de anticonvulsivantes) [2,3]. Também pode ser usado como contracepção de emergência (após relação desprotegida) até cinco dias após o ato e não é considerado um método abortivo[4].

Mesmo após eficácia e segurança comprovadas, além das inúmeras indicações, o DIU ainda é muito pouco utilizado tanto no Brasil quanto no mundo. Estudos indicam que a baixa adesão é causada pelo temor de infertilidade e da teoria do risco aumentado de câncer, por medo do dispositivo mover-se pelo corpo, porque tem medo da dor durante a inserção, medo de gravidez ectópica e infecções, por acreditarem em menor eficácia em relação à pílulas orais e contraindicação para jovens e nulíparas[1,6].

Estudo realizado entre as usuárias das unidades básicas de saúde em três capitais brasileiras demonstrou proporção razoável das participantes tinha conhecimento abaixo da mediana sobre DIU. Os itens com elevadas taxas de respostas incorretas foram "O DIU provoca muitos efeitos colaterais desagradáveis" e "O DIU aumenta o risco de câncer de útero". Resultado semelhante tambem foi encontrado em um estudo realizado nos Estados Unidos[6].

As contraindicações absolutas do uso do DIU são neoplasias malignas do colo ou corpo do útero, sangramento uterino anormal, suspeita de gravidez, DIP ativa, malformação uterina congênita, coagulopatias, cervicite aguda, risco ou presença de infecção sexualmente transmissível (IST) ou história de DIP desde a última gravidez[2,7].

As complicações e intercorrências mais comumente associadas ao DIU incluem sangramento aumentado, expulsão e DIP[2,4].

O aumento do sangramento é a queixa mais comum das usuárias de DIU, sendo o motivo pelo qual 4 a 8% das pacientes solicitam sua extração. Este aumento tende a diminuir com o tempo e, raramente, é associado a dor hipogástrica[2]. Pode-se usar anti-inflamatórios não esteroidais, ácido tranexâmico e fitoterápicos para controle deste sangramento até os 6 primeiros meses após a inserção do dispositivo. Após esse período, caso o sangramento ainda persista e incomode a paciente ou provoque alterações em sua saúde, como anemia, deve-se realizar um ultrassom para avaliação da cavidade uterina, verificando-se a posição do dispositivo. Caso o mesmo esteja bem posicionado e sejam afastadas outras causas de hemorragia, tais como infecções e lesão

cervical, deve-se considerar a remoção do suporte[4].

A expulsão do DIU influenciada pela técnica de inserção, sendo mais frequente nos três primeiros meses e ocorrendo entre 3 a 10% das pacientes em especial durante a menstruação[2,4].

Outros estudos, incluindo um realizado pela OMS, concluíram que as taxas de expulsão espontânea do DIU são maiores entre pacientes com doenças uterinas, como metrorragia e mioma. No entanto, o uso do SIU-LNG para o tratamento de endometriose associada à dor pélvica já está bem estabelecido pela literatura atual, sendo eficiente para alívio da dor e melhora da qualidade de vida destas pacientes[8].

A presença de microrganismos no trato genital feminino pode levar ao desenvolvimento de DIP de modo geral. Uma revisão bibliográfica realizada em 2016, concluiu que entre os microorganismos colonizadores do DIU, o principal é o Actinomyces spp., uma bactéria gram-positiva anaeróbica, que pode atuar como patogênica (mais comum quando estão localizadas no trato genital) ou comensal (geralmente quando estão na orofaringe ou trato gastrointestinal). Segundo este estudo, o DIU favorece o desenvolvimento de microorganismos como este por alterar significativamente os componentes do colo do útero que protegem o trato genital feminino de infecções. Além disso, essas bactérias podem formar uma membrana dupla, que as tornam mais resistentes a antibióticos, tornando o tratamento difícil, principalmente nos casos em que o DIU não é retirado. Desse modo, a infecção pode se expandir para outras estruturas anatômicas adjacentes através da formação de abcessos ou fístulas[9].

Alguns estudos indicaram que usuárias de DIU tem risco sete a quatorze vezes maior de presença do Actinomyces. A presença dessa bactéria também está relacionada ao tempo de uso do DIU: uma pesquisa concluiu que 56,6% dos casos estudados, as usuárias que apresentaram Actinomyces estavam com o DIU há mais de 5 anos. Já outro estudo realizado com 51 mulheres que utilizavam o DIU há mais de 10 anos, observando que 29 delas continham a bactéria no trato genital. Outro estudo demonstrou que a incidência de patógenos foi bem menor em usuárias do DIU de Mirena em comparação ao DIU de cobre[9].

Findik et al. concluiu que usuárias de DIU tem maior ocorrência de vaginose bacteriana, candidíase e Actinomyces ($p > 0,001$) em relação à mulheres que utilizam anticoncepcionais orais. Porém, Discacciati et al. não identificaram diferenças

significativas na detecção de fatores inflamatórios e alterações citopatológicas em esfregaços cervicais nos 104 usuários de DIU, em comparação com um grupo de 104 mulheres que usaram outro tipo de método anticoncepcional, não estabelecendo uma relação entre o uso de DIU e aumento do risco de desenvolvimento de displasia. Não houve diferença significativa na detecção de Candida spp. ou Trichomonas vaginalis entre os dois grupos[9].

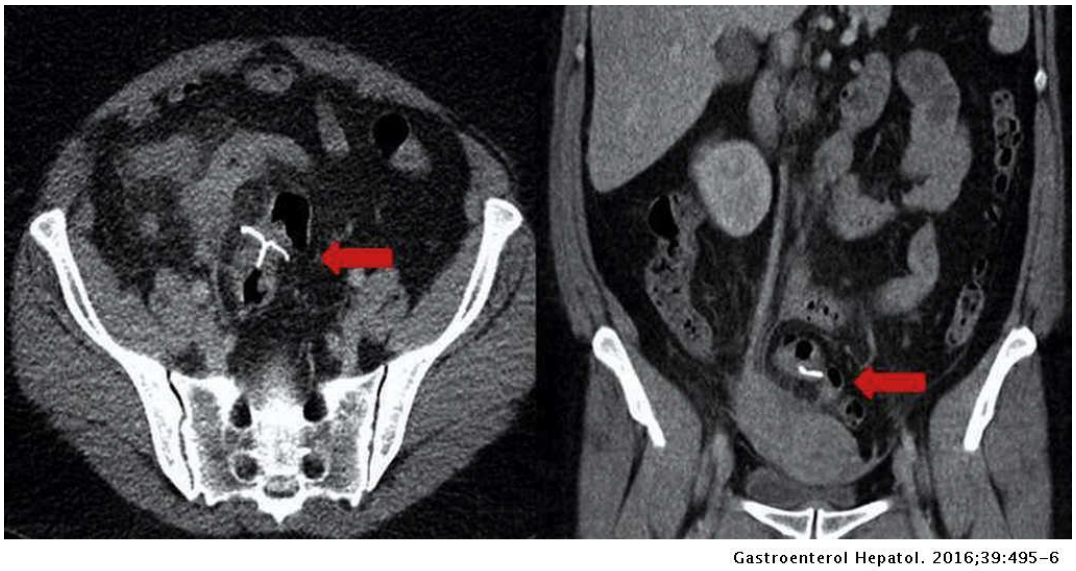
Estudos mais recentes indicam que mulheres que adotam o DIU tem maiores chances de desenvolver DIP nos seis primeiros meses após a inserção, mas não se trata de um problema direto do método, mas sim do comportamento sexual aumentado e não associado ao uso de preservativos[2,5,10].

Um estudo experimental realizado na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) abordou 60 mulheres antes e após dois meses da inserção do SIU-LNG. O objetivo ao adotar o critério de apenas 2 meses de uso do método foi evitar que outros fatores de risco, como atividade sexual, tabagismo, dieta e ingestão de medicamentos pudessem alterar os resultados a longo prazo, pudessem influenciar na saúde feminina. Esta pesquisa demonstrou que não houve aumento da incidência de candidíase ou vaginose bacteriana, tampouco alteração relevante da citologia do colo uterino. Observou-se discreto aumento do pH cervical e vaginal e uma quantidade significativa de células inflamatórias. No entanto, tais alterações não foram relevantes a ponto de desenvolver doenças ou queixas. Concluiu-se assim que o desenvolvimento de infecções pode estar relacionado ao estilo de vida da paciente e não apenas ao DIU[10].

O risco de perfuração uterina é relatado em uma a duas pacientes a cada mil inserções[4]. No entanto, acredita-se que esta taxa possa ser maior, pois muitos casos são assintomáticos, contrastando àqueles que se apresentam como abdome agudo, podendo se manifestar com sintomas variados, incluindo dor pélvica, dispareunia, metrorragia, disúria, hematoquezia, abscessos e fístulas. Embora raro, a perfuração pode abranger outros órgãos abdominais, em especial o intestino delgado, para o qual foram relatados menos de dez casos, bexiga e o retosigmóide (figuras 2 e 3)[11, 12].

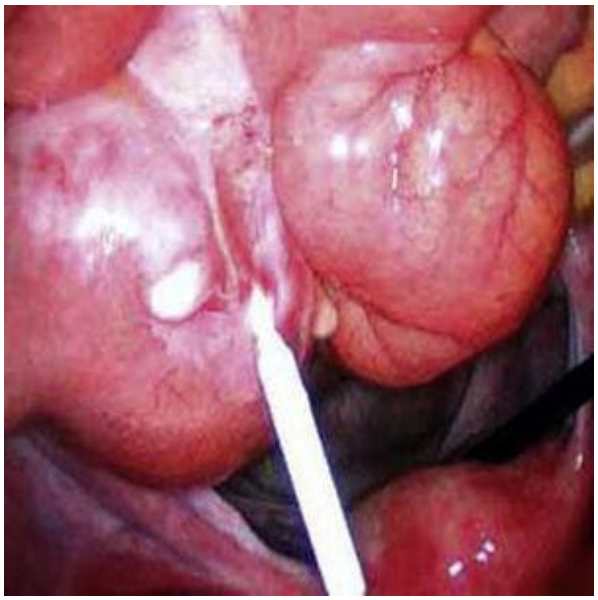
Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Figura 2: Imagens de tomografia computadorizada, nas quais as setas indicam a localização do dispositivo intrauterino na cavidade abdominal.



Fonte: Torres-Cepeda D. [11]

Figura 3: DIU embutido no intestino delgado, observado durante a laparoscopia.



Fonte: Torres-Cepeda D.[11]

A hipertensão intracraniana idiopática (HII) é uma síndrome comum em mulheres obesas em idade reprodutiva. É descrita como aumento da pressão intracraniana sem etiologia definida, após exclusão de causas como tumor cerebral, hidrocefalia, meningite ou trombose venosa cerebral. Um estudo relata 56 casos de HII em pacientes com DIU, alegando que o dispositivo pode contribuir para o desenvolvimento ou exacerbação de HII. Outros dois estudos também fizeram relatos de caso associando o DIU à HII,

incluindo uma mulher argentina que não era obesa e desenvolveu a doença 4 anos após inserção do DIU[13].

É recomendado exame ginecológico completo (especular e toque bimanual) antes da inserção do DIU, avaliando-se o conteúdo vaginal, posição e volume do útero, a fim de evitar tais intercorrências. Não existem indicações de antibioticoterapia profilática para a inserção do DIU[2].

Fica a critério médico, após avaliação da paciente, outros exames. Testes para clamídia e gonorreia são indicados para mulheres que apresentem fatores de risco, como menores de 25 anos, múltiplos parceiros sexuais, que não utilizem preservativo e/ou apresentem história de IST prévias, prevenindo-se assim o desenvolvimento de DIP e necessidade de retirar o dispositivo[4].

Outras sorologias para IST's (sífilis, HIV e hepatites B e C) e a colpocitologia oncótica devem ser realizadas em coleta oportuna e não devem restringir o acesso ao DIU, pois não apresentam risco adicional ao método. USG é indicada apenas para pacientes que nunca tenham feito tal exame anteriormente, para afastar malformações uterinas. B-HCG sempre deverá ser realizado em casos de chance de gravidez[4].

Em mulheres nulíparas, questiona-se a segurança de tal método, maiores chances de complicações após a inserção, maior ocorrência de doença inflamatória pélvica (DIP) e alterações de fertilidade[1].Um estudo realizado com ginecologistas-obstetras nos EUA concluiu que dois terços destes profissionais consideraram inadequado o uso de DIU em nulíparas. Outra pesquisa abordando médicos e enfermeiros evidenciou que 30% dos profissionais apresentavam equívoco quanto à segurança do uso deste método em nulíparas, principalmente sobre o risco de DIP, infertilidade e dificuldades de inserção[1].

Um estudo realizado no Hospital da Mulher pela Universidade Estadual de Campinas (CAISM), São Paulo, Brasil, entre julho de 2011 e setembro de 2013, abordou jovens e adolescentes puérparas, visando analisar os métodos contraceptivos utilizados antes e após a gestação. Demonstrou-que mais da metade das participantes utilizavam contraceptivos orais (ACO) combinados antes da gestação e, após o parto, 41% das participantes abandoram o método utilizado anteriormente devido à gravidez indesejada e 40% das participantes alegaram trocar o método prévio devido aos seus efeitos adversos ou alterações comportamentais. Tais resultados demonstram a chance de falha dos ACO e tambem a presença de efeitos indesejados em quaisquer métodos

contraceptivos[14].

Atualmente, sabe-se que os DIUs apresentam elevada eficácia e segurança para estas pacientes, sem riscos adicionais de DIP, infertilidade, perfuração ou expulsão do dispositivo. No entanto, estão associados à maior grau de dor durante a inserção quando comparados às multíparas[1].

De acordo com os critérios de elegibilidade para o uso de métodos contraceptivos, a OMS e Centers for Disease Control norte americano, classificaram o DIU como categoria 2 para nulíparas e categoria 1 para mulheres que já tiveram filhos. A categoria 1 representa inexistência de restrições, enquanto a categoria 2 indica que as vantagens geralmente superam os riscos[1]. Em 2007, o Comitê Americano de Ginecologistas e Obstetras recomendou que os DIUS fossem usados como opção de primeira linha entre os métodos contraceptivos para adolescentes, independente da paridade. A Academia Americana de Pediatria também considera os DIUs como seguros em adolescentes nulíparas, não interferindo na fertilidade e tendo rápido retorno da mesma após remoção do dispositivo[15].

Outro ponto prejudicial à maior adoção deste método em nulíparas são as informações contidas na bula dos DIUs. Até maio de 2020, o único SIU-LNG disponível no Brasil era o DIU de Mirena, sendo que sua bula ainda apresenta a recomendação de uso em mulheres que já tiveram um filho. O DIU de cobre mais utilizado no país (T380A) atualizou sua bula somente a partir de 2005, retirando tal recomendação de acordo com a bula norte americana[1].

Foi lançado no ano passado o DIU Kyleena, uma criação da Bayer semelhante ao Mirena, mas com menores doses hormonais e menor tamanho. O dispositivo mede 30 mm de comprimento, por 28 mm de largura e 1,55 mm de espessura, enquanto o Mirena mede 32 mm de comprimento, por 32 mm de largura e 1,90 mm de espessura. Tal diferença favorece às adolescentes e nuligestas, com menores chances de desconforto e cólicas abdominais. Além disso, pacientes mais sensíveis à ação da progesterona apresentam menos efeitos colaterais em relação ao DIU Mirena. O DIU Mirena segue sendo o mais indicado para pacientes que apresentam alterações ginecológicas como endometriose e sangramento menstrual excessivo, devido às taxas hormonais do dispositivo[16,17].

Em relação à aceitação dos DIUs entre nulíparas, um estudo realizado com 109 estudantes evidenciou que 85% das participantes estavam "feliz" ou "muito feliz" com o

método, além de que 87% das participantes totais afirmaram ser "provável"ou "muito provável" a indicação do DIU para uma amiga. Esta pesquisa tambem avaliou a diferença de satisfação das usuárias do SIU-LNG e do DIU de cobre, não sendo notadas diferenças significativas entre ambos[1].

Estudo transversal realizado em Recife - Pernambuco, comparou grupos semelhantes de nulíparas e multíparas que foram submetidas à inserção do DIU no período de julho de 2009 a novembro de 2011, tendo demonstrado que não houve diferenças relevantes de adesão, grau de satisfação e continuidade da utilização deste método entre ambos os grupos[18].

Em nulíparas, dor e sangramento são os efeitos adversos do DIU de cobre responsáveis por taxas mais elevadas de descontinuação. O SIU-LNG, embora também relacionado à maior probabilidade de dor nestas pacientes, não apresenta taxas maiores de descontinuidade quando comparados às multíparas[1].

Alguns estudos ainda apontam dificuldade de inserção do DIU em nulíparas, as quais apresentam maiores taxas de necessidade de sedação e/ou anestesia. No entanto, estes estudos tambem levantaram a hipótese de que, devido à contraindicação do método para este grupo por vários anos, levou à menor capacitação dos profissionais para inserção do DIU nestas mulheres[8].

Em contra-mão à comprovação da segurança e eficácia em jovens e nulíparas, estudos mais recentes tem explorado a associação entre dificuldade de inserção do dispositivo e cesáreas prévias. A cicatrização na região do istmo pode de fato dificultar a passagem do dispositivo, especialmente nos casos de fibrose ou aderências, mas não é considerada contra-indicação para o método até o momento[8].

DISCUSSÁO

A segurança do DIU como método contraceptivo é bem embasada em diversos estudos e cartilhas, sendo muito estimulado pelas organizações de saúde nacionais e internacionais por apresentar elevado custo benefício em múltiplos grupos[1-4]. Estudos mais recentes já apontam o DIU tambem como opção terapêutica para endometriose[8].

No entanto, ainda persistem baixos índices de adesão a esse método, principalmente devido à falta de informação adequada tanto de profissionais da saúde, quanto das pacientes. Entre a população, a principal barreira é o receio de efeitos adversos e desenvolvimento de câncer de colo de útero. Entre os profissionais de saúde, a falta de atualização pessoal sobre o tema ainda gera pouca recomendação do DIU[1,6,8].

Os efeitos adversos mais comuns em geral não apresentam grandes complicações, mas podem levar ao abandono do dispositivo[1,6].

O sagramento uterino é a principal queixa registrada, principalmente nos primeiros 6 meses após a inserção, mas pode ser minimizado com medicações anti-inflamatórias, ácido tranexâmico e fitoterápicos[4].

As taxas de expulsão são inferiores a 10% das usuárias, estando associada a maior ocorrência em mulheres com doenças uterinas, como metrorragia e mioma[2,4,8].

O desenvolvimento de infecções após a inserção do DIU é um dos principais tabus em torno deste método. Muitos estudos mais antigos ainda registram associação com risco aumentado de vaginose bacteriana, candidíase vaginal e DIP, sendo este último uma causa importante de infertilidade. No entanto, mesmo tais estudos são controversos muitas vezes, pois apontam tambem dados em que não há associação direta destas infecções ou de alterações citopatológicas com o DIU[9].

Observa-se que uma possível falha destes estudos são abordagens a longo prazo das pacientes, o que pode gerar falsos resultados, uma vez que o estilo de vida e outras comorbidades das usuárias podem proporcionar o desenvolvimento das infecções ginecológicas e tambem de alterações da citologia uterina. Alem disso, estudos mais recentes e abrangentes demonstram que não há associação entre DIU e infecções ginecológicas[2,5,10].

A perfuração uterina é uma intercorrência rara e que, quando presente, pode ser assintomática, sendo descoberta muitas vezes ao acaso, ou então podem se tornar um abdome agudo[11,12].

A hipertensão intracraniana idiopática está associada ao DIU em alguns estudos, no entanto pouco se sabe como é a fisiopatologia de tal achado, carecendo de estudos mais conclusivos e abrangentes[13].

O aconselhamento sobre o estilo de vida e exame ginecológico da paciente, identificando-se a existência prévia de vulvovaginites e de algumas IST (como clamídia e gonorreia) podem diminuir as chances de ocorrência de DIP nas usuárias do DIU. Outras IST, incluindo HIV, sífilis e hepatites B e C não restringem o uso do dispositivo, uma vez que sua presença não altera o curso e nem provoca tais doenças[2,4].

Outro grande tabu acerca do DIU é a sua utilização por adolescentes e/ou nulíparas. No entanto, estudos recentes, incluindo por organizações renomadas da área da saúde, como OMS, Centers for Disease Control norte americano, Comitê Americano

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

de Ginecologistas e Obstetras e Academia Americana de Pediatria asseguram sua segurança e eficácia, considerando-o um dos melhores métodos contraceptivos para esse grupo. Estudos que abordaram pacientes tambem mostraram taxas de satisfação elevadas, tanto isoladas quando comparadas às mulheres mais velhas e multíparas[14-15,18].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As intercorrências mais comuns do DIU são sangramento vaginal e expulsão do dispositivo, principalmente nos primeiros meses após a inserção. Após alguns meses, o sangramento tende a diminuir ou desaparecer, bem como as taxas de expulsão ao longo do tempo. Existem medicamentos acessíveis e de baixo custo capazes de minimizar este sangramento vaginal, evitando o abandono do método por este motivo.

Outras complicações raras incluem perfuração uterina e de outros órgãos abdominais, podendo ser desde assintomáticas a uma emergência.

Estudos atuais não relacionam infecções e DIP ao DIU e acredita-se que as usuárias do dispositivo que apresentem tais doenças tenham outros fatores associados, como relações sexuais desprotegidas, alimentação e hábitos incorretos de higiene pessoal.

Alem disso, independentemente das questões pessoais, uma forma de evitar os efeitos adversos é checar a saúde da mulher antes da inserção do DIU, tratando-se as infecções pré existentes antes da colocação do dispositivo.

Apesar das evidências científicas, a associação de infecções e DIP ao DIU ainda é frequente entre leigos, além do receio de provocar infertilidade, câncer de colo, dor durante e após a inserção do dispositivo, dentre outros efeitos adversos.

O DIU é um método de elevado custo-benefício não somente pessoal, mas pode trazer impactos positivos para a saúde pública de um modo geral, com redução de gestações indesejadas e abortos clandestinos. Mudança de crenças populares ocorrem lentamente, mas devem ser estimuladas através da disseminação de informação principalmente nas UBS, devendo ser criadas políticas públicas e capacitações para os profissionais de saúde, uma vez que muito dos mesmos tambem encontram-se equivocados ou desatualizados sobre este contraceptivo.

REFERÊNCIAS

1. Machado RB. Uso de dispositivos intrauterinos (DIU) em nulíparas. In: São Paulo: Federação das Associações Brasileiras de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. 13 p. (Série, Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 1/Comissão Nacional Especializada em Anticoncepção). Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/16-serie_diu.pdf

2. Prefeitura de Guarulhos – SP, Secretaria da Saúde, Departamento de Assistência Integral à Saúde. Protocolo Dispositivo Intrauterino – DIU. São Paulo, 2020. Disponível em: https://www.guarulhos.sp.gov.br/sites/default/files/2020-06/Protocolo%20DIU.pdf

3. Prefeitura de São Paulo – SP, Secretaria Municipal de Saúde, Saúde da Mulher e Planejamento Familiar da Universidade Federal de São Paulo. Informações sobre o Dispositivo Intrauterino de Cobre. São Paulo, 2020. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/INFORMATIVO_DIU.pdf

4. Organização Não Governamental de Pinheiros – SP, Coletivo Feminista Sexualidade e Saúde, Ambulatório de Saúde. Cartilha Informativa sobre indicação e uso de DIU de cobre para contracepção. São Paulo, 2020. Disponível em https://www.mulheres.org.br/wp-content/uploads/2020/07/protocolo-diu.pdf

5. SIU – Sistema Intrauterino Endoceptivo 52 mg. [Bula]. São Paulo: Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda; 2016. Disponível em: http://200.199.142.163:8002/FOTOS_TRATADAS_SITE_14-03-2016/bulas/43517.pdf

6. Borges ALV, Araújo KS, Santos OA, Gonçalves RFS, Fujimori E, Divino EA. Conhecimento e interesse em usar o dispositivo intrauterino entre mulheres usuárias de unidades de saúde. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2020;28: e3232. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692020000100309&lng=en. Epub Fev 14, 2020. https://doi.org/10.1590/1518-8345.3140.3232

7. Monteiro IMU. Contracepção de longo prazo: dispositivo intrauterino (Mirena®). FEMINA. 2015. 43 (1). Disponível em http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43nsuppl1/a4851.pdf

8. Pires MLL, Souza AI, Dantas MLBR, Soriano GD, Henriques CV, Ferreira ALCG. Indicações e razões para descontinuação do sistema intra-uterino liberador de levanogestrel (SIU-LNG). Rev. Bras. Saude Mater. Infant. [Internet]. 2020; 20(2): 479-484. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292020000200479&lng=en. https://doi.org/10.1590/1806-93042020000200009.

