



XLI
JORNADA
CIENTÍFICA DO
INTERNATO
MÉDICO

ANAIS

ISBN: 978-65-87357-33-1

 **unifeso**

ANAIS

XLI JORNADA CIENTÍFICA DO
INTERNATO MÉDICO

Teresópolis – RJ
2022

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – Feso

Antônio Luiz da Silva Laginestra

Presidente

Jorge Farah

Vice-Presidente

Luiz Fernando da Silva

Secretário

José Luiz da Rosa Ponte

Kival Simão Arbex

Paulo Cezar Wiertz Cordeiro

Wilson José Fernando Vianna Pedrosa

Vogais

Luis Eduardo Possidente Tostes

Direção Geral

Michele Mendes Hiath Silva

Direção de Planejamento

Solange Soares Diaz Horta

Direção Administrativa

Fillipe Ponciano Ferreira

Direção Jurídica

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – Unifeso

Verônica Santos Albuquerque

Reitora

Roberta Montello Amaral

Direção de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

Mariana Beatriz Arcuri

Direção Acadêmica de Ciências da Saúde

Vivian Telles Paim

Direção Acadêmica de Ciências e Humanas e Tecnológicas

Pedro Luiz Pinto da Cunha

Direção de Educação a Distância

HOSPITAL DAS CLÍNICAS COSTANTINO OTTAVIANO – Hctco

Rosane Rodrigues Costa

Direção Geral

CENTRO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – Cesó

Roberta Franco de Moura Monteiro

Direção

CENTRO CULTURAL FESO PROARTE – Ccfp

Edenise da Silva Antas

Direção

Copyright© 2022
Direitos adquiridos para esta edição pela Editora UNIFESO

EDITORA UNIFESO
Comitê Executivo
Roberta Montello Amaral (Presidente)
Anderson Marques Duarte (Coordenador Editorial)

Conselho Editorial e Deliberativo
Roberta Montello Amaral
Anderson Duarte
Mariana Beatriz Arcuri
Verônica dos Santos Albuquerque
Vivian Telles Paim

Assistente Editorial
Laís da Silva de Oliveira
Revisor
Anderson Marques Duarte
Formatação
Laís da Silva de Oliveira
Capa
Thiago Pereira Dantas

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

XLI Jornada Científica do Internato Médico. Anais./ Fundação Educacional Serra dos Órgãos. --- Teresópolis: UNIFESO, 2022.
598f.

ISBN: 978-65-87357-33-1

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>

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

Simone Rodrigues

COORDENAÇÃO DO INTERNATO

Juliana Futuro

COORDENAÇÃO CIENTÍFICA

Carlos Pereira Nunes

COMITÊ CIENTÍFICO

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

COMITÊ ORGANIZADOR

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

REVISÃO FINAL

Carlos Pereira Nunes

SUMÁRIO

RECONHECIMENTO PRECOCE E MANEJO DA VIA AÉREA DIFÍCIL.....	12
Guilherme A. B. C. de Alencar ¹ ; Rogério N. Barreto ²	
PRESSÃO SOCIAL: O USO ABUSIVO DE EMAGRECEDORES E ANABOLIZANTES.....	23
Gabrielly L. Ferri ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
PARTO PRÉ-TERMO: O VALOR DOS MARCADORES DE PREDIÇÃO.....	34
Igor N. K. G. Tallon ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	
RELAÇÕES ENTRE CÂNCER DE MAMA E GRAVIDEZ.....	48
Nathália C. Vasconcelos ¹ ; Marcus J. do A. Vasconcellos ²	
TRATAMENTO CONSERVADOR DA GRAVIDEZ ECTÓPICA ÍNTEGRA COM METOTREXATO.....	60
Isabel A. de Oliveira ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	
POSSÍVEIS MANEJOS DA PRÉ-ECLÂMPSIA E SEUS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO.....	71
Thaynara R. da Silva ¹ ; Carlos R. B. Gama ²	
COVID 19 NA GESTAÇÃO: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES E DESFECHOS OBSTÉTRICOS.....	81
Leonardo V. H. Pessôa ¹ ; Roberto L. H. Pessôa ²	
COMPARAÇÃO DAS VIAS TERAPÊUTICAS PARA A SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS.....	92
Bárbara B. da Cruz ¹ ; Carlos Romualdo B. Gama ²	
BENEFÍCIOS DOS CORTICOSTEROIDES NO RISCO DE PARTO PREMATURO.....	100
Alexandre A. N. Pereira ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
MUTAÇÕES EM BRCA 1 E 2 E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA.....	112
Carolina R. Mattos ¹ ; Claudia C. D. Granito ²	
DIABETES MELLITUS TIPO 2: BENEFÍCIOS DO USO DE INIBIDORES DO SGLT2	123
Pedro Augusto C. Menezes ¹ ; Carlos P. Nunes ²	

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E ALZHEIMER: POSSÍVEIS MECANISMOS ENVOLVIDOS.....	136
Juliana de S. Mocho ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
REPRODUÇÃO ASSISTIDA COMO TRATAMENTO DE INFERTILIDADE EM ENDOMETRIOSE.....	144
Beatriz Ribeiro Duarte ¹ ; Lia Serpa Broenn ²	
DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DA PREMATURIDADE.....	158
Raquel G. C. Nogueira ¹ ; Claudia C. D. Granito ²	
ATIVIDADE FÍSICA NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA.....	169
Mariana C. B. Pinto ¹ ; Rosiane F. S. Abreu ²	
O GRANDE QUEIMADO: ABORDAGEM INICIAL E TRATAMENTOS PROMISSORES.....	178
Luiz G. P. Braga ¹ ; Leandro Vairo ²	
PITIRÍASE VERSICOLOR NO BRASIL: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA.....	188
Leilane Maria M. Araujo ¹ ; Marcel Vasconcellos ² ; Paula D. Granja ³	
DIFERENTES FORMAS DE ALOPECIA RELACIONADAS À INFECÇÃO POR SARSCOV-2.....	198
Carolina F. Luciano ¹ ; Paula Dadalti Granja ²	
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA.....	206
Mariana D. S. Belon ¹ ; Claudia C. D. Granito ²	
USO DO CANABIDIOL PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES EPILÉPTICAS EM CRIANÇAS.....	217
Lucas V. de P. Hobaik ¹ ; Andreia S. S. Moreira ²	
ÚLCERA GÁSTRICA E SUA RELAÇÃO DIRETA COM A FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA.....	226
Marcelli C. A. Costa ¹ ; Thais D. Ramos ²	
DIAGNÓSTICO DE MORTE ENCEFÁLICA REVISÃO DE LITERATURA.....	235
Renzo C. Felix ¹ ; Mário C. A. Perez ²	

COMPLICAÇÕES APRESENTADAS POR FILHOS DE GESTANTES TABAGISTAS.....	246
Carolina M. M. Bastos ¹ ; Marcel Vasconcellos ²	
USO DE ANTIDEPRESSIVOS E ALÍVIO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL.....	257
Paula Regina T. Amiti ¹ ; Marcel Vasconcellos ²	
TUBERCULOSE: COMO OS ASPECTOS SOCIAIS INFLUENCIAM NO MANEJO DA DOENÇA?.....	269
Lorena Helena R. Leal ¹ ; Marcel Vasconcellos ²	
RELAÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS NA PEDIATRIA E RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	280
Laís A. Rodrigues ¹ ; Leandro Vairo ²	
USO DE TELAS E SUA RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR.....	289
Maria Carolina O. R. Gomes ¹ ; Andreia Moreira ²	
TRATAMENTO ATUAL DA LESÃO DE TRONCO DE CORONÁRIA ESQUERDA.....	298
Larissa B. Pereira ¹ ; Daniel P. Silva ²	
ESCLERODERMIA LOCALIZADA: ESPECTRO CLÍNICO E LESÕES CUTÂNEAS.....	307
Marcella R. M. Coutinho ¹ ; Paula D. Granja ² , Pedro Henrique N. Cezar ²	
FATORES PRÉ-NATAIS E PERINATAIS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.....	318
Camila S. Belmont ¹ ; Andreia de S. S. Moreira ²	
RETINOBLASTOMA: A RELAÇÃO COM O ACOMPANHAMENTO OFTALMOLÓGICO INFANTIL.....	327
Ariane S. Oliveira ¹ ; João Maria Ferreira ²	
PTERÍGIO PRIMÁRIO E SEU TRATAMENTO CIRÚRGICO DE MENOR IMPACTO.....	336
Daniely P. Fagundes ¹ ; João Maria Ferreira ²	
RISCO DE SURGIMENTO DE LINFOMA DEFINIDOR DE AIDS EM PACIENTES PORTADORES DO HIV.....	344
Samira G. Rodrigues ¹ ; Marcel Vasconcellos ²	

PROTOCOLO ASSISTENCIAL: PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE E COVID-19.....	353
Luiza M. Borges ¹ ; Jorge André M. Bravo ²	
COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM EVENTOS TROMBÓTICOS.....	366
Eduardo Henrique G. Freitas ¹ ; Adriana P. Lemos ²	
FATORES DE RISCO PARA O AUTISMO NA GRAVIDEZ.....	379
Raphaella A. Carneiro ¹ ; Marcus J. do A. Vasconcellos ²	
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX: A RELEVÂNCIA NO DIAGNÓSTICO DA COVID -19.....	388
Eduardo A. de Frias ¹ ; Ana Paula V. dos S. Esteves ² ;	
DIMINUIÇÃO DA ACUIDADE VISUAL RELACIONADA AO USO DE TELAS ELETRÔNICAS.....	400
Tainá G. Rossi ¹ ; Leandro Vairo ² ; João Maria Ferreira ³	
ACNE DA MULHER ADULTA: FISIOPATOLOGIA E IMPACTO PSICOSSOCIAL.....	410
Laura C Tavares ¹ ; Leandro Vairo ²	
PNEUMOTÓRAX: CLASSIFICAÇÃO E MANEJO NO CONTEXTO HOSPITALAR.....	419
Ayllin D. W. C. Lourenço ^{1*} ; Paulo César P. Gama Filho ²	
OS AVANÇOS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO OVÁRIOS POLICÍSTICOS.....	429
Isabele M. M. Severo ¹ , Adriana dos Passos Lemos ²	
O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	441
Pedro L. Guerra ¹ ; Valter Luiz C. Gonçalves ²	
CÂNCER DE TRATO DIGESTIVO SUPERIOR: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	454
Alex C. Ferreira ¹ ; Agustin M. R. de Lima ²	
USO DE PSICODÉLICOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO REFRACTÁRIA.....	462
Carla Carolina de P. Liberato ¹ ; Andreia S. S. Moreira ²	
ANÁLISE DO USO DE DROGAS PSICOATIVAS NA GESTAÇÃO.....	475
Milena V. Pires ¹ ; Marcus J. do A. Vasconcellos ²	

CANDIDÍASE RECORRENTE E OS TRATAMENTOS CONHECIDOS.....	487
Thainá V. Lamas ¹ ; Carlos Romualdo B. Gama ²	
O IMPACTO CLÍNICO DO DIABETES NA MORBIMORTALIDADE PELO NOVO CORONAVÍRUS.....	499
Marina M. S. Lopes ¹ ; Jorge André M. Bravo ²	
MANIFESTAÇÕES PULMONARES DAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS: UMAREVISÃO.....	507
Edeonne C. S. Ferreira ¹ ; Mário C. A. Perez ² .	
A SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO E O DESENVOLVIMENTO COGNITIVO EM PEDIATRIA.....	518
Tainara C. Reis ¹ , Simone Rodrigues ²	
AINES ESPECÍFICOS DA CICLOOXIGENASE-2 E SEUS RISCOS CARDIOVASCULARES.....	530
Mauro J. C. G. Santos ¹ ; Leandro Vairo ²	
EPILEPSIA E ESTIGMA: UM OLHAR HISTÓRICO-SOCIAL.....	539
Juliana A. O. S. Henriques ¹ ; Daniel Pinheiro Hernandez ² ;	
ANÁLISE DA EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS VIGENTES PARA ROSÁCEA.....	549
Fernanda R. Vessoni ¹ ; Paula D. Granja ²	
SÍFILIS CONGÊNITA: UM GRAVE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL.....	557
Eduardo V. F. Fabbri ¹ ; Antônio H. Vasconcelos ²	
ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL: RELATO DE CASO.....	568
Ana Beatriz X. P. Batista ¹ ; Rodrigo P. de Magalhães ²	
NEUROFIBROMA PLEXIFORME INVASOR DE ALÇA INTESTINAL: RELATO DE CASO.....	576
Luiz Henrique N. Sales ¹ ; Mauro Geller ² ;	
VOZES DA DERME: PSICODERMATOSE DO VÍRUS HERPES SIMPLEX 1 DECORRENTES DA COVID-19.....	583
Lucas Brandão ¹ ; Claudia C. D. Granito ²	

COMPROMETIMENTO OCULAR NA SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA.....	593
Maria João R. Ferreira ¹ ; João Maria Ferreira ² ; Leonardo F. Costa ³	
EPISÓDIOS TROMBÓTICOS E A COVID 19: CAUSA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	603
Gabriel S. Calian ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM LACTENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	614
Alice Maria G. Possodeli ¹ ; Rodrigo P. de Magalhães ²	
O IMPACTO DAS TELAS DE APARELHOS ELETRÔNICOS NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL.....	624
Danielli X. T.Durães ¹ ; Thais D. Ramos ²	
ATUALIDADES NO DIABETES GESTACIONAL.....	633
Laura F. S. Machado ¹ ; Marcus J. do A. Vasconcellos ²	
TRATAMENTO CIRÚRGICO ENDOSCÓPICO PARA HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA.....	648
Gabriel P. A. L. Abelha ¹ ; Renato G. Barbosa ² ; David L. Abelha ³	
A IMPORTÂNCIA DO PROFISSIONAL MÉDICO NA CONSOLIDAÇÃO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS).....	659
Diego F. Souza ¹ ; Antônio H. Vasconcellos ²	
EFEITOS DA PRIVAÇÃO DO SONO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	668
Thales B. O. Freitas ¹ ; Carlos P. Nunes ² ;	
OS IMPACTOS DECORRENTES DA PANDEMIA DO COVID-19 NA SAÚDE DOS IDOSOS.....	676
Lorena M. Borges ¹ ; Jorge André M. Bravo ²	

RECONHECIMENTO PRECOCE E MANEJO DA VIA AÉREA DIFÍCIL

EARLY RECOGNITION AND MANAGEMENT OF DIFFICULT AIRWAYS

Guilherme A. B. C. de Alencar¹; Rogério N. Barreto²

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

² Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: A abordagem das vias aéreas (VA) normalmente acontece de forma tranquila e sem severas complicações. Entretanto, essa abordagem pode se tornar difícil em alguns momentos e devido a alguns fatores de risco que envolvem as condições do paciente, do cenário clínico e da experiência médica. **Objetivos:** descrever como reconhecer precocemente os preditores negativos para intubação orotraqueal e apontar a conduta médica pertinente em casos de via aérea difícil quanto ao posicionamento e uso de dispositivos, de acordo com a literatura vigente. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica, com abordagem qualitativa e natureza exploratória, realizada no site da Biblioteca Virtual de Saúde utilizando os seguintes descritores: “via aérea difícil” e “intubação orotraqueal”. **Resultados:** A amostra final foi composta por 4 publicações, acrescido de livros e protocolos pertinentes acerca do assunto proposto. Os dados coletados foram agrupados nas seguintes categorias: preditores negativos para intubação orotraqueal e conduta médica pertinente em casos de via aérea difícil quanto ao posicionamento e uso de dispositivos. **Considerações finais:** A análise dos dados permitiu concluir que a intubação orotraqueal requer cuidados prévios e planejamento a fim de antever possíveis complicações e/ou dificuldades durante o procedimento. Sendo assim, é fundamental que o médico identifique os preditores negativos para a IOT e maneje a situação de maneira coerente, planejada e a partir de conhecimento técnico. Sendo assim, o procedimento se dá de maneira organizada e satisfatória, oferecendo ao paciente a segurança e qualidade da assistência. **Descritores:** Intubação Endotraqueal. Manuseio das Vias Aéreas. Assistência Médica.

ABSTRACT

Introduction: The airway (AV) approach usually happens smoothly and without severe complications. However, this approach can become difficult at times and due to some risk factors involving the patient’s conditions, clinical scenario and medical experience. **Objectives:** to describe how to recognize early negative predictors for orotracheal intubation and point out the pertinent medical management in cases of difficult airway regarding the positioning and use of devices, according to the current literature. **Methods:** This is a bibliographic review research,

with a qualitative approach and exploratory nature, carried out on the website of the Virtual Health Library using the following descriptors: “difficult airway” and “oro-tracheal intubation”.

Results: The final sample consisted of 4 publications, plus relevant books and protocols on the proposed subject. The data collected were grouped into the following categories: negative predictors for oro-tracheal intubation and pertinent medical management in cases of difficult airway regarding the positioning and use of devices. Final considerations: Data analysis allowed us to conclude that oro-tracheal intubation requires prior care and planning in order to anticipate possible complications and/or difficulties during the procedure. Therefore, it is essential that the physician identifies the negative predictors for OTI and manages the situation in a coherent, planned manner, based on technical knowledge. Therefore, the procedure takes place in an organized and satisfactory way, offering the patient safety and quality of care.

Keywords: Endotracheal Intubation. Airway Handling. Health care.

INTRODUÇÃO

A abordagem das vias aéreas (VA) normalmente acontece de forma tranquila e sem severas complicações. Entretanto, essa abordagem pode se tornar difícil em alguns momentos e devido a alguns fatores de risco que envolvem as condições do paciente, do cenário clínico e da experiência médica¹.

De acordo com a American Society of Anesthesiologists, a via aérea difícil (VAD) é aquela na qual o médico anestesiológico treinado e com experiência, encontra dificuldade na ventilação com máscara facial (VMF), na intubação ou em ambos¹. A Sociedade Portuguesa de Anestesiologia completa a definição de VAD referindo ainda a dificuldade na ventilação com dispositivo supraglótico, na laringoscopia direta ou indireta ou na via aérea cirúrgica².