9. Martins GG, Junior JE, Tomaz T, Andrade CL, Campos W. O risco de infecções genitais em mulheres usuárias de dispositivo intrauterino. Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis. 2016;28(2):61-63. Disponível em http://www.dst.uff.br/revista28-2-2016/DST_v28n2_IN_61-63.pdf

10. Giraldo PC, Souza TC, Henrique GL, Monteiro I, Amaral R, Machado RB et al. Reactional changes in short-term levonorgestrel-releasing intrauterine system (lng-ius) use. Rev. Assoc. Med. Bras.[Internet]. 2019; 65(6): 857-863. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302019000600857&lng

=e. https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.6.857
11. Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil E. Perfuração do intestino delgado por um dispositivo intrauterino. Revista Espanhola de Gastroenterologia e Hepatologia ELsevier.Ago/Set 2016; vol 39(7); 495-496. Disponível em https://www.elsevier.es/en-revista-gastroenterologia-hepatologia-english-edition--382-articulo-small-bowel-perforation-by-an-S2444382416300529
12. DiPaola L, Wonaga A, Dardanelli M, Viola L. Dispositivo intrauterino na cavidade retal. Rev. esp. Doente Escavação. [Internet]. 2017; 109 (4): 290-290. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082017000400013&lng=es
13. Forteza FJR, Pereira IM. Hipertensión intracraneal induzida por minociclina en mujer portadora de dispositivo intrauterino de levonorgestrel. Revista Espanhola de Neurologia Elsevier. 2019; 34 (8): 551-553. Disponível em https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-articulo-minocycline-induced-intracranial-hypertension-in-patient-S2173580818301767
14. Borovac-Pinheiro A, Surita FG, D'Annibale A, Pacagnella RC, Silva JLP. Contracepção na adolescência antes e depois da gravidez - escolhas e desafios para o futuro. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2016; 38 (11): 545-551. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032016001100545&lng=en. https://doi.org/10.1055/s-0036-1593971.
15. Machado RB. Anticoncepção na adolescência. In: Necessidades específicas para o atendimento de pacientes adolescentes. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2018. Cap 1, 1-8. (Série orientações e recomendações Frebasgo, n 5/ Comissão Nacional Especializada em Anticoncepção. Disponível em https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1103072/femina-2019-207-210.pdf
16. Chaplin, S. Kyleena: a new five-years levonorgestrel-releasing IUS. Revista Prescriber [Internet]. 2018; 29 (4), 34-35. Disponível em: https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/psb.1666
17. Kyleena levonorgestrel. [Bula]. São Paulo: Bayer Health Care; 2020. Disponível em: https://www.bayer.com.br/sites/bayer_com_br/files/2021-02/Kyleena_Paciente.pdf
18. Souza ASR, Amorim MMR. Conformidade contínua e grau de satisfação em mulheres nulligravidas e parentais com dispositivos contraceptivos intrauterinos. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2016; 38 (3): 132-139. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010072032016000300132&lng=en.https://doi.org/10.1055/s-0036-1580709

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

VITAMINA C DURANTE O PERIOPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDÍACAS

THE USE OF VITAMIN C DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD OF CARDIAC SURGERY: RISKS AND BENEFITS.

Gabriel G. P. Oliveira[1]; Guilherme A. B. C. Alencar[2]

Keywords: cardiac surgery, vitamin c, perioperative, postoperative, e preoperative.

RESUMO:

Introdução: A vitamina C é um micronutriente essencial envolvido tanto em processos bioquímicos quanto processos biológicos. Ela é capaz de proteger importantes sistemas e órgãos (sistema cardiovascular, neurológico e renal) durante a inflamação e o estresse oxidativo. Além disso, também influencia a coagulação e a inflamação, de tal maneira que sua utilização pode ser benéfica em quadros críticos. O conhecimento atual de seu papel na fisiopatologia de eventos agudos (como choque, sepse, trauma, queimaduras extensas, lesões de isquemia-reperfusão, e todas as situações em que haja o desenvolvimento da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)) nos leva a acreditar que pode haver benefício na sua prescrição por parte do profissional médico responsável por cada caso. De forma análoga, pacientes submetidos a cirurgias cardíacas também desenvolvem SIRS, que pode ser induzida por mecanismos como trauma cirúrgico, contato com superfície estranha durante a circulação extracorpórea (CEC), pela própria CEC, endotoxemia e lesão de isquemia-reperfusão. **Justificativa:** Diante disso, questiona-se a respeito da eficácia e do poder terapêutico, assim como os riscos e a empregabilidade da vitamina C no perioperatório desses pacientes. **Objetivos:** O objetivo primário é justamente avaliar quais são os reais benefícios do uso da vitamina C no perioperatório de paciente submetidos a cirurgias cardíacas. Os objetivos secundários são avaliar possíveis riscos e efeitos colaterais, além de verificar a viabilidade financeira para seu uso rotineiro. **Métodos:** Para confecção deste trabalho, será feita revisão da literatura presente nas principais bases de dados, como PubMed e MedLine. Serão utilizados apenas trabalhos dos últimos 7 anos, com restrição para os idiomas inglês, português e espanhol. **Conclusão:** apesar do promissor papel protetor da vitamina C nesses pacientes, as heterogeneidades dos dados dos estudos presentes

[1] Discente do 11° Período do Curso de Medicina do Centro Universitário da Serra dos Órgãos – UNIFESO.
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

na literatura nos fazem recomendar a realização de mais pesquisas sobre o tema.

ABSTRACT

Background: Vitamin C is an essential micronutrient involved in both biochemical and biological processes. It is able to protect important systems and organs (cardiovascular, neurological and renal systems) during inflammation and oxidative stress. In addition, it also influences coagulation and inflammation, in such a way that its use can be beneficial in critical conditions. Current knowledge of its role in the pathophysiology of acute events (such as shock, sepsis, trauma, extensive burns, ischemia-reperfusion injuries, and all situations in which Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) develops) leads us to believe that there may be a benefit in your prescription by the medical professional responsible for each case. Similarly, patients undergoing cardiac surgery also develop SIRS, which can be induced by mechanisms such as surgical trauma, contact with a foreign surface during cardiopulmonary bypass (CPB), by CPB itself, endotoxemia and ischemia-reperfusion injury. **Justification:** In view of this, it is questioned about the efficacy and therapeutic power, as well as the risks and employability of vitamin C in the perioperative period of these patients. **Aims:** The primary objective is precisely to evaluate what are the real benefits of using vitamin C in the perioperative period of patients undergoing cardiac surgery. The secondary objectives are to assess possible risks and side effects, in addition to verifying the financial viability for their routine use. **Methods:** To prepare this work, a review of the literature present in the main databases, such as PubMed and MedLine, will be carried out. Only works from the last 5 years will be used, with restrictions for English, Portuguese and Spanish. **Conclusion:** Despite the promising protective role of vitamin C in these patients, the heterogeneity of data makes us recommend further research on the topic.

INTRODUÇÃO

Por muitos séculos, o escorbuto foi uma doença grave que mais comumente afligia marinheiros no curso de grandes viagens[1]. Em 1753 o cirurgião escocês James Lind relatou que frutas cítricas seriam úteis para o tratamento dessa doença[1]. No entanto, foi só na década de 1930 que Albert Szent-Györgyi descobriu que a vitamina C era a cura específica para o escorbuto[1]. Desde então, parece que muitas pessoas também acreditaram que o contrário era verdadeiro, ou seja: que o escorbuto seria a única doença pelo qual o enfermo se beneficiaria com uso de vitamina C[1]. Não obstante,

sabe-se hoje que isso não é uma verdade: existem fortes evidências de que a vitamina C também apresenta eficácia em muitas outras situações clínicas[1].

A vitamina C é um micronutriente antioxidante essencial envolvido tanto em processos bioquímicos quanto processos biológicos[1-4]. Ela é capaz de proteger importantes sistemas e órgãos (sistemas cardiovascular, neurológico e renal) durante a inflamação e o estresse oxidativo[1-4]. Além disso, ela também tem papel importante na coagulação e na inflamação, de tal maneira que sua utilização pode ser extremamente benéfica em quadros clínicos críticos[1-4]. Assim, o conhecimento atual de seu papel na fisiopatologia de eventos agudos (como choque, sepse, trauma, queimaduras extensas, lesões de isquemia-reperfusão, e todas as situações em que haja o desenvolvimento da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)) nos leva a acreditar que pode haver benefício na sua prescrição por parte do profissional médico responsável por cada caso[2].

A cirurgia cardíaca, por exemplo, constitui situação clínica em que há o desencadeamento da liberação de mediadores inflamatórios e da produção de espécies reativas de oxigênio, de tal forma que os pacientes submetidos a esses procedimentos também desenvolvem SIRS, que pode ser induzida por mecanismos como trauma cirúrgico, contato com superfície estranha durante a circulação extracorpórea (CEC), pela própria CEC, endotoxemia e lesão de isquemia-reperfusão[1,2,3,5]. Os distúrbios consequentes da perturbação da homeostase contribuem para o desenvolvimento de disfunções orgânicas pós-operatórias, que por sua vez determinam significativamente o prognóstico de médio a longo prazo dos pacientes[1-4].

No passado, várias estratégias foram elaboradas na tentativa de modular e reduzir as respostas inflamatórias, como técnicas cirúrgicas menos invasivas, filtros de leucócitos durante a circulação extracorpórea e o uso de drogas imunomoduladoras[3]. Apesar dessas melhorias, disfunções orgânicas agudas e persistentes ainda ocorrem com frequência após a cirurgia cardíaca e, consequentemente, afetam o desfecho e a qualidade de vida desses pacientes[3]. Dessa forma, a atenuação do estresse oxidativo e da resposta inflamatória através da administração da vitamina C no período perioperatório pode, portanto, representar uma estratégia protetora promissora para a redução do desenvolvimento de disfunções orgânicas em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos o coração[1-5].

OBJETIVOS

Primários: Avaliar quais são os reais benefícios do uso da vitamina C no perioperatório de pacientes submetidos a cirurgias cardíacas.

Secundários: Avaliar possíveis riscos e efeitos colaterais, além de verificar a viabilidade financeira para seu uso rotineiro.

MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica, foram utilizadas as bases de dados PubMed e MEDLINE. As palavras-chave utilizadas foram "*cardiac surgery*", "*vitamin c*", "*perioperative*", "*postoperative*" e "preoperative".

A partir desse momento, estudos dos últimos 7 anos confeccionados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola foram selecionados com base numa rápida leitura do título e de seu resumo, para assim escolher os que melhor abordam as nuances a serem discutidas neste trabalho.

Através dessa forma os artigos foram avaliados, dentre os quais 15 selecionados para emprego nesta revisão. Seguindo este mesmo raciocínio, os trabalhos que abordavam outros aspectos a respeito do uso da vitamina C no contexto abordado aqui nesta discussão foram prontamente excluídos desta abordagem e excluídos da confecção da revisão.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

O ensaio clínico randomizado de *Shahram Amini et al* randomizou 291 pacientes que requeriam cirurgia de revascularização miocárdica sem CEC em três grupos: os que recebiam N-acetilcisteína (NAC) 600 mg, os que recebiam vitamina C 1500 mg, os que recebiam selênio 0,5 mg e o grupo controle, que não recebia nenhum tipo de intervenção. Todas as medicações eram administradas por via oral, duas vezes ao dia e do dia anterior a 2 dias após o procedimento cirpurgico. Estes foram avaliados quanto ao desenvolvimento de lesão renal aguda usando os critérios da Acute Kidney Injury Network (AKIN), tempo de início, sua gravidade e duração, duração da ventilação mecânica, tempo de internação em unidade de terapia intensiva e hospitalar e mortalidade intra-hospitalar. Um total de 272 pacientes completaram o estudo. A incidência total de lesão renal aguda foi de 22,1% (n = 60) com 14 (20,9%), 15 (22,1%), 21 (31,8%) e 10 (14,1%) pacientes com vitamina C, NAC, selênio, e grupos controle, respectivamente (P = 0,096). Os autores não registraram diferenças significativas na incidência, no tempo de ocorrência, na gravidade e na duração da lesão renal aguda,

bem como no tempo de ventilação mecânica, na unidade de terapia intensiva e tempo de internação hospitalar e na mortalidade intra-hospitalar, entre os quatro grupos. Portanto, como conclusão, admitiu-se que a administração perioperatória de NAC, vitamina C ou selênio não pode reduzir a incidência de IRA e sua mortalidade e morbidade associadas em pacientes submetidos à CRM sem CEC[6].

A revisão sistemática realizada por *Sadegh Ali-Hassan-Sayegh et al* envolveu diversas bases de dados, de onde foram pesquisados ensaios clínicos randomizados relatando os efeitos da suplementação de antioxidantes como NAC, vitamina C e ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) na incidência de fibrilação atrial (FA) e insuficiência renal aguda (IRA) após cirurgia cardíaca. Aqui, realizou-se uma pesquisa bibliográfica sistemática e abrangente em bancos de dados médicos eletrônicos (Medline / Pubmed, Embase, Elsevier, Web of Science e Google Scholar), desde seu início até 25 de outubro de 2014, com o intuito de identificar ensaios clínicos randomizados (RCT) referentes ao assunto em questão. Depois da exclusão de trabalhos seguindo os critérios de seleção e exclusão previamente estabelecidos, 46 artigos foram utilizados para confecção da revisão[7].

Para avaliação cardioprotetora da Vitamina C, 785 pacientes foram incluídos de sete ensaios clínicos randomizados. Desses, 390 foram alocados para o grupo de vitamina C e 395 para o grupo controle. A incidência geral de FA no pós-operatório foi de 29,9%, variando de 15% a 52,9%, sendo responsável por 22,5% no grupo de vitamina C e 37,2% no grupo controle. A análise agrupada do efeito do tratamento realizada revelou que a terapia com vitamina C pode diminuir significativamente a incidência de FA pós-operatória (OR de 0,40; IC 95%: 0,23-0,68; P = 0,001). Ademais, 3 ensaios clínicos randomizados relataram dados sobre a incidência de AVE. A incidência geral de acidente vascular encefálico foi de 1,8% com 1,05% no grupo de vitamina C e 2,55% no grupo de controle. A análise combinada indicou que a incidência de acidente vascular cerebral foi semelhante com o uso de terapia com vitamina C em comparação com placebo (OR de 0,50; IC 95%: 0,12–2,05; P = 0,3)[7].

Entretanto, apesar do resultado aparentemente promissor do estudo, uma heterogeneidade significativa entre os ensaios incluídos (principalmente devido a diferentes regimes de suplementação de ácido ascórbico, dosagens, vias de administração, procedimentos mistos de bomba liga/desliga e inclusão de pacientes com cirurgia de válvula concomitante em alguns ensaios) limita bastante a confiabilidade. No

estudo recente de *Sofie S. Pedersen et al*, realizado com cerca de 53 ensaios, os autores chegaram a conclusão semelhante: a de que redução do risco relativo de mortalidade de 26% em pacientes cirúrgicos tratados com antioxidantes – como a vitamina C – , mas a qualidade das evidências que apoiam estes achados é baixa e influenciada pela heterogeneidade clínica e alto risco de erros sistemáticos e aleatórios[8].

Por fim, torna-se importante salientar que de todos os ensaios clínicos randomizados avaliados na revisão de *Sadegh Ali-Hassan-Sayegh et al* que faziam referência à vitamina C, nenhum deles relatou nada sobre a incidência de revascularização miocárdica, IRA, necessidade de hemodiálise e volume de sangramento, enquanto apenas um estudo relatou mortalidade. Portanto, não foi possível realizar meta-análise sobre os efeitos da vitamina C nas variáveis de resultado acima mencionadas[7].

Uma outra metanálise, de *William L Baker et al*, avaliou especificamente o uso do ácido ascórbico (vitamina C) na prevenção da FA pós-operatória (FAPO) em cirurgias cardíacas. Os 11 estudos que cumpriram os critérios – descritos pelos autores em seu trabalho – envolvera pacientes recebendo enxertos de artéria coronária com ou sem troca valvar. A análise dos resultados demonstrou que a utilização da vitamina C como profilaxia de FAPO foi associada a uma redução na sua frequência (OR: 0,44; IC: 95%, 0,32 a 0,61), redução na permanência em UTI (IC: 95%, -0,45 a -0,03/dia) e redução no tempo total de internação hospitalar (IC: 95%, -1,65 a -0,23/dia)[9].

Da mesma forma, *Jun Geng et al*, em sua metanálise, corroboraram o estudo citado acima. Este estudo, realizado com mais de 1584 pacientes cardíacos, a administração de terapia com vitamina antioxidante, em comparação com o placebo, resultou em uma redução na fibrilação atrial pós-operatória (FAPO) (RR 0,55, IC 95% 0,42, 0,73, P <0,0001), duração da internação (MD -0,68, IC 95% -0,98, -0,39, P <0,00001), tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (MD -0,21, IC 95% -0,30, -0,12, P <0,00001) e tempo de intubação (MD -2,41, IC 95% - 3,83, -0,98, P = 0,001). Os resultados também mostraram uma tendência na diminuição das complicações pós-operatórias (RR 0,72, IC 95% 0,48, 1,08, P = 0,11) e duração da FAPO (MD -1,950, IC 95% -3,28, 0,29, P = 0,10)[4].

Por outro lado, o estudo de *Miha Antonic et al*, não suportou a eficácia da suplementação com vitamina C com o objetivo de reduzir a incidência de FAPO em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio eletiva com CEC. Os 52

indivíduos do grupo de intervenção receberam 2g de vitamina C 24h e 2h antes da cirurgia, além de 1g duas vezes ao dia durante cinco dias de pós-operatório. Os 53 pacientes do grupo controle foram apenas monitorizados. A incidência final de FA entre esses grupos foi de 13,5% e 18,9%, respectivamente (p = 0,314). Também não foi encontrada diferença entre os grupos no tempo de ocorrência da fibrilação atrial (3,71 ± 1,89 vs. 2,91 ± 1,58 dias após a cirurgia; p = 0,342). Além disso, não houve diferença nas outras complicações pós-operatórias observadas[10].

Patricl M Wierusewski et al, relataram, através de uma série de casos envolvendo 3 pacientes, o benefício do uso de ácido ascórbico (um cofator para a síntese endógena de catecolaminas) no tratamento de vasoplegia refratária a vasopressores como epinefrina, vasopressina e norepinefrina após cirurgia com CEC. Nos 3 casos apresentados de refratariedade à terapia vasopressora, a administração de 1.500 mg de ácido ascórbico endovenoso a cada 6 horas foi útil para diminuição progressiva da necessidade de utilização desta terapia. Além disso, em 2 casos a interrupção completa da norepinefrina foi alcançado dentro de apenas 24 horas do início do ácido ascórbico[11].

De maneira similar, *Deepanwita Das et al* verificaram que a vitamina C é capaz de inibir efetivamente a supressão adrenal induzida pela infusão contínua de etomidato em pacientes que passam por cirurgia cardíaca e, consequentemente, a necessidade de adrenalina. Neste ensaio clínico, 78 pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. O Grupo I recebeu vitamina C oral (500 mg) duas vezes ao dia e o Grupo II recebeu comprimido antiácido como placebo duas vezes ao dia em vez de vitamina C por 7 dias consecutivos antes da cirurgia até a manhã da cirurgia. Pacientes de ambos os grupos foram induzidos com etomidato (0,1–0,3 mg/kg). O cortisol sanguíneo foi estimado em diferentes momentos até a 24ª hora pós-indução. Viu-se então que o nível de cortisol era mais elevado no Grupo I (69,51 ± 7,65) em comparação com o Grupo II, concluindo-se que a vitamina C é útil na inibição da supressão adrenal nestes pacientes[12].

Alem do ja dito, as propriedades analgésicas da vitamina C também constituem importante campo de pesquisas atualmente [13,14]. É de concordância geral que a dor é um sentimento subjetivo desagradável e angustiante que tem implicações prejudiciais nos contextos físico e mental, influenciando até aspectos comportamentais e intelectuais dos pacientes[13]. Nesse sentido, os estudos de *Nallan CSK Chaitanya et al* e *Farshad Hasanzadeh Kiabi et al*, apesar de nao abordarem especificamente pacientes com

cirurgia cardíaca, analisam se a vitamina C pode ser usada como adjuvante no controle da dor pós-operatória[13,14]. De fato, sabemos que esse micronutriente é necessário para o crescimento normal, para o desenvolvimento e formação de colágeno, e para a cicatrização tecidual, além de possuir propriedades antioxidantes e neuroprotetoras[13,14]. Mas o que mais nos inspira à pesquisa e realização de ensaios clínicos futuros para verficarmos a aplicabilidade do uso da vitamina C em pacientes que passam por procedimentos cirúrgicos no coração, é o fato dela ter demonstrado capacidade de diminuição do consumo de morfina no pós-operatório de colecistectomia laparoscópica, diminuição da síndrome de dor regional complexa em cirurgias ortopédicas, e também poder no alívio da neuralgia associada ao zóster refratária à terapia convencional com analgésicos e bloqueio nervoso[13,14].

No sistema nervoso, os níveis de ácido ascórbico são elevados em cerca de 80 vezes nas células do cérebro em comparação com o plasma, protegendo assim os neurônios do dano oxidativo e sendo essencial para a mielinização das células locais. Essas propriedades sustentam as evidências que afirmam que a vitamina C é capaz de reduzir o volume do infarto durante processos isquêmicos cerebrais[1]. Apesar disso, na meta-análise de Hu et al. 2017, que incluiu oito ensaios clínicos randomizados e 1.060 pacientes, a suplementação de vitamina C não teve efeito sobre a incidência de acidente vascular cerebral (0,8% (vitamina C) vs. 2,0% (controle)) em pacientes de cirurgia cardíaca[15]. Ademais, até o presente momento, nenhum outro estudo avaliou a influência da substância na disfunção cognitiva ou na incidência de delirium nesses pacientes[2,3].

A disfunção miocárdica e a insuficiência cardiovascular após cirurgias no coração são capazes de causar um desequilíbrio entre o fornecimento de oxigênio e a demanda metabólica e levar a consequente hipóxia tecidual. Arritmias e a síndrome do baixo débito também podem ocorrer, constituindo impacto no prognóstico dos pacientes. Na cirurgia cardíaca com CEC, os níveis de vitamina C reduzem com a produção de radicais livres e permanecem baixos por vários dias após a cirurgia, indicando uma maior demanda de vitamina C no contexto cirúrgico e estresse oxidativo induzido por processo de isquemia/reperfusão[2]. O tratamento com vitamina C foi capaz de melhorar a função ventricular, reduzir a necessidade de vasopressores e a demanda de líquidos e aumentar o índice cardíaco, além de reduzir significativamente a incidência de FAPO[2,3].

Alterações pulmonares são detectadas em cerca de até 80% dos pacientes após cirurgias cardíacas. E essas alterações variam desde alterações subclínicas leves até a

síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Sabemos que a inflamação é a principal característica da lesão pulmonar aguda, e que os fatores que contribuem para a disfunção pulmonar são má mecânica pulmonar, aumento do shunt intrapulmonar e resistência vascular, edema pulmonar, alterações no surfactante e acúmulo de proteína alveolar. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à lesão incluem inflamação e radicais livres, lesão de isquemia/reperfusão, lesão pulmonar associada à transfusão e toxicidade de drogas[2,3,4]. Nesse sentido, a vitamina C funciona como um antioxidante, evitando danos pulmonares induzidos por radicais livres[2]. Apesar disso, mesmo que o conhecimento dos mecanismos patológicos nos faça acreditar que se trate de terapêutica promissora, poucos estudos abordaram o efeito da vitamina C na disfunção pulmonar em cirurgia cardíaca[2,3]. A duração da ventilação mecânica foi o único parâmetro de desfecho medido nos ensaios clínicos randomizados que investigaram esse assunto, de tal forma que – em média – o efeito da vitamina C foi significativo na redução do tempo de ventilação[2,3]. Entretanto, devemos destacar aqui a elevada heterogeneidade nos estudos referentes ao assunto em questão[2,3].

Uma das disfunções orgânicas mais significativas nos pacientes de cirurgia cardíaca, atingindo cerca de 28% a incidência neste grupo[2]. Postula-se que os fatores contribuintes principais seriam o estresse oxidativo durante a lesão renal por isquemia/reperfusão, hemólise, êmbolos de colesterol, e drogas nefrotóxicas, resultando em dano glomerular e tubular, redução nas taxas de filtração glomerular e déficit na depuração de creatinina[2,3,7]. Nesse sentido, a administração de vitamina C exerceria suas funções renoprotetoras atráves graças ao seu poder antioxidante. Não obstante, existem poucos ensaios clínicos a respeito do tema e, mesmo a partir dos dois que abordam o assunto, não foi possível confirmar os benefícios presumidos da vitamina C na função renal desse tipo de paciente[2,3].

Apenas dois dos 15 artigos utilizados nesta revisão abordaram os possíveis riscos e efeitos colaterais do uso do ácido ascórbico. *Aileen Hill et al* e *Harri Hemilä et al* afirmaram que efeitos adversos significativos em pacientes em uso de curto prazo ainda não foram relatados, tanto em dosagens baixas quanto em dosagens extremamente altas de 1500 mg/kg três vezes por semana[1,2]. Dessa maneira, os possíveis efeitos estão mais relacionadas à dosagem, via de administração (via enteral principalmente) e duração da suplementação[2]. Podemos destacar: diarreia, distensão abdominal, agravamento da sobrecarga de ferro em pacientes com hemocromatose,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

talassemia maior e anemia sideroblástica, possível efeito pró-oxidativo, possível efeito pró-hiperuricosúrico, formação de cálculos renais por precipitação de oxalato de cálcio, hemólise e medições falsamente altas de glicose em aparelhos portáteis[2].

Por fim, nenhum dos artigos realizou análise significativa no que tange o custo da terapia com vitamina C. Apenas *Harri Hemilä et al* afirmaram rapidamente que ela custa apenas alguns centavos por grama[1].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do exposto a cerca do papel poderoso da vitamina C nos doentes críticos, podemos afirmar que esse micronutriente exibe forte potencial para futuramente compor arsenal medicamentoso dos pacientes que passam por cirurgias cardíacas.

No que se refere ao efeito cardiopulmonar da vitamina C, já percebemos sua capacidade em melhorar a função ventricular, o estresse oxidativo e a inflamação, muito presentes no contexto do doente crítico. Apesar disso, as evidências apresentadas nesta revisão não são capazes de suportar e indicar o uso da substância em todos os pacientes que passam por cirurgias cardíacas. Isso ocorre muito pela elevada heterogeneidade dos estudos aqui avaliados. Assim, sabendo que os dados a respeito da redução da incidência de FAPO, da redução da necessidade de vasopressores, redução do tempo de ventilação mecânica, do tempo de internação em UTI e do tempo de internação hospitalar nos parecem promissores, recomendamos que sejam realizados mais estudos que abordem o tema, jamais se esquecendo de eliminar os fatores de confusão.