Em relação aos fatores de risco relacionados à VAD, pode-se citar: incorreta identificação do paciente com risco, planejamento inadequado ou incompleto do manejo clínico, falta de equipe capacitada e equipamentos, demora no reconhecimento da VAD, falha no resgate por falha na interpretação da capnografia³, obesidade mórbida, pequena abertura da boca, pescoço curto e musculoso, entre outros⁴. Uma vez identificados esses fatores, é fundamental a realização de registro estruturado da via aérea/intubação difícil, a fim de permitir o devido planejamento pré-anestésico e pré intubação oro-traqueal (IOT)³.

A visualização prévia da VA com potencial identificação da VAD começou a ser estimada por Mallampati, em 1985, na qual a laringoscopia direta era feita com o paciente em posição sentada, boca totalmente aberta, língua totalmente protraída e sem fonação. Quando a visualização da úvula e dos pilares amigdalianos não era possível, a intubação provavelmente seria difícil⁵. Em 1987, Samsoon e Young propuseram uma classificação para o teste de Mallampati, onde classe 1 aponta uma visibilidade completa das tonsilas palatinas, úvula e palato mole; classe 2, visibilidade do palato mole, parte superior das tonsilas palatinas e úvula; classe 3, visibilidade apenas do palato duro, palato mole e base da úvula; e classe 4, visualização somente do palato duro⁶.

A escolha pelo referido tema se deu a partir de sua grande aplicação clínica e da necessidade de constantes estudos acerca da identificação precoce e manejo na via aérea difícil.

Uma vez que a IOT é necessária em diversas condições e agravos à saúde, o conhecimento prévio da VAD, assim como a maneira de intervir nesses casos, é assunto fundamental para a formação acadêmica dos graduandos, assim como dos profissionais médicos atuantes nos setores com potencial agravamento clínico dos doentes.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Avaliar o reconhecimento precoce e o manejo diante da via aérea difícil na intubação orotraqueal.

Objetivos secundários

- Descrever como reconhecer precocemente os preditores negativos para intubação orotraqueal;
- Apontar a conduta médica pertinente em casos de via aérea difícil quanto ao posicionamento e uso de dispositivos, de acordo com a literatura vigente.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica, com abordagem qualitativa e natureza exploratória.

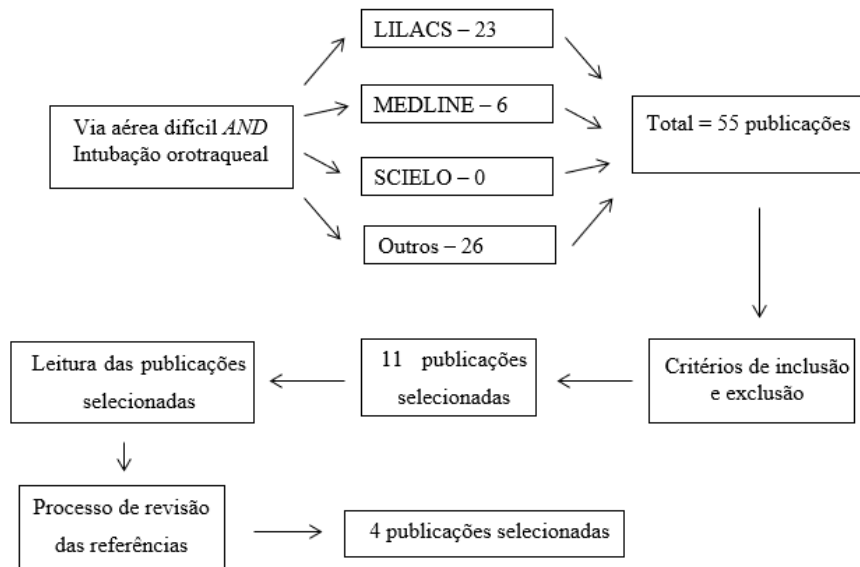
A busca pelas publicações foi feita no site da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), nas bases de dados LILACS, MEDLINE e SCIELO. Os descritores utilizados para a busca das publicações a serem analisadas foram “via aérea difícil” e “intubação orotraqueal”. Assim, foram encontradas 55 publicações.

Os critérios de inclusão foram publicações disponíveis na íntegra; que contemplassem o recorte temporal definido previamente, do ano de 2012 a 2021; que estivessem nas línguas inglesa, espanhola e/ou portuguesa.

Foram excluídos os textos que tangenciavam o tema proposto, que foram publicados de forma repetida e ainda aqueles disponibilizados fora do tempo definido.

Logo, a partir das 55 publicações encontradas, foram aplicados os critérios descritos acima, dessa forma, 44 publicações foram excluídas. Posteriormente, os resumos e os textos foram lidos na íntegra e foram selecionados 4 artigos para a análise dos dados (figura 1).

Figura 1: Fluxograma das referências selecionadas



RESULTADOS

A análise dos dados foi realizada a partir de quatro artigos científicos, apontados na tabela 1, acrescido de livros e protocolos pertinentes acerca do assunto proposto.

Tabela 1: Publicações usadas na análise de dados do presente estudo

	Título	Autor	Ano de publicação	Revista
1	Comparação de videolaringoscópio com canal e máscara laríngea na intubação traqueal de pacientes obesos: estudo clínico randomizado.	Turna CK, Arslan ZI, Alparslan V, Okyay K, Solak M.	2020	Revista Brasileira de Anestesiologia
2	Intubação de via aérea difícil em paciente com síndrome de Treacher Collins.	Ferreira WR, Melonio CEC, Vieira CB, Moura ECR, Oliveira CMB, Servín ETN, et al.	2018	Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica
3	Dificuldade na laringoscopia e na intubação orotraqueal: estudo observacional.	Andrade RGADC, Lima BLS, Lopes DKDO, Couceiro Filho RO, Lima LC, Couceiro TCDM.	2018	Revista Brasileira de Anestesiologia

4	Endotracheal intubation through laryngeal Ambu® Auragain™ mask airway mask in paediatric patients affected by congenital infiltrating lipomatosis.	García IH, Hidalgo I, Barragán L, Berenguer B, García CL, Mantilla I.	2019	Rev Esp Anesthesiol Reanim
---	--	---	------	----------------------------

DISCUSSÃO

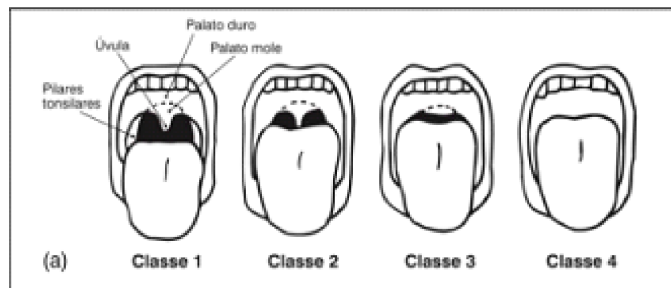
Preditores negativos para intubação orotraqueal

A fim de que a intubação orotraqueal ocorra de maneira mais tranquila e livre de complicações, é fundamental que o médico responsável pelo procedimento avalie a via aérea e identifique a presença de preditores negativos. Nesse contexto, algumas características podem caracterizar a presença de complicadores⁷. Sendo assim, antes do início do procedimento é fundamental a avaliação da via aérea do paciente a fim de estimar aspectos sobre sua manipulação⁸.

Algumas técnicas podem e devem ser utilizadas para avaliação da via aérea, antecipando uma VAD, sendo elas: o teste de Mallampati modificado (TMM), a manobra de protrusão mandibular (MPM). O TMM se trata de um procedimento de fácil realização, especificidade de 95,7% e acurácia de 80,3%, no entanto com baixa sensibilidade (27,1%). Essas características permitem compreender que o uso de tal procedimento de forma isolada não é o cenário ideal. Já a manobra de protrusão mandibular apresenta especificidade de 88,4%, acurácia de 90,1% e sensibilidade de 95,5%⁷.

A classificação de Mallampati propriamente dita se trata da estimativa do grau de dificuldade da laringoscopia direta a partir da análise da via aérea e observação dos pilares fauciais, palato mole e base da úvula⁵. Essa análise permite a classificação da via aérea em 4 categorias de acordo com a figura 01, demonstrada abaixo⁶.

Figura 01: Classificação de Mallampati.



Legenda: Classificação de Mallampati: classe 1, que aponta uma visibilidade completa das tonsilas palatinas, úvula e palato mole; classe 2, visibilidade do palato mole, parte superior das tonsilas palatinas e úvula; classe 3, visibilidade apenas do palato duro, palato mole e base da úvula; e classe 4, visualização somente do palato duro.

Fonte: Samssoon & Young, 1987⁶.

Além do TMM e do MPM, outros testes podem ser realizados com o intuito de antever dificuldades no manejo das vias aéreas do paciente, como a medida da distância tireomentoniana; checagem da mobilidade cervical e abertura bucal; distância entre os dentes incisivos superior e inferior; distância esternomentoniana; distância hiomentoniana; pesagem; classificação de Cormack e Lehane; Escore de Wilson; e Escala LEMON⁹.

Infelizmente, uma única técnica que apresente fácil execução, altas especificidade e sensibilidade e ainda boa predição em relação à via aérea não é uma realidade do atual cenário médico. Sendo assim, deve-se associar uma boa anamnese e exame físico, às técnicas de TMM e MPM para posteriormente executar a IOT de maneira mais segura e afastando suas complicações⁷.

Entretanto, a busca de um preditor de fácil execução, boa reprodutibilidade, alta especificidade e principalmente elevada sensibilidade para avaliar a VA e que seja capaz de isoladamente antever fidedignamente a VAD ainda não é uma realidade⁷.

Em relação às condições gerais que podem predispor à VAD, estão: defeitos congênitos que afetam as vias¹⁰; doenças e síndromes raras⁸; obesidade, pelas características físicas decorrentes da doença, como faces grandes, massas faríngeas aumentadas, língua volumosa, circunferência cervical aumentada, pescoço curto e mamas volumosas¹¹.

As principais complicações da IOT e que devem ser evitadas com avaliação correta das vias aéreas, principalmente prevenindo a VAD são: lesão em tecidos moles, trauma e consequente edema em via aérea, avulsão dentária, via aérea cirúrgica desnecessária, incapacidade de manter oxigenação tecidual, lesão cerebral, parada cardiorrespiratória e morte⁷.

Conduta médica pertinente em casos de via aérea difícil quanto ao posicionamento e uso de dispositivos

O conceito de VAD é apontado pela Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) de acordo os seguintes conceitos: 1) dificuldade de ventilação através de uso de máscara, não sendo possível prover oxigenação adequada ao paciente usando máscara facial; 2) dificuldade para realizar laringoscopia, impossibilitando a análise e o adequado reconhecimento das estruturas anatômicas; 3) dificuldade na intubação orotraqueal, necessitando de múltiplas tentativas para a realização do procedimento; e 4) falha na intubação, onde o tubo orotraqueal não progride na via aérea mesmo após várias tentativas¹².

Algumas condutas médicas são fundamentais após a identificação de uma VAD. Em primeira instância, o médico deve avaliar a via aérea dos pacientes a fim de planejar adequadamente o manejo a fim de minimizar as intercorrências relacionadas à IOT¹³. Para tal, deve-se realizar uma boa laringoscopia direta com a clássica posição de olfatória e uso de medicação que ofereçam adequado grau de relaxamento da musculatura⁷. Vale ressaltar, no entanto, que na população pediátrica, o uso de bloqueador neuromuscular durante a IOT ainda é controverso⁸.

Como recursos técnicos e de equipamentos especiais na IOT de uma VAD, pode-se citar a fibroscopia óptica através do uso do fibroscópio (figura 02) como padrão ouro, tanto em adulto, quanto em crianças. Esse recurso é, portanto, a primeira escolha quando a intubação via laringoscopia direta não é possível ou se prevê dificuldade de intubação⁸. A fibroscopia se trata, portanto, de um método auxiliar muito utilizado na atualidade para o manejo da VAD, entretanto,

seu uso inicial foi relatado por Murphy, em 1967, para auxílio para intubação de um paciente portador de artrite reumatoide grave¹⁴.

Figura 02: Visão lateral do fibroscópio.



Legenda: Visão lateral de um fibroscópio, composto por corpo ou empunhadura, tubo de inserção e cabo universal.

Fonte: Scordamaglio, 2005¹⁴.

Outra possibilidade é a utilização da máscara laríngea para intubação (MLI) (figura 03). Seu uso pode ser planejado uma vez que a VAD for identificada, mas também funciona como um ótimo recurso na via aérea difícil inesperada¹¹.

Figura 03: Máscara laríngea descartável.

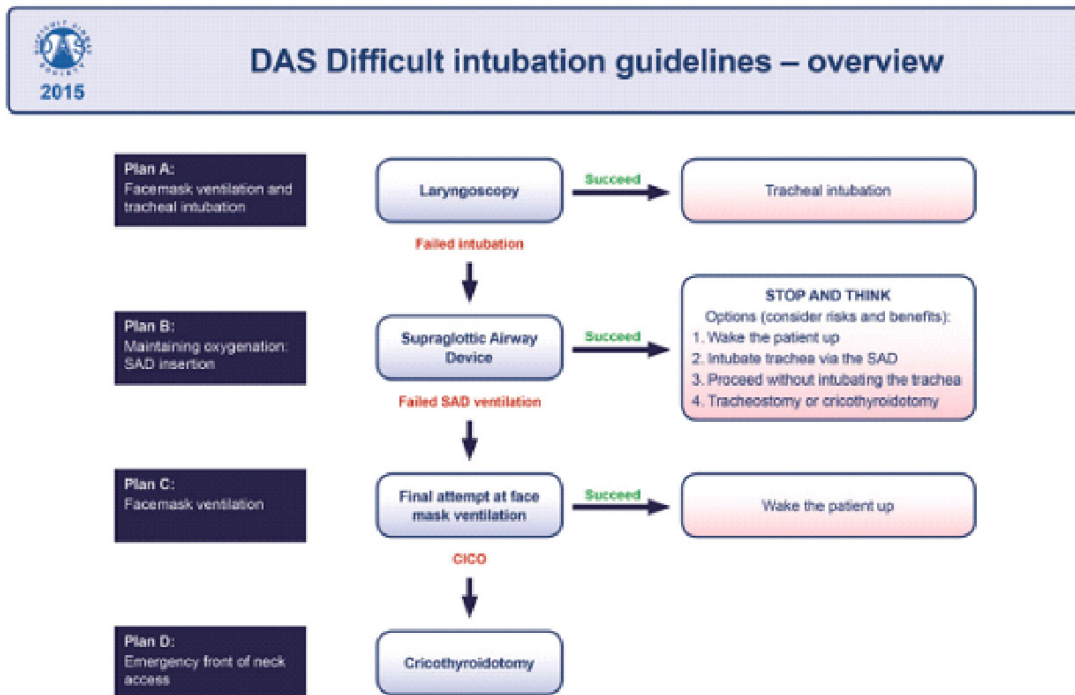


Legenda: Máscara laríngea em sua visão geral.

Fonte: Aehlert, 2007¹⁵.

Como opção à laringoscopia direta, pode-se lançar mão de uma videolaringoscopia com canal, o chamado Airtraq. Seu uso é superior à laringoscopia direta em pacientes com sobrepeso ou portadores de obesidade e ainda aqueles onde a via aérea pode ser classificada como difícil¹¹.

Figura 04: Algoritmo da conduta na via aérea difícil.



Legenda: Diretrizes de intubação difícil da Sociedade de Via Aérea Difícil: visão geral. Plano A: Máscara facial e intubação traqueal. Laringoscopia com sucesso: intubação traqueal. Falha na laringoscopia: plano B. Plano B: Mantendo oxigenação com inserção de SAD. SAD com sucesso: considerar riscos e benefícios: 1- acordar o paciente; 2- intubação traqueal via SAD; 3- proceder sem intubação traqueal; 4- traqueostomia ou cricotomia. Falha na SAD: plano C. Plano C: Máscara de ventilação facial. Tentativa final de ventilação por máscara facial. Ventilação com sucesso: acordar o paciente. Ventilação sem sucesso: plano D. Plano D: Acesso de emergência. Cricotomia.

SAD: Dispositivo Supraglótico de Vias Aéreas. CICO: Não pode intubar, não pode oxigenar.

Fonte: Frerk C, Mitchell VS, Mcnarry AF, et al.; 2015¹⁶.

Apesar da elaboração de diretrizes que permeiam a conduta e o manejo do médico diante de uma VAD, é fundamental citar que o planejamento e treinamento de cada instituição são também de extrema importância. Dessa forma, os profissionais da equipe são capazes de desenvolver as habilidades necessárias para a qualidade da assistência¹⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos dados permitiu concluir que a intubação orotraqueal requer cuidados prévios e planejamento a fim de antever possíveis complicações e/ou dificuldades durante o procedimento. Sendo assim, é fundamental que o médico identifique os preditores negativos para a IOT.

Para tal, o médico responsável pelo procedimento deve proceder com a avaliação da via aérea por meio do teste de Mallampati modificado, da manobra de protrusão mandibular, da medida da distância tireomentoniana, da checagem da mobilidade cervical e abertura bucal, da distância entre os dentes incisivos superior e inferior, da distância esternomentoniana, da distância hiomentoniana, da pesagem, da classificação de Cormack e Lehane, do Escore de Wilson e da

Escala LEMON.

Ressalta-se, portanto, que nenhuma técnica ou procedimento substituem uma boa anamnese e exame físico, já que nenhum único procedimento oferece fácil execução, alta especificidade e alta sensibilidade.

Dentre os fatores e condições clínicas que podem subentender a presença de intubação orotraqueal difícil, pode-se citar: defeitos congênitos que afetam as vias; doenças e síndromes raras; obesidade, com presença de face grande, massa faríngea aumentada, língua volumosa, circunferência cervical aumentada, pescoço curto e mamas volumosas.