Por outro lado, no que diz respeito ao papel reno-protetor da vitamina C, nossa indicação para realização de um número maior de ensaios clínicos não advém dos resultados promissores atingidos anteriormente e nem da heterogeneidade prévia dos dados. Ela advém, sim, do simples fato de existir quantidade extremamente limitada de estudos que abordem o tema de maneira específica, o que não nos permite tecer comentários a respeito do benefício do uso do nutriente para esse fim.

Podemos estender este raciocínio também para uso da vitamina C no controle da dor pós-operatória dos pacientes que passam por procedimentos cirúrgicos no coração. Já nos é claro o poderio analgésico dessa substância, mas a literatura ainda carece de ensaios clínicos que abordem seu uso específico no contexto desse tipo de doente.

Quantos aos riscos, a literatura analisada não demonstrou nenhum efeito colateral que contraindique seu uso de forma aguda.

Por fim, fator extra que nos impulsiona e nos estimula a, novamente, propor a realização de mais trabalhos sobre o uso de vitamina C durante o perioperatório de cirurgias cardíacas é o seu reduzido custo e alta disponibilidade. É claro que, como descrito nesta revisão, não existe um estudo que aborde o custo exato do tratamento – até pelo fato de não sabermos ainda a dosagem ideal, tempo de uso, tempo de infusão e via de administração – mas podemos afirmar a título comparativo que, enquanto o ácido ascórbico custaria alguns centavos por grama, aspectos avaliados aqui (como mais dias em UTI ou em ventilação mecânica, por exemplo) poderiam custar milhares de dólares, justificando, assim, um maior número de pesquisas.

REFERÊNCIAS

1. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. Nutrients. 2019;11(4):708. Published 2019 Mar 27. doi:10.3390/nu11040708
2. Hill A, Wendt S, Benstoem C, et al. Vitamin C to Improve Organ Dysfunction in Cardiac Surgery Patients-Review and Pragmatic Approach. Nutrients. 2018;10(8):974. Published 2018 Jul 27. doi:10.3390/nu10080974
3. Hill A, Clasen KC, Wendt S, et al. Effects of Vitamin C on Organ Function in Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2019;11(9):2103. Published 2019 Sep 4. doi:10.3390/nu11092103
4. Geng J, Qian J, Si W, Cheng H, Ji F, Shen Z. The clinical benefits of perioperative antioxidant vitamin therapy in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017 Dec 1;25(6):966-974. doi: 10.1093/icvts/ivx178. PMID: 28645181.
5. Hill A, Borgs C, Fitzner C, Stoppe C. Perioperative Vitamin C and E levels in Cardiac Surgery Patients and Their Clinical Significance. Nutrients. 2019 Sep 9;11(9):2157. doi: 10.3390/nu11092157. PMID: 31505814; PMCID: PMC6769782.
6. Amini S, Robabi HN, Tashnizi MA, Vakili V. Selenium, Vitamin C and N-Acetylcysteine do not Reduce the Risk of Acute Kidney Injury after Off-Pump CABG: a Randomized Clinical Trial. Braz J Cardiovasc Surg. 2018 Mar-Apr;33(2):129-134. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0071. PMID: 29898141; PMCID: PMC5985838.
7. Ali- Hasan- Al- Saegh S, Mirhosseini SJ, Tahernejad M, Mahdavi P, Shahidzadeh A, Karimi-Bondarabadi AA, Dehghan AM, Rahimizadeh E, Haddad F, Ghodratipour Z, Sarrafan-Chaharsoughi Z, Shahidzadeh A, Ghanei A, Lotfaliani M, Zeriouh M, Weymann A, Popov AF, Sabashnikov A. Impact of antioxidant supplementations on cardio-renal protection in cardiac surgery: an updated and comprehensive meta-analysis and systematic review. Cardiovasc Ther. 2016 Oct;34(5):360-70. doi: 10.1111/1755-5922.12207. Erratum in: Cardiovasc Ther. 2017 Aug;35(4):. Ali-Hassan-Sayegh, Sadegh [corrected to Ali- Hasan- Al- Saegh, Sadeq]. PMID: 27344977.
8. Pedersen, SS, Fabritius, ML, Kongebro, EK, Meyhoff, CS. Antioxidant treatment to reduce mortality and serious adverse events in adult surgical patients: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Acta Anaesthesiol

Scand. 2020; 00: 1– 13. https://doi.org/10.1111/aas.13752 Baker WL, Coleman CI. Meta-analysis of ascorbic acid for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Am J Health Syst Pharm. 2016 Dec 15;73(24):2056-2066. doi: 10.2146/ajhp160066. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27806938.

9. Antonic M, Lipovec R, Gregorcic F, Juric P, Kosir G. Perioperative ascorbic acid supplementation does not reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in on-pump coronary artery bypass graft patients. J Cardiol. 2017 Jan;69(1):98-102. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.01.010. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26917198.

10. Wieruszewski PM, Nei SD, Maltais S, Schaff HV, Wittwer ED. Vitamin C for Vasoplegia After Cardiopulmonary Bypass: A Case Series. A A Pract. 2018 Aug 15;11(4):96-99. doi: 10.1213/XAA.0000000000000752. PMID: 29634537.

11. Das D, Sen C, Goswami A. Effect of Vitamin C on adrenal suppression by etomidate induction in patients undergoing cardiac surgery: A randomized controlled trial. Ann Card Anaesth. 2016 Jul-Sep;19(3):410-7. doi: 10.4103/0971-9784.185522. PMID: 27397444; PMCID: PMC4971968.

12. Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Krishnaprasad CMS, Sanjuprasanna G, Pillay P, Mounika B. An Insight and Update on the Analgesic Properties of Vitamin C. J Pharm Bioallied Sci. 2018 Jul-Sep;10(3):119-125. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_12_18. PMID: 30237682; PMCID: PMC6142887.

13. Hasanzadeh Kiabi F, Soleimani A, Habibi MR, Emami Zeydi A. Can vitamin C be used as an adjuvant for managing postoperative pain? A short literature review. Korean J Pain. 2013 Apr;26(2):209-10. doi: 10.3344/kjp.2013.26.2.209. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23614091; PMCID: PMC3629356.

14. Hu X., Yuan L., Wang H., Li C., Cai J., Hu Y., Ma C. Eficácia e segurança da vitamina C para fibrilação atrial após cirurgia cardíaca: uma meta-análise com análise sequencial de ensaio de ensaios clínicos randomizados. Int. J. Surg. 2017; 37 : 58–64. doi: 10.1016 / j.ijsu.2016.12.009.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Sara P. Reis[1]; Kelli C. M. da S. Parrini[2]

Descritores: doença de alzheimer; demência; tratamento alzheimer.
Keywords: alzheimer's disease; dementia; alzheimer's treatment.

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia que, hoje, representa a forma mais comum de demência em idosos. A DA aparenta ser subdiagnosticada no território brasileiro, necessitando de uma melhor investigação e avaliação dos casos desde a atenção primária, até os serviços especializados. Como a DA é uma doença crônica e neurodegenerativa que leva a perda gradual da autonomia e da independência do portador, é importante ressaltar o fato de que a patologia gera um grande abalo social e econômico para as famílias envolvidas e para a sociedade como um todo. **Metodologia:** O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura. Foram pesquisados artigos pelos descritores "alzheimer's disease", "dementia", "alzheimer's treatment" e "doença de alzheimer" nas plataformas Lilacs, Scielo e Pubmed. Usou-se como filtro de seleção os anos de publicação, sendo procurados apenas artigos entre os anos de 2015 e 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol. Além disso, utilizou-se também a pesquisa em protocolo clínico da doença de Alzheimer, do Ministério da Saúde e livro acadêmico de farmacologia Rang e Dale, 7ª edição. **Conclusão:** Inicialmente, a terapia farmacológica é utilizada para amenizar os sintomas e retardar alguns danos gerados pela doença. Os medicamentos são escolhidos de acordo com cada paciente, sendo pautada a instrução e apoio do paciente para entender a posologia, sua aceitação da medicação, os efeitos adversos e a necessidade individual. Entretanto, a terapia farmacológica não pode ser utilizada sozinha. Algumas terapias adicionais são utilizadas para que o tratamento seja otimizado.

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease (AD) is a pathology that today represents the most

[1] Acadêmica da graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – spreis29@gmail.com;

[2] Professora da graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

common form of dementia in the elderly. AD appears to be underdiagnosed in Brazilian territory, requiring a better investigation and assessment of cases from primary care to specializes services. As AD is a chronic and neurodegenerative disease that leads to the gradual loss of autonomy and independence of the carrier, it is important to highlight the fact that the pathology generates a great social and economic shock for the families involved and for society as a whole. **Methodology:** The present study was a literature review. Articles were searched for the keywords “alzheimer’s disease”, “dementia”, “alzheimer’s treatment” and “doença de Alzheimer” on the Lilacs, Scielo and Pubmed platforms. The years of publication were used as a selection filter, with only articles being searched between the years 2015 and 2020, in Portuguese, English and Spanish. In addition, research on clinical protocol for Alzheimer’s disease, from the Ministry of Health and pharmacology academic book Rang and Dale, 7th edition, was also used. **Conclusion:** Initially, pharmacological therapy is used to relieve symptoms and delay some damage caused by the disease. The medications are chosen according to each patient, with the patient’s instruction and support based on understanding the dosage, his acceptance of the medication, the adverse effects and the individual need. However, pharmacological therapy cannot be used alone. Some additional therapies are used to optimize treatment.

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são patologias que se caracterizam por destruição irreversível de neurônios, levando à perda progressiva e incapacitante de determinadas funções do sistema nervoso. São consideradas causas importantes de demência no mundo.[1]

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia que, hoje, representa a forma mais comum de demência em idosos. Estima-se que, até o ano de 2030, o número de pessoas acometidas atinja 72 milhões. Não existem muitos dados concretos a respeito da incidência desta patologia no Brasil; porém, calcula-se que um milhão de pessoas sofram desta doença no país. A DA aparenta ser subdiagnosticada no território brasileiro, necessitando de uma melhor investigação e avaliação dos casos desde a atenção primária, até os serviços especializados.[1]

Historicamente, o primeiro estudo a respeito desta patologia foi publicado há mais de um século pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer. Ele descreveu uma série de sintomas que incluíam falhas na memória recente, paranoia e

problemas comportamentais e de linguagem, assim como um cérebro atrófico e com sinais de deposições proteicas anômalas (observados em exames *post-mortem*), as quais foram posteriormente denominadas placas senis e emaranhados neurofibrilares.[1]

Apesar do processo de envelhecimento poder ser vivenciado de forma natural e positiva, o automático declínio das reservas fisiológicas do indivíduo leva ao aumento do risco de contrair diversas doenças, já que este está associado a inúmeras alterações estruturais e funcionais nos principais sistemas fisiológicos do corpo humano.[2] Além disso, há prejuízos para a vida dos cuidadores dos pacientes acometidos devido ao alto nível de estresse gerado pelo desconhecimento da doença e pela falta de tratamento adequado ao indivíduo doente.[3]

OBJETIVOS

Objetivo Primário: Explorar a Doença de Alzheimer, seu diagnóstico e tratamento.

Objetivos Secundários: Conhecer a Doença de Alzheimer; Identificar na literatura as condutas e novas perspectivas terapêuticas da Doença de Alzheimer; Verificar se há divergências entre os métodos terapêuticos da Doença de Alzheimer.

MÉTODOS

O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura. Foram pesquisados artigos pelos descritores “alzheimer’s disease”, “dementia”, “alzheimer’s treatment” e “doença de alzheimer” nas plataformas Lilacs, Scielo e Pubmed. Usou-se como filtro de seleção os anos de publicação, sendo procurados apenas artigos entre os anos de 2015 e 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol. Durante essas buscas, foram encontrados um total de 214 artigos, dos quais foram filtrados a partir da leitura do resumo, dando preferência para os artigos mais recentes e que apresentavam dados mais acurados, sendo então selecionados 14 artigos para construção deste trabalho.

Além disso, utilizou-se também a pesquisa em protocolo clínico da doença de Alzheimer, do Ministério da Saúde e livro acadêmico de farmacologia Rang e Dale, 7ª edição.

DESENVOLVIMENTO

A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada por déficits cognitivos que advém de uma neurodegeneração progressiva e não reversível que afeta a funcionalidade, acarretando uma perda de autonomia para a pessoa acometida, comprometendo suas

atividades cotidianas e sua qualidade de vida. Este comprometimento é decorrente de um somatório de processos patológicos que degeneram as áreas afetivas, psíquicas e funcionais, gerando consequências importantes na qualidade de vida do idoso e, consequentemente, da família e do cuidador deste, por meio do estresse ou aflição à medida que os sintomas vão aparecendo. A DA, atualmente, é a principal causa de demência no mundo.[3]

Existem muitos fatores de risco para o aparecimento da DA, sendo a idade reconhecida como o principal. Segundo as associações Brasileira, Americana, Canadense e Britânica de Alzheimer, os fatores de risco ambientais, relacionados ao estilo de vida, são igualmente importantes para o desenvolvimento da patologia.[4]

Na DA, observa-se a degeneração das capacidades cognitivas do paciente que tem tendência a se tornar pior e mais significativa ao longo dos anos. Segundo estudos realizados desde a descoberta da patologia, a memória recente é comumente a primeira a ser afetada, porém, muitas outras funções vão sendo deterioradas com a evolução da doença. Um exemplo disso é a capacidade de utilizar objetos cotidianos. Muitas vezes, tarefas simples como escovar os dentes, pentear os cabelos e ir ao banheiro, se tornam complexas e até esquecidas pelos pacientes acometidos.[1]

Como a DA é uma doença crônica e neurodegenerativa que leva a perda gradual da autonomia e da independência do portador, é importante ressaltar o fato de que a patologia gera um grande abalo social e econômico para as famílias envolvidas e para a sociedade como um todo. Para o paciente, além da perda cognitiva e da memória, podem ser vistos também, sintomas comportamentais e psicológicos de ansiedade, depressão, desinibição, irritabilidade, delírios e alucinações.[2]

São conhecidas duas formas da DA, a de início tardio (LOAD – do inglês, *Late Onset Alzheimer's Disease)* e a familiar (FAD – *Familial Alzheimer's Disease).* A FAD se caracteriza por surgir prematuramente, sendo também chamada de precoce (*Farly Onset Alzheimer's Disease)*, se apresentando antes dos 60 anos, pelo seu forte componente genético, descrito como transmissão mendeliana autossômica dominante. A FAD é responsável por 1 à 6% dos casos conhecidos de DA. Já a LOAD é a forma mais incidente da DA, se apresenta por ser de acometimento tardio, após os 60 anos e ser complexa.[1]

Todas as formas da doença possuem as mesmas características patológicas, principalmente em ordem de acometimento, afetando inicialmente a memória recente e

seguindo-se para linguagem, capacidade de julgamento, atenção e execução de funções.[1]

Fisiopatologicamente, o que ocorre com os pacientes com DA identificado em exames de imagem, são a presença de atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular, perdas neuronais e sinápticas que envolvem inúmeros sistemas de neurotransmissão, presença de placas senis extracelulares que são compostas de agregados filamentosos da proteína β-amiloide (Aβ) e massas neurofibrilares intracelulares, formadas pela proteína TAU. Alguns outros achados bioquímicos também podem estar presentes, como o estresse oxidativo, neuroinflamação, desregulação de cálcio, deficiência e distribuição alterada das mitocôndrias, oligomerização do peptídeo Aβ, toxicidade sináptica e problemas na homeostase metálica.[1]

Tais alterações em sistemas de neurotransmissão advém do acometimento patológico estrutural dos mesmos, que ocorrem de modo descontrolado na DA. Os neurotransmissores podem ser afetados de forma significativa ou parcial, gerando o comprometimento dos sistemas. Certos sistemas neurotransmissores podem ser alterados em áreas encefálicas específicas, enquanto em outras, não sofrem nenhum tipo de alteração. É um exemplo do que ocorre com a perda do sistema colinérgico corticobasal, sem que haja alteração do sistema colinérgico do tronco cerebral. Este fato também pode ser visto com o sistema noradrenérgico.[5]

Somado as alterações dos sistemas colinérgico e noradrenérgico, acontece também uma exacerbação da perda neuronal glutaminérgica, a partir da degeneração dos receptores N-metil-Daspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) e ainda temos um déficit na expressão do receptor do ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico na região do córtex cerebral e no hipocampo, a medida em que a patologia evolui.[5]

O paciente costuma falecer entre 6 e 12 anos após o início da DA, na maior parte das vezes por uma complicação da imobilidade gerada pela patologia, podendo ser também, segundo estudos recentes, por embolia pulmonar e pneumonia.[1]

Muitas hipóteses são feitas a respeito das bases moleculares da doença de Alzheimer, mas estas se modificam ao longo dos estudos com o passar dos anos. A hipótese mais antiga é a teoria colinérgica, criada no início da década de 80. Por volta de 1985, surge a teoria glutamatérgica. Em 1992, é proposta a teoria da “cascata amiloide”. A teoria mais recente correlaciona a DA com diabetes, sugerindo o termo

"diabetes tipo 3".[1]

Alguns estudos sugerem que intervenções farmacológicas e não farmacológicas são necessárias, considerando todos os aspectos psicológicos, psicossociais e ambientais, de todas as pessoas envolvidas. A falta de habilidade dos portadores da DA em reconhecer ou expressar suas necessidades para sua família e cuidadores, resulta em muitas mudanças de comportamento que podem comprometer mais ainda a capacidade do indivíduo. Sintomas depressivos e de inutilidade são muito comuns nestes pacientes, o que muitas vezes, nas fases iniciais da doença, pode acarretar pensamentos e atitudes suicidas por parte destes.[6]

Atualmente, diversos estudos vêm sendo feitos a respeito do tratamento da DA, englobando tanto as formas farmacológicas, mas principalmente as formas não farmacológicas complementares. Estas formas complementares associadas ao tratamento medicamentoso proporcionam, em sua maioria, um retardo e diminuição do avanço da degeneração neurocognitiva dos pacientes. Dentre estas, o exercício físico é uma alternativa que tem apresentado boa eficácia, além do baixo custo e acessibilidade para sua realização.[3]

Diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Alzheimer é realizado a partir dos achados clínicos associados com exames de triagem e testes neuropsicológicos. Porém, o diagnóstico definitivo só pode ser confirmado depois de uma análise histopatológica do tecido cerebral *post-mortem*. Nesta análise, é possível confirmar a DA a partir da presença de emaranhados neurofibrilares e placas amiloides extracelulares encontradas no encéfalo.[7]

Por este motivo, é de extrema importância que cada vez mais se desenvolvam ferramentas diagnósticas avançadas e modernas, para que se tenha uma identificação precoce e se busque meios de retardar a doença o quanto antes. Algumas técnicas estudadas na atualidade envolvem a detecção de alterações metabólicas a partir da identificação de proteínas ou biomarcadores intra e extracelulares.[3]

Para se confirmar o diagnóstico de DA, deve-se fazer diagnóstico diferencial com outras causas de demências. É fundamental então, que se descarte outros tipos de demência antes de se afirmar que um paciente é portador da doença de Alzheimer.[8]

Os critérios diagnósticos mais precisos e abordados na atualidade, são os do NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Comunicative Disorders and Stroke

– Alzheimer's Disease and Related Disorders). Estes critérios descrevem que o diagnóstico de demência deve ser feito por uma avaliação clínica, com exames de triagem, que se positivos para DA, levam a testes neuropsicológicos para a confirmação.[8]

Nos testes confirmatórios, os pacientes precisam apresentar comprometimento progressivo em duas ou mais funções neuropsicológicas, onde é visto que estas alterações devem prejudicar as atividades cotidianas do paciente de forma significativa. Existem ainda outros critérios que podem ser usados para diagnóstico, como os da Associação Psiquiátrica Americana (APA), os critérios da Organização Mundial da Saúde (CID-10) e os critérios do CAMDEX (Cambridge Exame para Transtornos Mentais de Idosos).[8]

Como padrão, são realizados exames laboratoriais como: hemograma, concentrações séricas de ureia, creatinina, tiroxina (T4) livre, hormônio tireoestimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, GamaGT), Vitamina B12 e cálcio, testes sorológicos para sífilis e HIV.[9]

A eletroencefalografia (EEG) é um exame de imagem usado também como diagnóstico complementar das demências, principalmente quando o diagnóstico ainda não foi fechado após as primeiras avaliações. Um dos achados mais significativos do EEG para identificar DA é a desaceleração dos ritmos. Ocorre na DA uma elevação da potência das bandas de baixa frequência (delta e teta) e uma diminuição da potência nas frequências mais altas (alfa e beta).[9]

Com a evolução da tecnologia em várias áreas médicas, vemos que é muito importante o conhecimento a respeito das novas tecnologias, principalmente em produção de imagens, para que possamos identificar e diferenciar os diagnósticos com mais rapidez.[10]

Tratamento

Como já foi dito anteriormente, os idosos com DA possuem algumas modificações comportamentais que precisam ser tratadas. Esse tratamento das questões de humor favorece o bem estar tanto do paciente quanto de seus cuidadores, por facilitar o entendimento e aceitação da doença, além da comunicação entre paciente e cuidador.[2]

A partir do diagnóstico da doença, o tratamento farmacológico é iniciado com o objetivo de melhorar seus sinais e sintomas. De acordo com os estudos mais recentes, o tratamento farmacológico adotado como padrão, é a prescrição de drogas inibidoras

da acetilcolinesterase que tem por mecanismo de ação a diminuição do processo de envelhecimento celular, retardando a evolução da doença.[11]

O tratamento da DA visa aliviar os sintomas e retardar a sua progressão. Entre as propostas terapêuticas farmacológicas mais recentes, constam os fármacos inibidores de colinesterase (IChE) como os mais comumente empregados, visto que apresentam melhores resultados no controle da doença quando esta se encontra entre leve e moderada.[12]

No Brasil, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que envolve a atenção básica, os fármacos Donepezila, Galantamina e Rivastigmina são fornecidos gratuitamente aos usuários por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), tendo o fornecimento que cumprir os critérios e normas estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Alzheimer.[12]

O primeiro medicamento inibidor da colinesterase que foi autorizado para o tratamento da Doença de Alzheimer foi a Tacrina, sendo seu uso baseado no aumento da transmissão colinérgica para amenizar as perdas colinérgicas. A utilização desse fármaco se mostrou eficiente em melhorar a memória e a cognição de quase metade dos pacientes observados, mas não apresentou eficácia em outras áreas que são prejudiciais para a qualidade de vida do indivíduo. A Tacrina tem como posologia eficaz 4 doses diárias, via oral e possui alguns efeitos adversos colinérgicos, como por exemplo, náuseas, dores abdominais e hepatotoxicidade. Isto faz com que o fármaco não seja a primeira escolha para o tratamento, sendo um medicamento não ideal. É um medicamento que afeta tanto AChE quanto BuChE, sendo não seletiva para o sistema nervoso central.[14]

Atualmente, outros fármacos foram criados para substituir a Tacrina, mas estes também possuem uma eficácia limitada, porém com uma melhora mais significativa do quadro do paciente, aumentando sua qualidade de vida, sendo eles a Donepezila, Rivastigmina e Galantamina.[14]

A Donepezila é um fármaco seletivo para AChE e para o sistema nervoso central, tendo uma duração de 24 horas, sendo então sua posologia de uma vez ao dia, por via oral. Ela apresenta efeitos adversos colinérgicos leves. A Rivastigmina é seletiva para o sistema nervoso central, com duração da ação de 8 horas, com posologia de duas a três vezes ao dia, por via oral. Seus efeitos adversos colinérgicos vão diminuindo ao longo do tempo, de acordo com a continuação do tratamento. Já a Galantamina, afeta tanto o

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

AChE quando BuChE, além de reforçar o receptor nicotínico da acetilcolina por um mecanismo alostérico. Sua duração de ação é de até 8 horas, possuindo então a posologia de 2 a 3 vezes por dia, por via oral. É o medicamento que possui menos efeitos adversos dentre estes.[14]

Outro medicamento que também pode ser utilizado para o tratamento da DA é a Memantina, que atua como antagonista dos receptores NMDA, que bloqueia ainda, outros receptores de aminas, mais fracamente. Inicialmente era utilizado apenas como um antiviral, mas por seu poder inibidor da excitotoxicidade, foi estudado e aprovado para uso em pacientes com DA. Este fármaco apresentou efeitos de melhora cognitiva em indivíduos com a doença moderada ou grave, mas ainda possui alguns efeitos adversos e uma meia vida plasmática muito longa.[14]

A utilização do tratamento farmacológico não retarda a perda neuronal, atua apenas de maneira sintomática. Interfere com a neurotransmissão colinérgica ou glutamatérgica, melhorando os sintomas cognitivos, principalmente. Para os sintomas comportamentais e psiquiátricos, são utilizados outros medicamentos, como antidepressivos, neurolépticos e ansiolíticos.[13]

Apesar de ainda não existir tratamento que possa curar ou reverter os prejuízos causados pela DA, alguns meios têm sido capazes de estagnar ou retardar a doença temporariamente. Inúmeras abordagens têm sido propostas, como terapia cognitiva, terapia ocupacional, musicoterapia, terapia artística e etc. De modo geral, todas têm por objetivo melhorar a qualidade de vida do paciente e da sua família, a partir do alívio dos sintomas cognitivos e de comportamento. Cabe ressaltar que essas terapias são eficazes apenas quando trabalhadas de maneira integrada na atenção básica, a partir das equipes multidisciplinares.[9]

Além do tratamento farmacológico, é de extrema importância também que o idoso faça tratamentos não farmacológicos. Atividades físicas e mentais, como alongamentos e exercícios de memória, até mesmo atividades domésticas são estratégias importantes para a melhoria da qualidade de vida do paciente com DA.[11]

Em 2016, estudos revelaram que intervenções psicossociais para pessoas com demência cursam com melhorias nas atividades diárias, comportamento, humor e até mesmo cognitivo. O destaque é para a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC). Já como tratamento da parte cognitiva, alguns estudos revelaram eficácia quando abordadas tarefas que envolvem tarefas padronizadas que estimulam a memória,