Em relação à conduta médica ideal nos casos de via aérea difícil, aponta-se: avaliação prévia da via aérea do paciente, posicionamento correto, técnica correta de laringoscopia direta e sequência de medicações para o manejo e acesso à via aérea. Além disso, é fundamental que alguns dispositivos e equipamentos estejam à disposição, caso necessário, como fibroscópio para realização de fibroscopia óptica, máscara laríngea e videolaringoscopia por Airtraq. Caso ainda assim a intubação orotraqueal não seja possível e a oxigenação não esteja sendo efetiva, é necessária a realização de acesso de emergência: cricotomia.

Dessa forma, é possível compreender que o planejamento e o conhecimento são fundamentais para o sucesso da intubação orotraqueal. Para tal, a implantação de protocolos institucionais é fundamental, além da capacitação dos profissionais inseridos nesse contexto. Sendo assim, o procedimento se dá de maneira organizada e satisfatória, oferecendo ao paciente a segurança e qualidade da assistência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013; 118: 251-270. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31827773b2>. Disponível em: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/118/2/251/13535/Practice-Guidelines-for-Management-of-the>.
2. Órfão J, Aguiar J, Carrilho A, Ferreira A, Leão A, Mourato, et al. Consensos na gestão clínica da via aérea em anestesiologia. *Rev da Soc Port Anestesiol*. 2016; 25:7-28. <https://doi.org/10.25751/rspa.8714>. Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/anestesiologia/article/view/8714>
3. Florez EL, Menendez JMG, Ariza F, Prado AM. Uso de pulseiras para identificar pacientes adultos com via aérea difícil: revisão de escopo. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, v. 71, n. 5, p. 5-10, 2021. S +Model BJANE-743990; No. of Pages 7 *Rev Bras Anestesiol*. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.022>. Disponível em: <https://www.bjan-sba.org/article/10.1016/j.bjane.2021.02.022/pdf/rba-71-2-142-trans1.pdf>
4. Corsoa RM, Cattano D, Buccioli M, Carretac E, Maitana S. Correlação simulada após Análise dos Escores de El-Ganzouri para via aérea difícil. *Rev Bras Anestesiol*. 2016;66(3):298--303. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2014.09.003>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/BmrqZpW9vRT74vd46RjvpjF/abstract/?lang=pt>
5. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiberg D, et al. A clinical sign

- to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985; 32:429-34. <https://doi.org/10.1007/BF03011357>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03011357#author-information>
6. Samssoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*, v. 42, p. 487, 1987. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1987.tb04039.x>. Disponível em: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2044.1987.tb04039.x>
7. Andrade RGADC, Lima BLS, Lopes DKDO, Couceiro Filho RO, Lima LC, Couceiro TCDM. Dificuldade na laringoscopia e na intubação orotraqueal: estudo observacional. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 68, 168-173. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2017.10.010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/5h87rfpNLngNFsYmjSK8Vzc/?format=html&lang=pt>
8. Ferreira WR, Melonio CEC, Vieira CB, Moura ECR, Oliveira CMB, Servín ETN, et al. Intubação de via aérea difícil em paciente com síndrome de Treacher Collins. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 16(4), 232-234. 2018. Disponível em: <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/377>
9. Manica J. *Anestesiologia*. 4ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2018. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=BVw-DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=Manica+J.+Anestesiologia.+4%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o.+Porto+Alegre:+Artmed%3B+2018&ots=SiyRTsxS6_&sig=puPfnSnDcVCUUe-NIK_FBPP-Ss4#v=onepage&q&f=false
10. García IH, Hidalgo I, Barragán L, Berenguer B, García CL, Mantilla I. Endotracheal intubation through laryngeal Ambu® Auragain™ mask airway mask in paediatric patients affected by congenital infiltrating lipomatosis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*; 66(4): 222-225, 2019 Apr. <https://doi.org/10.1016/j.redare.2018.10.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2341192919300459>
11. Turna CK, Arslan ZI, Alparslan V, Okyay K, Solak M. Comparação de videolaringoscópio com canal e máscara laríngea na intubação traqueal de pacientes obesos: estudo clínico randomizado. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 70, 118-124. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.01.008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/SX7T5JcxfS7wwwmdHS7WpCL/?lang=pt&format=html>
12. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013;118(2):251–70. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31827773b2>. Disponível em: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/118/2/251/13535/Practice-Guidelines-for-Management-of-the>
13. American Society of Anesthesiologists. Practice advisory of preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2012;116(3):522–38. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823c1067. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22273990/>
14. Scordamaglio PR. *Broncofibroscopia no auxílio à intubação*. São Paulo: HCFMUSP / InCor;

bacao.pdf

15. Aehlert B. Emergências em Cardiologia, Suporte Avançado de Vida em Cardiologia. Rio de Janeiro, Elsevier Editora, 2007. ID: biblio-870491. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-870491>
16. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, et al. Difficult Airway Society 2015 Guidelines for Management of Unanticipated Difficult Intubation in Adults. 115, 827-848 (2015). <https://doi.org/10.1093/bja/aev371>. Disponível em: <https://academic.oup.com/bja/article/115/6/827/241440?login=false>
17. Hoshijima H, Kuratani N, Hirabayashi Y, Takeuchi R, Shiga T, Masaki E. Pentax Airway Scope® vs Macintosh laryngoscope for tracheal intubation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia 2014; 69: 911–8. <https://doi.org/10.1111/anae.12705>. Disponível em: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.12705>

PRESSÃO SOCIAL: O USO ABUSIVO DE EMAGRECEDORES E ANABOLIZANTES

*SOCIAL PRESSURE: THE ABUSIVE USE OF WEIGHT LOSS MEDICATION
AND ANABOLIC STEROIDS*

Gabrielly L. Ferri¹; Carlos P. Nunes²

¹Graduanda de medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professor Titular do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A pressão estética criada pela mídia procura valorizar uma sociedade baseada em referências do Instagram provocando o uso abusivo de medicações para emagrecer e definir o corpo, em sua grande maioria sem o acompanhamento médico adequado, levando os jovens a desenvolverem efeitos colaterais em troca do corpo imposto como ideal. **Objetivos:** Reconhecer os malefícios que se ocultam por trás do uso abusivo de emagrecedores e anabolizantes para fins estéticos. **Métodos:** Estudo de natureza qualitativa, observacional e descritivo fundamentado na pesquisa bibliográfica e com enfoque na revisão de literatura narrativa. Foram utilizados artigos e periódicos científicos rastreados em plataformas de dados, tais como: ScientificElectronic Library Online (SciELO), PubMed e Google Scholar. **Resultados:** Observa-se após estudo dos artigos selecionados uma ampla utilização de anorexígenos sem prescrição médica e em muitos casos em usuários que apresentam índice de massa corporal (IMC) normal ou sobrepeso. O uso não indicado desses fármacos, acabam por desencadear problemas de saúde. **Conclusões:** É importante que a população, a mídia e as autoridades sanitárias criem campanhas para conscientizar os jovens, desestimulando o padrão ditatorial do que é belo e estimulando o que é saudável. **Descritores:** Depressores do Apetite, Anabolizantes, Uso Abusivo de Medicamentos, Ansiedade Social.

ABSTRACT:

Introduction: Aesthetic pressure created by the media, mainly in the present day, in which a society based on Instagram references is observed, with the abusive use of medications to lose weight and define the body, mostly without medical follow-up, leading young people to develop serious side effects in exchange for the body imposed as ideal. **Aims:** Recognize the harms that lie behind the abusive use of weight loss medication and anabolic steroids by healthy individuals. **Methods:** Qualitative study, based on bibliographic research and focusing on the review of narrative literature, being descriptive observational. For this, scientific articles and journals were used on data platforms, such as: ScientificElectronic Library Online (SciELO),

pubMed and Google Scholar. **Results:** After a study of the selected articles, a wide use of anorectic drugs without medical prescription is observed and in many cases in users who have normal or overweight body mass index (BMI), cases that do not justify the use of such medication. With this use not indicated, patients end up developing health problems due to the consequences of these drugs. **Conclusions:** This situation already reaches a public health problem, and all citizens and authorities must create campaigns that change the pattern of what is beautiful for society today, not radically, but in a lenient way, so that the idea can enter people's minds and gradually transform, since no extreme and radicalism is considerable healthy.

Keywords: Appetite Depressants, Anabolic Agents, Drug Misuse, Anxieties, Social.

INTRODUÇÃO:

A pressão estética criada pela mídia, incutindo, principalmente nos jovens, uma sociedade baseada em referências de Instagram, gera uma falsa sensação de corpo perfeito e enfatiza o que é belo através de padrões pré-estabelecidos. Dessa forma, há um aumento no uso abusivo de medicações para emagrecer e definir o corpo, em sua grande maioria sem o acompanhamento médico, levando ao desenvolvimento de efeitos colaterais em troca do corpo imposto como ideal. O corpo feminino é o que se encontra mais em evidência, o que gera uma busca por um padrão de beleza inalcançável estabelecido pela mídia. Isso faz com que as mulheres desenvolvam transtornos alimentares e medo mórbido de engordar, o que leva a uso de medicações para emagrecer, dietas restritivas e atividades físicas exaustivas¹.

A influência que os discursos midiáticos exercem sobre o público ao divulgar um padrão corporal a ser seguido é tão intensa que muitas vezes gera insatisfações relacionadas às formas físicas de quem não atende essas determinações. Um estudo psiquiátrico fala justamente sobre essa intervenção, e conclui que a nova cultura reforça o narcisismo e os padrões de beleza vigentes na sociedade. Conforme os autores, a imagem corporal (IC) pode ser definida como a representação do corpo construída em nossa mente, além dos sentimentos, pensamentos e ações relacionadas aos aspectos corporais. Ainda, a pesquisa afirma que a internalização do padrão do corpo “ideal”, ou seja, a incorporação do valor ao ponto de modificar as atitudes e comportamentos pessoais, é um dos grandes responsáveis pela insatisfação individual com as formas físicas. A pesquisa também argumenta que questões relacionadas à imagem corporal são, sobretudo, influenciadas por diversos fatores, e três deles têm maior importância: os pais, os amigos e a mídia. Esta última, segundo o estudo, é a mais pervasiva das influências já que ela também age sobre as duas primeiras². Por outro lado, o que é preocupante é a banalização do uso de medicamentos emagrecedores. Muitas pessoas que não se enquadram no perfil do paciente obeso têm acesso a essas medicações e fazem o uso de forma incoerente, sem prescrição e orientação correta, sendo expostas a uma série de eventos colaterais e a dependência medicamentosa.³

Os anabolizantes são substâncias sintetizadas em laboratório, relacionadas aos hormônios masculinos (androgênios). O consumo destas substâncias produz efeitos anabólicos, como o aumento da massa muscular esquelética, e efeitos androgênicos ou masculinizantes. O aumento

do consumo não terapêutico dos anabolizantes, especialmente entre a população jovem, tem sido relatado por pesquisadores em vários países constituindo-se em crescente problema de saúde pública. As altas taxas de consumo de esteróides entre os jovens apontam para uma mudança no perfil dos usuários. O uso de anabolizantes, que antes era restrito a atletas e fisiculturistas, popularizou-se entre os jovens não atletas que passaram a utilizá-los para fins estéticos⁴. Além dos anabolizantes, temos os anorexígenos que são usados de maneira desordenada para obter os resultados desejados do corpo perfeito para a sociedade⁵. Temos que o uso indiscriminado de anorexígenos no Brasil cresce a cada dia, e principalmente a sua venda sem receituário médico, além de outras drogas como os laxantes, diuréticos, hormônios e produtos manipulados. Deve-se alertar que muitas dessas medicações, após alguns meses de uso, perdem a sua eficácia e acabam por provocar efeito rebote, com isso o indivíduo retorna para seu peso e acaba por desenvolver outros efeitos adversos. Essas drogas são mais utilizadas por mulheres com idades entre 21 e 30 anos⁶.

Destacam-se no Brasil a anfepramona, o femproporex, o mazindol e a sibutramina, que atuam sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) liberando noradrenalina e serotonina, transmitindo a sensação de ausência de fome. Contudo eles não são aconselhados como primeiro tratamento para perda de peso, uma vez que podem provocar efeitos sobre função mental e comportamental dos pacientes.⁶

A realização desse estudo se deve a crescente pressão social, sofrida principalmente pelos jovens, levando-os a buscar um corpo dito como ideal através de meios mais rápidos e com resultados acima do esperado. Além da preocupante valorização da estética corporal em prol da saúde. Por isso, um assunto necessário a ser abordado na sociedade e de alta importância para divulgação e conscientização social.

OBJETIVOS:

Primário:

Reconhecer os malefícios que se encontram por trás do uso abusivo de emagrecedores e anabolizantes por indivíduos saudáveis.

Secundário:

- Relacionar o uso de anorexígenos e anabolizantes com a pressão social por um corpo estabelecido pela mídia como ideal.
- Apontar possíveis caminhos para diminuir a prática do uso abusivo dessas drogas para fins exclusivamente estéticos

MÉTODOS:

Trata-se de um estudo de natureza qualitativa, observacional e descritivo fundamentado na pesquisa bibliográfica e com enfoque na revisão de literatura. Foram utilizados artigos e periódicos científicos rastreados em plataformas de dados, tais como: ScientificElectronic Library Online (SciELO), PubMed e Google Scholar. Foram encontrados 3.340 artigos e deles selecionados 19.

Os critérios de inclusão foram artigos científicos com texto completo no idioma português, inglês e espanhol, no período de 2004 a 2022. Os critérios de exclusão foram artigos que tinham conflito de interesse e os artigos que não se adequavam para a contemplação do tema pressão social e o uso abusivo de anorexígenos e anabolizantes. Os descritores da língua portuguesa utilizados foram: Anorexígeno, Anabolizante, Riscos, Perda de peso, imagem corporal, mídia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Uma ampla utilização de anorexígenos sem prescrição médica e em muitos casos em usuários que apresentam IMC (Índice de Massa Corporal) normal ou sobrepeso o que não justifica a utilização de tal medicação. Os pacientes acabam por desenvolver problemas de saúde devido aos efeitos colaterais dessas medicações.⁵

Mesmo em momentos em que a comercialização de alguns anorexígenos tenha sido proibida, nota-se que isso não impediu que os usuários, com ou sem indicação de uso, consumissem essas medicações. Mesmo proibido, o Brasil é um dos maiores exportadores de Femproporex.⁵

No Brasil temos cinco fármacos registrados para tratamento da obesidade e estão divididos em dois grupos: os que minimizam a fome (anfepriamo, femproporex e mazindol) ou alteram a saciedade (sibutramina), e aqueles que diminuem a digestão e a absorção de nutrientes (orlistat).⁶

O tratamento farmacológico para perda de peso é indicado para pacientes com IMC acima de 30kg/m², ou ocorrência concomitante de doenças cardiovasculares ou metabólicas em pacientes com IMC acima de 25kg/m², caso o tratamento com dieta, exercícios físicos e modificações comportamentais não forem efetivos.⁷

Alguns estudos científicos realizados pela Universidade de Liverpool defendem que essas medicações não têm vantagens duradouras para a saúde, uma vez que somente tratam as consequências da obesidade, e não suas causas psicológicas.⁷

O inibidor de apetite mais utilizado no Brasil é a Sibutramina, prescrito muitas vezes de maneira exagerada e desnecessária. Algumas reações adversas foram encontradas em 50% dos pacientes que fizeram uso dessa medicação, (Quadro 01)⁷

Um relatório do SNGPC (Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados) emitido pela ANVISA do ano de 2009 relatou que foram consumidos uma tonelada e novecentos mil quilos de sibutramina. E um outro estudo europeu, Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial, foi realizado para avaliar a eficácia e segurança do tratamento com sibutramina em indivíduos com sobrepeso ou obesidade de alto risco. Como resultado conclui-se que num período de cinco anos, este tratamento gerou aumento do risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em pacientes com doenças cardiovasculares já relatadas.⁷

A liberação dessas medicações, mesmo com a exigência de prescrição médica, gerou aumento considerável em seu consumo no combate à obesidade e de maneira abusiva e irracional em indivíduos que buscam soluções simples e rápidas para melhorar sua aparência. Esse fato mostra que a saúde está em segundo plano, dando lugar a formas não saudáveis de alcançar padrões estéticos impostos pela sociedade. Muitos pacientes sentem grande dificuldade para emagrecer

naturalmente com reeducação alimentar e prática regular de atividades físicas e optam para o uso de anorexígenos. No entanto, o uso indiscriminado destes medicamentos pode ocasionar inúmeras consequências para a saúde.⁸

O consumo de sibutramina no Brasil corresponde a 50% de sua venda em todo o mundo, tendo sua maior prevalência de uso entre pacientes do sexo feminino. Pesquisas mostram que a maioria dos usuários fazem uso de anorexígenos sem procurar antes um profissional adequado da área para orientação quanto a tratamento.⁹

Deve-se enfatizar também a vigorexia, um distúrbio psicológico que ocorre devido a padrões estéticos inatingíveis ditados socialmente, de modo com que as pessoas acabam por apresentar uma visão distorcida da própria imagem corporal. Esses indivíduos sofrem fixação e preocupação constante relacionada à sua forma e apresentação física, desenvolvendo atos que estão fora do controle do indivíduo, o que acaba a desenvolver transtorno obsessivo compulsivo. Isso ocorre porque o que é considerado boa aparência leva a aceitação e admiração de determinados grupos sociais. Esses indivíduos apresentam uma insatisfação estética permanente. Para se sentirem valorizados e não serem excluídos, desenvolvem um enorme senso crítico a respeito da sua aparência. Para isso, essas pessoas recorrem a anorexígenos e anabolizantes, uma vez que almejam melhorar seu desempenho e aparência física em curto espaço de tempo.¹⁰

Para Antônio Wong, chefe do Centro de Assistência toxicológica do Hospital das Clínicas de São Paulo (Ceatox), entre os anorexígenos, o femproporex é o que mais gera dependência, assim como o uso abusivo da Anfepriamo e do Mazindol (Quadro 01) que também pode levar ao quadro de dependência, todavia ocorre com menor frequência.¹¹

De acordo com Antônio Wong, o uso abusivo dos anorexígenos gera problemas com a coordenação motora, e a incidência aumentada de mortes causadas pelo seu consumo em excesso. As anfetaminas também podem causar dependência após o início do consumo provocado por curiosidade.¹¹

O Internacional Narcotics Control Board (INCB), afirmou que o tempo recomendando de uso de medicação anorexígena a base de anfetaminas, é de quatro meses. O uso por um tempo acima do recomendável acaba por desenvolver dependência em vários indivíduos, quadros de psicose como esquizofrenia paranoide, doença caracterizada por alucinações táteis, auditivas e visuais. As pessoas preferem ignorar os riscos do uso sem orientação dessas medicações, uma vez que não querem perder tempo em busca de um tratamento adequado para seu problema. A forma com que os indivíduos querem se livrar dos problemas relacionados com o excesso de peso, mostra a incapacidade de lidarem com a frustração, dores e sofrimentos emocionais e por isso optam por um tratamento que gere um resultado satisfatório mais rápido. Os efeitos imediatos gerados por essas drogas geram uma sedução no usuário, que serve como vitrine para os que almejam o mesmo resultado sem esforço, sem se importar com os riscos gerados para suas saúdes.¹¹

A comercialização do Femproporex já foi proibida em vários momentos, mesmo assim os usuários, com ou sem obesidade, não se sentiram impedidos de buscar essa medicação.⁵

A anfepriamo é derivado da β -fenetilamina e atua no sistema nervoso central por mecanismos de ação que agem em diversos receptores como os da epinefrina, serotonina, dopamina

e norepinefrina. Esse fármaco gera aumento da liberação das monoaminas, inibição da enzima monoaminoxidase e favorece a síntese de neurotransmissores, assim como inibe a recaptação de serotonina em menor intensidade, permitindo que ela permaneça por mais tempo na fenda sináptica, agindo na saciedade. Atua na diminuição da fome e na diminuição da urgência por comida. A dopamina, por sua vez, está relacionada com o sistema de recompensa corporal, levando a quadros de compulsão alimentar quando se encontra desregulada.

A causa de abuso de esteróides anabólicos androgênicos (EAA) também tem como precursor a mídia, que coloca como ideal corpos musculosos e extremamente definidos, gerando insatisfação com a imagem corporal, em determinada parcela da população. Esses esteroides anabolizantes androgênicos consistem em drogas sintéticas que promovem efeitos como aumento da força e da massa muscular, mimetizando hormônios naturais, como a testosterona. Algumas consequências de seu uso são mostradas em estudos como a associação de tumores benignos de fígado em dois fisiculturistas que utilizaram EAA, além de descrição de miocardiopatia e falência hepática relacionadas ao consumo de EAA, o que mostra a gravidade dos danos gerados pelo uso abusivo dessa substância. Há descrição de falência múltipla de órgãos ocasionada por dose suprafisiológica de EAA ingerida pelos usuários.¹²

A agressividade devido ao uso de anabolizantes pode ser explicado pelo aumento da testosterona e seus metabólitos. Esse aumento interfere no metabolismo de hormônios que disparam reações com maior nível de alerta, como o cortisol e a adrenalina, que são liberados em situações de estresse, causando aumento da frequência cardíaca, a intensificação do fluxo sanguíneo para os músculos, abertura das pupilas melhorando a visão, e aumento dos níveis de atenção. Temos relatos na literatura biomédica sobre o potencial dos hormônios androgênicos poderem desencadear quadros psiquiátricos, como transtornos de personalidade agressiva.¹²

Estudos laboratoriais mostram associações com inúmeras alterações deletérias agudas como: risco para doenças cardiovasculares, tumores hepáticos, lipídeos séricos (diminuição da fração HDL colesterol), infertilidade e com a fisiologia de vários órgãos e sistemas do corpo. Outras preocupações são com alterações comportamentais, cardiomiopatia dilatada, doença arterial coronariana, acidentes vasculares cerebrais, alterações prostáticas, função imunológica, aumento dos níveis de triglicérides, aumento das concentrações de vários fatores de coagulação, aumento da massa ventricular esquerda, hiperinsulinismo e tolerância à glicose diminuída.¹³

Outros efeitos são vistos no sistema reprodutor masculino como reduções nos níveis de testosterona endógena, hormônios gonadotróficos e globulina de ligação aos hormônios sexuais, reduções no tamanho do testículo, contagem de esperma e motilidade do esperma, alterações na morfologia do esperma, contudo há retomada da produção de esperma com a interrupção do uso de EAA. Sete estudos apontaram aumento significativo dos níveis de estrona e estradiol no sangue em homens saudáveis com suplementação oral. Esses níveis elevados de estrogênio estão associados a ginecomastia e outros efeitos feminizantes e risco aumentado de doença cardiovascular. Em mulheres observa-se anormalidades menstruais, voz mais profunda, encolhimento dos seios, calvície de padrão masculino e aumento do desejo sexual, acne, pelos corporais e tamanho do clitóris.¹³

Quadro 01 – Efeitos Colaterais e eventos adversos dos anorexígenos e anabolizantes

Anorexígenos

Efeitos Colaterais

Sibutramina⁷ insônia, cefaleia, taquicardia, boca seca, alteração de humor, mal-estar, constipação, irritabilidade, palpitações, náuseas, vômitos; obstrução nasal, Faringite, ansiedade, convulsões, dor nas costas, hemorragia ocular.

Femproporex⁵**Reações Comuns:**

insônia, alterações no humor, taquicardia e boca seca.
hipertensão arterial, arritmia cardíaca, dependência química.

Doses Baixas:

inibição do apetite, náuseas, vômito, dores de cabeça, insônia, tremores, taquicardia, movimento involuntário dos olhos, alucinações, boca seca.

Doses elevadas:

hipertensão, taquicardia, disritmia, alucinações visuais, crises de pânico, irritabilidade, boca seca, constipação, parestesia, dependência química e óbito.

Efeitos residuais:

insônia, dores musculares e fadiga.
Efeitos crônicos: depressão, crises de pânico, ansiedade, psicose, perda acentuada de peso, irritabilidade, fadiga, insônia.

Anfepramona⁶

arritmia cardíaca, nervosismo, insônia, alucinações, boca seca, quadros psicóticos, taquicardia, dor abdominal, vômito, náuseas, diminuição da libido, hipertensão arterial, diarreia, calafrios, palidez, excitação, diminuição da potência sexual.

Tem-se a associação de sintomas psicóticos e episódios maníacos com o uso de EAA. Vários processos judiciais têm relato de indivíduos que cometeram crimes graves enquanto usavam esteroides anabolizantes androgênicos. Por isso, a possibilidade de mania induzida deve ser considerada antes da prescrição de tal agente. Todos os usuários que apresentavam sintomas psicóticos usavam combinações de dois a quatro esteroides anabólicos androgênicos, com pelo menos uma preparação parenteral ou injetável.¹⁴

Estudos mostram que indivíduos que fizeram uso de EAA de maneira regular, sem motivos, durante um período de 5 anos apresentaram sístole e diástole elevados e hipertensão arterial, estágio um e dois.¹⁵

Além dos riscos já relatados anteriormente, deve-se salientar o fato de anabolizantes injetáveis oferecem perigo de contaminação bacteriana somado a exposição do usuário a doenças infecciosas como o vírus HIV e hepatite devido ao compartilhamento de seringas.¹⁰

Outro fármaco pertinente é o agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1Ras- Glucagon-like peptide-1 receptor agonists), em que se observa a associação entre a terapia à base de incretina e o risco de pancreatite aguda. Em relação a essa medicação nota-se que todos eles relatam advertências na bula sobre a pancreatite aguda¹⁶. Seu mecanismo de ação consiste em mimetizar o hormônio incretina, liberado pelo trato gastrointestinal com objetivo de aumentar a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. O GLP-1 aumenta a secreção de insulina dependente de glicose, diminui a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e diminui o apetite, com ação agonista sobre seus receptores¹⁷. Esse fármaco é um peptídeo derivado do pró-glucagon secretado pelas células endócrinas do intestino (células L) em resposta à ingestão de refeições. O receptor GLP-1 (GLP-1R) está acoplado à proteína G, presente nas ilhotas pancreáticas e células do ducto exócrino do pâncreas. Esses receptores ao serem estimulados podem gerar um crescimento excessivo das células que recobrem os ductos menores, resultando em hiperplasia e inflamação crônica de baixo grau ou aguda¹⁸. Desde 2009, ano de sua aprovação para uso clínico, observa-se que conclusões ambíguas relacionadas a liraglutida e pancreatite estiveram em publicações científicas, resultados certos ainda não foram identificados, o que gera necessidade maior de estudo¹⁹.

CONCLUSÕES:

A pressão social existe, principalmente em relação aos jovens que buscam a todo momento referências para suas vidas em redes sociais. Com o culto a um corpo “perfeito”, em que a magreza e definição corporal são visualizados diariamente, associado a uma geração que anseia por resultados rápidos e não sabem lidar com as frustrações, o método mais eficaz para eles acaba sendo o uso inapropriado de emagrecedores e anabolizantes, que apresentam sua comercialização proibida, mas os usuários vão em busca dessas medicações em outras fontes, mesmo com venda ilegal.

Deve-se enfatizar que os jovens não estão preocupados com a sua saúde e possíveis consequências que essas medicações podem trazer e sim com os resultados que almejam. Sem orientações para uso e sem acompanhamento, eles aumentam o tempo de tratamento, assim como a dose dos remédios, chegando a doses que, muitas vezes, ultrapassam o recomendável. Tornar o acesso a essas substâncias mais difíceis e enfatizar os malefícios de seu uso. Tentar mudar essa pressão estética, aumentando a divulgação dos malefícios decorrentes e trazendo como foco situações reais que apontam a luta árdua e diária para atingir os padrões estéticos desejáveis, são possibilidades para amenizar o problema.

Contudo não podemos deixar de lembrar que essa situação se tornou um problema de saúde pública, cabendo a todos, cidadãos, autoridades sanitárias, pais e responsáveis, criarem campanhas que mudem o padrão do que é considerado belo, não de forma radical, mas de uma

maneira branda, para que a ideia possa ser absorvida e ir se transformando aos poucos, uma vez que nenhum extremo e radicalismo é considerável saudável.

Sabe-se que a prevenção da obesidade e futuro problemas relacionados a estética inicia-se na infância, sendo função dos pais conscientizar as crianças a respeito de uma alimentação saudável, em quantidades adequadas e rica em nutrientes. Nossa sociedade atual encontra-se doente em relação a vários quesitos, principalmente sobre a má alimentação, fazendo com esses maus hábitos alimentares se perpetuem na vida adulta, gerando inúmeros problemas físicos e psicológicos. Com essa conscientização a geração futura terá menos questões relacionadas a sobrepeso e baixa autoestima, o que está diretamente ligado a diminuição do uso de emagrecedores e anabolizantes.

Percebe-se como o meio em que os indivíduos estão inseridos influenciam diretamente em seus pensamentos e atitudes, que por vezes são inconscientes na tentativa de se inserir em determinados grupos. Os pais e familiares devem desde a primeira infância enfatizar para seus filhos e entes queridos a real beleza presente em cada indivíduo, alimentando a autoestima deles com palavras de incentivo e acolhimento, para que assim, com seus pensamentos formados e consolidados, não se deixem influenciar pelo que as redes sociais ditam como belo.

Devemos salientar que o uso por pessoas que realmente necessitam e se beneficiarão da medicação deve ser sempre acompanhado de um médico da área, fazendo uso no tempo e na dose correta. Por fim, observa-se a necessidade da realização de mais estudos sobre os efeitos colaterais que esses fármacos podem gerar a curto e longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ferreira N, Sá RB, Toledo PC. Quando os discursos transformam e transtornam: uma abordagem psicossocial das práticas alimentares sobre corpos femininos. Revista Mosaico [Internet]. 16 jun 2020 [citado 2 dez 2021];11(1):78-82. Disponível em: <https://doi.org/10.21727/rm.v11i1.2278>
2. Moreira MD. A construção da imagem corporal nas redes sociais: padrões de beleza e discursos de influenciadores digitais. PL [Internet]. 31º de outubro de 2020 [citado 2º de dezembro de 2021];10(25):144-62. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/percursos/article/view/30680>
3. Porto GBC, Padilha HSCV, Santos GB. Risks caused by the indiscriminate use of slimming drugs. RSD [Internet]. 2021Aug.17 [cited 2021Dec.2];10(10):e535101019147. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19147>
4. Iriart JA, Chaves JC, Orleans RG. Culto ao corpo e uso de anabolizantes entre praticantes de musculação. Cadernos de Saúde Pública [Internet]. Abr 2009 [citado 2 dez 2021];25(4):773-82. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2009000400008>
5. Sebold GH, Linartevichi VF. Os riscos do uso indiscriminado de Femproporex como inibidor do apetite: uma revisão. RSD [Internet]. 2021Out.16 [citado 2021Dez.2]; 10 (13): e35101321246. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21246>
6. Marques DO, Quintilio MSV. Farmacologia da obesidade e riscos das drogas para emagrecer. TCC [Internet]. 12º de julho de 2021 [citado 2º de dezembro de 2021];5(9):38-49. Disponível em: <http://portalcoleta.com.br/index.php/rcc/article/view/53>

7. Andrade TB, Andrade BG, Jesus JH, Silva JN. O farmacêutico frente aos riscos do uso de inibidores de apetite: a sibutramina. Revista Científica FAEMA [Internet]. 26 jul 2019 [citado 2 dez 2021];10(1):81-92. Disponível em: <https://doi.org/10.31072/rcf.v10iedesp.788>
8. Fattori NC. Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT - Apresentação [Internet]. Riscos do uso indiscriminado de anorexígenos para o tratamento de sobrepeso; nov 2020 [citado 2 dez 2021]. Disponível em: http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/Cjz7g3sxp0EPEbA_2021-3-9-15-45-2.pdf
9. Almeida LB, Uhlmann LA. O uso de sibutramina para emagrecimento: uma revisão integrativa sobre os riscos e benefícios do uso desse fármaco. Pubsáude [Internet]. 2021 [citado 2 dez 2021];6:1-7. Disponível em: <https://doi.org/10.31533/pubsaude6.a188>
10. Bragança V, Silva R. Vigorexia: a patologia do culto ao corpo. Revista eletrônica de educação da faculdade araguaia [Internet]. 2016 [citado 2 dez 2021];9:319-30. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/230573699.pdf>
11. Spillere VGB. O uso indevido de psicotrópicos anorexígenos na sociedade [trabalho de conclusão de curso]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Pós Graduação em Saúde Mental; 2011.
12. Cecchetto F, Moraes DR, Farias PS. Distintos enfoques sobre esteroides anabolizantes: riscos à saúde e hipermasculinidade. Interface - Comunicação, Saúde, Educação [Internet]. 3 abr 2012 [citado 2 dez 2021];16(41):369-82. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1414-32832012005000008>
13. Bahrke MS, Yesalis CE. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. Current Opinion in Pharmacology [Internet]. Dez 2004 [citado 16 dez 2021];4(6):614-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.05.006>
14. Uzych L. Anabolic-Androgenic Steroids and Psychiatric-Related Effects: A Review*. The Canadian Journal of Psychiatry [Internet]. Fev 1992 [citado 16 dez 2021];37(1):23-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/070674379203700106>
15. Solakovic S, Totic D, Vukas H, Djedovic M. Hidden Danger of Irrational Abusing Illegal Androgenic-anabolic Steroids in Recreational Athletes Age Under 35 in Bosnia and Herzegovina. Medical Archives [Internet]. 2015 [citado 16 dez 2021];69(3):200. Disponível em: <https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.200-202>
16. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, Donsmark M, Jensen CB. Impact of Liraglutide on Amylase, lipase, and Acute Pancreatitis in Participants with Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled data From the SCALE Clinical Development Program. Diabetes Care. 2017; 40(7), 839–4.
17. Master Editora - Periódicos científicos, livros eletrônicos, E-books, editoração e distribuição de obras, caráter científico [Internet]. [citado 20 maio 2022]. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130_215615.pdf
18. Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, Dawson D, Dry SM, Butler PC. Chronic GLP-1 Receptor Activation by Exendin-4 Induces Expansion of Pancreatic Duct Glands in Rats and Accelerates Formation of Dysplastic Lesions and Chronic Pancreatitis in the Kras Mouse

Model. Diabetes. 2012; 61(5): 1250–6.

19. Jensen TM, Saha K, Steinberg WM. Is there a Link Between Liraglutide and Pancreatitis? A Post hoc Review of Pooled and Patient-Level Data From Completed Liraglutide Type 2 Diabetes Clinical Trials. Diabetes Care. 2015; 38(6):1058–66.

PARTO PRÉ-TERMO: O VALOR DOS MARCADORES DE PREDIÇÃO

PRE-TERM BIRTH: THE VALUE OF PREDICTION MARKERS

Igor N. K. G. Tallon¹; Denise L. M. Monteiro²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO:

Introdução: O parto prematuro é um problema de saúde pública mundial, com consequências para o recém-nascido, mulher e sistema de saúde. Trata-se de uma condição complexa, de etiopatogenia multifatorial e não totalmente conhecida, o que impõe desafios relacionados à sua predição e prevenção. **Objetivos:** Estudar a predição do parto prematuro, identificar os fatores de risco e o valor dos métodos de predição do parto prematuro. **Métodos:** Revisão sistematizada a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas Medline (PubMed), LILACS e SciELO, com a seguinte estratégia de busca: (“Preterm birth” AND “Prediction”), filtrando artigos publicados entre 2016 e 2022. **Resultados:** Os estudos selecionados discorrem sobre diferentes ferramentas utilizadas na predição do parto pré-termo (PPT), que foram agrupadas em três grupos principais: utilização do comprimento do colo uterino (CC), do ângulo útero-cervical (UCA) e de biomarcadores. O CC mostrou ser o principal fator preditor do PPT, em que seu rastreamento e acompanhamento se associam à predição. O melhor modelo preditivo com a utilização do UCA foi sua combinação com o CC, e o teste PAMG-1 mostrou-se bom preditor de parto prematuro espontâneo em pacientes sintomáticas e para parto iminente. **Conclusões:** A predição do parto prematuro ainda é um grande desafio dentro do campo da obstetria. O uso de modelos preditivos combinados pode ser o caminho para aprimorar a qualidade diagnóstica e classificação de risco. Destacam-se o CC e o teste de PAMG-1, mas os demais marcadores podem ter algum valor preditivo complementar e espera-se incentivar a atualização contínua dos preditores. **Descritores:** Parto Pré-termo; Predição; Comprimento Cervical; Ângulo Útero-cervical; Biomarcadores.