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

atenção e a resolução de problemas.[2]

Muitos estudos sugerem ainda, que os fatores nutricionais, incluindo micro e macronutrientes, alimentos, bebidas e padrões alimentares, podem modificar o risco e atrasar a ocorrência da demência. Estes fatores ainda tem sido estudados como forma de tratamento, seja no retardo da progressão da demência, no comprometimento cognitivo ou, ainda, na melhoria dos sintomas e funções perdidas pela demência e pela DA.[15]

Algumas vitaminas como E e C, o selênio e os flavonoides são descritos como protetores de danos oxidativos e podem ser identificados como causa ou consequência da demência. Esses componentes foram identificados como protetores na incidência de demência e, preferencialmente, se obtidos a partir da alimentação e não da suplementação. Alguns estudos revelam que a ingesta de vitamina E gera um atraso no declínio funcional.[15]

As vitaminas do complexo B e o folato mostraram estar associadas com a saúde neuronal, interferindo em suas vias metabólicas, com muitos estudos demonstrando que a ingestão destes, leva a um menor risco de demência. Outros estudos sugerem ainda a ingestão de vitamina D, ômega 3, peixe, hortifrutícolas, bebidas com cafeína em dose controlada e baixa ingesta de vinho, apresentam um controle e retardo da DA quando usados de forma assistida e correta, diminuindo os danos cognitivos e comportamentais.[15]

Alguns estudos refletem ainda, alguns benefícios da Dieta do Mediterrâneo para os indivíduos acometidos pela doença de Alzheimer. Esta dieta é baseada na boa alimentação e faz parte de uma tradição a qual foi reconhecida pela UNESCO como Patrimônio Cultural da Humanidade. É pautada em produtos a base de plantas, priorizando sempre a diversidade, produtos sazonais e biológicos, sendo então uma das dietas mais completas no quesito de nutrientes, principalmente para a saúde cerebral, como mostra a figura 1. Pesquisas referentes a países europeus presentes na bacia do Mediterrâneo, que possuem maior consumo de ferro, zinco, ácido fólico, vitaminas B12 e D, cálcio e selênio, por exemplo, tem menor presença de indivíduos com déficits cognitivos e menor incidência da DA.[16]

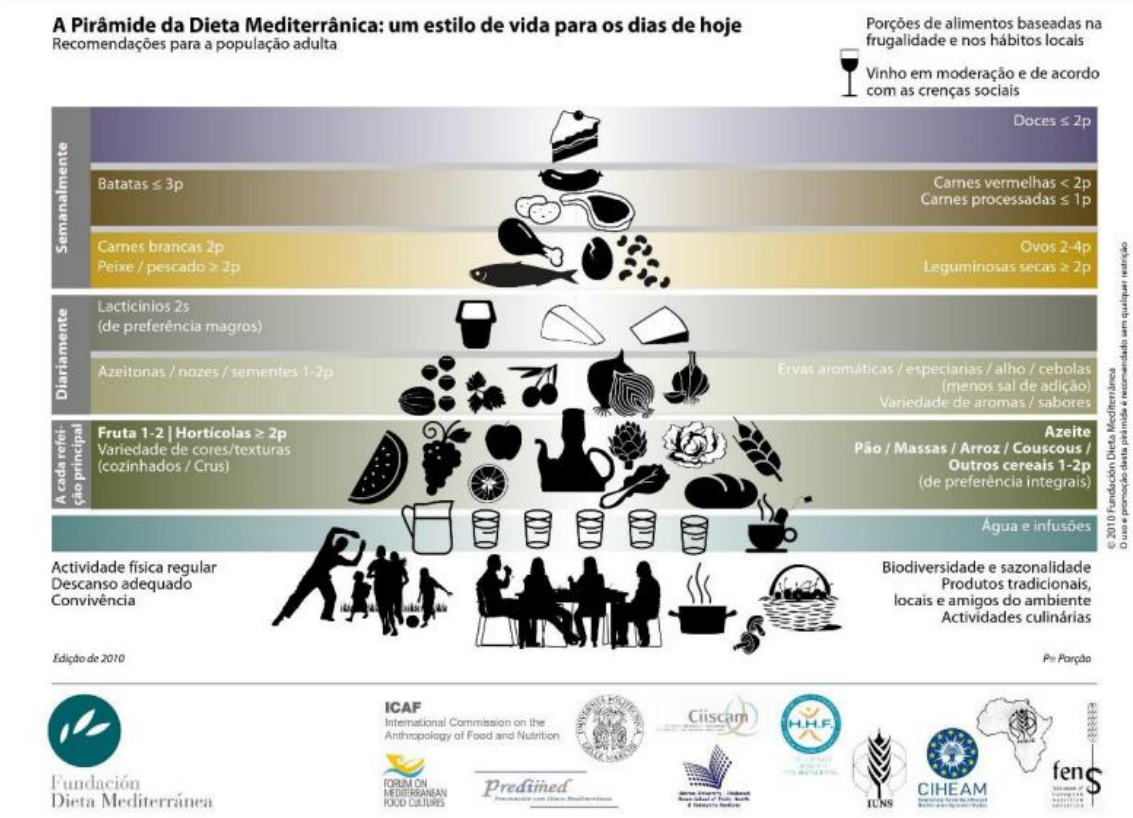


Figura 1: Dieta do Mediterrâneo: Pirâmide da MeDi, proposta pela Fundación Dieta Mediterránea.[16]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Alzheimer é então, o tipo mais comum de demência da atualidade. Ela cursa com déficit inicialmente de memória, evoluindo para o déficit cognitivo e motor, os quais levam o paciente a ter inúmeros prejuízos na qualidade de vida, além de afetas a família e os cuidadores que o cerca. Além disso, outros sintomas psiquiátricos e neurológicos podem acometer os pacientes, levando a relações interpessoais dificultadas e mostrando a necessidade de diagnóstico precoce e início do tratamento mais breve possível, com a finalidade de minimizar os prejuízos gerados pela DA.

É importante ressaltar os testes diagnósticos para a doença, para que ela seja identificada e se inicie o tratamento. Estes podem ser realizados na atenção básica, visto que o exame físico e testes de memória são realizados no consultório. Em complementação, são solicitados os exames complementares laboratoriais e de imagem, para que se possam descartar outras doenças associadas ou outros tipos de demência.

Em relação ao seu tratamento, foi visto que há diversas formas de se prevenir e tratar a DA. Inicialmente, a terapia farmacológica é utilizada para amenizar os sintomas e retardar alguns danos gerados pela doença. Os medicamentos são escolhidos de acordo com cada paciente, sendo pautada a instrução e apoio do paciente para entender

a posologia, sua aceitação da medicação, os efeitos adversos e a necessidade individual. Entretanto, a terapia farmacológica não pode ser utilizada sozinha. Algumas terapias adicionais são utilizadas para que o tratamento seja otimizado. Estas podem ser baseadas em terapias cognitivas e comportamentais, psicoterapias, exercícios físicos e, ainda, dietas específicas as quais além de prevenir a doença, podem retardar o seu desenvolvimento.

Portando, há um consenso entre os estudos, onde se observa a adequação do diagnósticos e dos tratamentos da DA, sendo então feitos sempre em conjunto, de maneira complementar e que cabe ao médico, desde o primeiro atendimento ao indivíduo, identificar os sinais e sintomas, priorizando sempre o paciente, sua família e o bem estar, e jamais os observar como uma doença.

REFERÊNCIAS

1. De Falco A, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. Quim Nova. 2016; 39(1): 63-80.
2. Fronza JL, Pillatt AP. Tratamentos psicológicos para idosos com doença de Alzheimer: uma revisão narrativa. Psicol saúde doenças. 2018; 19(3): 764-775.
3. Groppo HS, Nascimento CMC, Stella F, Gobbi S, Oliani MM. Efeitos de um programa de atividade física sobre os sintomas depressivos e a qualidade de vida de idosos com demência de Alzheimer. Rev Bras Educ Fis Esporte. 2012; 26(4): 543-51.
4. Silva MJB, Paloro M, Hamasaki MY. Estado nutricional e risco de doença de Alzheimer. Acta Port Nutr. 2016; (4): 24-27.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº13, de 28 de novembro de 2017. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Doença de Alzheimer. Ministério de Saúde, 2017.
6. Marins AMF, Hansel CG, Silva J. Mudanças de comportamento em idosos com Doença de Alzheimer e sobrecarga para o cuidador. Esc Anna Nery 2016; 20(2): 352-356.
7. Macedo YB, Andrade MEA. Principais técnicas diagnósticas para doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina). Faculdade Integrada de Pernambuco, FACIPE; 2016.
8. Fransen NL, Holz M, Pereira A, Fonseca RP, Kochhann R. Acurácia do desempenho funcional em idosos saudáveis, com comprometimento cognitivo leve e Doença de Alzheimer. Trends Psychol. 2018; 26(4): 1907-1919.
9. Madureira BG, Pereira MG, Avelino PR, Costa HS, Menezes KKP. Efeitos de programas de reabilitação multidisciplinar no tratamento de pacientes com Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. Cad Saúde Colet. 2018; 26(2): 222-232.
10. Bernardo LD, Raymundo TM. Ambiente físico e social no processo de intervenção terapêutico ocupacional para idosos com Doença de Alzheimer e seus cuidadores: uma revisão sistemática da literatura. Cad Bras Ter Ocup. 2018; 26(2): 463-477.

11. Carvalho PDP, Magalhães CMC, Pedroso JS. Tratamentos não farmacológicos que melhoram a qualidade de vida de idosos com Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. J Bras Psiquiatr. 2016; 65(4): 334-9.
12. Almeida-Brasil CC, Costa JO, Aguiar VCFS, et al. Acesso aos medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. Cad Saúde Pública. 2016 jul; 32(7): e00060615.
13. Ferreira S, Massano J. Terapêutica famacológica na Doença de Alzheimer: progressos e esperanças fututras. Arq Med. 2013; 27(2): 65-86.
14. Rang HP, Dale MM, Silva P, Araújo CLC. Farmacologia. 2. ed.: Guanabara Koogan, 2012.
15. Cardoso SA, Paiva I. Nutrição e alimentação na prevenção e terapêutica da demência. Acta Port Nutr. 2017; 11: 30-34.
16. Gregório ARC. A influência da dieta mediterrânica na Doença de Alzheimer: uma revisão sistemàtica. 2019. Dissertação (Medicina). Covilhão, Universidade da Beira Interior, 2019.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

CONSEQUÊNCIAS DO CONSUMO DOS PRECURSORES DE TMAO

CONSEQUENCES OF THE CONSUMPTION OF TMAO PRECURSORS

Rodrigo M. S. M. Oliveira[1]; Rodrigo C. Couto[2]

Descritores: “L carnitine”, “choline”, “TMAO”
Keywords: “L carnitine”, “choline”, “TMAO”

RESUMO

Introdução: A dieta ocidental moderna é composta por quantidades significativas de carne vermelha, ovo, soja e produtos industrializados. O consumo desses alimentos pode estar relacionado com diversas consequências negativas para a saúde, como obesidade, resistência insulínica, diabetes mellitus tipo II, aumento de eventos cardiovasculares e câncer. A conexão entre a ingesta desses alimentos e tais desfechos para a saúde podem estar, em parte, relacionado com a presença de L-carnitina na carne vermelha, além de colina e acetilcolina no ovo, soja e produtos industrializados. Essas substâncias, quando ingeridas, são metabolizadas pela microbiota intestinal, sendo degradadas, e gerando como subproduto a formação de trimetilamina (TMA), que é absorvida e conduzida pela veia porta hepática, sofrendo posterior transformação hepática com a formação de TMAO (N-óxido de trimetilamina). **Objetivo:** Discorrer acerca da relação entre o consumo de precursores de TMAO e seus possíveis desfechos na saúde. **Métodos:** O presente trabalho se trata de uma revisão bibliográfica de 15 artigos encontrados nas bases de dados PUBMED por meio dos descritores “L carnitine”, “choline” e “TMAO” e do filtro publicado nos últimos 10 anos. Foram encontrados 135 artigos e a seleção foi realizada por meio da leitura dos resumos. **Desenvolvimento:** O TMAO foi ligado a síndromes coronárias agudas em duas coortes diferentes que mostraram uma associação de altos níveis plasmáticos de TMAO com um risco aumentado de mortalidade**.** Uma melhor compreensão em humanos das vias microbianas envolvidas na formação de TMA / TMAO a partir de nutrientes distintos é uma etapa essencial e necessária no desenvolvimento de intervenções direcionadas para interromper esses processos. **Considerações finais:** As concentrações circulantes de L-carnitina, colina e TMAO podem ser biomarcadores interessantes para reduções

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos;
[2] Professor de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

bem-sucedidas no peso corporal e nos fatores de risco cardiometabólico em intervenções para perda de peso induzida por dieta.

ABSTRACT

Introduction: The modern western diet is composed of significative amounts of red meat, egg, soy and industrualized food. The consuption of these types of food may be related to many negative health outcomes, as: obesity, insulin resistance, diabetes mellitus type 2, increase in cardiovascular events and several types of câncer. The conection between the ingestion of these food and the health outcomes may be, in part, related to the presence of L-carnitine in red meat, in adition to choline and acetylcholine in eggs, soy and industrialized food. These substances, when ingested, are metabolized by the intestinal microbiota, being degradaded, and generating as subproduct the formation of trimethylamine (TMA), which is absorbed and conducted by the hepatic portal vein with posterior hepatic transformation in trimetylamine N- oxide (TMAO). **Objective:** Discuss the relationship of the consuption of TMAO precursors and possible health outcomes. **Methods:** This paper is a literature review of 15 articles found in the PUBMED databases through “l-carnitine”, “choline”, “TMAO” descriptors and published last 10 years as filters. 135 articles were found and the selection was made by reading the summary. **Development:** TMAO has been linked to acute coronary syndromes in two different cohorts that showed an association of high plasma levels of TMAO with an increased risk of mortality. A better understanding in humans of the microbial pathways involved in the formation of TMA / TMAO from different nutrients is an essential and necessary step in the development of targeted interventions to interrupt these processes. **Final considerations:** Circulating concentrations of L-carnitine, choline and TMAO can be interesting biomarkers for successful reductions in body weight and cardiometabolic risk factors in diet-induced weight loss interventions.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são causa de aproximadamente 17 milhões de mortes em todo o mundo a cada ano e continuam sendo a principal causa de mortalidade nos Estados Unidos[1]. Capacidade limitada de eliminar o colesterol por meio da excreção do ácido biliar pode ser um fator de risco para o surgimento de DCV[1]. Fatores ambientais também desempenham papel imprescindível na progressão da aterosclerose e DCV[1]. A microbiota intestinal humana representa mais de 100 trilhões

de micróbios e 5000 espécies diferentes, contendo cerca de 5 milhões de genes[1]. Os genomas combinados da microbiota contêm mais de 100 vezes mais genes únicos do que aqueles codificados no genoma humano, e esses genes da microbiota contribuem significativamente para nossa fisiologia e metabolismo[1].

As doenças ateroscleróticas abrangem distúrbios sistêmicos que representam uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo[2,3]. Embora os mecanismos moleculares responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose não sejam totalmente compreendidos, estudos da última década destacaram o papel crítico do sistema imunológico nesse processo[3]. Em particular, as células, tanto as ramificações inatas (macrófagos) quanto as adaptativas (células T e linfócitos B) do sistema imunológico, parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento dessa condição comum[3]. Além disso, estudos recentes revelaram que o microbioma intestinal exerce efeitos diretos sobre as respostas imunológicas que regulam doenças inflamatórias crônicas, incluindo artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal e aterosclerose[3].

Recentemente foi identificada uma ligação entre a dieta ocidental, o metabolismo dependente da microbiota intestinal e o desenvolvimento de metabólicas, câncer, aterosclerose, obesidade e doenças cardiovasculares (DCV)[1,4]. Além disso, a microbiota intestinal influencia os níveis de lipídios do plasma, que foram encontrados principalmente nos níveis de triglicerídeos do plasma e colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL)[1]. Metabólitos microbianos advindos da fermentação de carboidratos indigestíveis (ácidos graxos de cadeia curta e succinato) são estudados e identificados como reguladores do substrato e metabolismo energético do hospedeiro[2]. O TMAO foi descrito pela primeira vez como um osmólito de tecido de organismo marinho[1]. A ingestão de nutrientes contendo trimetilamina (TMA) enriquecidos em produtos animais (colina, fosfatidilcolina e L- carnitina) pode servir como precursor para a confecção de um metabólito aterogênico, *N*- óxido detrimetilamina (TMAO), através de uma via de metaorganismo envolvendo a formação microbiana intestinal inicial de TMA, com consequente conversão hepática do hospedeiro de TMA em TMAO[1,2,5]. O TMAO é então transportado para os tecidos para acúmulo como um composto osmolítico ou, mais comumente, eliminado pelo rim, de onde o TMAO é então excretado inalterado pela urina[1,6]. A produção hepática de TMAO também é regulada pela sinalização da insulina e influenciada pela presença de obesidade e um estado de resistência à insulina[4,5,7]. A

colina é um nutriente encontrado principalmente em alimentos como gema de ovo, carnes, fígado, peixes, laticínios, nozes e soja[11]. Fosfatidilcolina e L-carnitina também são precursoras do TMA e estão disponíveis principalmente na carne vermelha e agem transportando ácidos graxos através da membrana mitocondrial para a beta-oxidação[6,8]. Concentração sérica de TMAO elevada eleva o risco de DCV e estudos em camundongos e humanos com TMAO elevado mostraram ligações entre a produção de TMAO microbiana, aterosclerose, trombose, diabetes, doença renal crônica e insuficiência cardíaca[4,8]. Em um estudo recente, envolvendo uma coorte de 648 indivíduos, descobriu-se que os homens tinham níveis significativamente mais elevados de TMAO[1].

As concentrações plasmáticas circulantes de TMAO, colina e L-carnitina estão positivamente associadas ao índice de massa corporal, composição de gordura corporal e massa de gordura visceral em indivíduos com sobrepeso e obesos sem diabetes[2,4,5]. Além disso, indivíduos com maior redução nas concentrações plasmáticas de colina ou L-carnitina alcançaram maior redução no peso corporal 6 meses após o início da dieta hipocalórica para perda de peso[2,4]. Essas informações são de relevantes, uma vez que a melhora na perda de peso corporal e nos marcadores de adiposidade está relacionada com o alívio das doenças cardiometabólicas[2,9,10].

A fosfatidilcolina (precursor dietético de TMAO), é o principal fator de risco no desenvolvimento de aterosclerose e insuficiência cardíaca[9,7]. Estudos mostram que o TMAO é significativamente elevado em pacientes com insuficiência cardíaca e doença aterosclerótica[9,7]. Isso sugere que aumento na concentração de TMAO intensifica o risco de insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares[9,10].

Em um estudo coorte (n = 2.595) de pacientes com doença arterial coronariana, níveis elevados de carnitina foram associados a riscos incidentes de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte dentro de 3 anos, mas apenas significativamente em pacientes com níveis de TMAO concomitantemente aumentados[6,12]. Esses achados podem servir como uma explicação para a relação entre o consumo de carne vermelha e o aumento do risco de DCV[6]. Em estudos com animais, a exposição dietética crônica à carnitina elevou o nível plasmático de TMAO, a capacidade de síntese de trimetilamina (TMA) da microbiota intestinal e a progressão da aterosclerose[6,13,14]. O mecanismo subjacente à contribuição do TMAO para a aterosclerose envolve a elevação da formação de células espumosas, diminuição do transporte reverso de colesterol e

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

aumento da agregação plaquetária[6,15].

Inúmeras estratégias terapêuticas estão sendo exploradas para reduzir os níveis de TMAO, incluindo o uso de antibióticos orais de amplo espectro, promovendo o crescimento de bactérias que usam TMAO como substrato e o desenvolvimento de moléculas específicas para o alvo[12].

OBJETIVO

Discorrer acerca da relação entre o consumo de precursores de TMAO e seus possíveis desfechos na saúde.

MÉTODOS

O presente trabalho trata de uma revisão bibliográfica de 15 artigos encontrados na base de dados PUBMED por meio dos descritores “L carnitine”, “choline” e “TMAO” e do filtro publicado nos últimos 10 anos. Foram encontrados 135 artigos e a seleção foi realizada por meio da leitura dos resumos.

DESENVOLVIMENTO

As diferenças nas concentrações de colina e L-carnitina não refletem em última instância mudanças no microbioma, mas podem ser causadas por outras fontes de nutrientes exógenos e endógenos e desalinhamentos em processos metabólicos dependentes do fenótipo cardiometabólico do hospedeiro[2]. Além disso, estudos observacionais recentes mostram que, além do metabolismo da colina e TMA / TMAO, vários metabólitos derivados de micróbios, como ácidos graxos de cadeia curta, lipopolissacarídeos, aminoácidos de cadeia ramificada e outros produtos proteolíticos estão envolvidos na progressão da NAFLD, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2[2]. Isso enfatiza ainda que processos multifatoriais relacionados ao microbioma estão envolvidos em doenças metabólicas[2]. O TMAO foi ligado a síndromes coronárias agudas em duas coortes diferentes que mostraram uma associação de altos níveis plasmáticos de TMAO com um risco aumentado de mortalidade[1]. Além disso, níveis altos de TMAO também foram associados a um prognóstico ruim, uma vez que aumentaram o risco de reinfarto em pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio[1]. O TMAO também foi indicado como um biomarcador de estratificação de risco secundário de infarto agudo do miocárdio para detectar pacientes de baixo risco entre o grupo de alto risco[1].

Os mecanismos pelos quais o TMAO contribui para a DCV não são completamente elucidados[1]. A primeira hipótese que explicava o papel aterosclerótico

do TMAO afirmava uma diminuição nos níveis de HDL[1]. Isso foi embasado na associação inversa entre TMAO e HDL, que foi encontrada em camundongos concomitante a uma redução no transporte reverso de colesterol mediado por HDL[1]. No entanto, estudos em humanos mostraram resultados conflitantes em relação a este tópico, pois alguns autores relataram níveis significativamente mais baixos de HDL em indivíduos com DCV elevada que expressam TMAO, enquanto outros apontaram uma correlação positiva entre eles[1]. A aterosclerose mediada por TMAO provavelmente ocorre através de várias vias[1]. O TMAO eleva o transporte direto do colesterol dos macrófagos por meio da suprarregulação do receptor CD36 (cluster de diferenciação 36) e do receptor necrófago A[1]. O TMAO também é conhecido por alterar o colesterol enterohepático e o metabolismo dos ácidos biliares, prejudicando assim uma via principal necessária para eliminar o colesterol do corpo[1].

Uma melhor compreensão em humanos das vias microbianas envolvidas na formação de TMA / TMAO a partir de nutrientes distintos é uma etapa essencial e necessária no desenvolvimento de intervenções direcionadas para interromper esses processos[8]. É válido salientar que diferentes vias podem estar envolvidas na produção de TMAO[2]. Além do envolvimento de metabólitos microbianos em sua biossíntese, o TMAO pode advir de fontes endógenas envolvendo a FMO hepática do hospedeiro ou diretamente de fontes exógenas que contêm TMAO, tais como peixes e outros frutos do mar[2]. A ingestão de gordura pode influenciar os níveis circulantes de TMAO, uma vez que em um estudo com indivíduos não obesos, concentrações plasmáticas pós-prandiais aumentadas de TMAO foram encontradas 4 horas após uma refeição rica em gordura, o que sugere mecanismos independentes de micróbios[2].

Os níveis de TMAO circulante são afetados por diversos fatores, que incluem função renal, dieta, transporte de proteínas e microbiota intestinal[1]. Por exemplo, pacientes com doença renal crônica (DRC) que estão em hemodiálise apresentam níveis de TMAO cerca de 40 vezes elevados em comparação com controles normais[1]. Com relação à microbiota intestinal, inúmeras famílias de bactérias dos filos Firmicutes e Proteobacteria isoladas de bactérias comensais no intestino humano foram apontadas como consumidoras de colina e carnitina e, portanto, potenciais produtores de TMA[1]. Vias de síntese de TMA no intestino foram descritas com uma enzima de radical glicil específica (GRE), incluindo a colina GRE TMA-liase (cutC) e seu ativador GRE ativase (cutD), que usa colina como substrato e também, uma oxigenase/ redutase do

tipo Rieske de dois componentes (cntA / B), que usa carnitina e seu derivado γBB como substrato[1].

A enzima produtora de TMAO, FMO3, é considerada um fator necessário no desenvolvimento de fenótipos relacionados ao diabetes[4]. O FMO3 desempenha também papel na regulação da obesidade e na formação do tecido adiposo branco[4]. Além disso, o FMO3 é suprimido pela insulina e aumentado pelo glucagon, que, por sua vez, é secretado pelas células α do pâncreas para promover a elevação da glicose no sangue[4]. Sendo assim, tanto a supressão do glucagon quanto a resistência à insulina estão em paralelo com a perda de peso e atuam em conjunto para melhorar a homeostase da glicose após uma intervenção com dieta para perda de peso[4]. A via de geração de TMAO envolvendo FMO3 pode ser um novo alvo para as melhorias da resistência à insulina e da sensibilidade à insulina[4]. A diminuição no TMAO é significativamente associada com a melhora na resistência à insulina, após controle das alterações de peso simultâneas na análise ajustada multivariada[4].

A L- carnitina é um nutriente encontrado principalmente na carne vermelha, sendo metabolizado pela microbiota intestinal para formar TMA por meio do CntA/B de 2 componentes Rieske-tipo L- carnitina oxigenase, que requer oxigênio molecular para sua atividade[8]. Embora CntA/B possa ser responsável por alguma formação de TMA por γ-proteobactérias intimamente associadas ao epitélio intestinal usando oxigênio que se difunde para o conteúdo luminal, por causa de sua necessidade de oxigênio, é improvável que seja a fonte fisiológica primária de L- carnitina[8]. Estudos clínicos paralelos mostram que onívoros têm maiores concentrações circulantes de L- carnitina do que veganos ou vegetarianos, e que concentrações plasmáticas elevadas de L- carnitina em indivíduos estão associadas a riscos incidentes de DCV (por exemplo, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e morte) independente do tradicional[8].