ABSTRACT:

Introduction: Preterm birth is a worldwide health problem, with consequences for the newborn, the woman and the health system. It is a complex condition, with multiple etiopathogenesis and not fully known, which poses challenges related to its prediction and prevention. **Objectives:** Study delivery prediction, identify risk factors and value of preterm birth prediction methods. **Methods:** Systematized review based on a search in the electronic databases

Medline (PubMed), LILACS and SciELO, with the following search strategy: (“Preterm birth” AND “Prediction”), filtering articles published between 2016 and 2022. **Results:** The selected studies discuss different tools used to predict preterm birth (PPT), which were grouped into three main groups: use of uterine length (CC), uterocervical angle (UCA) and biomarkers. CC proved to be the main predictor of PPT, in which screening and follow-up are associated with prediction. The best predictive model of UCA was its combination with CC, and the PAMG-1 test proved to be a good predictor of spontaneous delivery in symptomatic patients and for immediate delivery. **Conclusions:** Preterm birth prediction is still a major challenge within the field of obstetrics. The use of combined predict models may be the way to improve the quality of diagnosis and risk classification. The CC and the PAMG-1 test stand out, but the other markers may have some complementary predictive value and it is expected to promote a continuous update of the predictors. **Keywords:** Preterm Birth; Prediction; Cervical Length; Uterocervical Angle; Biomarkers.

INTRODUÇÃO:

Prematuridade corresponde ao nascimento antes de se completar 37 semanas de gestação, podendo o neonato ser classificado como pré-termo extremo (<28 semanas), muito pré-termo (entre 28 e 32 semanas), pré-termo moderado (entre 32 e 34 semanas) e pré-termo tardio (entre 34 e 37 semanas), de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁻⁹. A grande maioria (75 a 80%)^{2,3,6,7} dos casos ocorre de forma espontânea devido ao trabalho de parto prematuro ou à rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), enquanto o restante se dá de forma terapêutica, quando há risco de complicação materno-fetal que necessite resolução precoce da gestação. Esta última pode ser ainda iatrogênica se houver intervenção sem risco suficiente que a justifique⁹.

O parto prematuro é um problema de saúde pública mundial^{2,4}, com consequências para o recém-nascido, mulher e sistema de saúde⁴. Ocorreram aproximadamente 15 milhões de partos prematuros por ano em todo o mundo nos últimos anos^{1-4,6,10}, o que representa prevalência entre 10,3%⁴ a 11,1%^{2,7}, e que colabora com 5 a 18% dos nascidos vivos^{1,9}. É uma das principais causas de morbimortalidade neonatal, tendo sido responsável por mais de 1 milhão de mortes em 2010^{4,7} e tem impacto direto sobre as principais causas de morte em crianças até os 5 anos^{2,4}. Além disso, pode gerar prejuízo no desenvolvimento e saúde das crianças que sobrevivem como paralisia cerebral, displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade e outras comorbidades^{3,7,10}.

A prematuridade é uma condição complexa, cuja etiopatogenia é multifatorial e não totalmente conhecida^{2-3,5-6}. Esse desconhecimento impõe desafios no que diz respeito à predição e prevenção do parto pré-termo (PPT) no cuidado pré-natal³⁻⁶. Ganha importância então, a identificação de fatores de risco para prematuridade, assim como a determinação e avaliação individual do risco nas gestantes, permitindo o manejo estratégico adequado³. São exemplos de fatores de risco a história obstétrica de parto pré-termo prévio, pré-natal inadequado, tabagismo, índice de massa corpórea (IMC) materno e infecções maternas^{3-4,6-7}. Dentre esses, tem destaque o passado de parto pré-termo, que é o fator mais importante⁸, capaz de elevar em até 32%² ou 3 a 4 vezes o risco de um novo parto prematuro⁴.

O comprimento cervical e a fibronectina fetal são importantes na predição de parto pré-termo^{1,7-9}, mas novos marcadores em potencial têm sido pesquisados, como o ângulo úterocervical^{3,11} e a^{5,7} (PAMG-1), uma glicoproteína placentária com alta concentração no líquido amniótico que poderia indicar parto iminente¹⁰. Contudo, a utilidade clínica dos fatores alfa-microglobulina 1 placentária³ de predição ainda é, por vezes, confusa e conflituosa², levando a hospitalizações e intervenções desnecessárias, prejudiciais para a mãe, o feto e o sistema de saúde^{1,5,7,9,10}.

Ainda assim, a identificação dos fatores de risco e a utilização de testes preditores de forma combinada podem trazer vantagens para os modelos preditivos, melhorando a capacidade destes¹. Os testes podem oferecer segurança nas intervenções às gestantes assintomáticas de alto risco, no tratamento imediato às sintomáticas com risco comprovado e até para aquelas que são de baixo risco². A correta predição realizada de forma oportuna traz também benefícios para o neonato¹, pois quanto mais cedo o parto, maior é a morbimortalidade, a necessidade de cuidado e o custo⁹.

Diante das importantes repercussões que a prematuridade pode acarretar e das incertezas que ainda pairam sobre tal condição, este trabalho se propõe a avaliar as formas de predição do parto pré-termo, julgando se sua praticabilidade pode trazer algum benefício para prevenção e redução dos impactos na saúde pública.

OBJETIVOS:

Primário:

Estudar a predição do parto prematuro.

Secundários:

1. Identificar os fatores de risco para o parto prematuro.
2. Avaliar o valor dos métodos de predição do parto prematuro.

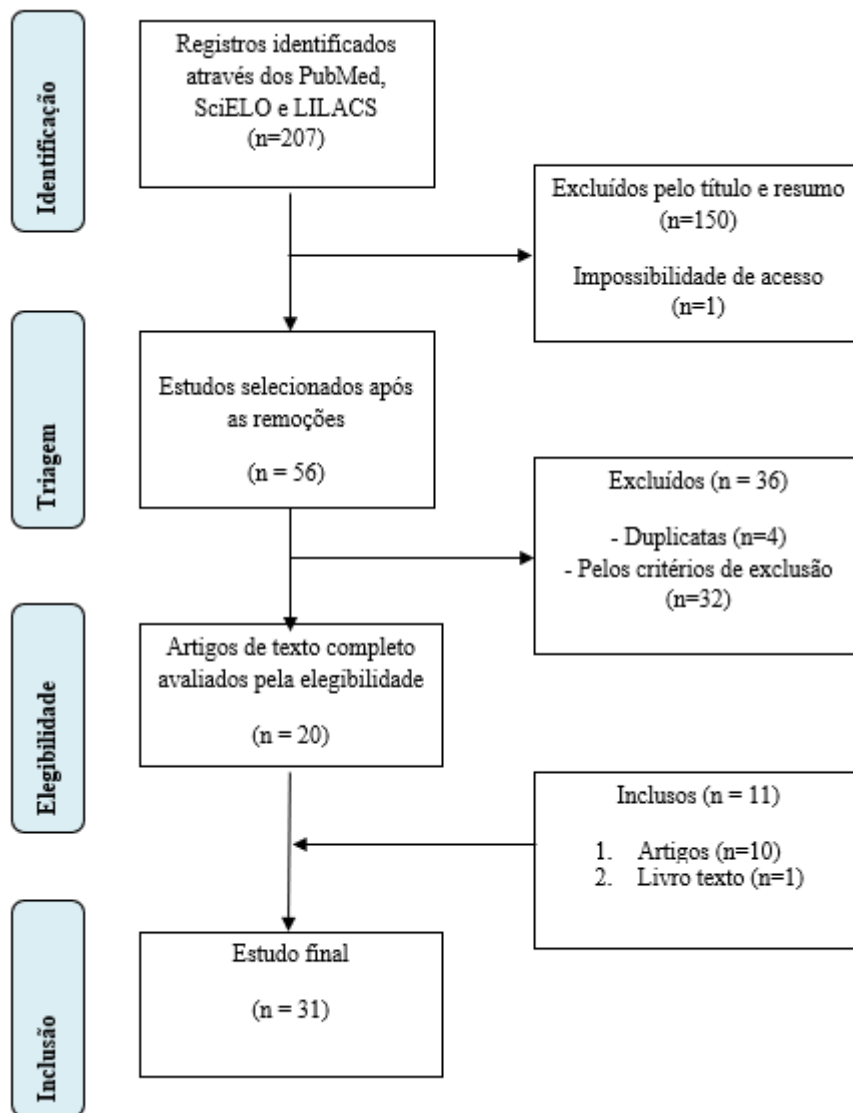
MÉTODOS:

Para produzir este estudo foi realizada ampla pesquisa na literatura médica, utilizando as bases de dados eletrônicas Medline (PubMed), LILACS e SciELO. Na estratégia de busca foram utilizados os descritores “Preterm birth” AND “Prediction”, aplicando-se os seguintes filtros: artigos publicados entre 2016 e 2022; nos idiomas inglês, português e espanhol; e estudos dos tipos Ensaio Clínico, Metanálise, Ensaio Controlado Randomizado e Revisão Sistemática. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos que tratavam de temas que podem gerar viés de confundimento como os que abordam exclusivamente a gravidez gemelar, que focam em gestantes com comorbidades específicas e que falam sobre modelo preditivo sem avaliar os fatores de predição.

A busca totalizou com 207 artigos encontrados, em que foram descartados 150 artigos após a leitura de títulos e resumos e um artigo por impossibilidade de acesso, restando 56 artigos. Desses, foram removidos de acordo com os critérios de exclusão, quatro em duplicidade e mais 32 artigos após nova leitura de resumos e dos textos completos.

A pesquisa finalizou com 20 artigos selecionados a partir da busca em bases de dados, além do acréscimo de um livro texto e outros 10 artigos para enriquecer a introdução e discussão (Figura 1). A síntese dos resultados foi descrita na tabela 1, em que foram observados os diferentes métodos utilizados na predição do parto pré-termo, analisando suas repercussões para o desfecho da gestação e seu real valor preditivo.

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



RESULTADOS:

Dos artigos selecionados, 20 estudos (6 coortes prospectivos, 10 metanálises, 4 ensaios) foram incluídos na análise dos resultados desta revisão sistematizada (Tabela 1).

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

Autor/Ano/ Local	Desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultados
Thain S et al. (2020) – Singapura ¹²	Coorte prospectivo	926 gestantes	Determinar a taxa de sPTB e investigar a relação entre PPT e CC em uma população de gestantes asiáticas.	PPT=6,7% (62), dos quais: 39 sPTB (26 por TP espontâneo; 13 por RPMO). Prevalência de sPTB foi de 4,2%. Comparando pacientes com sPTB e aqueles que tiveram parto a termo, houve diferença significativa no CC mediano entre 18-22sem e entre 28-32sem ($p=0,028$ e $<0,001$), com o grupo do sPTB apresentando CC mais curto. Na análise da curva ROC na predição do PPT, para 18-22 sem o CC teve $ASC=0,61$, sendo o ponto de corte ótimo de 24,8mm (S=29%, E=90,1%, VPP=12%, VPN=96,5%). Para 28-32 sem, o CC teve $ASC=0,73$, com ponto de corte ideal de 24,9mm (S=54,8%, E=82,5%, VPP=11,1%, VPN=97,9%).
Grobman WA et al. (2016) – EUA ¹³	Ensaio clínico placebo controlado	657 gestantes	Avaliar a combinação de fatores demográficos e ultrassonográficos associados ao sPTB em nulíparas com CC <30 mm.	Houve 109 (16,6%) sPTB <37sem e 57 (8,7%) sPTB <34sem. Somente o CC permaneceu associado ao parto pré-termo na regressão logística. A redução de 1mm no CC se associou a aumento de 6% na chance de sPTB [OR 1,06 (IC 95% 1,02–1,10)]. Não foi possível desenvolver um modelo de previsão preciso para sPTB entre nulíparas com colo curto.
Mishra S et al. (2018) – Índia ¹⁴	Ensaio clínico randomizado	296 gestantes de baixo risco para PPT (n=147 com rastreio por USG TV para medir CC e n=149 sem rastreio)	Avaliar se a medição de rotina do CC e o tratamento de um CC curto CL reduziu a taxa de PTT.	O CC médio foi de 34,5mm. 82 mulheres tinham CC 26-35mm; 63 tinham CC >35mm e somente 2 tinham CC ≤ 25 mm. sPTB ocorreu em 27 casos, sendo 15 no grupo com rastreio e 12 no grupo sem rastreio ($p=0,4$). No grupo com rastreio, o CC médio foi maior nas mulheres com parto a termo (34,6mm) ou pré-termo moderado a tardio (34,8mm) em comparação as muito pré-termo (20,5mm) ($p=0,01$). As 2 mulheres com CC ≤ 25 mm tiveram parto muito pré-termo, 1 tinha CC=17mm, feito cerclagem e progesterona vaginal, tendo PPT com 28s3d, a outra tinha CC=24mm e usou progesterona vaginal, tendo PPT com 30s6d. O tamanho amostral pequeno do estudo com apenas 2 gestantes com colo curto não permitiu conclusões sobre a taxa de PTT.
Berghella V et al. (2017) – EUA ¹⁵	Metanálise	287 gestantes (145 sabendo o CC; 142 sem saber) - 3 e saios clínicos	Avaliar se conhecer o CC por USGTV tem efeito na predição de PTT em gestantes sintomáticas.	O grupo com conhecimento do CC teve menor taxa de PPT < 37sem quando comparado ao outro grupo [22,1% vs 34,5%; RR=0,64 (IC 95% 0,44-0,94)] e IG mais tardia no parto [RR=0,64; (IC 95%, 0,03-1,25) semanas]. O conhecimento do CC está associado à menor incidência de PPT e IG mais tardia no parto, visto que houve redução significativa de 36% em PPT < 37semanas.

Boelig RC et al. (2019) – EUA ¹⁶	Ensaio clínico randomizado	119 pacientes	Avaliar se o CC prediz dilatação cervical assintomática em mulheres com colo curto e sem PPT prévio.	O CC ≤ 11 mm foi o melhor preditivo de dilatação cervical ≥ 1 cm, com S=75%; E=80% e ASC=0,73 (p=0,009). Dilatação ≥ 1 cm aumentou o PPT<37sem comparado aos não dilatados (75% vs. 39%, p=0,03). CC ≤ 11 mm aumentou PPT<37sem (77% vs. 31%, p<0,001) e PPT<34sem (63% vs 22%, p<0,001). CC ≤ 11 mm pode identificar um subgrupo de pacientes com alto risco para dilatação cervical assintomática e PPT.
Almeida JP et al. (2020) – Portugal ¹⁷	Coorte retrospectivo	4481 ♀	Avaliar a aplicabilidade e utilidade da medida do CC via USGTV de segundo trimestre para predição de PPT.	CC médio foi de 33,8mm e o CC=25mm correspondeu ao percentil 3. Em análise de regressão logística múltipla houve associação negativa significativa entre o CC via USGTV e o PPT [OR=0,92; (IC 95% 0,90–0,95); p<0,001]. O uso do CC=20mm é um melhor ponto de corte, quando comparado ao CC=25mm, melhorando a predição de risco.
Chiossi G et al. (2021) – Itália ¹⁸	Ensaio clínico randomizado	226 mulheres	Avaliar se medições repetidas do CC em mulheres de alta hospitalar após ameaça de TPP pode prever seu risco de sPTB.	sPTB ocorreu em 57 (25,2%). Em uma análise de regressão logística multivariada, o sPTB foi mais comum quando CC <10mm foi detectado até 2 semanas [OR 2,9 (IC 95% 1,1–7,3)] ou 4 semanas [OR 7,3 (IC 95%,2,3–22,8)] após a alta, em comparação a um CC ≥ 10 mm persistente. Mulheres após ameaça de TPP continuam a ser de alto risco para sPTB se seu CC<10mm no momento da alta hospitalar ou no acompanhamento até 4 semanas depois.
Wang B et al. (2019) – China ¹⁹	Metanálise	1488 gestantes - 7 estudos	Avaliar a acurácia diagnóstica da elastografia cervical na predição de PPT.	A elastografia cervical mostrou S=84%; E=82%, OR=25 e ASC=0,90 (IC 95% 0,87–0,93). Já a medição do CC mostrou ASC=0,60 (IC 95%: 0,56–0,64). A elastografia cervical apresentou o melhor desempenho que o CC, mostrando ser método promissor para prever o PPT.
Llobet AF et al. (2020) – Espanha ²⁰	Coorte prospectivo	1453 gestações únicas	Avaliar a capacidade do ângulo uterocervical (UCA) de prever sPTB antes de 34 e 37 semanas de gestação.	Mediana do UCA no 2º trimestre para parto a termo foi 101° e para sPTB foi 111° (p=0,04). Para sPTB <34sem =113° e para sPTB entre 34-37sem =101,3° (p = 0,02). O UCA foi associado ao sPTB. Mediana do CC foi 36 mm para parto a termo e 34 mm para PPT (p=0,007). Área sob a curva (ASC) para o UCA, na predição do sPTB, foi 0,67 (IC95% 0,54-0,79) para <34sem e 0,58 (IC95% 0,50-0,67) para <37sem. Melhor modelo preditivo para sPTB <34sem. foi a combinação de UCA e CC (ASC 0,72; IC95% 0,58-0,86) e para sPTB <37sem foi a combinação de UCA, CC e história prévia de sPTB (ASC 0,64; IC95% 0,55-0,72).

Gründler K et al. (2020) – Alemanha ²¹	Coorte prospectivo	109 gestantes	Comparar as medidas do UCA e do CC em pacientes com risco de PPT	UCA médio=103°; não houve significância comparando o UCA médio naquelas com PPT e parto a termo (p=0,92). Para o CC, o melhor ponto de corte para predição de PPT foi CC=14mm com S=50%; E=80%; VPP=30% e VPN=90% [OR 3,9 (IC 95% 1,3-11,7); p=0,016]. O UCA não teve valor na predição do PPT.
Hessami K et al. (2020) – Irã ²²	Metanálise	11 artigos (5061 gestantes)	Avaliar o papel do UCA na predição de sPTB.	O UCA mais largo aumenta significativamente o risco de sPTB em todas as gestações (p<0,001) e gestações únicas (p<0,001). Um UCA mais amplo medido por USG no segundo trimestre parece estar associado ao aumento risco de sPTB, reforçando que o UCA tem potencial de ser usado como um marcador preditivo de sPTB.
Bolotskikh V et al. (2017) – Rússia ²³	Coorte prospectivo	99 gestantes em TPP	Analisar se o uso combinado de PAMG-1 e CC pode melhorar a identificação de ♀ com risco iminente de PPT na faixa cervical entre 15 e 30 mm.	Na admissão o Teste PartoSure (detecção do PAMG-1 na secreção vaginal) foi positivo em 16 pacientes; USGTV mostrou CC <25mm em 46; 15 tinham histórico de TPP e 43 apresentaram PE leve. TPP dentro de 7 dias ocorreu em 12 pacientes e em 14 dentro de 14 dias, mesmo após administração de terapia completa com o objetivo de manter a gravidez. O uso do teste PAMG-1 em pacientes com CC de 15 a 30 mm é altamente preditivo de parto prematuro espontâneo em mulheres com ameaça de TPP.
Pirjani R et al. (2019) – Irã ²⁴	Metanálise	2590 gestantes - 17 estudos	Avaliar a acurácia da PAMG-1 na predição de PPT em gestantes sintomáticas.	O uso do PAMG-1 para predição de parto dentro de 7 dias após teste apresentou S=66,2%; E=96,1%; ASC=0,97; OR=55,13 (IC 95% 35,32-86,06). Para predição dentro de 14d após o teste os valores foram S=64,4%; E=96,9%; ASC=0,97; OR=44,65 (IC 95% 26,30-75,78). O PAMG-1 cervical teve alta acurácia na predição do PPT dentro de 7 e 14 dias de teste em gestantes sintomáticas.
Santipap M et al. (2018) – Tailândia ²⁵	Coorte prospectivo	154 gestantes	Predizer o parto dentro de 7d em gestantes com ameaça de TPP pela medição do aumento da glândula adrenal fetal e teste de PAMG-1.	84 mulheres com ameaça de TPP. 70 com TPP. 29 tiveram parto dentro de 7d. Se um parâmetro foi positivo, obteve-se S=82,8%; E=27,2%; VPP=20,9% e VPN=87,2% na predição de PPT dentro de 7d. O uso dos três combinados aumentou a S. A combinação do aumento da glândula adrenal fetal e a PAMG-1 aumentou a S para mulheres em ameaça de TPP e em TPP franco, podendo ser usada na predição de PPT dentro de 7d.

Melchor JC et al. (2018) – Espanha ²⁶	Metanálise	PAMG-1 (14 estudos - 2278♀); fFN (40 estudos - 7431♀); phIGFBP-1 (22 estudos - 3192♀)	Avaliar a precisão dos biomarcadores PAMG-1, fFN e phIGFBP-1 na predição de sPTB em gestantes sintomáticas.	Modelo misto bivariado para predição de sPTB dentro de 7d mostrou para PAMG-1: S=76%; E=97%; VPP=76,3% (p<0,05); VP=96,6%; ASC=0,96. Para fFN os valores foram S=58%; E=84%, VPP=34,1%; VP=93,3%; ASC=0,87. Para phIGFBP-1 os valores foram S=93%; E=76%; VPP=35,2%; VP=98,7%; ASC=0,80. O VPP do PAMG-1 foi significativamente maior que os dos outros biomarcadores, enquanto outras medidas de precisão diagnóstica não diferiram de forma significativa.
Berghella V et al. (2016) – EUA ²⁷	Metanálise	6 ensaios clínicos - 546 gestantes	Avaliar o uso da fFN na predição de sPTB em gestantes apresentando ameaça de TPP	A incidência de sPTB<37, <34, <32 e < 28sem foi semelhante tanto para mulheres que tiveram a fFN qualitativa avaliada quanto no grupo não avaliado e não foi encontrado diferença no número de mulheres com parto dentro de 7d. O teste de fFN não está associado à predição de sPTB.
Santos F et al. (2018) - Reino Unido ²⁸	Metanálise	6 estudos (1236♀ em gestações únicas e sem FR); 4 estudos (2628♀ com FR para PPT)	Avaliar a precisão da fFN para predição de PPT em gestantes assintomáticas.	Para ♀ com gestação única sem fatores de risco, a fFN apresentou S=0,48 (IC 95% 0,20-0,77 e E=0,96 (IC 95% 0,86-0,99). Para ♀ com gestação única e com fatores de risco os valores foram S=0,34 (IC 95% 0,24-0,43); E=0,91 (IC 95% 0,88-0,93). Em ♀ com gestação única, assintomáticas e sem fatores de risco para PPT, o fFN positivo indica mudança da probabilidade pré para pós-teste, possivelmente ajudando na predição de PPT.
Chen J et al. (2020) – China ²⁹	Metanálise	15 estudos (6113 gestantes)	Avaliar o valor de predição de sPTB para diferentes limites predefinidos de fFN quantitativa (10, 50, 200, e 500ng/mL).	Houve diferença significativa em relação à sensibilidade e especificidade dos limites de fFN para prever PPT < 34/37sem (p<0,05). O limiar de fFN=10 ng/mL para sPTB<34sem apresentou S=0,78; E=0,63 e OR=6; podendo ser nova opção para a predição de sPTB.
Faron G et al. (2018) – Bélgica ³⁰	Metanálise	193 estudos	Avaliar a utilidade clínica do teste de fFN.	O teste de fFN não deve ser usado como triagem de PPT para gestantes assintomáticas de baixo risco. Já para mulheres assintomáticas de alto risco e múltiparas, o desempenho do teste mostrou algum grau de predição, mas também que não teve relevância clínica.
Conde-Agudelo A et al. (2016) – EUA ³¹	Metanálise	43 estudos (6583♀ assintomáticas - 3620♀ sintomáticas)	Avaliar a acurácia do teste de phIGFBP-1 para prever PPT.	Entre as assintomáticas, a precisão preditiva do teste para PPT<37, <34 e <32sem foi mínima, com S variando de 14 a 47% e E variando de 76 a 93%. Entre as sintomáticas, o teste teve baixo desempenho preditivo para PPT dentro 7 e 14 dias, PPT<34 e <37sem, com S variando de 60 a 68% e E variando de 77 e 81. O teste tem potencial para identificar pacientes sintomáticas que não tem risco de PPT dentro de 48h, mas sua capacidade preditiva geral é limitada.

Os resultados dos estudos selecionados discorrem sobre diferentes ferramentas utilizadas na predição do PPT para avaliar e comparar o valor preditivo destas. Tais fatores de predição foram analisados tanto de forma individual quanto combinada e nessa análise, os resultados foram sintetizados em três grupos principais que incluem: utilização do comprimento do colo uterino (CC), do ângulo útero-cervical (UCA) e de biomarcadores como PAMG-1, fibronectina fetal e proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile (phIGFBP-1).

Comprimento do colo uterino:

Dentre os marcadores avaliados, o CC mostrou ser o principal fator preditor do PPT. Encontrou-se 11 artigos que abordaram o tema. Valores de $CC \leq 25$, $CC \leq 20$ e $CC \leq 14$ mm chegaram a ser definidos como pontos de corte para predição de prematuridade. Entretanto, valores que variaram de 10 a 34mm tiveram alguma relação com o desfecho de PPT, de forma que seu rastreamento e acompanhamento mostrou associação com a predição do parto pré-termo. O CC foi comparado à elastografia cervical em um desses artigos, se mostrando inferior a esta na predição.

Ângulo útero-cervical:

O UCA foi avaliado em três artigos mostrando resultados contraditórios. O melhor modelo preditivo para nascimento prematuro espontâneo (sPTB) <34sem com a utilização do UCA foi sua combinação com o CC, apresentando área sob a curva ROC de 72%.

Biomarcadores:

O uso do teste PAMG-1 foi avaliado em quatro artigos. Mostrou-se altamente preditivo de parto prematuro espontâneo em mulheres com ameaça de TPP, em pacientes com CC entre 15 e 30 mm. Além disso, foi um bom preditor para PPT dentro de 7 e 14 dias, e vantajoso em relação à fibronectina fetal (fFN) e phIGFBP-1.

O teste da fFN foi utilizado em cinco estudos, apresentando resultados contraditórios. Dependendo da população estudada, mostrou tanto não ser bom preditor de PPT quanto que poderia ajudar a identificar maior risco de PPT.

O teste da phIGFBP-1 foi avaliado em dois estudos, mostrando capacidade preditiva baixa.

DISCUSSÃO:

Os resultados encontrados permitem analisar aspectos relevantes para a predição do parto prematuro, especialmente ao avaliar e comparar os principais preditores disponíveis, no que diz respeito à eficiência e aplicabilidade.

Referente ao CC, seu uso é amplamente conhecido na predição do PPT, pois sabe-se que quanto mais curto o colo, maior o é risco do parto prematuro, sendo que este risco não é linear². Essa variabilidade faz com que ainda existam dados conflitantes sobre o CC e prematuridade, gerando então questionamentos que o presente estudo tentou esclarecer.

De forma fisiológica, o tamanho do colo diminui com o avançar da gestação, mas até o terceiro trimestre, ele se mantém relativamente uniforme e dentro da normalidade^{2,8,12}. Padrão este que foi observado por Thain et al, em que a mediana do CC declinou a partir da 28 a 32 semanas.

Em gestantes assintomáticas, a definição de um colo curto já no segundo trimestre indica um risco aumentado para PPT⁸, entretanto o momento do exame e a quantidade não estão bem estabelecidos. Mishra et al. sugerem que a triagem de rotina do CC não foi capaz de reduzir a taxa de PPT, mas que rastreamento e detecção precoce de um CC curto contribuíram para o adiamento do PPT. Já para gestantes sintomáticas, Berguella et al. sugerem que o rastreamento a partir de 24 semanas de gestação atrasou o PPT e reduziu sua taxa. A triagem seriada do CC parece ter valor preditivo adicional, se mostrando melhor que sua medida isolada². Como corroborado por Chioffi et al., a ocorrência de alterações do CC fornece melhor avaliação do risco de sPTB. Grobman et al. confirmaram que a redução de 1 mm aumenta em 6% o risco de PPT, evidenciando a importância de avaliar se há encurtamento progressivo do colo através de USGTV seriada.

Ainda sobre o CC, outra questão relevante é o ponto de corte ótimo a ser considerado para classificação individualizada do risco de PPT. O valor de 25 mm é comumente utilizado para definir se o colo é curto^{2,3}, entretanto sugere-se que o ponto de corte ideal pode mudar de acordo com a população estudada, uma vez que a distribuição do CC sofre influência de diversos fatores¹². Alguns estudos avaliados usaram este valor padrão em sua análise ou chegaram a pontos de corte semelhantes. Já Almeida et al. consideram que o $CC \leq 20$ mm seria o melhor valor a ser utilizado, permitindo aprimorar a predição de PPT, enquanto Grundler et al. sugerem o valor de $CC \leq 14$ mm como ideal. Em situações específicas de mulheres pós-ameaça de TPP, a avaliação seriada do colo indicou que o melhor ponto de corte para identificar as mulheres em risco de PPT foi de 10 mm, independente da idade gestacional¹⁸. Em outra análise, demonstrou-se um aumento do risco de PPT associado à dilatação cervical assintomática, sendo o CC o único fator significativamente relacionado à dilatação cervical, com valor ótimo $CC < 11$ mm nesta situação¹⁶.

Em relação ao uso do CC para classificação do risco individualizado de PPT, Grobman et al. sugerem que apenas o CC permitiu classificação precisa das mulheres em relação ao risco de PPT, dentre os fatores de predição avaliados. Já Thain et al. sugerem que CC não deve servir para diagnóstico ou confirmação de pacientes em risco de PPT, mas pode ser útil para identificar pacientes com menor risco. Apesar das dúvidas que ainda pairam sobre o CC, mesmo como fator de predição isolado, sua triagem pode determinar quem precisará de acompanhamento mais de perto ou de intervenção¹², além de contribuir para que esta seja apropriada de forma a adiar o PPT e melhorar o prognóstico neonatal do recém-nascido¹⁴.

Na avaliação junto a outros fatores preditivos, ao ser comparado com a elastografia cervical, esta se mostrou promissora, pois apresentou melhor desempenho diagnóstico que o CC para predição de PPT, entretanto o momento ideal para identificar gestantes de alto risco através deste método é incerto¹⁹. A combinação do CC com outros fatores preditivos revelou o potencial dos modelos preditivos combinados. Llobet et al. confirmam que tais modelos apresentam melhor desempenho do que a avaliação isolada do CC e do UCA para predição de sPTB <34 semanas.

No que se refere ao UCA, também há informações conflitantes em relação ao seu valor preditivo. Hessami et al. sugerem que o UCA pode ser útil para a predição, pois ajuda a identificar mulheres que estão em risco, mas os dados ainda são insuficientes para garantir sua real utilidade clínica. Mesmo sabendo que o UCA largo tem relação com a ocorrência de PPT, não existe ainda

um ponto de corte que implique em alto risco de sPTB²⁰. Já Grundler et al. não foram capazes de concluir o valor preditivo do UCA.

Ainda sobre a combinação do CC a outros métodos, Grobman et al. indicaram que a utilização de biomarcadores adicionais pode auxiliar na estratificação de risco. Dentre os biomarcadores, pelos estudos avaliados, ganhou destaque o teste de PAMG-1. Tal teste foi capaz de identificar com maior precisão gestantes com alto risco de parto dentro de 7 e 14 dias pós-teste, em gestantes sintomáticas^{23,24,25,26}. A PAMG-1 é um bom preditor especialmente para mulheres com CC entre 15 e 30mm²⁶, e o uso combinado destes marcadores pode diminuir hospitalizações desnecessárias e melhorar a eficácia de intervenções terapêuticas^{23,26}. Entretanto, Pirjani et al. alertaram que fatores como polidrâmnio e a posição da cabeça fetal poderiam afetar o resultado do teste PAMG-1, ao estimularem sua secreção. O teste de PAMG-1 teve melhor desempenho em comparação à fFN e ao phIGFBP-1, em que se considerou um teste com bom potencial de preditivo aquele com menor taxa de positividade e maior VPP, sendo este o caso do PAMG-1 em relação aos outros dois biomarcadores^{26,30}.

A fFN é até então o principal biomarcador de PPT, por seu valor preditivo negativo. No rastreio entre 24 e 26 semanas, o valor positivo (≥ 50 ng/mL no teste qualitativo) representa risco elevado⁸. Isto foi corroborado por Faron et al. para gestantes sintomáticas, em que o teste positivo indicaria risco maior de PPT e necessidade de intervenção, enquanto o teste negativo indicaria muito baixa probabilidade de PPT, porém para assintomáticas a fFN não deve ser usada como teste de triagem, independente do risco. Para Santos et al. a fFN tem algum valor preditivo quando usada em combinação a outro preditor, em gestações sem fatores de risco. O estudo de Chen et al. avaliou a capacidade preditiva da fFN quantitativa e sugere que o valor de 10 ng/mL seria uma nova opção eficaz para a identificação de mulheres com alto risco de sPTB, mas que devido à baixa especificidade poderia levar a classificação errônea de uma paciente como alto risco. Tais estudos ressaltam que a utilidade clínica da fFN deve ser melhor demonstrada. Já Berguella et al. evidenciaram que seu uso rotineiro para predição de prematuridade em gestantes sintomáticas não é justificável, pois não reduziu a taxa de sPTB, não melhorou o desfecho perinatal, além de proporcionar maior custo financeiro.

Em relação ao teste de phIGFBP-1, Conde-Agudelo et al. indicaram que o teste positivo apresentou algum valor preditivo de PPT dentro de 7 dias pós-teste, em gestantes com CC ≤ 30 mm e que foi mais preciso na predição de PPT dentro de 48 horas quando comparado à fFN. Entretanto, não há motivos suficientes para o uso clínico da phIGFBP-1, necessitando-se de mais estudos.

CONCLUSÕES:

O presente estudo analisou, em resumo, fatores preditivos já consolidados e novos fatores relacionados ao parto prematuro, comprovando que a predição desta condição ainda é um grande desafio dentro do campo da obstetria. Diante disso, o estudo destaca que o uso de modelos preditivos combinados pode ser o caminho para aprimorar a qualidade diagnóstica e classificação

de risco, com conseqüente melhora na eficácia de intervenções terapêuticas ou diminuição de intervenções desnecessárias. Dentre os marcadores avaliados, destacam-se o CC que já é amplamente conhecido, e o teste de PAMG-1, um promissor novo biomarcador, cujo uso associado pode ser útil principalmente para a predição de PPT iminente. Os demais marcadores podem ter algum valor preditivo complementar e espera-se incentivar a atualização contínua dos preditores avaliados, pois ainda há questões a serem esclarecidas dentro de uma temática tão relevante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stock SJ, Horne M, Bruijn M, White H, Boyd KA, Heggie R, et al. Development and validation of a risk prediction model of preterm birth for women with preterm labour symptoms (the quids study): a prospective cohort study and individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18(7):1-22.
2. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: what is new? *Seminars in Neonatology.* 2019;24(1):27-32.
3. Kaplan ZAO, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and miomarkers: an updated overview. *J Pregnancy.* 2018;1-8.
4. Souza RT, Cecatti JG. A comprehensive integrative review of the factors associated with spontaneous preterm birth, its prevention and prediction, including metabolomic markers. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(1):51-60.
5. Dehaene I, Lorthé E, Gurney L, Turtiainen P, Schwickert A, Sventvik M, et al. Accuracy of the combination of commercially available biomarkers and cervical length measurement to predict preterm birth in symptomatic women: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 258:198-207.
6. Ronde E, Reiss IKM, Hankemeier T, De Meij TG, Frerichs N, Schoenmakers S. The potential of metabolomic analyses as predictive biomarkers of preterm delivery: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12:668417.
7. Shennan AH; Ridout A, Georgia R. El parto pretérmino: herramientas predictivas y preventivas en la práctica clínica. *Salud(i)cienza (Impresa).* 2017; 22(4):331-7.
8. Montenegro CAB, Filho JR. *Rezende obstetrícia.* 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
9. Dochez V, Ducarme G, Gueudry P, Joueidi Y, Boivin M, Boussamet L, et al. Methods of detection and prevention of preterm labour and the pamg-1 detection test: a review. *J. Perinat. Med.* 2021; 49(2):119-26.
10. Daskalakis G, Theodora M, Antsaklis P, Sindos M, Grigoriadis T, Antsaklis A, et al. Assessment of uterocervical angle width as a predictive factor of preterm birth: a systematic review of the literature. *Biomed Res Int.* 2018;1-7.
11. Lee KJ, Yoo J, Kim YH, Kim SH, Kim SC, Kim YH, et al. The clinical usefulness of predictive models for preterm birth with potential benefits: a korean preterm collaborate network (kopen) registry-linked data-based cohort study. *Int J Med Sci.* 2020;17(1):1-12.