Uma estratégia nutricional eficaz pode ser a redução de alimentos que contêm grandes quantidades de colina e L-carnitina, tais como carnes vermelhas e ovos, em sua dieta diária[2]. Estudos em camundongos com dieta deficiente em colina mostraram diminuição de peso significativa e melhorias na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose[2]. Além disso, as concentrações aumentadas de L-carnitina circulante foram positivamente associadas às concentrações de glicose circulante em mulheres[2]. Em contrapartida, no entanto, os ensaios clínicos indicaram que a suplementação de L-carnitina levou a melhorias no controle glicêmico em indivíduos diabéticos tipo 2[2]. Outra

estratégia nutricional pode ser a suplementação de fibras solúveis[2]. Dados de animais e humanos mostraram que o aumento da ingestão de fibra solúvel reduz o metabolismo de TMA / TMAO, e que isso foi associado a redução dos níveis de colesterol e lipídios circulantes[2].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal desempenha um papel crítico no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e estudos mostraram que alguns metabólitos derivados de microrganismos produzidos no intestino estão envolvidos na patogênese dessas doenças. Metabólitos microbianos intestinais, como TMAO, ácidos graxos de cadeia curta e ácidos biliares secundários, atuam como mediadores em doenças crônicas relacionadas a DCV, como aterosclerose, obesidade e diabetes tipo 2. Entre esses metabólitos derivados da microbiota intestinal, o TMAO é produzido principalmente a partir do metabolismo da carnitina e colina da dieta pelas bactérias intestinais. Estudos identificaram o TMAO como um composto pró-aterogênico e pró-trombótico essencial que impulsiona a patogênese da DCV.

Embora os mecanismos exatos ainda não tenham sido elucidados, as concentrações circulantes de L-carnitina, colina e TMAO podem ser biomarcadores interessantes para reduções bem-sucedidas no peso corporal e nos fatores de risco cardiometabólico em intervenções para perda de peso induzida por dieta.

REFERÊNCIAS

1. Canyelles M, Tondo M, Cedó L, Farràs M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F et al. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. Int J Mol Sci. 2018 Oct 19;19(10):3228. doi: 10.3390/ijms19103228. PMID: 30347638; PMCID: PMC6214130.
2. Ellen E, Canfora E et al. O aumento dos níveis circulantes de colina, L-carnitina e TMAO está relacionado a mudanças na adiposidade durante a perda de peso: papel da microbiota intestinal? Dezembro 2018; 6 (Suplemento 2): S92.
3. Chen L, Ishigami T, Doi H et al. Microbiota intestinal e aterosclerose: papel da célula B na aterosclerose com foco no eixo da célula intestinal-imune-B2. J Mol Med 98, 1235–1244 (2020). https://doi.org/10.1007/s00109-020-01936-5
4. Yoriko H, Dianjianyi S, Xiang L, DiDonato J, Bray G, Sacks F et al. Metabólitos da microbiota intestinal, metabolitos de aminoácidos e melhorias na sensibilidade à insulina e no metabolismo da glicose: o ensaio perdido POUNDS. Fevereiro de 2019; 68 (2): 263–270. doi: 10.1136 / gutjnl-2018-316155
5. Heianza Y, Dianjianyi S, Smith S, Bray G, Sacks F, Lu Q et al. Mudanças nos metabólitos relacionados à microbiota intestinal e perda de peso bem-sucedida a longo

prazo em resposta a dietas para perda de peso: o ensaio perdido do POUNDS. Março de 2018; 41 (3): 413–419. doi: 10.2337 / dc17-2108

6. Wu W, Chen C, Liu P, Panyod S, Liao B, Chen P, Kao H, Kuo H, Kuo C, Chiu T, Chen R, Chuang H, Huang Y, Zou H, Hsu C, Chang T, Lin C, Ho C, Yu H, Sheen L, Wu M et al. Identification of TMAO-producer phenotype and host-diet-gut dysbiosis by carnitine challenge test in human and germ-free mice. Gut. 2019 Aug;68(8):1439-1449. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317155. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30377191; PMCID: PMC6691853.

7. Ussher J, Lopaschuk G, Arduini A et al. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2013 Dec;231(2):456-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.013. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24267266.

8. Betzabe R, Zeneng W, Bruce S, Xiaodong G, Hong J, Miranda K, Xinmin S, Xiaoming F, Yuping W, Lin L et al. l -Carnitina em dietas onívoras induz uma via microbiana intestinal aterogênica em humanos. Publicado no Volume 129, Edição 1 em 2 de janeiro de 2019J Clin Invest. 2019; 129 (1): 373–387. https://doi.org/10.1172/JCI94601 .

9. Din A, Hassan, A, Zhu Y et al. Melhoria de TMAO por meio de probióticos e seu papel potencial na aterosclerose. Appl Microbiol Biotechnol 103, 9217–9228 (2019). https://doi.org/10.1007/s00253-019-10142-4

10. Blaak E, Canfora E et al. Increased circulating choline, L-carnitine and TMAO levels are related to changes in adiposity during weight loss: role of the gut microbiota? Ann Transl Med. 2018 Dec;6(Suppl 2):S92. doi: 10.21037/atm.2018.11.11. PMID: 30740413; PMCID: PMC6330612.

11. Roxana C, Kavanaugh A, Tristan B, Doquyen H, Kim A , Yong-Jiang X et al. Choline Metabolite, Trimethylamine N-Oxide (Tmao), Está Associado À Inflamação Na Artrite Psoriática. Publicado online em 4 de janeiro de 2019. Clin Exp Rheumatol. 2019 de maio a junho; 37 (3): 481–484.

12. Janeiro M, Ramírez M, Milagro F, Martínez J, Solas M et al. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. Nutrients. 2018 Oct 1;10(10):1398. doi: 10.3390/nu10101398. PMID: 30275434; PMCID: PMC6213249.

13. Yang S, Li X, Yang F, Zhao R, Pan X, Liang J, Tian L, Li X, Liu L, Xing Y, Wu M et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. Front Pharmacol. 2019 Nov 19;10:1360. doi:10.3389/fphar.2019.01360.

14. Azevedo V, Albanesi F, Santos M, Castier M, Cunha M et al. O papel da L-carnitina no estado nutricional e na evolução ecocardiográfica da cardiomiopatia dilatada idiopática da infância. J. Pediatr. (Rio J.) [Internet]. 2005 Oct [cited 2020 Dec 18]; 81(5):368-372. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572005000600005&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572005000600005.

15. Araldi R, Oliveira D, Silva D, Mendes T, Souza E et al. Análise do potencial mutagênico dos esteroides anabólicos androgênicos (EAA) e da l-carnitina mediante o

teste do micronúcleo em eritrócitos policromáticos. Rev Bras Med Esporte [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Dec 18];19(6):448-451. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script= sci_arttext&pid=S1517-86922013000600014&lng=en. https://doi.org/10.1590/S1517-86922013000600014.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

USO DO ANTIPARASITARIO NITAZOXANIDA NO TRATAMENTO DA COVID-19

THE USE OF ANTIPARASITIC NITAZOXANIDE IN THE TREATMENT OF COVID-19

Felipe H. T. R da Cunha[1]; Flavio Eduardo F. Morgado[2]

Descritores: “nitazoxanida”, “COVID-19” e “tratamento”.
Keywords: “nitazoxanide”, “COVID-19” and “treatment”.

RESUMO

Introdução: A COVID-19 surgiu no fim de 2019 na China e apresentou uma rápida expansão para todo o mundo, mostrando sua elevada taxa de transmissão e mortalidade. Com isso a corrida por um tratamento eficaz foi se intensificando em todo o mundo, sendo a descoberta de remédios já autorizados que tenham efeito contra o SARS-Cov-2 uma maneira mais rápida de controlar a pandemia, com isso a nitazoxanida que é um antiparasitário e tem ação antiviral estudada para outros vírus, principalmente respiratórios, se tornou uma alternativa para esse tratamento. **Objetivo:** Objetivo primario avaliar a utilização e efetividade da nitazoxanida no tratamento da COVID-19. E como objetivo secundário compreender a dificuldade da criação de novos medicamentos e a possibilidade de utilização de medicamentos já existentes para o tratamento da COVID-19. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica nas plataformas BVS e Pubmed, sendo selecionados 15 artigos para discussão, e 9 artigos foram selecionados na plataforma Google scholar para suporte. **Discussão:** A nitazoxanida demostrou em estudos com outros tipos de vírus respiratório efeito antiviral de amplo espectro, efeito anti-inflamatório e também demonstrou ação in vitro contra algumas formas de coronavírus, incluindo o SARS-CoV-2. Em estudos realizados em humanos contra o SARS-CoV-2 a droga não vem demonstrando benefícios importantes em pacientes portadores de COVID-19. **Conclusão:** Muitos dos ensaios clínicos envolvendo a nitazoxanida ainda estão em andamento. Entretanto in vivo essa droga não tem apresentado resultados tão promissores, sendo o mais prudente aguardar novos publicações para que possamos ter evidencias mais robustas de sua real eficiência ou não contra a COVID-19.

[1] Academico da graduação em Medicina do Unifeso-Centro Universitário Serra dos Orgãos. fehterzi@gmail.com

[2] Professor da graduação em Medicina do Unifeso-Centro Universitário Serra dos Orgãos

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 emerged at the end of 2019 in China and presented a rapid expansion worldwide, showing its high rate of transmission and mortality. The race for an effective treatment has intensified all over the world, discovering already authorized medicines that have an effect against SARS-Cov-2 is a faster alternative to control pandemic. Nitazoxanide, which is an antiparasitic agent and has antiviral studied properties for other viruses, mainly respiratory, has become an alternative for this treatment. **Objective:** Primary objective to evaluate the use and effectiveness of nitazoxanide for the treatment of COVID-19. And as a secondary objective, to understand the difficulties of creating new drugs and the possibility of using existing drugs for the treatment for COVID-19. **Methodology:** A bibliographic review was carried out on the BVS and Pubmed platforms, with 15 articles selected for discussion, and 9 articles were selected on the Google scholar platform. **Discussion:** Nitazoxanide has shown a broad spectrum in respiratory tract infection, anti-inflammatory effect and also demonstrated action in vitro against some forms of coronavirus, including SARS-CoV-2. In human studies against SARS-CoV-2, the drug has not shown important benefits in patients with COVID-19. **Conclusion:** Many clinical trials involving nitazoxanide are still ongoing. However, in vivo, this drug has not shown such promising results, being reasonable to wait for new publications to support with clinical the efficacy on treating patients with or not against COVID-19.

INTRODUÇÃO

No mês de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, surgiram casos de pneumonia grave de etiologia desconhecida, com o governo local informando esse acontecimento a Organização Mundial de Saúde.[1,2,3] No dia 7 de janeiro de 2020 foi identificado um novo coronavírus como sendo o causador dessa pneumonia, com este sendo denominado Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2), recebendo esse nome pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus por estar geneticamente relacionado ao SARS-Cov, causador de um surto em 2003 também na China.[2,4,5]

Por conta de sua rápida velocidade de transmissão, em um curto período de tempo, a doença se espalhou para vários outros países.[1,5,6] O primeiro caso oficial no Brasil foi registrado no estado de São Paulo, no dia 26 de fevereiro de 2020 de um homem com 61 anos de idade que havia viajado para Itália.[7] A COVID-19 foi declarada

uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde no dia 11 de março de 2020.[7]

Os coronavírus são vírus pertencente à subfamília Coronavirinae, família Coronaviridae, e ordem dos Nidovirales.[4,8,9] Esses compreendem quatro gêneros: α-coronavírus e β-coronavírus sendo capazes de infectar os seres humanos e γ-coronavírus e δ-coronavírus, identificados apenas em animais.[4,8,9]

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de fita simples positiva, com genoma de aproximadamente 30 mil nucleotídeos, pertencente aos beta-coronavírus.[4,8,9] Possui três proteínas inseridas em sua membrana lipídicas: hemaglutinina, proteína de membrana ou de envelope e glicoproteína de espícula (S) ou proteína Spike.[4,8,9] A proteína S forma protuberâncias em forma de coroa, daí o nome coronavirus.[4,8,9]

A infecção ocorre por meio do trato respiratório superior e após a entrada no corpo o vírus se liga a proteínas da membrana plasmática, provavelmente através dos receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2 através da proteína S, ocorrendo a fusão da cápsula viral com a membrana, permitindo a entrada do material viral, o que dará início ao processo intracelular de replicação viral e a ativação de uma intensa resposta inflamatória, sendo essa uma das causas da evolução grave, aparentemente relacionada à carga viral.[1,6]

O principal meio de transmissão do SARS-CoV-2 é através de contato direto com alguma pessoa infectada onde o vírus é transmitido através de gotículas respiratórias liberadas tanto na tosse, quanto no espirro ou na fala, contaminando as outras pessoas ao entrar em contato com as mucosas.[4,5] A infecção pode ocorrer também caso a pessoa tocar superfícies contaminadas e levar a mão aos olhos, nariz ou boca. Segundo o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a definição de contactante de pacientes contaminados é definido como contato com pessoa que tenha ficado a menos de um metro e meio de alguma pessoa infectada por no mínimo 15 minutos a partir de 2 dias antes de se iniciarem os sintomas da doença, ou para pacientes assintomáticos, 2 dias antes da coleta da amostra.[4,6] Em ambientes hospitalares, exposição maior que 15 minutos é considerada exposição prolongada, pois o contato é alguém que está doente.[4,5]

A doença causada pelo SARS-Cov2 é chamada COVID-19, as manifestações clínicas podem variar de quadros assintomáticos, sintomas de “ resfriado comum’’, febre, tosse, dor de cabeça, fadiga, infecção de garganta, cefaleia, mialgias, manifestações oculares perda de paladar e olfato, diversas outras manifestações inespecíficas

(intestinais, hepáticas e neurológicas), até quadros de graves desconfortos respiratório agudo; sendo os sintomas mais comuns: dispneia, tosse e febre.[4,7,8] Crianças, idosos, diabéticos, fumantes, pessoas com doenças respiratórias, câncer, doenças cardiovasculares e obesidade são os que possuem maior risco de apresentar quadros mais graves ou críticos e chegar ao óbito.[3,4] Dados epidemiológicos mostram que 80% da população infectada apresenta quadros de pneumonia atípica de leve a moderada, 15% evoluem para um quadro de pneumonia grave e 5% dos casos podem desenvolver a Síndrome respiratória aguda grave.[4] As infecções agudas possuem um período médio de incubação que varia de 2 a 5 dias, podendo chegar até 14 dias.[7,8]

O diagnóstico de COVID-19 é feito através de exame laboratorial, sendo o RT-PCR eleito a principal técnica para diagnóstico. amostras orofaríngeas, escarro, aspirado endotraqueal, fluido de lavagem bronco-alveolar, sangue e fezes também são alternativas recomendadas pelo CDC e pela OMS caso não esteja disponível o RT-PCR.[3] Resultados negativos não excluem a possibilidade de COVID-19, visto que alguns fatores podem influenciar nesse resultado, tal como: amostras de má qualidade, coletas demasiadamente tardias ou precoces, manuseio impróprio e métodos de testagem inadequados.[3] Há também testes sorológicos (IgG/IgM) que foram aprovados pela OMS, entretanto o fator limitante desses é o tempo que esses anticorpos podem demorar a ser produzidos.[3]

Até o presente momento não temos algum tratamento especifico eficaz contra o SARS-Cov-2, sendo atualmente a prevenção a principal forma de manejo da doença, através do isolamento social, medidas de higiene, e além disso detecção precoce, monitoramento e tratamento de suporte.[2]

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo lento, que necessita de muitos estudos, de elevado custo e que muitas vezes no final não apresentam o resultado esperado.[10] Por conta disso em todo mundo a estratégia que vem sendo utilizada para encontrar novos fármacos é o reposicionamento de fármacos já existentes.[10] Isto significa identificar dentre todos os medicamentos já aprovados pelas agências regulatórias algum que possa atuar efetivamente contra a COVID-19.[10] A vantagem dessa estratégia é a possibilidade de encontrar fármacos com maior rapidez e sem um custo tão elevado que poderia atuar ativamente contra o SARS-CoV-2.[10]

Com o aumento exponencial dos números de casos e mortes de COVID-19, começou uma corrida pela descoberta de um tratamento especifico, já que o atualmente

o manejo da doença está unicamente baseado em prevenção, detecção precoce e suporte clínico.[10] Dentre muitos medicamentos que estão sendo avaliados, a nitazoxanida que é um antiparasitário também apresenta ação antiviral de amplo espectro, e esse já vem sendo investigado pata tratamento de outras infecções virais, principalmente respiratórias.[1,2,11]

OBJETIVOS

Objetivo Primário: avaliar a utilização e efetividade da nitazoxanida no tratamento da COVID-19.

Objetivo Secundário: compreender a dificuldade da criação de novos medicamentos e a possibilidade de utilização de medicamentos já existentes para o tratamento da COVID-19.

MÉTODOS

Pesquisa nas plataformas PUBMED e BVS – Biblioteca Virtual em Saúde por artigos contendo os descritores “nitazoxanide COVID-19 treatment”.

Devido ao emprego muito recente de tal medicamento no tratamento da COVID-19, foram encontrados 15 artigos no PUBMED e 20 artigos na BVS. A partir da leitura de seus resumos, foram incluídos apenas 15 artigos com foco no tratamento do paciente com COVID-19. A Tabela 1 exibe o quadro sinóptico de relevância dos artigos selecionados para esta revisão.

Foram utilizados também 9 artigos selecionados na plataforma Google Scholar com os descritores “nitazoxanida”, “COVID-19” e “tratamento” para suporte do texto, na introdução, não fazendo parte da revisão bibliográfica.

Tabela 1: Quadro sinóptico dos artigos selecionados indicando sua relevância para esta revisão.

Autor	Ano	Título	Relevância
Lokhande, A.S.	2021	A review on possible mechanistic insights of Nitazoxanide for repurposing in COVID-19	Este estudo apresentou as doses que possivelmente possam ser necessárias no tratamento da COVID-19 e também a atividade da mesma in vitro contra a COVID-19
Vasques, M.D.A.A	2020	Abordagem profilática da nitazoxanida e ivermectina na COVID19: Sumário de Evidências	Esse trabalho forneceu dados sobre uma possível dose necessária para o tratamento.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

Autor	Ano	Título	Relevância
Matuoka, J.Y.	2020	Nitazoxanida no tratamento de COVID-19	Demonstrou a atividade da droga contra outros tipos de vírus, além de seu possivel mecanismo de ação que seria efetivo contra a COVID-19
de Oliveira Ponte, Y.	2020	Uso da nitazoxanida como uma alternativa de tratamento promissor do coronavírus COVID-19: uma revisão de literatura	Esse trabalho demonstrou a eficácia da droga contra outras infecções respiratórias virais
Junior, C.R.E.	2020	Remdesivir, nitazoxanida e ivermectina na COVID-19.	Apresentou a atividade da droga contra outros tipos de vírus, demonstrando o porquê a mesma é promissora
Rocco, P.R.	2020	Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomized, placebo-controlled trial.	Este ensaio clínico apresentou resultados da utilização da droga em pacientes infectados pela COVID-19 em tratamento ambulatorial.
Cadegiani, F.A.	2020	Hydroxychloroquine, nitazoxanide and ivermectin have similar effects in early COVID-19: a head-to-head comparison of the Pre-AndroCoV Trial.	Este estudo observacional utilizou 3 drogas em seu protocolo, obtendo um bom resultado no tratamento da COVID-19 e elegendo a nitazoxanida como a mais promissora delas.
Meneses Calderón, J.	2020	Nitazoxanide against COVID-19 in three explorative scenarios.	Demonstrou que a droga possui atividade anti-inflamatoria, relatando também os efeitos colaterais mais comuns e possíveis benefícios.
Mahmoud, D.B.	2020	Drug repurposing of nitazoxanide: can it be an effective therapy for COVID-19	Este trabalho apresentou que a droga possui atividade broncodilatadora, podendo ser benéfica na COVID-19 além de demonstrar a segurança em sua utilização.
Kelleni, M.T.	2020	Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: a suggested new protocol for early management	Este demonstrou ações da droga no corpo que podem ser benéficas contra COVID-19, além de apresentar a atividade da mesma contra outros tipos de vírus.
Pepperrell, T.	2020	Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19	Este trabalho demonstrou um possível valor para o tratamento da COVID-19 caso o mesmo seja comprovado eficaz, além de apresentar efeitos colaterais mais comuns.
Rajoli, R. K.	2020	Dose prediction for repurposing nitazoxanide in SARS-CoV-2 treatment or chemoprophylaxis	Apresentou uma possível dose necessária, a farmacocinética da droga e também sua segurança.

Autor	Ano	Título	Relevância
Stachulski, A. V.	2020	Therapeutic Potential of Nitazoxanide: An Appropriate Choice for Repurposing versus SARS-CoV-2	Demonstrou a atividade in vitro contra o SARS-CoV-2, além da segurança da droga e seu mecanismo de ação antiviral.
Son, J.	2020	Nitazoxanide and JIB-04 have broad-spectrum antiviral activity and inhibit SARS-CoV-2 replication in cell culture and Coronavirus pathogenesis in a pig model	Esse trabalho demonstrou que a droga apresenta efeito in vitro contra o SARS-CoV-2 , sua segurança e seus efeitos na redução de mediadores inflamatórios.
de Oliveira Braga, D.A.	2016	Atividade anrimicrobiana da nitazixanida: Revisão de literatura.	Forneceu um possível mecanismo de ação antiviral da droga além de demonstrar a atividade dela contra outros tipos de vírus.

DISCUSSÃO

Existem mais de 300 ensaios clínicos com vários antivirais e imunomoduladores sendo desenvolvidos para que sejam descobertos tratamento efetivos contra a COVID-19.[11] A nitazoxanida é um medicamento antiprotozoario aprovado pela FDA, seguro, barato e com grande potencial contra infecções virais, incluindo a COVID-19.[12]

A nitazoxanida foi desenvolvida em 1975 no instituto Pasteur e sendo comercializado no Brasil a partir de 2006.[13] Esse é um fármaco antiparasitário de amplo espectro da classe dos tiazolídicos, sendo indicado para o tratamento de gastroenterites virais provocadas por rotavírus, helmintíases, amebíase, giardíases, criptosporidíase, blastocistose, balantidíase e isosporíase.[2,14,15] É administrado por via oral e bem absorvida no trato gastrointestinal, sendo biotransformada quando chega na corrente sanguínea por esterases do plasma em tizoxanida.[13,14,15] Esse metabolito ativo tem alto caráter de distribuição sendo ligado em 99% das proteínas plasmáticas, e tendo tempo de meia vida de 1,5 horas decorridos da administração do mesmo, a tizoxanida é excretada pela urina, fezes e bile.[2, 11,14]

A droga já é utilizada em todo o mundo contra parasitas intestinais há um elevado período de tempo, tendo o uso reportado em mais de 75 milhões de pessoas incluindo crianças e sendo considerado classe B para gravidas segunda a FDA[11,16,17] Ela vem demonstrando elevada segurança e um baixo custo, o que é de extrema importância para que países mais pobres tenham acesso.[12,16,18]

Efeito Antiviral e Anti-inflamatório da Nitazoxanida

Na década de 90 foi descoberta a ação antiviral da nitazoxanida in vitro.[19] Pelo uso desta em pacientes portadores de AIDS que desenvolveram criptosporidiose.[16,19] Desde então vem sendo feito diversos estudos que confirmaram o efeito antiviral da nitazoxanida.[2,19]

Além de apresentar o efeito antiviral, a nitazoxanida também apresenta efeito anti-inflmatório.[20] Ela atua no balanceamento das citocinas pró-inflamatória e anti-inflamatórias, que seria de grande interesse no caso da COVID-19 por conta da tempestade de citocínas hiper-inflamatórias que são associadas aos quadros de gravidade.[12] A droga tem a habilidade de reduzir a produção de TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-5, Il-6, IL8 e IL-10.13 Ela também potencializa o efeito do interferon alfa e interferon beta.[21] A mesma também tem uma ação broncodilatadora, que seria de grande valia e sugere um potencial benefício para alívio dos sintomas dos pacientes portadores da COVID-19.[16]

Com a descoberta dessa atividade antiviral de amplo espectro da nitazoxanida, vários laboratórios estão investindo na ampla atividade desse medicamento para produzir fármacos.[2] Com o aparecimento de novas infecções virais respiratórias, como o MERS e SARS, o estudo da atividade da nitazoxanida teve ênfase novamente buscando o desenvolvimento de estudos em modelos animais e ensaios clínicos, já existindo em andamento alguns estudos pré-clínicos com o objetivo de avaliar a eficácia desse fármaco contra o COVID-19.[2]

Entretanto, mesmo com sua atividade antiviral demonstrada em ensaios clínicos, essa droga nunca obteve aprovação ou foi comercializada para essa indicação, por conta dos resultados pouco significativos comparando aos grupos placebos.[12]

Estudos in vitro, em seres humanos e em animais que demonstrem efeito antiviral da nitazoxanida

Cao et al (2015) demonstrou que In Vitro e em modelos animais a nitazoxanida se mostrou eficaz inibindo a replicação viral de coronavirus murino, canino, bovino e entérico humano.[16] Contra o MERS-CoV, o medicamento apresentou o mesmo efeito inibindo a replicação viral tanto em sua forma de nitazoxanida como a do metabolito ativo a tiazoxanida.[2,21] Os vírus da Hepatite B e C tanto em modelo de cultura celular como em doentes são suscetíveis à nitazoxanida.[13] Ela também diminui a replicação viral do vírus HIV-1 em macrófagos.[13] Essa droga possui diversos mecanismos de ação contra vírus, tendo grande possibilidade de ser utilizada para uma ampla variedade de doenças

infecciosas.[13]

Segundo Junior et al (2020), estudos em culturas celulares demonstraram que a nitazoxanida tem sua ação sinérgica com os inibidores da neuramidase, tendo efeito inibindo a replicação de alguns vírus respiratórios.[14] A medicação demonstrou efeito contra ampla variedade de cepas de influenza A e B, incluindo vários subtipos, vírus sincicial respiratório, rotavirus, hepatite B e outros tipos de coronavírus.[12,14,20,22]

Haffizulla et al (2014) utilizou a nitazoxanida 600 mg 2 vezes ao dia por 5 dias evidenciou que houve redução no tempo dos sintomas e do derramamento viral de pacientes portadores de influenza confirmados em laboratório em comparação ao placebo.[11,16,21]

Haffizula et al (2014) realizou um ensaio clinico com 624 pessoas infectadas pelo Influenza, onde foi utilizado placebo para um grupo, 300 mg de nitazoxanida 2 vezes ao dia em outro e 600 mg de nitazoxanida 2 vezes ao dia no ultimo demonstrou que o tempo em horas da duração dos sintomas foi 116,7; 109,1 e 95,5 nos respectivos grupos.[14]

Rossignol et al (2006) realizou um ensaio randomizado duplo-cego envolvendo 50 crianças com diarreia por rotavirus que foram tratadas ou com nitazoxanida ou com placebo mostrou que o grupo que utilizou a nitazoxanida teve um tempo médio de resolução dos sintomas de 31hs contra 75 hs no grupo placebo.[19] Rossignol et al (2006) em outro ensaio com adultos com sintomas gastrointestinais causados por norovírus ou rotavírus demonstrou que a resolução dos sintomas no grupo que utilizou a nitazoxanida foi de 1,5 dias enquanto do grupo que utilizou o placebo foi de 2,5 dias.[19]

Rossignol et al (2016) através de estudos in vitro com MERS-CoV, observou-se que o medicamento foi capaz de inibir a replicação viral, tanto na sua forma de nitazoxanida ou de seu metabólito ativo, a tiazoxanida.[2] Contra o SARS-CoV-2 Wang et al (2020) por meio de estudos in vitro compararam o efeito antiviral da nitazoxanida com o antiviral Remdesivir, o antimalárico Cloroquina e obteve efeito superior ao Favipiravir.[12] Yang et al (2020) em outro estudo in vitro verificou que a nitazoxanida apresentou atividade inibitória contra o Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43), que pertence ao mesmo genoma do SARS-CoV e SARS-CoV-2, reduzindo a carga viral em 50%.[1] Após 1 dia utilizando 500mg duas vezes a nitazoxanida atingiu concentração necessária para inibir a replicação viral em 50%.[1]

Wang et al (2020) demonstrou através de estudo in vitro, em Células Vero E6 a nitazoxanida demonstrou que a mesma em 48 hs após a infecção foi capaz de reduzir a

concentração viral em 50%.[12,16,19] Son et al (2020) também confirmou que o pré-tratamento de células com nitazoxanida por 1 hora inibiu a replicação de um isolado clínico de SARS-CoV-2 em células Vero E6.[17]

Acredita-se que seu mecanismo antiviral é diferente do mecanismo de ação contra protozoários e bactérias anaeróbias, que é via inibição direta contra a reação de piruvato-ferredoxina oxidoredutase, e ao que parece, envolve a ativação da proteína-quinase ativada por RNA de cadeia dupla (PKR), que induz a síntese de interferon mediador da imunidade celular antiviral.[13] A ativação da PKR resulta na fosforilação do seu substrato, fator de iniciação eucariótico 2 alfa.[13] A nitazoxanida também demonstrou ação na supressão da produção de interleucina 6 e de citocinas pro-inflamatórias nas células mononucleares do sangue periférico em camundongos.[13] Entretanto para se ter certeza do seu mecanismo antiviral, mais estudos são necessários, visto que a mesma apresenta variadas ações contra diferentes vírus.[19]

Estudos com seres humanos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2

Segundo estudo realizado por Rocco et al (2020) em diversas instituições pelo Brasil e algumas estrangeiras, com uma população estudada de 392 pacientes (194 no grupo da nitazoxanida e 198 no grupo do placebo), com relação a resolução de todos os sintomas (tosse seca, febre e fadiga) não houve diferença entre os pacientes que utilizaram a nitazoxanida e o placebo após 5 dias de uso.[22] Com relação a carga viral, o grupo que utilizou a nitazoxanida teve um melhor resultado comparando ao grupo que utilizou placebo.[22] A porcentagem de pacientes que tiveram redução da carga viral do primeiro ao 5 dia de utilização do medicamento nos pacientes que utilizaram nitazoxanida e placebo foram 55% e 45% respectivamente.[22] Ao final do acompanhamento 29,9% dos pacientes que utilizaram nitazoxanida receberam resultado negativo para SARS-CoV em RT-PCR enquanto 18,2% dos que utilizaram placebo obtiveram esse mesmo resultado.[22] Exames laboratoriais não obtiveram diferença entre os grupos.[22] Dez pacientes, 5 de cada grupo foram hospitalizados por conta de deterioração clínica e nenhum havia completado o curso de 5 dias de tratamento.[22] Dois pacientes, ambos do grupo que utilizou nitazoxanida foram encaminhados a unidade de terapia intensiva.[22] Nenhuma morte ou eventos adversos com risco de vida foram relatados no braço da nitazoxanida. Efeitos adversos foram apresentados em ambos os grupos estudados, sendo 30,9% no grupo da nitazoxanida e 30,4% no grupo do placebo.[22]

Cadegiani et al (2020) realizou um estudo observacional, com o uso de

nitazoxanida, ivermectina e hidroxicloroquina, utilizando um grupo que fez uso de uma das medicações associadas à azitromicina (G1) e 2 grupos de controle que não usaram essas medicações (G2 e G3), foi demonstrado efeitos semelhantes e melhora aparente dos desfechos nos pacientes que usaram a medicação em comparação com pacientes não tratados.[23] A duração do RT-PCR foi 36,5% e 31,5% menor no G1 em comparação com G2 e G3 respectivamente.[23] A duração das manifestações clínicas foi reduzida em 70% a 73% não incluindo anosmia e ageusia, e 70% a 85% incluindo ambos.[23] A capacidade de prevenir hospitalizações foi entre 140 e 197 pacientes, de reduzir a necessidade de ventilação mecânica foi de 50 a 66 pacientes, de evitar mortes foi de 5 a 14 e de reduzir sintomas pós COVID foi de 404 a 875 paciente para cada 1000 casos.[23] Dentro os três medicamentos estudados, o que é mais promissor pela demonstração da atividade antiviral in vitro e in vivo é a nitazoxanida.[23]

Calderón et al (2020) em estudo prospectivo envolvendo 20 gravidas, 5 pacientes internados, sendo 2 em ventilação mecânica, na qual ambos foram retirados após 6 dias do inicio da utilização do protocolo e 16 pacientes ambulatoriais, portadores de COVID-19.[20] Utilizando 500 mg a cada 6 horas por 5 dias apresentou baixa mortalidade.[20] O autor cita que isso pode se dever por conta da idade mais jovem dos pacientes contidos no estudo, mas que deve-se analisar se a intervenção precoce com a nitazoxanida pode reduzir resultados adversos.[20]

A capacidade dessa droga de proteger o pulmão e evitar danos a múltiplos órgãos, além dos efeitos benéficos em pacientes portadores de comorbidades que estejam infectados pela COVID-19, colocam a nitazoxanida como um dos medicamentos mais promissores contra a COVID-19.[12]

Dosagem, Valor e efeitos colaterais da Nitazoxanida para o tratamento da COVID-19

A dose aprovada desse medicamento para sua utilização como antiparasitário é de 500 mg duas vezes ao dia, por 3 dias.[20,22,24] Entretanto existem estudos que demonstraram que até 4000 mg em dose única mostrou segurança para uso na população.[19,24] Estudos vem sendo feito com diversas doses, porém alguns desses realizados em modelos não humanos demonstram que as doses necessárias para atingir uma concentração pulmonar seriam mais altas do que as habitualmente utilizadas.[24] Na COVID-19 a dose pulmonar atingida é de extrema importância visto que é o principal sitio de infecção por esse vírus.[17,19,24] A utilização desse medicamento associado a alimentos

é recomendada.[24]

Rajoli et al (2020) utilizou um modelo farmacocinético com bases fisiológicas humanas (PBPK) previu que as doses ideais para que a Nitazoxanida fosse capaz de manter concentrações plasmáticas e pulmonares de Tiazoxanida acima de 90% contra o SARS-CoV-2 seria de 1200 mg em quatro tomadas diárias, 1600 mg em três tomadas diárias e 2900 mg em duas tomadas diárias quando a utilização do medicamento fosse em jejum.[1,12,24] Quando administrado com alimento as doses seriam de 700mg em quatro tomadas diárias, 900 mg em três e 1400 mg em duas.[1,12,24]

Papperrell et al (2020) concluiu que utilizando uma dose diária de 1000 mg (500 mg BD), um curso de 14 dias, o tratamento com nitazoxanida custaria US $ 1,41.[18] Sendo assim caso a eficácia do mesmo seja comprovada, a nitazoxanida poderá representar além de um tratamento seguro, um tratamento também acessível a toda população.[18]

A nitazoxanida contra a COVID-19 deve ser administrada preferencialmente de forma precoce e pode ser associada com outros medicamentos.[20] O antibiótico azitromicina, os anti-inflamatórios esteroidais, o anticoagulante enoxaparina e o zinco são algumas das opções de associação que vem sendo feitas e estudadas.[12,21,23]

Alguns efeitos colaterais podem aparecer, mas são incomuns, como: descoloração da urina, diarreia, tontura, doença do refluxo gastresofágico, erupções cutâneas, urticária, anorexia, flatulências, aumento das glândulas salivares e tontura.[20] Com isso é necessário são necessárias mais evidencias sobre os efeitos adversos hepatorrenais e cardiovasculares para melhor compreensão dos mesmos.[2,18]

Com a ainda inexistência de evidências acerca da eficácia e segurança da nitazoxanida no tratamento da SARS-CoV-2, ainda não é possível fazer recomendações sobre o uso desta droga no tratamento de COVID-19.[2]

CONCLUSÃO

A nitazoxanida já tem seu efeito antiviral confirmado para uma ampla gama de infecções virais. Com o surgimento de novas doenças virais, esse medicamento automaticamente se torna uma opção para o tratamento que deve ser estudada.

No caso da COVID-19 através de diversas analises em modelos computadorizados e in vitro, esse medicamento se mostrou extremamente promissor para sua utilização e controle da pandemia.

Está droga teria sua ação muito promissora contra o SARS-CoV-2 por conta de seus mecanismos de ação e áreas de atuação no corpo, apresentando muitos efeitos

que seriam benéficos para o tratamento dos pacientes acometidos pela COVID-19, demonstrando uma elevada segurança em doses já estudadas e por apresentar um custo reduzido

Entretanto em ensaios clínicos específicos dessa droga até o momento, os resultados não vêm se mostrando tão promissores como nos estudos in vitro. Tendo então a droga seu uso contra o COVID-19 controverso e não indicado. Podendo ser usado apenas em protocolos de pesquisa com prévio consentimento dos pacientes.

Por esse motivo o mais prudente é esperar para que o resultado de mais estudos que avaliem a real efetividade do medicamento seja publicado, e com isso se possa se ter evidencias mais robustas para se confirmar ou não que a droga possa ser utilizada contra a COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Vasques MAA, Rodrigues GJ, Mamede MMS, et al. Abordagem profilática da nitazoxanida e ivermectina na COVID-19: sumário de evidências. Comun Ciênc Saúde. 2020; 31(Suppl 1): 144-161.

2. Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, et al. Nitazoxanida no tratamento de covid-19. [internet]. São Paulo: Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV). [2020; 02, 12, 2020] Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/22/nitazoxanida-para-tratamento-de-covid-19/.

3. Goularte PS, Dias EP, Gonçalves SL, Martin PS, Gabriel SA, Chin CM. Manifestações clínicas, fatores de risco e diagnóstico na COVID-19. Ulakes J Med. 2020; 1(EE):23-30.

4. Martin PS, Gonçalves SL, Goularte PS, et al. História e Epidemiologia da COVID-19. Ulakes J Med. 2020; 1(EE): 11-22.

5. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. Biomed Pharmacother. 2020 Sep;129: 110493.

6. Bezerra HCB, Xavier DP, Bachur TPR, Aragão GF. Fármacos antimicrobianos e antivirais com potencial uso terapêutico para a COVID-19. Infarma Ciências Farm. 2020; 32(2): 109-119.

7. Do Bú EA, Alexandre MES, Bezerra VAS, Sá-Serafin RCN, Coutinho MPL. Representações e ancoragens sociais do novo coronavírus e do tratamento da COVID-19 por brasileiros. Estud psicol. 2020; 37: e200073.

8. Morais WRS, Queiroz NMP, da Silva JS, Ribeiro AS, Tonholo J. Investigação Prospectiva do Novo Coronavírus e de Fármacos Antivirais com Potencial Atividade Terapêutica para o Tratamento de Pacientes Infectados pela COVID-19. Cad Prosp, Salvador. 2020; 13(3): 619-634.

9. Silva AWC, Cunha AA, Alves GC, Corona RA, Dias CAGM, Nassiri R, et al. Caracterização clínica e epidemiologia de 1.560 casos de COVID-19 em Macapá-AP,

Extremo Norte do Brasil. Res Soc Develop. 2020; 9(8): 1-21.

10. Lopes JR, Imperador CHL, Chin CM, Santos JL. Desenvolvimento de fármacos para tratamento da COVID-19. Ulakes J Med. 2020; 1(EE): 118-124.

11. Ponte YO, Vasconcelos AA, Girão DC, Costa CAH, Rodrigues ISC. Uso da nitazoxanida como uma alternativa de tratamento promissor do coronavírus COVID-19: uma revisão de literatura. Braz J Health Rev. 2020; 3(3): 5346-5351.

12. Lokhande AS, Devarajan PV. A review on possible mechanistic insights of Nitazoxanide for repurposing in COVID-19. Europ J Pharmacol. 2021; 891: 173748.

13. Braga DAO, Tavares HST, Barros FHS, Fraga EGS. Atividade anrimicrobiana da nitazixanida: revisão de literatura. EEDIC. 2016; 3(1): 1-4.

14. Junior CRE, Antonio MVN, Imperador CHL, Chin CM, Bosquesi PL. Remdesivir, nitazoxanida e ivermectina na COVID-19. Ulakes J Med. 2020; 1(EE): 74-80.

15. Lima WMD. Interação molecular da Nitazoxanida por meio de uma abordagem proteômica [Monografia]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Farmácia; 2019

16. Mahmoud DB, Shitu Z, Mostafa A. Drug repurposing of nitazoxanide: can it be an effective therapy for COVID-19? J Genet Eng Biotechnol 2020: 18(1): 35.

17. Son J, Huang S, Zeng Q, Bricker TL, Case JB, Zhou J, et al. Nitazoxanide and JIB-04 have broad-spectrum antiviral activity and inhibit SARS-CoV-2 replication in cell culture and coronavirus pathogenesis in a pig model. BioRxiv. 2020 Sep 25: 1-41.

18. Pepperrell T, Pilkington V, Owen A, Wang J, Hill AM. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potentialtreatment of COVID-19. J Virus Eradicat. 2020; 6(2): 52–60.

19. Stachulski AV, Taujanskas J, Pate SL, Rajoli RKR, Aljayyoussi G, Pennington SH, et al. Therapeutic potential of nitazoxanide: an appropriate choice for repurposing versus SARS-CoV-2? ACS Infect Dis. 2020; 1-20.

20. Meneses Calderón J, Figueroa Flores MDR, Paniagua Coria L, et al. Nitazoxanide against COVID-19 in three explorative scenarios. J Infect Dev Ctries. 2020 Sep 30; 14(9): 982-986.

21. Kelleni MT. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: a suggested new protocol for early management. Pharmacol Res. 2020; 157: 104874.

22. Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, Junior MACM, Tierno PFGMM, Moura MA, et al. Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. Eur Respir J. 2021 Jan 14: 2003725.

23. Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG, McCoy J. Early COVID-19 Therapy with Azithromycin Plus Nitazoxanide, Ivermectin or Hydroxychloroquine in Outpatient Settings Significantly Reduced Symptoms Compared to Known Outcomes in Untreated Patients. Research Square: 2020.

24. Rajoli RK, Pertinez H, Arshad U, Box H, Tatham L, Curley P, et al. Dose prediction for repurposing nitazoxanide in SARS-CoV-2 treatment or chemoprophylaxis. Br J Clin Pharmacol. 2021; 1–11.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

EXERCÍCIO FÍSICO NA PREVENÇÃO E MANEJO DO DIABETES MELLITUS TIPO II

PHYSICAL EXERCISE IN THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE II

Eduardo S. P. Fairbanks[1]; Flavio Eduardo F. Morgado[2]

Descritores: exercício, diabetes, resistência insulínica, exercício aeróbico e exercício de resistência.
Keywords: exercise, diabetes, insulinresistance, aerobicexerciseandresistanceexercise.

RESUMO

Introdução: O exercício físico regular, seja aeróbico ou de resistência, apresenta benefícios na prevenção e tratamento de inúmeras doenças, dentre elas, as síndromes metabólicas. Estas, por sua vez, englobam patologias como o diabetes mellitus tipo II – que decorre da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos, sendo a prevenção e tratamento desta, por meio da prática regular de atividades físicas, o alvo do presente estudo. **Objetivo:** Abordar as formas como o exercício físico influencia na prevenção e tratamento do diabetes mellitus tipo II, bem como sua aplicabilidade no meio médico. **Métodos:** Este estudo caracteriza-se por uma revisão bibliográfica de 16 artigos encontrados nas bases de dados SciElo e BVS, por meio dos descritores: *exercício, diabetes, resistência insulínica, exercício aeróbico e exercício de resistência*. **Desenvolvimento:** O diabetes mellitus do tipo II se desenvolve a partir do aumento dos níveis séricos de glicose, resultante de uma falha das células β pancreáticas na produção de insulina, resistência periférica à ação deste hormônio ou ambas. O manejo desta doença engloba autocuidado, reeducação alimentar, exercícios físicos e terapia medicamentosa. A prática do exercício físico, por sua vez, apresenta inúmeras vantagens para os pacientes, tanto na prevenção, tratamento e prognóstico, apresentando-se em duas formas principais: os aeróbicos e os de resistência. A escolha dos exercícios a serem executados não apresenta um único viés, mas, varia em relação ao público, a depender da idade, presença ou não de comorbidades, acesso e preferências individuais. **Conclusão:** A orientação, motivação e prescrição de exercícios físicos devem ser feitas pelos profissionais da área da saúde, de maneira individualizada, principalmente para a população com mais dificuldade ao acesso a medicamentos, a fim

[1] Acadêmico do curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – espf_eduardo@hotmail.com
[2] Docente do Curso em Medicina do UNIFESO

de reduzir a resistência insulínica.

ABSTRACT

Introduction: Regular physical exercise, whether aerobic or resistance, has benefits in preventing and treating numerous diseases, including metabolic syndromes. These, in turn, encompass pathologies such as type II diabetes mellitus - which results from the lack of insulin and/or the inability of insulin to adequately exert its effects, and its prevention and treatment, through the regular practice of physical activities, the aim of the present study. **Objective:** Address the ways in which physical exercise influences the prevention and treatment of type II diabetes mellitus, as well as its applicability in the medical environment. **Methods:** This study is characterized by a bibliographic review of 16 articles found in the SciElo and BVS databases, using the keywords: *exercise, diabetes, insulin resistance, aerobic exercise and resistance exercise.* **Development:** Type II diabetes mellitus develops from an increase in serum glucose levels, resulting from a failure of pancreatic β cells in insulin production, peripheral resistance to the action of this hormone, or both. The management of this disease includes self-care, dietary reeducation, physical exercises and drug therapy. The practice of physical exercise, in turn, has numerous advantages for patients, both in prevention, treatment and prognosis, in two main forms: aerobic and resistance. The choice of exercises to be performed does not present a single bias, but it varies in relation to the public, depending on age, presence or not of comorbidities, access and individual preferences. **Conclusion:** The orientation, motivation and prescription of physical exercises should be done by health professionals, individually, mainly for the population with more difficulty in accessing medicines, in order to reduce insulin resistance.

INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus Tipo 2 (DM II) é definido por um conjunto de doenças metabólicas, com diversas etiologias, caracterizado por aumento dos níveis séricos de glicose, resultante de uma falha das células β pancreáticas na produção de insulina, resistência periférica à ação deste hormônio ou ambas.

Esta síndrome é uma das mais importantes comorbidades em relação a gastos públicos em saúde coletiva no Brasil. De acordo com a OMS, há no mundo cerca de 422 milhões de adultos portadores e, conforme a mudança no hábito alimentar dos povos asiáticos e africanos – padronizando para o estilo de vida ocidental, estima-se que em

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

2030 estes continentes apresentarão a maior prevalência de diabetes no mundo. Já no Brasil, conforme estudo realizado em uma parceria do Ministério da Saúde com o IBGE, nove milhões de brasileiros apresentam a doença, o que representa 6% da população do país. Já a sociedade Brasileira de Diabetes afirma que mais de 13 milhões de brasileiros é portador da doença, número que segundo a própria, vem aumentando. Fatores como sedentarismo, maus hábitos alimentares e repetidas situações de estresse são fundamentais para o desenvolvimento da doença.

Levando-se em conta os gastos públicos, conforme o IDF Diabete Atlas, SeventhEdition, estima-se que em 2015, o Brasil gastou cerca de 2,03 bilhões de dólares com tratamento para diabéticos. Em 30 anos, o número de estadunidenses com DM diagnosticados mais do que triplicou e o gasto com DM diagnosticado nos Estados Unidos em 2012 ultrapassou US $ 245 bilhões.

Vale ressaltar a importância da obesidade e sedentarismo no desenvolvimento da doença, pois um indivíduo acima do peso possui muito mais chance de desenvolver resistência insulínica quando comparado a alguém com IMC adequado, ou seja, o estilo de vida no qual não se pratica atividades físicas é hoje um dos principais fatores de risco para a mortalidade mundial, pela alta associação ao surgimento de comorbidades e redução da expectativa de vida. Tal mecanismo se explica pelo fato do músculo esquelético, quando estimulado, garantir a captação e utilização de aproximadamente 80 a 90% da glicose corporal total.

Exercícios aeróbicos e de resistência, ou ambos, são um meio de terapia não-farmacológica para o controle de distúrbios metabólicos e cardiovasculares. Embora existam inúmeros procedimentos cirúrgicos, para reduzir diretamente o sobrepeso e terapia antidiabética oral, a prática de exercícios físicos é considerada a melhor e mais eficaz forma terapêutica. Estes podem retardar ou prevenir o diabetes tipo II, por meio da melhora da sensibilidade insulínica bem como o controle glicêmico.

As respostas dos indivíduos que praticam exercício físico apresentam resultados mais satisfatórios em um período praticado de pelo menos seis semanas, por apresentar melhorias, por exemplo, na trigliciridemia, colesterolemia – redução de lipoproteínas de baixa densidade e aumento de lipoproteínas de alta densidade, bem como na HbA1C, fundamentais no desenvolvimento do diabetes.

OBJETIVO

Abordar a influência do exercício físico no manejo do diabetes mellitus do tipo II

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

na prevenção e tratamento do paciente e sua aplicabilidade no meio médico.

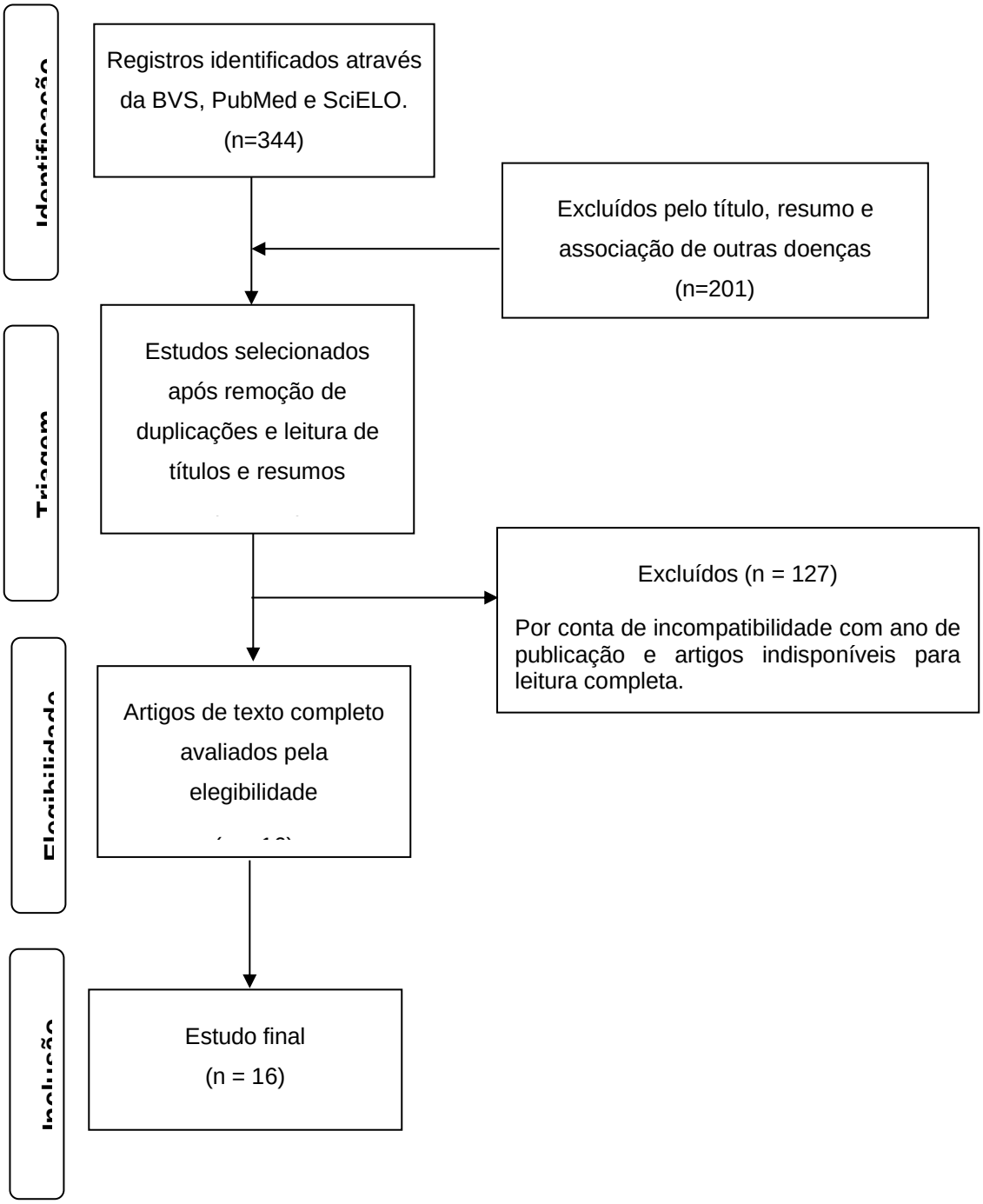
MÉTODOS

O presente trabalho de conclusão de curso foi realizado através de uma revisão bibliográfica sobre as repercussões do exercício físico no tratamento e prevenção do diabetes mellitus do tipo II. As plataformas escolhidas foram SciELO, BVS e PubMed, utilizando os descritores “exercício”, “diabetes”, “exercício aeróbico”, “resistência insulínica” e “exercício de resistência”.