12. Thain S, Yeo GSH, Kwek K, Chern B, Tan KH. Spontaneous preterm birth and cervical length in a pregnant asian population. *PLoS ONE*. 2020;15(4):1-13.
13. Grobman WA, Lai Y, Iams JD, Reddy UM, Mercer BM, Saade G, et al. Prediction of spontaneous preterm birth among nulliparous women with a short cervix. *J Ultrasound Med*. 2016; 35(6):1293–7.
14. Mishra S, Bagga R, Kalra J, Jain V, Dutta S. Routine second trimester cervical length screening in low risk women identified women at risk of a ‘very’ preterm birth but did not reduce the preterm birth rate: a randomised study from India. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(6):789-95.
15. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaidis KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:322–9.
16. Boelig RC, Dugoff L, Roman A, Berghella V, Ludmir J. Predicting asymptomatic cervical dilation in pregnant patients with short mid-trimester cervical length: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 98:761–8.
17. Almeida JPRFP, Bartosch CMM, Macedo AMPCC. The impact of routine transvaginal ultrasound measurement of the cervical length on the prediction of preterm birth: a retrospective study in a tertiary hospital. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(4):264–74.
18. Chiossi G, Facchinetti F, Vergani P, Di Tommaso M, Marozio L, Acaia B, et al. Serial cervical-length measurements after first episode of threatened preterm labor improve prediction of spontaneous delivery prior to 37 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021; 57:298–304.
19. Wang B, Zhang Y, Chen S, Xiang X, Wen J, Yi M, et al. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting preterm delivery: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(29).
20. Llobet AF, Higuera T, Calero IZ, Martí LR, Maiz N, Goya MM, et al. Prospective evaluation of the uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99:1511–8.
21. Gründler K, Gerber B, Stubert J. Uterocervical angle as a predictor of preterm birth on a high-risk collective between 20 and 31 weeks of gestation: a cohort analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(11):1527-33.
22. Hessami K, Kasraeian M, Sepúlveda-Martínez Á, Parra-Cordero MC, Vafaei H, Asadi N, et al. The novel ultrasonographic marker of uterocervical angle for prediction of spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2021; 8:1-7.
23. Bolotskikh V, Borisova V. Combined value of placental alpha microglobulin-1 detection and cervical length via transvaginal ultrasound in the diagnosis of preterm labor in symptomatic patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(8):1263-9.
24. Pirjani R, Moini A, Almasi-Hashiani A, Mojtahedi MF, Vesali S, Hosseini L, et al. Placental alpha microglobulin-1 (partosure) test for the prediction of preterm birth: a systematic review

- and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(20):3445-57.
25. Santipap M, Phupong V. Combination of three-dimensional ultrasound measurement of foetal adrenal gland enlargement and placental alpha microglobulin-1 for the prediction of the timing of delivery within seven days in women with threatened preterm labour and preterm labour. *J Obstet Gynaecol.* 2018; 38(8):1054-9.
 26. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using pang-1, fetal fibronectin and phigfbp-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(4):442-51.
 27. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(4):431-8.
 28. Dos Santos F, Daru J, Rogozińska E, Cooper NAM. Accuracy of fetal fibronectin for assessing preterm birth risk in asymptomatic pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018; 97(6):657-67.
 29. Chen J, Gong G, Zheng W, Xu J, Luo X, Zhang Y. Diagnostic accuracy of quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth: a meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2021;153(2):220-7.
 30. Faron G, Balepa L, Parra J, Fils JF, Gucciardo L. The fetal fibronectin test: 25 years after its development, what is the evidence regarding its clinical utility? a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(3):493-523.
 31. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1):57-73.

RELAÇÕES ENTRE CÂNCER DE MAMA E GRAVIDEZ

RELATIONSUIP BETWEEN MAMA'S CANCER AND PREGNANCY

Nathália C. Vasconcelos¹; Marcus J. do A. Vasconcellos²

¹Aluna Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução - o carcinoma mamário é frequente nas mulheres, impactando 2,1 milhões por ano. Acontece na gestação, lactação ou primeiro ano após parto. Ponderar os aspectos éticos, religiosos, científicos, legais e psicológicos quando decidir o tratamento. **Objetivos** - revisão na literatura do câncer de mama durante a gestação; discutir fatores de risco para incidência; reforçar importância da amamentação no tempo e exclusividade. **Metodologia** - revisão bibliográfica nas fontes de pesquisa, com descritores: amamentação, câncer de mama, câncer na gravidez, pré-natal. **Resultados** - altos índices de tumores relacionados à queda na taxa de natalidade e redução no período de lactação. O papel da amamentação e fatores reprodutivos no risco de carcinoma é um debate na pré-menopausa. O trabalho noturno como fator de risco. Uma maior exposição a estrogênios durante o desenvolvimento fetal aumentam o risco na idade adulta. Alto peso ao nascer, gemelaridade, prematuridade e idade materna avançada, associados a níveis elevados de estrogênios, usados como marcadores do câncer de mama. Recomendações endossadas pelo Ministério da Saúde, orientam que aleitamento por dois anos ou mais, exclusivo nos primeiros 6 meses. A associação da amamentação com redução do risco poderia ser atribuída ao seu papel na diferenciação máxima da glândula mamária. O câncer de mama transforma a vida da mulher, que tem que aprender a lidar com as mudanças maternas e da doença, se torna mãe e paciente. **Conclusões** – Amamentação protege do câncer de mama no futuro na pré e pós-menopausa. Amamentar precocemente e longo tempo têm influência na diminuição do risco. A importância da informação as mulheres sobre os fatores de risco e a capacitação dos profissionais de saúde para receber essas pacientes. A quimioterapia adjuvante é uma prática que pode ser adotada na gestação. Pacientes que necessitem da quimioterapia em idade fértil, pode se beneficiar da criopreservação ovariana. **Descritores:** amamentação, câncer de mama, câncer na gravidez, pré-natal.

ABSTRACT

Introduction - Breast carcinoma is frequent found in women, impacting 2.1 million a year. It happens during pregnancy, lactation or the first year after delivery. Consider ethical, religious, scientific, legal and psychological aspects when deciding on treatment. Objectives -

literature review of breast cancer during pregnancy; discuss risk factors for incidence; reinforce the importance of breastfeeding in time and exclusivity. **Methodology** - bibliographic review of the research sources, with descriptors: breastfeeding, breast cancer, cancer in pregnancy, prenatal care. **Results** - high rates of tumors related to the drop in birth rate and reduction in the period of lactation. The role of breastfeeding and reproductive factors in carcinoma risk is a debate in premenopausal women. Night work as a risk factor. Greater exposure to estrogens during fetal development increases the risk in adulthood. High birth weight, twinning, prematurity, and advanced maternal age associated with high estrogen levels, used as markers of breast cancer. Recommendations endorsed by the Ministry of Health, guide that breastfeeding for two years or more, exclusive in the first 6 months. The association of breastfeeding with risk reduction could be attributed to its role in maximal differentiation of the mammary gland. Breast cancer transforms the life of a woman, who has to learn to deal with maternal changes and the disease, becomes a mother and a patient; search for normality. **Conclusions** - Breastfeeding protects from future breast cancer in pre- and post-menopause. Breastfeeding early and for a long time have an influence on reducing the risk. The importance of informing women about risk factors and training health professionals to receive these patients. Adjuvant chemotherapy is a practice that can be adopted during pregnancy. Patients who need chemotherapy at childbearing age may benefit from ovarian cryopreservation. **Descriptors:** breastfeeding, breast cancer, cancer in pregnancy, prenatal care.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma condição patológica caracterizada pela proliferação desordenada de células nos tecidos, decorrente de modificações do código genético. A prevalência dessa enfermidade tem aumentado mundialmente, sobretudo como consequência das transformações globais do estilo de vida da população e do aumento da expectativa de vida. Sob esse aspecto, o carcinoma mamário é o mais frequentemente diagnosticado no sexo feminino, impactando 2,1 milhões de mulheres por ano (OMS, 2018).¹

O câncer de mama (CM), é o que mais acomete as mulheres mundialmente, tanto em países desenvolvidos, quanto nos países não desenvolvidos, sendo prevalente também na gestação, representando 25% de todas as neoplasias malignas encontradas. O CM associado à gravidez é definido como aquele diagnosticado durante a gestação, lactação ou no primeiro ano após o parto.²

³

Quando uma doença oncológica ocorre simultaneamente à gravidez eleva a complexidade do processo de tomada de decisão sobre quais protocolos de tratamento para o câncer poderão ser prescritos, considerando-se a necessidade de ponderar entre os riscos e benefícios que podem existir tanto para a mãe quanto para o feto. Ainda, tal contexto também é desafiador para as gestantes e seus familiares, intensificando as dificuldades inerentes ao processo de receber o diagnóstico de câncer e iniciar seu tratamento. De acordo com a literatura, os tipos de câncer mais incidentes entre as gestantes são: melanoma maligno, linfomas malignos e leucemia, colo do útero, mama, ovário, cólon e tireoide.⁴

No Brasil, as taxas de mortalidade por CM de mama continuam elevadas, isso se dá provavelmente pelo diagnóstico ser feito em estádios mais avançados. O diagnóstico do CM na gestação já é de um modo geral tardio, devido as mudanças fisiológicas que ocorrem no corpo materno, levando assim a uma confusão sintomatológica.⁵

Mulheres grávidas com câncer de mama representam um grande desafio para a equipe médica, e os cuidados devem envolver uma abordagem multidisciplinar, incluindo obstetra, oncologista, mastologista, geneticista, psicólogo, neonatologista entre outros. A confirmação do estado gestacional e tempo de gestação são fundamentais para decisões terapêuticas materno-fetais, buscando sempre a forma mais segura para ambos.^{6 7}

A assistência à gestante com câncer tem sido considerada um desafio para a grande maioria dos médicos. A decisão médica precisa lidar com questões éticas relacionadas aos riscos de malefícios para grávida e o feto, como também à influência do desejo da mulher e seus familiares e avaliar e ponderar aspectos éticos, religiosos, científicos, legais e psicológicos no momento de decidir qual terapêutica realizar. Além disso ainda existe uma limitação na literatura como seu principal guia para a tomada de decisão.⁴

Embora sua incidência seja menor nos países asiáticos do que nos países ocidentais, ela tem aumentado nesses países com o passar dos anos. Fatores reprodutivos são um dos possíveis fatores de risco, mas com estudos ainda conflitantes. O impacto da idade da menarca na incidência de câncer de mama foi avaliado em estudo recentes e relataram que a ocorrência de CM foi significativamente menor entre mulheres com idade na menarca ≥ 16 anos do que aquelas com idade ≤ 13 anos.⁹

Para entender os efeitos da gestação sobre o CM, um dos primeiros pontos que deve ser considerado é o número de gestações que a mulher experimentou. Os dados epidemiológicos sugerem que a paridade aumenta o risco de CM negativo para receptor hormonal e que a amamentação atenua essa associação. Dados prospectivos, particularmente sobre os efeitos conjuntos de maior paridade e amamentação, são limitadas.¹⁰

Fortner et al.¹⁰ investigaram o risco de paridade, amamentação e CM pela presença dos receptores de hormônio (estrogênio (ER) e receptor de progesterona (PR)) e subtipos moleculares (luminal A, luminal B, HER2-enriquecido e basal). Um total de 12.452 casos de CM (ER + n = 8235; ER- n = 1978) foram diagnosticados entre 199.514 mulheres. Os resultados mostraram que mulheres já mães tiveram menor risco de CM na gestação ER +; também uma não associação foi observada para doença ER-. Entre as mulheres com parentes portadoras de CM, a amamentação foi associada a menor risco de ER-, mas não ER +.¹⁰

Em comparação com mulheres nulíparas, a maior paridade foi inversamente associada ao CM luminal B, independentemente da amamentação. O risco de CM tipo basal foi sugestivamente maior entre mulheres com maior paridade que nunca amamentaram; associações foram nulas entre aqueles que já amamentaram.¹⁰

Os autores fornecem evidências de que a amamentação está inversamente associada ao receptor hormonal negativo, representando uma estratégia de redução de risco acessível e econômica para subtipos de doenças.¹⁰

Esse trabalho tem como objetivo revisar os dados da literatura disponíveis até o momento, para as pacientes com câncer de mama associado à gestação, permite que valorizemos os fatores de risco para estas ocorrências, além de pincelar um enfoque que não pode ser esquecido: a proteção que a amamentação impacta na incidência do CM.

OBJETIVOS

Primário

Realizar uma revisão na literatura com a finalidade de abordar normas e condutas do câncer de mama durante a gestação.

Secundários

Discutir os diferentes fatores de risco para a incidência durante ou fora de gestação.

Reforçar a importância da amamentação com seus enfoques de tempo e exclusividade, como proteção para a incidência do câncer de mama.

MÉTODOS

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações nas principais fontes de pesquisa, usando os seguintes descritores: amamentação, câncer de mama, câncer na gravidez, pré-natal, gestação de risco.

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

RESULTADOS

Fatores de risco para câncer de mama

Uma grande quantidade de publicações ao longo dos anos demonstrou que uma série de fatores de risco do CM estão relacionados a características reprodutivas e hormonais, como o aumento de sua incidência na nuliparidade e na idade avançada na primeira gravidez a termo, com redução neste risco trazida pela amamentação.^{3 11}

Uma meta-análise de dados de 47 estudos epidemiológicos, incluindo mais de 50.000 mulheres com CM, comparadas com o dobro de controles mostraram, que ter filhos foi associado à diminuição do risco de câncer de mama. Os riscos relativos para mulheres com 1, 2, 3, 4 e 5 filhos foram de 1,0, 0,94, 0,86, 0,84 e 0,73, respectivamente, para mulheres que nunca amamentaram, e de 0,97, 0,93, 0,83, 0,73 e 0,64 para as que amamentaram.¹²

Utilizando um grupo específico de pacientes, os estudos realizados por Brinton & Mayberry descobriram que para mulheres afro-americanas / negras, a paridade era protetora apenas para aquelas diagnosticadas após os 40 anos. Na verdade, entre mulheres negras com menos de 40 anos de idade, a paridade na verdade aumenta o risco de câncer de mama.¹¹

Os resultados encontrados por Rodrigues et al.¹ em recente revisão sistemática publicada em 2021, mostraram que os altos índices de tumores de mama nos últimos anos estão intimamente

relacionados à queda na taxa de natalidade e, conseqüentemente, à redução no período de lactação. Contribuem para essas mudanças o aumento do ingresso da mulher no mercado de trabalho, o retorno precoce ao emprego, bem como transformações no modo de vida que levam, por sua vez, à escolha de prioridades que não incluem a maternidade.

Na literatura médica, o papel da amamentação e dos fatores reprodutivos no risco de câncer de mama ainda é um debate aberto em mulheres na pré-menopausa. Destacamos o papel da amamentação e fatores reprodutivos em câncer luminal A e luminal B, os CM mais frequentes. Giudici et al.¹³ com estudo de caso-controle analisaram uma população branca na pré-menopausa de 286 pacientes com CM, dividida em subtipos moleculares e 578 controles pareados por idade. Modelos de regressão logística multivariada foram usado para avaliar as relações da amamentação e outros fatores reprodutivos (idade da menarca, paridade, idade da primeira gravidez, número de filhos) com o risco de CM.

Entre as variáveis examinados, os fatores reprodutivos não alteraram o risco de câncer, enquanto a amamentação até 12 meses foi um fator de proteção significativo contra o câncer de mama B luminal. Em contraste, os casos de CM luminais A não apresentaram diferenças significativas com a amamentação ou outros fatores reprodutivos. Amamentar até 12 meses é uma forte proteção contra o tipo luminal B mais agressivo, mas não contra o CM do tipo luminal A menos agressivo, em mulheres brancas na pré-menopausa.¹³

Os ensaios de fatores de risco para o CM, são motivo de inúmeras propostas de revisões sistemáticas encontrada na literatura. Uma que chamou nossa atenção foi a de Pawha et al.¹⁴ que buscaram uma relação entre o CM e o fato da mulher exercer suas atividades laborativas em plantões noturnos. A pesquisa abrangeu meta-análises publicadas de 2007-2017.