Os filtros escolhidos foram: estudos feitos em humanos, artigos com até no máximo 10 anos de publicação, nas línguas Inglês, Espanhol e Português. Desta forma, foram encontrados 344 artigos, sendo escolhidos 16, através do título, resumo e sua relevância quanto ao objetivo da pesquisa. A exclusão envolveu os seguintes critérios: artigos que associavam outras doenças, faixas etárias não correspondentes, e aqueles que não tratavam do assunto de uma forma elaborada.

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

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



DESENVOLVIMENTO

O diabetes é definido por um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção insulínica, em sua ação ou em ambas, apresentando alterações no metabolismo glicídico, lipídico e protéico. Sua etiologia não é muito bem definida, apresentando um modelo com múltiplos fatores que

Editora Unifeso | Teresópolis | ISBN: 978-65-87357-08-9

sugerem sua relação com fatores externos e genéticos. Vale ressaltar além da história familiar, o sedentarismo e a obesidade como fatores de risco importantes para seu desenvolvimento, pois a musculatura esquelética é responsável pela captação e utilização de 80 a 90% da glicose Estes dois últimos mostram a necessidade de uma abordagem que envolva mudanças no estilo de vida, como reeducação alimentar e a prática de exercícios físicos. Essas duas práticas se correlacionam, pois somente com a dieta, ocorre perda de massa muscular e, sem a reestruturação alimentar, os resultados não serão tão satisfatórios. [1-6]

É uma doença sem cura, com uma gama de necessidades terapêuticas, fato que eleva consideravelmente seu custo. É considerada uma das principais doenças crônicas não transmissíveis, associada a fatores que diminuem drasticamente a qualidade e expectativa de vida global, podendo contribuir para desfechos adversos, como doença renal crônica, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e amputação de membros. Nesta linha, reduz a expectativa média de vida em cerca de 10 anos, tendo como principal causa da morte de seus portadores, doenças cardiovasculares. [3,4]

É sabido que os profissionais da saúde optam, rotineiramente, por realizar o tratamento farmacológico, priorizando-o em relação à mudança no estilo de vida. Porém, a primeira linha na abordagem é a soma do autocuidado, reeducação alimentar e a prática de exercícios físicos regulares. [1, 7, 8, 9, 10]

O hábito de se exercitar é um componente crucial, tanto na prevenção como no tratamento do diabetes, pois se associa a melhora na qualidade de vida dos pacientes, seja por aumento da resistência cardiorrespiratória, melhora da função endotelial e do perfil lipídico, bem como na redução da necessidade de insulina (com a diminuição de sua resistência periférica) e na melhora da composição corporal dos indivíduos. Conforme estudos, este comportamento pode reduzir o risco de desenvolvimento do DM2 em até 58% em grupos de alto risco, podendo manter tal benefício por até 10 anos após o inicio da terapia. [7, 11, 12]

Os principais benefícios do exercício no DM2 são: maior sensibilidade dos tecidos à insulina pela capilarização das fibras musculares; aumento de agentes antioxidantes durante o exercício, o que reduz o estresse oxidativo nos pacientes; aumento da captação de glicose pelos músculos, efeito anti-hiperglicemiante; melhora na resposta da secreção de catecolaminas no estresse; aumento da perda de gordura

como controle do peso corporal; melhora da função cardíaca; aumento do colesterol HDL e diminuição do colesterol total e de triglicerídeos; aumento da massa muscular; maior elasticidade, além de evitar ansiedade, depressão e estresse. [3, 5, 6, 13]

A aplicabilidade da atividade física no diabetes se explica pelo músculo esquelético consumir lipídeos como fonte de energia em atividades leves e moderadas, e, em exercícios intensos, consumir glicose por meio da glicogenólise e reduzir a lipólise. Ademais, durante estados de hiperglicemia, os músculos substituem a principal fonte de energia – os lipídeos, pela glicose. Quanto ao aumento da sensibilidade à insulina, este ocorre devido ao aumento do transportador GLUT4, determinado pela atividade da AMPK, que está aumentada pela estimulação muscular. [14, 15]

O exercício físico pode ser definido como um movimento corporal planejado, com contração do músculo esquelético, com gasto energético, sendo este estruturado e repetitivo executado para melhorar ou manter um ou mais dos componentes do condicionamento físico, sendo dividido basicamente em dois grandes grupos: aeróbico e de resistência. [13, 15]

O treinamento aeróbico se caracteriza por movimentos rítmicos, repetitivos e contínuos, de um mesmo grande grupo muscular realizados em pelo menos 10 minutos de atividade. Apresenta baixos níveis de contração muscular, no entanto, são mais duradouros, ocasionando um alto consumo de glicose e lipídios, com baixo consumo de proteínas. Objetiva a melhora da resistência cardiovascular. Tem como principais exemplos: caminhada, ciclismo, natação e corrida. Em relação à intensidade é classificada conforme a figura2. [2, 13, 15]

Figura 2: esquema sobre a intensidade do treinamento, diferenciando o consumo de oxigênio e freqüência cardíaca máxima.

Treino Aeróbico	**VO2 Máximo**	**FC Máxima**
Moderado	40-70%	50-75%
Vigoroso	> 70%	> 75%

Fontes: Yuing T, Lizana PA, Berral FJ. Hemoglobina glicada y ejercicio: una revisión sistemática. RevMedChile 2019; 147: 480-489.Arabia JJM, Suárez GR, Tróchez JM. Papel delejercicioenlaprevención de la diabetes tipo 2. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2013. Vol 50 (3): 192-198.Bassi, D, Dibai-Filho, AV, Durans, LH, Mendes, RG, Caruso, FCR, Arakelian, VM, Borghi-Silva, A (2018). Glycemic behavior in patients with type 2 diabetes during a short period of a combined training program. *Motriz: Revista de Educação Física, 24*(3).

O exercício de resistência é caracterizado pelo uso da força muscular, com alta contração por opor à resistência de uma carga, exemplificados por levantamento de peso

e exercícios com aparelhos de musculação e isometria. Sua intensidade é classificada em moderada: se resistir a repetições com 50-74% de uma repetição máxima, ou alta: se resistir a partir de 75% de uma repetição máxima, sendo que estas devem se repetir de 10 a 12 vezes. [2, 13, 15]

Uma tradição comum entre os médicos é a de traçar o tratamento limitando as atividades físicas às práticas aeróbicas. Porém, os resultados de exercícios aeróbicos e de resistência apresentam melhores resultados quando associados. Isso se explica porque ambos apresentam benefícios na sensibilização à insulina e, o exercício de resistência promove aumento da massa magra e capacidade funcional, formando um ciclo que ajuda a manter o beneficio supracitado. [7, 8, 9, 16]

A tratar-se de valores, dois estudos atentaram para a redução da hemoglobina glicosilada, que pode variar de 0,36% a 0,89%, a depender do tempo de exercícios semanais, vide a tabela 2 e uma redução média de 0,66% após 8 semanas de treinamento. [2, 7, 13]

É importante dizer que os exercícios para diabéticos podem ocasionar em hipoglicemia, pois a insulina sérica pode suprimir a produção do combustível metabólico com consequente aumento da captação glicídica pelos músculos. Mas, uma forma de combatê-la é reduzir a insulina sérica, por meio da redução das doses de insulinoterapia e/ou aumento da ingestão de carboidratos de rápida absorção antes do exercício. [7]

Na questão de relação com as terapias medicamentosas, o exercício físico está relacionado com a redução das doses terapêuticas de medicamentos anti-hiperglicemiantes (metformina) e hipoglicemiantes (sulfonilureias), o que representa redução no risco de desenvolvimento de obesidade, mortalidade e risco cardiovascular destes medicamentos. [1, 13]

Outro ponto que deve ser ressaltado é a consequência da interrupção dos treinamentos, como em exercícios aeróbicos que, após a interrupção, os valores glicêmicos se elevaram quando comparados aos valores anteriores ao inicio dos treinos. Existem estudos que apontam diminuição da bradicardia em repouso, diminuição da reativação vagal, desregulação da secreção de insulina e concentração da glicose, redução do GLUT-4 e retorno da dislipidemia. Somado ao fato que o sedentarismo por si só está relacionado ao aumento do risco de condições adversas à saúde e reduz a expectativa de vida, além de aumentar a resistência insulínica. [5, 6, 16]

Não se deve generalizar e estipular de forma engessada a formatação dos

treinos para cada indivíduo. No entanto, há uma recomendação, para pacientes diabéticos ou não, que divide o exercício físico em aquecimento, alongamento e treino. Durante o aquecimento, deve-se realizar de cinco a dez minutos uma atividade aeróbica de baixa intensidade, o que visa preparar a musculatura e o sistema cardiorrespiratório progressivamente para o treino em si. O ideal para o alongamento, durante o mesmo período de tempo que o aquecimento, é que este envolva todos os agrupamentos musculares, no entanto, caso não haja possibilidade, este deve se concentrar em abranger os que serão mais ativados durante a sessão de exercício, visando aumento da amplitude dos movimentos das articulações e evitar lesões. [3, 13]

Há um consenso, segundo a American Diabetes Association e reforçado em artigos, que estipula a prática de 150 minutos semanais de atividades aeróbicas de moderada intensidade, divididos em 30 minutos diários, cinco vezes na semana; ou 90 minutos semanais de intensidade vigorosa. Quanto aos exercícios de resistência, devem ser executados por pelo menos três vezes semanais, com dez a doze repetições por série, respeitando as intensidades da tabela 2. Sabe-se também que o efeito benéfico do exercício físico no controle glicêmico se mantém por 24 a 72 horas, o que torna crucial a manutenção deste hábito por todo o decorrer da vida do portador do diabetes. [1, 2, 3, 6, 7, 9, 12, 14]

Em relação à população jovem, estabelecer rotinas de atividades físicas e diminuir o tempo de sedentarismo pode estar relacionado à prevenção ou retardamento do diabetes em adultos. A recomendação varia, para sejam realizados 30-45 minutos diários de exercícios aeróbicos, resistência e equilíbrio, três vezes na semana, para reduzir o IMC, circunferência da cintura e valores de hemoglobina glicada; ou 60-90 minutos diários todos os dias para crianças e adolescentes, a fim de melhorar o peso e a saúde cardiovascular. [9, 17]

Quanto aos idosos, é preconizado exercícios de menor impacto, por 2 a 3 vezes na semana, a exemplo de Yoga e Tai Chi, que são utilizados para aumentar a flexibilidade, força muscular e equilíbrio. [3]

Quanto aos cuidados, deve-se atentar para os pés dos pacientes, principalmente durante exercícios aeróbicos, usando palmilhas especiais, se necessário, com tênis adequado e meias apropriadas, para manter o conforto e segurança dos pés, além de evitar umidade – especialmente para pacientes com neuropatia diabética. É imprescindível o exame físico voltado para estes membros, com maior preocupação com

a formação de bolhas. Faz-se necessário também, o uso de braceletes de reconhecimento para pacientes que utilizam insulina como tratamento farmacológico, a fim de reduzir os riscos de hipoglicemia. [15]

CONCLUSÃO

Baseado nos artigos analisados pode-se concluir a importância da prática de exercícios físicos na prevenção e tratamento do diabetes tipo II. Desta forma, sua orientação, motivação e prescrição devem ser feita pelos profissionais da área da saúde, principalmente para a população com mais dificuldade ao acesso a medicamentos, a fim de reduzir a resistência insulínica.

REFERÊNCIAS

1. Ezema CI, Omeh E, Onyeso OKK, Anyachukwu CC, Nwankwo MJ, Amaeze A, et al. The Effect of an Aerobic Exercise Programme on Blood Glucose Level, Cardiovascular Parameters, Peripheral Oxygen Saturation, and Body Mass Index among Southern Nigerians with Type 2 Diabetes Mellitus, Undergoing Concurrent Sulfonylurea and Metformin Treatment. Malays J Med Sci. Sep–Oct 2019; 26(5): 88–97
2. Yuing T, Lizana PA, Berral FJ. Hemoglobina glicada y ejercicio: una revisión sistemática. Ver Med Chile 2019; 147: 480-489.
3. Rodríguez JH, DomínguezYA,Choqueticlla JM. Efectos benéficos delejercicio físico enlas personas con diabetes mellitus tipo 2. Rev cuba endocrinol.2018; 29(2): 1–18.
4. Maricoto T, Antunes JP, Pereira MR, Corte-Real S, Taveira-Gomes T, Nobre JP. Consenso AURORA: risco cardiovascular na pessoa com diabetes mellitus tipo 2. Revportmed geral fam. 2020; 36: 289-299
5. Dumith SC, Maciel FV, Borchardt JL, Alam VS, Silveira FC, Paulitsch RG. Preditores e condições de saúde associados à prática de atividade física moderada e vigorosa em adultos e idosos no sul do Brasil. RevBrasEpidemiol. 2019; 22: E190023.
6. Oliveira EM, Ribeiro AKPL, Silva DDO, Nunes EFC, Santos GS, Kietzer KS, et al. Physical training on glycemia and oxidative stress in type 2 diabetes: a systematic review. Rev Bras Med Esp. 2020; 26(1): 70-76.
7. Lumb A. Diabetes andexercise. CME Diabetes 2014; 637-676.
8. Jenkins DW, Jenks A. Exercise and Diabetes: A Narrative Review. The Journal of Foot & Ankle Surgery 56 (2017) 968–974.
9. Pivovarov JA, Taplin CE, Riddell MC. Current perspectives on physical activity and exercise for youth with diabetes. Pediatric Diabetes 2015; 16: 242–255.
10. Sabag A, Way KL, Keating SE, Sultana RN, O'Connor HT, Baker MK, et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes &Metabolism 43 (2017) 195–210.
11. Marçal DFS, Alexandrino EG, Cortez LER, Bennemann, RM. Efeitos do exercício físico sobre diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática de ensaios clínicos e randomizado. JPhys Educ. 2018; 29: 1-14.

12. Gonela JT, Castro VD, Zanetti ML. Resistance training improves the blood pressure and functional performance of individuals with t2dm. Rev Bras Med Esporte. 2020; 26 (1), 53-57.
13. Arabia JJM, Suárez GR, Tróchez JM. Papel delejercicioenlaprevención de la diabetes tipo 2. RevArgEndocrinolMetabol. 2013; 50 (3): 192-198.
14. Bassi D, Dibai-Filho AV, Durans LH, et al. Glycemic behavior in patients with type 2 diabetes during a short period of a combined training program. Rev Educ Fis. 2018; 24 (3): 1-8.
15. Minicucci WJ. Posicionamento oficial SBD n04/2015: atividade física e diabetes: a prática segura de atividades desportivas. Sociedade Brasileira de Diabetes. Acesso em 30 de novembro de 2020. Disponível em https://www.diabetes.org.br/publico/images/2015/pdf/posicionamentos-acesso-livre/posicionamento-4.pdf.
16. Farias TY, Lozano AS, Urra PS, Montero CC. Effects of training and detraining on glycosylated haemoglobin, glycaemia and lipid profile in type-II diabetics. Nutr Hosp. 2015; 32(4): 1729-1734.
17. Tully C, Aronow L, Mackey E, et al. Physical activity in youth with type 1 diabetes: a review. Curr Diab Rep. 2016;16:85.
18. Novartis. Número do diabetes no Brasil e no mundo. Acesso em 30 de novembro de 2020. Disponível em https://saude.novartis.com.br/diabetes-tipo2/numero-do-diabetes/.

CONSEQUÊNCIAS DO USO CRÔNICO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

CONSEQUENCES OF THE CHRONIC USE OF PROTON PUMP INHIBITORS

Camila N Barbosa[1]; Renata F de Souza[2]

Descritores: bomba de prótons; abuso de substâncias.
Keywords: proton pumps; substance abuse.

RESUMO

Introdução: Os inibidores da bomba de prótons se tornaram uma das classes medicamentosas mais prescritas na prática clínica, devido ao seu perfil de segurança favorável. Passaram a ser utilizados como automedicação, por longos períodos de tempo, em doses elevadas e sem indicação médica. **Objetivos:** O objetivo desta revisão é reunir os principais efeitos adversos e consequências à saúde que podem estar associados ao uso crônico e indiscriminado dos IBP. **Métodos:** Esse artigo baseou-se em uma revisão bibliográfica de artigos indexados das bases de dados SciElo, PubMed, LILACS e Google Acadêmico nos últimos 10 anos. Foram selecionados 18 artigos. **Resultados:** Os estudos demonstraram que o uso prolongado dos IBP está associado a alterações morfológicas gástricas, metabólicas, devido à menor absorção de vitaminas e interações medicamentosas que poderiam oferecer risco cardiovascular ao paciente, entre outros. **Conclusões:** Conclui-se que se deve estabelecer um controle na prescrição dessas medicações, incluindo na frequência, tempo de uso, dose e individualizando a terapêutica às indicações corretas do uso dessa medicação.

ABSTRACT

Background: Proton pump inhibitors become one of the most prescribed drug classes in clinical practice, due to their favorable safety profile. They started to be used as self-medication, for long periods, with high doses and without medical indication. **Aims:** The objective of this work is to gather the main adverse effects and health consequences that may be associated with the chronic and indiscriminate use of PPIs. **Methods:** This article was based on a bibliographic review of indexed articles from the SciElo, PubMed, LILACS and Google Scholar databases in the last 10 years. Eighteen articles were selected.

[1] Graduanda de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgaos- UNIFESO

[2] Professora do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO

Results: Studies have shown that the prolonged use of PPIs is associated with gastric and metabolic morphological changes, due to less absorption of vitamins and drug interactions that could offer cardiovascular risk to the patient, among others. **Conclusions:** It is concluded that a control should be established in the prescription of these medications, including frequency, time of use, dose and individualizing the therapy to the correct indications for the use of this medication.

INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são medicamentos que vem sendo prescritos desde 1988, com elevada frequência devido a sua alta eficácia e baixa toxicidade. O primeiro IBP a ser comercializado no mundo foi o omeprazol e o primeiro a ser utilizado cronicamente pela população. [1,2,3]

Os IBP atuam suprimindo a secreção de ácido gástrico, que por sua vez é influenciada por fatores neuronais e hormonais que agem diretamente no estômago. [4,5]

O estômago pode ser divido em corpo, fundo - região da mucosa oxíntica - e antro - região da mucosa antral. A primeira contem células parietais, produtoras de ácido clorídrico e fator intrínseco. Na mucosa antral é produzida a gastrina, pelas células G.[5] A secreção desse hormônio é induzida pela ingesta de alimentos, que por sua vez atua diretamente nas células parietais, se liga a receptores colecistoquinina (CCK-2), e indiretamente, se agrega a receptores CCK-2 das células ECL (enterocromafin like) no sangue. O resultado desse processo é a liberação de histamina, que se liga a receptores H2 presentes na bomba de prótons H+/K+ ATPase, responsável pela liberação de ácido no lúmen gástrico.[5]

Outras células presentes no estômago, as células D, no corpo e fundo gástrico, produzem somatostatina, inibem as células parietais e ECL, e, no antro, inibem as células G. Quando não ocorre esta inibição, a secreção ácida aumenta por vias colinérgicas. Assim, os principais estimuladores de suco gástrico são a gastrina, histamina e acetilcolina e a somatostatina, a principal inibidora. [4,6]

Os IBP atuam diretamente na inibição da enzima H+/K+ ATPase, suprimindo a secreção de ácido, sendo amplamente utilizado em casos em que o excesso de ácido é prejudicial ao indivíduo. Apresenta meia-vida de 1 a 2 horas, tem absorção rápida, são ativados após administração e metabolizados no fígado via citocromo P450. [4, 6]

Esses medicamentos são utilizados no tratamento de doenças gástricas, como esofagite, refluxo gastroesofágico, úlcera péptica, e até mesmo na prevenção de manifestações digestivas causadas pelo uso de outras medicações. Ao longo dos anos

passaram a ser utilizados indiscriminadamente, muitas vezes sem indicação, por longos períodos, e como automedicação. [6]

Atualmente, existem sete representantes dessa classe, sendo apenas seis comercializados. São eles: o omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol, tenatoprazol e o dexlansoprazol, ainda não vendido no Brasil.[7.]

Quanto aos critérios de indicação, há um consenso entre a American Gastroenterology Association (AGA), American College of Gastroenterology (ACG), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), além de outros estudos canadenses que apresentaram as reais indicações para a prescrição dos IBP. Estão inclusos nesta lista: a dispepsia funcional, as doenças ácido-pépticas (causadas por H. pylori ou AINES), doenças por refluxo gastroesofágico, erradicação da H. pylori, Síndrome de Zollinger-Ellison, esôfago de Barret, profilaxia para úlcera de estresse, varizes esofágicas, endoscopia digestiva alta com biópsia e antecedente individual de gastrite confirmada por endoscopia. [7,8]

São também indicações do uso desse fármaco os pacientes com mais de 60 anos em tratamento com AAS associado a inibidores da COX-1, que usam AINE há mais de um mês e os que apresentam histórico de hemorragia digestiva alta (HDA) e estão em uso de inibidores da COX-2 de forma crônica. [8]

Estudos demonstraram que as maiores indicações do uso do IBP em unidades hospitalares não baseadas em evidência são: sintomas dispépticos (pirose e epigastralgia), profilaxia de úlcera gástrica em pacientes em pós-operatório, causa não estabelecida, prevenção de úlcera gástrica em pacientes que não cumprem os critérios para uso de terapia supressora de ácido gástrico, úlcera não sintomática, uso de sonda nasogástrica e gastroenterites. Entram nesse grupo também, os indivíduos de qualquer idade que fazem uso de baixas doses de AAS e relatam antecedentes de úlcera ou sangramento intestinal; os que estão em tratamento concomitante com AAS e AINEs ou inibidores da COX-2; os que estão em uso de corticóides e possuem fator de risco de HDA, uso de corticóide associado à AINE em pacientes com mais de 60 anos; uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina associados a AINEs, esofagite leve a moderada; pacientes com alto risco de úlcera (antecedentes de úlcera complicada ou que apresentem três ou mais fatores de risco); ou ainda os com risco moderado, que manifestem um ou dois fatores de risco.[8]

Por ser uma classe de medicação isenta de necessidade de prescrição controlada, os IBP atingiram o status de um dos fármacos mais utilizados na atenção

primária, secundária e terciária, bem como nos casos de automedicação. Dessa forma, estudos tentam estabelecer um perfil do usuário crônico dos IBP, apontando as mulheres, especialmente maiores de 60 anos e usuários de AINE, o grupo perfeito. Acredita-se que esse comportamento está relacionado ao fato das mulheres frequentarem mais consultas médicas que os homens. Além disso, a maior prevalência de sintomas dispépticos e patologias gastrointestinais no grupo feminino parece influenciar esse perfil. [8, 9,10.]

No grupo dos usuários crônicos, quase a totalidade da literatura médica aponta que a frequência de prescrição sem indicação dos IBP é superior a 60%, sendo associada a diversos efeitos adversos e patologias. [10]

OBJETIVOS

Objetivo primário: Reconhecer quais as principais consequências e reações adversas relacionadas ao uso crônico e indiscriminado dos IBP.

Objetivos secundários: Avaliar os fatores de risco associados a maiores reações adversas ao uso do medicamento; Avaliar a prevalência das reações adversas e patologias relacionadas ao uso crônico dos IBP; Avaliar o perfil dos indivíduos que mais fazem uso da medicação e apresentam maiores efeitos indesejáveis; Avaliar as repercussões clínicas mais comuns relacionadas ao uso crônico e mal indicado dos IBP.

MÉTODO

Para realizar esta revisão sistematizada foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), LILACS, SciELO e Google Acadêmico. Na pesquisa foi utilizada a seguinte estratégia de busca: ("Substance Abuse") AND (Proton Pumps), nos últimos dez anos, tendo sido encontrados 1390 artigos no Google Acadêmico, 52 artigos no PubMed, 270 no LILACS e 15 no SciELO. Obedecendo-se aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (quadro 1), foram selecionados 19 artigos, totalizando a fonte bibliográfica.

Critérios de inclusão:

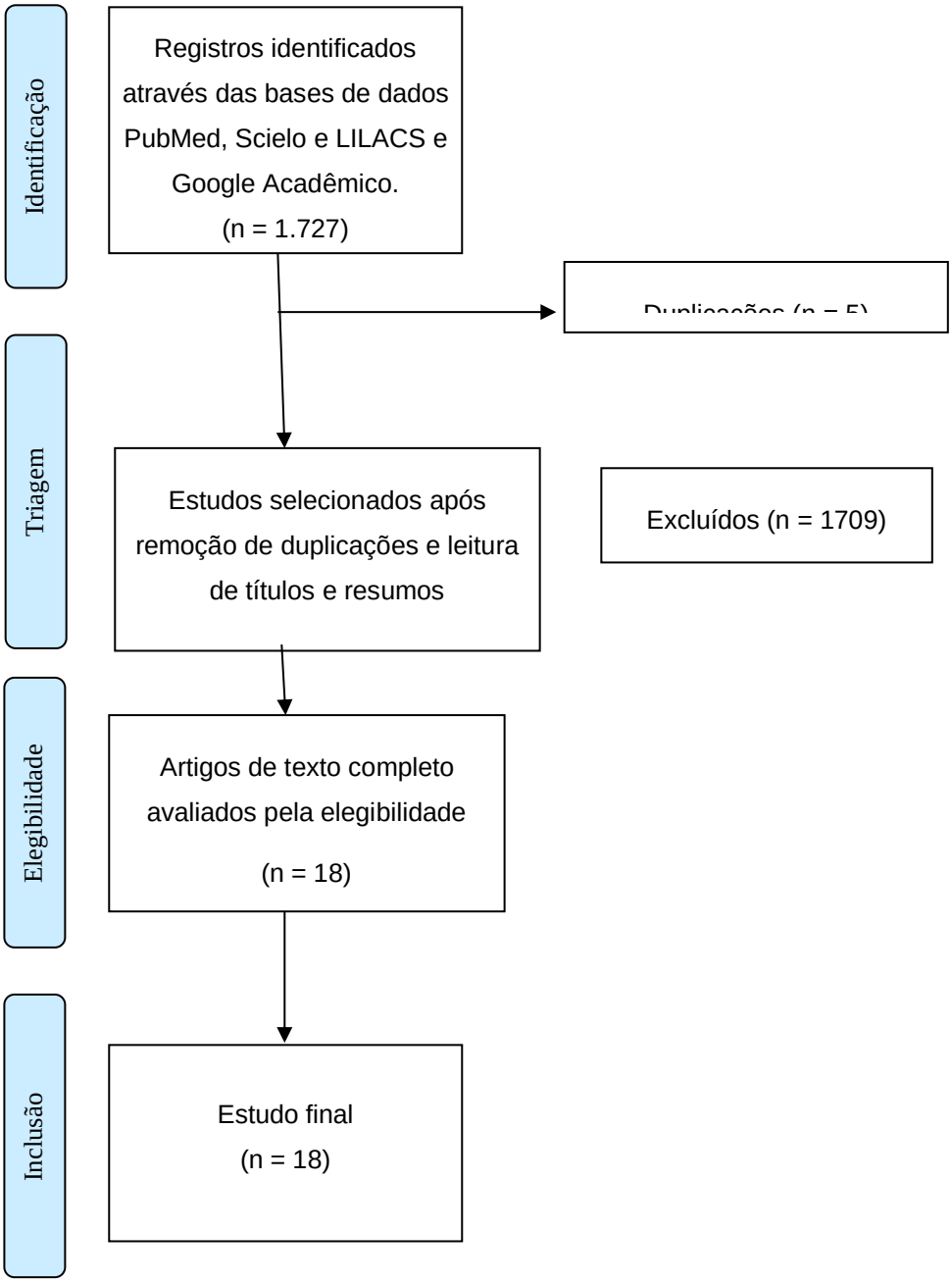
1) Artigos que abordam os fatores de risco para desenvolvimento defeitos adversos ao uso dos IBP.
2) Artigos que descrevem perfil de pacientes que mais apresentam eventos adversos devido ao uso dos IBP.
3) Artigos sobre as implicações do abuso da substância e suas consequências.

4) Estudos dos últimos 10 anos.

Critérios de exclusão:

1) Artigos sobre uso dos IBP que tratam de outros temas que não as consequências do uso crônico.
2) Artigos sobre abuso de substâncias que não incluíam os IBP.
3) Estudos em tradução fora das línguas português, inglês ou espanhol.

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



RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 14 estudos foram incluídos na análise dos resultados desta revisão sistematizada. A descrição do desenho, amostra, objetivo e resultados de cada estudo estão detalhados na tabela 1.

Tabela 1. Descrição do desenho de estudo, amostra, objetivo e resultados dos estudos

Autor/Ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultados
Cunha N, Machado AP (2018) Portugal	Revisão bibliográfica	56 artigos sobre o tema	Identificar a relação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e o aumento do risco cardio e cerebrovasculares.	O estudo aponta que o aumento do risco de eventos cardiovasculares, infecções entéricas, pneumonia, doença renal crônica e neoplasias malignas está relacionado ao consumo crônico dos IBP. Sugere que dados evidenciando consequências do uso crônico dessas medicações sejam mais divulgadas entre o grupo que os consomem, a fim de racionalizar sua prescrição.
Emura-Vélez MH, et al. (2018) Colômbia[8]	Corte transversal	317 pacientes maiores de 18 anos com formulação de IBP atendidos num hospital	Analisar o perfil de prescrição-indicação dos IBP na amostra aleatória.	65,6% dos pacientes eram mulheres, o omeprazol foi o IBP mais prescrito, sendo esta, inadequada de 46,3% dos pacientes. O serviço de urgência foi o responsável pelo maior número de prescrições inadequadas (53,1%). A atenção primária apresentou elevada proporção de prescrição inadequada comparado ao atendimento de atenção secundária, representando custos elevados para o hospital.
Mindiola AL, et al. (2017) Colômbia	Estudo transversal	109 pacientes em tratamento com IBP por tempo > ou igual a 6 meses	Determinar os níveis séricos de B12 em pacientes em tratamento com IBP de acordo com o tipo, tempo de uso, dose, idade e sexo.	Pacientes em tratamento por mais de 3 anos tiveram níveis de vitamina B12 significativamente mais baixos comparados aos que trataram pormenos de 3 anos. Não houve diferença nos resultados ao analisar os tipos diferentes de IBP, a idade e o sexo.

Bustos SP, et al. (2018) Calômbia	Corte transversal	306 pacientes adultos hospitalizados que receberam terapia supressora de ácido com pelo meno uma dose de IBP ou inibidor de H2.	Determinar a prevalência de prescrição sem indicação de terapia supressora de ácido clorídrico, incluindo os IBP, em pacientes hospitalizados.	A prevalência de prescrição sem indicação foi de 59,5%, sendo a profilaxia de sangramento de úlcera gástrica em pacientes de baixo risco, e causa não estabelecida, as principais indicações sem evidência científica. Houve uma associação estatisticamente significativa entre o tempo de hospitalização menor de 7 dias (OR 2,39; IC 95% (1,4-3,9) e idade menor que 60 anos (OR: 1,9; IC 95%; 1,2-3,03)
Pacheco IBL, et al. (2018) México	Coorte	113 pacientes cirróticos em uso crônico de IBP	Avaliar o impacto do uso de IBP no desenvolvimento de infecções bacterianas, virais e fúngicas em pacientes com cirrose.	Dos 113 pacientes, 44 fizeramuso crônico do IBP. Deles, 28 não tiveramindicação clínica clara para prescrição. 24 pacientes desenvolveram infecções bacterianas durante o período de observação. A análise final do estudo estabeleceu relação com o uso crônico do IBP e o desenvolvimento de infecções, ainda que existam outras causas associadas. (RR+ 3.6; IC 95%; 1.1- 12.3; P 0.04).
Filho AJB, et al. (2020) Brasil	Revisão bibliográfica	40 artigos que atenderam aos critérios de inclusão	Avaliar a associação entre o uso de IBP e ocorrência de infecções hospitalares.	O estudo evidenciou que o uso crônico dos IBP pode alterar a secreção gástrica fisiológica, influenciando nos fatores de proteção e aumentando a suscetibilidade de infecções.
Nunes RFF, et al. (2015) Brasil	Relato de Caso	Estudo de achados clínicos e laboratoriais de um paciente em questão	Apresentar um caso de hipomagnesemia sintomática associada a hipocalcemia causada pelo uso crônico de omeprazol por 6 anos.	Foi evidenciado aumento da concentração sérica do magnésio e melhora parcial dos sintomas após a retirada do omeprazol.
Lima JM, et al. (2019) Brasil	Estudo transversal	100 pacientes idosos, usuários de uma USF	Avaliar a prevalência e o perfil clínico do paciente idoso que faz uso de omeprazol prescrito em uma Unidade de Saúde da Família.	Dos 100 idosos, 35 faziam uso do omeprazol, 10 homens, e 25 mulheres. Cerca de metade da amostra não possuía registro da indicação de uso do omeprazol, e apenas 17,1% apresentavam epigastralgia como justificativa de uso.
Martins RF, et al. (2014) Brasil	Caso-controle	103 pacientes com pólipos gástricos. Grupo I em uso de IBP por pelo	Encontrar uma relação causal entre o uso crônico de IBP e o surgimento de pólipos gástricos.	Nos dois grupos, 98% dos pólipos estavam localizados no corpo gástrico. No grupo I, 48 pacientes apresentaram pólipos fúndicos (PGF); e no grupo II, 29 apresentaram os mesmos

		menos 1 ano; Grupo II: não faz uso de IBP.		pólipos, mostrando forte associação entre PGF e uso crônico de IBP, p<0,01.
Cuén JAS, et al. (2013) Espanha	Estudo transversal	153 pacientes em uso crônico (>1 ano) e inadequado dos IBP	Determinar a frequência de indicação inadequada de consumo crônico de IBP em pacientes ambulatoriais de um determinado hospital.	153 pacientes, sendo 64,7% com prescrição adequada e 35,3% sem indicação. A indicação adequada de IBP mais frequente foi a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE); já a indicação inadequada mais frequente foi em casos sem diagnóstico. (p<0,05).
Arnold J, et al. (2018) Chile	Revisão bibliográfica	48 artigos que entraram nos critérios da pesquisa	Analisar os eventos adversos associados ao uso de IBP evidenciados nos artigos já publicados, além de oferecer recomendações para a prática clínica.	Apesar dos estudos não terem elevada força de associação, foram reportados, em quase todo material avaliado, efeitos adversos relacionados ao uso dos IBP de forma crônica e sem indicação adequada.
Araújo SCRD; (2015); Brasil	Revisão bibliográfica	78 artigos que apresentaram nos critérios de inclusão da pesquisa	Relatar os impactos associados às reações adversas do uso crônico de omeprazol.	Queda na absorção de cálcio, magnésio, vitamina B12, aumentar o risco de infecções entéricas e provocar o aparecimento de pólipos de fundo gástrico são algumas das principais consequências do uso crônico do IBP.
García YAS, et al; (2018) Venezuela	Estudo observacional	500 pacientes hospitalizados em um hospital em Caracas.	Documentar a prescrição exagerada dos IBP em pacientes hospitalizados	Dos 500 pacientes hospitalizados, 367 estavam em uso de IBP, e apenas 165 tinham real indicação da terapia.
Gómez C, et al. (2018); Colombia	Estudo transversal	2000 pessoas maiores de 60 anos de idade com alterações do Mental State Examination Modificado (MMSE-M)	Relacionar a presença de alterações cognitivas ao consumo de IBP na população adulta de Bogotá, Colombia.	20,7% da amostra faz uso do IBP por meses. 12,6% apresentou o MMSE-M alterado, sendo mais prevalente no grupo consumidor da droga em questão. O estudo apresentou uma associação de aumento de risco de perda cognitiva ao uso de IBP por mais de 24 meses.

De acordo com os resultados dos estudos selecionados, foi possível identificar as principais consequências do uso crônico dos inibidores da bomba próton (IBP) já documentadas: a demência e perda da capacidade cognitiva, déficit de vitamina B12,

risco de fraturas, doença renal crônica (DRC), interação medicamentosa com clopidogrel, causando diminuição da sua ação antiagregante plaquetária, maior risco de infecções como pneumonia adquirida na comunidade (PAC), infecção associada a *Clostridium difficile*, a *Escherichia coli*,[13] modificações estruturais da mucosa gástrica, como o surgimento de pólipos fúndicos glandulares.[11] Também foram documentados efeitos relacionados à hipomagnesemia e hipocalcemia, provavelmente relacionados à diminuição da absorção desses eletrólitos devido à atrofia da mucosa gástrica.[12, 13,14]

Quanto às reações adversas, os estudos demonstram que se trata de medicação, a princípio, segura, bem tolerada nas doses prescritas, podendo causar ao usuário sintomas gastrointestinais, como náusea e diarreia; cefaleia; tonteira; sonolência; impotência; reações cutâneas como o exantema; ginecomastia e dores musculares. As alterações consideradas de caráter crônico foram identificadas nos pacientes que fizeram uso prolongado dos IBP, geralmente por mais de um ano. [4]

Em relação à prescrição- indicação, os pacientes da atenção primária foram descritos como o maior grupo com prescrição inadequada dos IBP, e os grupos de pacientes que apresentam menor chance de apresentar prescrição inadequada do fármaco são os que fazem uso de medicações que podem causar sangramento gastrointestinal, idade maior que 60 anos, uso do IBP duas vezes ao dia e os hospitalizados. [3,8]

DISCUSSÃO

A literatura aponta o sexo feminino como o maior usuário dos inibidores da bomba de próton (IBP) e o grupo mais suscetível a desenvolver efeitos adversos e patologias crônicas associadas ao uso prolongado e não indicado da medicação. Os paciente com mais de 60 anos e advindos da atenção primária foram levantados como os maiores usuários da medicação, normalmente sem diagnóstico prévio ou como forma de prevenção de sintomas gastroesofágicos Alguns efeitos adversos a longo prazo, foram observados após 1 ano de uso da medicação, enquanto outros, surgiram após cerca de 3 anos de seu uso contínuo (por exemplo, evolução de doença renal) As referências afirmam que a frequência de indicação inadequada no consumo crônico dos IBP é superior a 60%.[2,3,8,15.]

Deficiência de vitamina B12

Esse nutriente necessita da secreção ácida gástrica para ser absorvido a partir

dos alimentos. Logo, o uso duradouro da medicação e as alterações na mucosa gástrica causadas pelos IBP são responsáveis pela redução da concentração dessa vitamina no sangue, e associadas a um tempo de uso maior que três anos. [4,16.]

Alguns estudos apontaram as alterações neurológicas como neuropatias, distúrbios da marcha, depressão, demência e diminuição da cognição, como consequências clínicas desse déficit vitamínico. Os idosos são grupo etário mais afetado, por serem os maiores usuários dos IBP. [11]

Demência e diminuição da cognição

A restrição de vitamina B12, associada à atrofia de mucosa gástrica e hipocloridria que diminui sua absorção, causa acidificação de estruturas da micróglia, acúmulo de proteína beta-amiloide, predizendo alterações neurológicas implicadas na Doença de Alzheimer. [11,17]

Risco de fraturas

A inibição da acidez gástrica, além da dificuldade de absorção da vitamina B12, pode resultar na diminuição do cálcio sérico (função osteoblástica), consequentemente, queda na mineralização óssea e hiperplasia da paratireoide, devido à hipergastrinemia. Essas alterações podem ter como consequência a osteoporose, e estão mais associadas ao uso de IBP por mais de 5 a 7 anos. As fraturas mais comuns são as de bacia e de vértebras. Ainda há necessidade de mais estudos, com uma amostra de tempo maior para que se estabeleça uma relação direta entre a osteoporose e uso do IBP, já que vários outros fatores externos e genéticos também estão implicados nessas patologias. [4, 11, 13]

Doença Renal Crônica (DRC)

Após o relato de alguns casos de nefrite intersticial secundária ao uso de omeprazol, estudiosos passaram a buscar relação do uso crônico desses inibidores da bomba de prótons com o desenvolvimento de Doença Renal Crônica. Estudos de coorte e metanálise, de boa magnitude apontaram que essa relação existe, independente do desenvolvimento de nefrite, porém não há como eliminar outras variáveis que também podem estar associadas ao desenvolvimento da DRC. [11, 13]

Infecções associadas ao uso de IBP

Além das alterações na absorção de nutrientes, a diminuição do ácido gástrico tem sido apontada como fator de risco para infecções gastrointestinais e sistêmicas, que tem como principais agentes etiológicos o *Clostridium difficile, Escherichia coli* e Pneumonias nosocomiais.[4,13]

Essas infecções ocorrem devido à inibição da acidez gástrica, que é parte da barreira de defesa contra bactérias e outros agentes causadores de doenças que são ingeridos. O pH elevado facilita a sobrevivência desses micro-organismos e possibilita sua proliferação.[4,13]

Nas infecções com Clostridium e E. coli, as diarréias e casos de colite pseudomembranosa são as principais doenças reportadas, e atingem mais os pacientes hospitalizados em uso dos inibidores da bomba de próton. Há cerca de 3,6 mais chances desses pacientes desenvolverem diarreia.[4, 13.]

Outros estudos em específicos apontam relação entre Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE) em pacientes cirróticos em uso de IBP, já que essas medicações reduzem a explosão oxidativa de células sanguíneas de defesa (granulócitos e monócitos), aumentando a permeabilidade e motilidade intestinal, permitindo elevação da proliferação bacteriana e sua translocação.[4] Essa evolução clínica se apresentou mais associada a doença hepática descompensada e ao uso prolongado dos IBP, donde se conclui que os prescritores devem ser alertados quanto ao ajuste consciente destes fármacos, nos casos em que há sinais de descompensação, como ascite e histórico de sangramento de varizes esofágicas, como exemplo.[13, 18]

As pneumonias nosocomiais são explicadas fisiopatologicamente pela ação dos IBP diretamente nas bombas de prótons existentes nos tratos respiratórios superior e inferior, causando alterações no pH pulmonar e brônquico, e possibilitando a entrada direta de agentes patogênicos existentes no ambiente hospitalar e extra-hospitalar, além de bactérias bucais que adentram as vias aéreas.[13]

Alterações estruturais na mucosa gástrica

Associar alterações morfofuncionais da mucosa gástrica identificadas via endoscopia digestiva alta (EDA) realizadas em pacientes com sintomas dispépticos e de refluxo esofágicos ao uso crônico dos IBP foi possível devido a estudos observacionais e relatos de caso, em que a descontinuação do tratamento resultou no desaparecimento ou redução do número de pólipos gástricos. [4] Foi identificado risco 4 vezes maior em desenvolver esses pólipos nos pacientes que fazem uso dos IBP há mais de 5 anos, e não foi encontrada diferença entre as medicações da mesma classe.[4]

A hipótese para surgimento desses pólipos é a hiperplasia e protrusão de células parietais, causada pela diminuição da acidez do estômago. O tipo de pólipo mais encontrado foram os pólipos de glândulas fúndicas e estão fortemente presentes nos pacientes com teste para *Helicobacter pylori* negativo. [1,4]

Outros estudos tentaram associar o uso do IBP a outras alterações morfológicas gástricas, como o processo carcinogênico, porém, como se trata de um processo longo, ainda não foram obtidos resultados com valor científico. [5]

Interações medicamentosas com os IBP

Ainda como consequência do uso dos IBP, foi apontada que está em estudo o efeito do uso concomitante do IBP com o clopidogrel e outros antiagregantes plaquetários, já que pacientes que se encaixavam nestes critérios apresentaram eventos cardiovasculares. [14]

As hipóteses levantadas até então, levam em consideração o meio de metabolização dos fármacos, já que tanto o clopidogrel, quanto o omeprazol tem sua metabolização dependente da isoenzima CYP2C19. Como até então só foram feitos estudos observacionais, ainda é necessário continuar a pesquisa para se estabelecer uma relação entre o uso concomitante dessas medicações com maior valor científico. [11,14]

CONCLUSÕES

Conclui-se com o presente estudo que a terapia supressora de ácido clorídrico pelos IBP deve ser criteriosa, individualizar a abordagem medicamentosa e reconhecer o risco-benefício do seu uso. Optar por menores doses e menor tempo de tratamento também garante menos efeitos adversos e consequências associadas ao uso crônico.

Ainda serão necessários novos estudos para aferir a relação de causalidade proposta entre o uso do IBP e o surgimento de efeitos adversos e crônicos à saúde do paciente que faz uso prolongado da medicação.

REFERÊNCIAS

1. Martins RF, Bonatto MW. Pólipos gástricos estão relacionados ao uso crônico de inibidores de bomba de próton?. GED gastroenterol. endosc. dig. 2014: 33(4): 134-137. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/0101-7772/2014/v33n4/a5099.pdf

2. Cuén JÁ, Cabrales AB, Magaña GB, GAaray FJ. Indicaciones inadecuadas en el consumo crónico de inhibidores de bomba de protones en un hospital de México. Estudio transversal. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2013 Mar [citado 2021 Ene 27] ; 105(3):131-137.Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113001082013000300003&lng=es. http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082013000300003.

3. De-Lima J, Dal-Fabbro A, Funayama A.Uso do omeprazol: estudo descritivo de pacientes idosos de uma Unidade de Saúde da Família (USF) de Ribeirão Preto, SP, Brasil. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**. 2019; 31(1): 46-53. Disponível em: http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2285

4. Araújo SC. Reações Adversas Relacionadas Ao Uso Crônico De Omeprazol: Um Estudo Teórico. Faculdade Maria Milza Curso De Bacharelado Em Farmácia. 2015. Disponível em: http://131.0.244.66:8082/jspui/123456789/1131

5. Guedes AA. Terapêutica com Inibidores da Bomba de Protões: alterações funcionais, estruturais e relação com cancro gástrico. Universidade do Porto. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Setor de gastroenterologia. 2019. Disponível em: https://hdl.handle.net/10216/121553

6. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JC. Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. J. Bras. Nefrol. 2018; 40(3): 301-306. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002018000300301&lng=en.

7. Braga MP, Silva CB, Adams AI. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. Revista Saúde (Santa Maria). 2011; 37(2). Disponível em: file:///C:/Users/Camila%20Nick/Downloads/2963-19982-2-PB%20(1).pdf.

8. Cardona MA, Echeverri, DM, Maurno MA, Ospina DA, Gutiérrez EA, Castrillón JD. Prescrição-indicacão dos inibidores da bomba de prótons. Acta méd. colomb. 2018; [citado 2021 Jan 27]*;43(4):183-191.Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012024482018000400183*

9. Bustos SP, Fernández NL, Morales RG, Feldman JT, Chamorro JF. Prevalencia de prescripción inapropiada de terapia supresora de ácido en adultos hospitalizados en un hospital general de Bogotá. Rev Col Gastroenterol. 2018 Mar [citado 2021 Ene 27] ; 33(1):16-21.Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012099572018000100016 &lng=es. http://dx.doi.org/10.22516/25007440.236.

10. Cuén JÁ, Cabrales AB, Magaña GB, GAaray FJ. Indicaciones inadecuadas en el consumo crónico de inhibidores de bomba de protones en un hospital de México. Estudio transversal. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2013 Mar [citado 2021 Ene 27] ; 105(3):131-137.Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113001082013000300003&lng=es. http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082013000300003.

11. Arnold AJ, Bruning IK, Riquelme PA, Vargas DJ.Eventos adversos asociados al uso de inhibidores de bomba de protones: un análisis crítico de la evidencia actual. Gastroenterol. latinoam 2018; 29(2): 61-68. Disponível em: https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2018n2000.02.pdf

12. Nunes RFF, Souza MA, Pereira WO, Torquato LRP, Guedes FL. Hipomagnesemia secundária ao uso crônico de Inibidores de Bomba de Prótons: Relato de Caso. Medicina (Ribeirão Preto) 2015;48(2): 190-4. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br.

13. Filho AJ, Aguiar CS, Aguiar AS, Passos AF, Marques TC, Costa GM. Infecções hospitalares relacionadas ao uso de inibidores da bomba de prótons. Braz. J. of Develop. 2020;6(5),p.25929-25944.Disponível em: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/9775

14. Cunha N, Machado AP. Inibidores da bomba de protões e o risco de eventos adversos graves --- uma bomba cardiovascular?. Rev Port Cardiol. 2018;37(10):859---863.Disponível em: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0870255117306960?token=836A998024CE64ABD10105A70BA754BC767A77F446DE1DD6E6606EFEEBD33ADCDB5F7981235ECE2791DFAF57F0A95623

15. García YA, Sanabria M, Del Valle M, Criollo JD. Prescripcion de los Inhibidores de la Bomba de Protones en pacientes hospitalizados. Med. interna (Caracas) *;2018; 34(3): 154-160. Disponível em: https://www.svmi.web.ve/wh/revista/V34_N3.pdf.*

16. Mindiola AL, Fernández HM, Arciniegas DR, Regino WO. Déficit de vitamina B12 asociado con el consumo de inhibidores de la bomba de protones. Rev Colomb Gastroentero.2017;32(3);197-201.Disponível em: http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n3/0120-9957-rcg-32-03-00197.pdf

17. Gómez C, Borda MG, Pérez MU, Veja PT, Guitiérrez CA. Asociación entre uso de inhibidores de bomba de protones y deterioro cognitivo em adultos mayores. Univ. Med.2019;60(1).Disponível em: https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/24465/21272.

18. Pacheco Ib, Caamaño As, Hernández Jl, Loureiro Gr, Abad Ls, Tijera Fh. Proton Pump Inhibitors Increase The Overall Risk Of Developing Bacterial Infections In Patients With Cirrhosis. Arq. Gastroenterol.2018;[cited 2021 Jan 27]; 55(1):28-32.Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000428032018000100028&lng=en. https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-09