Os resultados mostraram que sete meta-análises, publicadas de 2013-2016, incluíram coletivamente 30 coortes e caso-controle. Cinco meta-análises compararam trabalho noturno sempre / nunca exposição, que permitiu concluir que a heterogenicidade dos estudos não permite a correlação trabalhar à noite com risco de câncer de mama. Sugerem revisões com mais embasamento teórico para a afirmação definitiva.¹⁴

O trabalho de Santi et al.¹⁵ corrobora o estudo anterior, quando procurou relacionar a incidência de CM com a profissional de enfermagem. Foram acompanhadas um total de 1519 mulheres, sendo 744 enfermeiras, e o restante grupo controle. Os resultados mostraram que as enfermeiras estavam em maior risco de CM, mas não significativo, em comparação com as que exerciam outras profissões. Mas as enfermeiras com mais de 10 anos de trabalho apresentaram um risco significativamente aumentado de CM, e principalmente quando trabalhavam em regime de plantão de 24 horas, aceitando a hipótese anterior em relação ao trabalho noturno em ambiente hospitalar. O que não fica claro se é o trabalho noturno ou a profissão que tem maior impacto na incidência de CM.¹⁵

Um enfoque interessante e importante que encontramos em nossa revisão bibliográfica foi artigo de Barber et al.¹⁶ publicado há 4 anos. Os autores partiram da proposta que o CM tem origens precoces, começando no útero e que uma maior exposição a estrogênios intrauterinos durante o desenvolvimento fetal podem aumentar o risco de CM em mulheres idade adulta.

Entenderam também que fatores pré ou perinatais, como alto peso ao nascer e idade materna mais avançada, estão associados a níveis elevados de estrogênios da gravidez materna e têm sido usados como marcadores de exposição intrauterina ao estrogênio em estudos epidemiológicos de CM. Além destes fatores, os autores acrescentaram a gemelaridade, nascimento prematuro e o alto peso ao nascer estarem associados a aumentos modestos no risco de CM, embora ter sido amamentado durante a infância pode reduzir esse risco. Em geral, associações de pré ou as exposições perinatais com risco de câncer de mama são inconsistentes, necessitando de mais pesquisas para o esclarecimento.

Os autores, para dirimir estas dúvidas, criaram o Estudo de Saúde das Mulheres Negras (Black Women's Health Study), uma coorte prospectiva de 59.000 afro-americanas, e colheram os seguintes dados para análise: peso ao nascer, parto prematuro, estado de gêmeo ou trigêmeo, idade materna ao ter o parto, ordem de nascimento, e ter sido amamentado durante a infância em vários momentos durante o acompanhamento de 1997 a 2015.

O número de casos incidentes variou de 312 para análises de amamentação até 1.583 para análises de gêmeos ou trigêmeos. Os resultados mostraram que baixo ou alto peso ao nascer foi associado ao aumento do risco de câncer de mama. Tendo nascido de uma mãe com idade ≥ 35 anos vs. < 20 anos foi associada ao risco de ER +. Outros fatores perinatais não foram associados ao CM.

Amamentação e câncer de mama

A influência do aleitamento materno na prevenção do câncer de mama ainda é pouco discutida, mas tem sido cada vez mais destacada. Os benefícios da amamentação na saúde da mãe já são vistos no meio científico e incluem a aceleração na involução uterina, com conseqüente diminuição do sangramento pós-parto, a proteção de nova gestação, dentre outros. Em relação ao recém-nascido, a amamentação leva a redução dos índices de mortalidade infantil ao proporcionar a produção de anticorpos e o desenvolvimento de processos cognitivos e motores. ¹

Não por acaso, as recomendações da OMS, endossadas pelo Ministério da Saúde, orientam o aleitamento materno exclusivo até os primeiros 6 meses, e após ser realizado por dois anos ou mais. Mesmo com as orientações é visto que apenas pouco mais da metade (52,10%) das crianças brasileiras de até 24 meses receberam aleitamento materno em algum momento de sua vida. Além disso, ao se analisar o percentual de crianças amamentadas entre os 12 a 14 meses e dos 21 a 23 meses, os dados são ainda menores: 45,40% e 31,80%, respectivamente, segundo dados do Ministério da Saúde.

A revisão conclui que há, a cada 12 meses de amamentação, aproximadamente 5% de redução de chance do desenvolvimento de câncer de mama, com uma redução adicional de 5-7% para cada gestação posterior. Ademais, as pesquisas foram unânimes ao demonstrarem que mulheres com pouca ou nenhuma oferta de aleitamento materno estiveram mais suscetíveis à probabilidade de desenvolver o CM. O aumento no surgimento da doença aproximou-se de 15% nos grupos que não ofertaram ou ofereceram leite materno por pouco tempo. Idealmente, no entanto, apontaram a relevância e eficácia ainda mais significativa da amamentação quando praticada por, ao menos, um ano, sendo esta capaz de reduzir a incidência de câncer de mama em, aproximadamente, 48%. ¹

De acordo com o modelo de Russo et al.⁸, a associação da amamentação com a redução do risco poderia ser atribuída ao seu papel na diferenciação máxima da glândula mamária. As relações entre paridade, amamentação e risco de câncer de mama foram colocadas em um contexto mais claro com avanços na compreensão das bases moleculares dos tumores de mama, primeiro com a classificação de cânceres por status do receptor de estrogênio (ER) e, em seguida, com a expressão gênica e subsequente perfil imunohistoquímico (IHC) para distinguir cinco subtipos distintos: luminal A, luminal B, superexpressão de HER2, tipo basal ou câncer de mama triplo negativo (que tem pior prognóstico do que outros subtipos), e não classificado quando negativo para todos os marcadores.

A literatura foi revisada para identificar diretrizes baseadas em evidências para o rastreamento do CM durante a lactação por Johnson et al.¹⁷. Os profissionais de saúde devem considerar a triagem de rotina relacionada à idade ou de alto risco; eles também devem discutir estratégias alternativas de vigilância, incluindo adiamento ou a interrupção da amamentação.

Alterações radiográficas relacionadas à lactação podem tornar a interpretação do exame mais desafiadora. A ordenha do leite antes do procedimento e o uso de modalidades de imagem suplementares particulares podem melhorar a sensibilidade do exame. Apesar dessas estratégias, mulheres que amamentam podem ter taxas mais altas de resultados falso-positivos e, portanto, são submetidas a mais biópsias. No entanto, dado o risco aumentado de CM biologicamente agressivo em mulheres no pós-parto, esses riscos podem ser superados pelos benefícios do rastreamento de rotina em mulheres que amamentam.¹⁷

Unar-Munguia et al.¹⁸ examinaram, por meio de uma meta-análise, o risco de CM pela amamentação. Os autores utilizaram, como referência, grávidas que amamentaram exclusivamente versus mulheres que amamentaram seus bebês com fórmulas artificiais. Os autores concluíram que o aleitamento materno exclusivo reduz o risco de CM em comparação com mulheres que não amamentam exclusivamente.

Impacto emocional do câncer de mama

Liow et al.²¹ recrutou 7 mulheres com CM gestacional que estavam em acompanhamento no centro mamário de um hospital feminino terciário em Singapura. Foram realizadas entrevistas semiestruturadas, individuais, face a face e gravadas em áudio para explorar as experiências profundas dessas mulheres. Os resultados mostraram três questões principais vistas: ser uma mulher doente; ter que saber lidar e enfrentar as questões de ser mãe e paciente; a busca de normalidade para lidar com a vida. As mulheres tiveram que lidar com mudanças perturbadoras tanto emocionais quanto físicas. Eles estavam constantemente angustiados por suas imagens corporais alteradas, e o apoio da família foi vital para ajudar essas mulheres a lidar com seus tratamentos, além do relato de que viam suporte em profissionais da saúde e da Internet.²¹

Um aspecto que jamais deve ser negligenciado é o enfoque emocional que aparece no diagnóstico do CM durante a gestação. Embora um câncer recém-diagnosticado seja associado a sofrimento substancial, pouco se sabe sobre o impacto emocional do câncer nas mulheres quando diagnosticado durante a gravidez.²²

Cardonick, para examinar as consequências do diagnóstico e tratamento do câncer durante

a gravidez nos resultados maternos, fetais e neonatais, incluindo o impacto da quimioterapia, elaborou um estudo com 74 mulheres, que foram avaliadas em média 3,8 anos após o diagnóstico de câncer, que foram convidados a preencher questionários, incluindo variáveis associadas ao sofrimento psicológico de longo prazo. As variáveis potenciais relacionadas à angústia incluíram informações sociodemografia, doença, gravidez, nascimento, tratamento do câncer e saúde. As análises de regressão múltipla revelaram que as mulheres corriam maior risco de sofrimento a longo prazo se elas não receberam uma boa assistência, sendo elas com orientações de fertilidade, aconselhamento sobre interromper a gravidez, se tiveram um parto prematuro, cursaram para um parto cesáreo, ou se tiveram problemas relacionados a amamentação.²²

O artigo de Faccio et al. analisou em seu estudo, feito com 38 mulheres, sendo 19 mulheres que tiveram um diagnóstico de CM e 19 no grupo controle. Foram feitas entrevistas semiestruturadas, realizadas e analisadas por meio da análise temática. Os resultados mostraram quatro temas destacados entre elas: medos e preocupações, significado da maternidade, mãe-feto, relacionamento e apoio ao parceiro. Todas as mulheres com experiência de CM perceberam a amamentação como fundamental e a impossibilidade de fazê-lo gerou preocupação. O relacionamento com o companheiro era considerado central, enquanto as mulheres saudáveis pensavam mais no filho do que no parceiro. Os autores concluíram que as mulheres encontram um espaço mental, durante a gravidez, para a representação do futuro filho quando acometidas antes ou durante a gestação.²³

DISCUSSÃO

A amamentação tem uma importância especial, uma vez que ocorre em um período crítico de crescimento e desenvolvimento do recém-nascido. No estudo de publicação de Santiano et al.²⁴ foram utilizando ratos Sprague-Dawley com o objetivo de analisar se a lactação apropriada protege a prole contra a carcinogênese mamária durante a vida adulta e explorar os mecanismos envolvidos no efeito protetor. Foram utilizando ratos com um dia de idade, foram criadas, aleatoriamente, três ninhadas com três (L3), oito (L8) ou 12 (L12) crias por mãe, para induzir um consumo diferencial de leite materno.

Aos 55 dias de idade, os animais foram tratados com uma dose única de dimetilbenzantraceno para estudar a latência, incidência e progressão do tumor. Os autores observaram mais baixa incidência e maior latência em L3 em comparação com os outros grupos. Esses resultados demonstram que os animais que mantiveram maior ingestão de leite materno apresentaram menor incidência e maior latência de CM.²⁴

Outro dado visto foi a relação de populações que migram do país de origem para outras localidades apresentam mudanças nas taxas de incidência de câncer, o que demonstra que as neoplasias são, em parte, influenciadas pelas condições ambientais, não sendo determinadas apenas por fatores genéticos. Apesar da importância de se conhecer os fatores envolvidos na etiologia do CM, visto que é um importante problema de Saúde Pública mundial, alguns deles ainda não estão bem elucidados, como saúde corporal, consumo de bebida alcoólica, atividade física, entre outros,

tornando necessária a realização de mais estudos sobre a influência de fatores na proteção ou risco para a neoplasia maligna de mama.⁸

Existe uma eterna discussão sobre a proteção que amamentação e a idade em que aconteceu a menarca possam exercer sobre o CM no período da menopausa. Uma meta-análise japonesa publicada por Tacheuchi et al. em 2021, provou que o uso de hormônios femininos aumentou significativamente o CM na pré-menopausa, enquanto o maior número de filhos amamentados diminuiu significativamente este o risco em mulheres na pós-menopausa.⁹

No entanto, o risco de CM foi semelhante de acordo com a idade da menarca / histórico de amamentação em mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa. Os fatores modificáveis, e a compreensão da população de alto risco seria importante para prevenção do CM, incluindo quimioprevenção e detecção precoce. Mais estudos seriam necessários para elucidar o impacto dos fatores reprodutivos de acordo com os receptores hormonais ou histologia.⁹

Um estudo de caso-controle de Brinton et al.²⁶ com foco em mulheres na pré-menopausa com idade em torno de 45 anos, possibilitou a avaliação de risco em relação às diversas práticas de amamentação. Entre mulheres na pré-menopausa (1.211 casos / 1.120 controles), as mulheres que começaram a amamentar em uma idade jovem (<22 anos) experimentou a maior redução no risco de desenvolver o CA, mas os resultados deste estudo não apoiam a noção de que a amamentação reduz substancialmente o risco de CM, no entanto, isso pode refletir o fato de que a maioria dos participantes do estudo amamentou apenas por um período limitado de tempo (amamentação média por criança de 30 semanas). Sendo necessário mais estudos para esclarecer a relação da amamentação com o risco de CM e para determinar possíveis mecanismos envolvidos nessa associação.²⁶

Uma discussão que se faz necessária, é a avaliação do comportamento dos profissionais de saúde envolvidos com a gestante portadora de um câncer. Costa & Souza⁴ formaram uma amostra com 39 profissionais de diversas áreas: psicólogos, enfermeiros, médicos, assistentes sociais, fisioterapeutas, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional. Os resultados evidenciaram que existem diferenças na forma como reagem emocionalmente os profissionais, sinalizando maior percentual de afeto negativo em médicos e enfermeiros. Os autores defendem o trabalho em equipe, e relatam a importância na valorização da formação acadêmica e programas de capacitação permanente.⁴

Uma visão ampla do “tratamento do CM na gestação” é a preservação da fertilidade usando criopreservação do tecido ovariano (OTC) em pacientes em doenças que precisam quimio ou radioterapia. Os autores chineses Cheng et al. ²⁷ apresentaram estudo pioneiro no único centro na China para usar este método. A questão de saber se o tratamento do CM durante a gravidez deve ser semelhante a pacientes jovens não grávidas com câncer de mama é controverso.

Os autores apresentam o caso de uma gestante de 24 anos, que durante a 29ª semana de gestação foi diagnosticada com Ca mama, onde foi recomendaram a interrupção da gravidez. A cesariana foi realizada na semana 32, e foi feita a OTC para preservar a fertilidade e a função endócrina ovariana. Depois de seis cursos de quimioterapia neoadjuvante, terapia com drogas direcionadas e acetato de goserelina, uma mastectomia esquerda e linfa axilar esquerda foi

realizada. Mais de 2 anos após o parto, a função ovariana ainda é boa e nenhum sinal de impacto negativo da OTC foi observado.²⁷

Ao terminar esta revisão, podemos admitir que o CM no Brasil é o responsável pelo maior número de mortes entre a população feminina, principalmente na faixa etária entre 40 e 69 anos. Fica mandatório para os profissionais de saúde que façam o rastreamento do mesmo e que considerem os fatores de risco ligados ao câncer de mama muito importantes.

Nossa revisão de literatura mostra que a incidência de CM continua aumentando em todo o mundo. A triagem baseada na população é disponível em muitos países, mas pode não ser o uso mais eficiente dos recursos, portanto, o interesse na triagem baseada em risco / estratificada cresceu significativamente nos últimos anos. Uma parte importante da abordagem baseada em risco triagem é a incorporação de densidade mamográfica e polimorfismos de nucleotídeo único em modelos de previsão de risco a serem combinados com fatores de risco clássicos.²⁹

A triagem estratificada de risco, incluindo mamografia digital, ultrassom automatizado e imagem por ressonância magnética, bem como intervenções baseadas em risco potencial (dieta e estilo de vida, quimioprevenção e cirurgia para redução de risco), devem fazer parte do arsenal que os sistemas de saúde de todo país coloque à disposição da mulher. Além disso, olhamos a relação custo-benefício e aceitabilidade da triagem baseada em risco, destacando alguns dos desafios atuais.²⁹

CONCLUSÕES:

Nossa revisão da literatura permite algumas conclusões relacionadas com o câncer de mama na gestação, sendo assim foi visto que existe uma série de fatores de risco que devem ser melhor informadas às mulheres após a menarca, e mais valorizadas pelos profissionais de saúde. A amamentação é um fator protetor do câncer de mama no futuro da mulher tanto na pré como na pós-menopausa. Amamentar precocemente e por longo tempo têm influência positiva na diminuição do risco do CM. Um dos tratamentos para o CA foi a quimioterapia, que pode ser utilizada como método de tratamento em período gestacional, devendo assim ter uma abordagem do período gestacional e a viabilidade desta, e para pacientes com necessidade de quimioterapia antes do planejamento gestacional, a criopreservação de tecido ovariano é bastante útil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Rodrigues FOS, Silveira JVF, Costa MS, Torres, Faria IM. Amamentação na prevenção do câncer de mama: revisão de literatura. REAC/EJSC.2021;18:e5900. Disponível em DOI: <https://doi.org/10.25248/reac.e5900.2021>.
- 2 - Martins M, Lucarelli A. Câncer de mama e gestação. FEMINA. 2012;40(4):203-7.
- 3 – Soares JC, Souza AMM, Sousa SMA, Rolim ILTP. Aleitamento materno na prevenção do câncer de mama: uma revisão integrativa da literatura maternal. Rev UNINGÁ.2019;56(S6):13-22.
- 4 – Costa AEL, Souza JR. Implicações psicossociais relacionadas à assistência à gestante com câncer: percepções da equipe de saúde. Rev. SBPH.2018;21(2):100-122.

- 5 - Ferreira L, Spautz C. Câncer de mama associado à gestação. *FEMINA*.2014;42(4):203-8.
- 6 - Monteiro D, Menezes D, Nunes C, Antunes C, Almeida E, Trajano A. Câncer de mama na gravidez: diagnóstico e tratamento. *Revista HUPE*. 2014;13(3):67-71.
- 7 –Torres DM, Valente PV, Feitosa GP, Matos CFP, Mota FSX et al. Análise de dados epidemiológicos de pacientes acompanhadas por neoplasia mamária em um hospital de Fortaleza (CE). *Rev. bras. mastologia*.2016;26(2); Disponível em ID: lil-783177.
- 8 - Inamura LE, Silveira EA, Naves MMV. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*. 2011;27(7):1259-1270.
- 9 – Takeuchi T, Kitamura Y, Sobue T, Utada M, Ozasa K, Sugawara IT et al. Impact of reproductive factors on breast cancer incidence: Pooled analysis of nine cohort studies in Japan. *Cancer Med*.2021;10(6):2153–2163.
- 10 – Fortner RT, Sisti J, Chai B, Collins LC, Rosner B, Hankinson RM et al. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses’ Health Studies. *Breast Cancer Res*.2019;21:40.
- 11 – Ambrosone CB, Higgins MJ. Relationships between breast feeding and breast cancer subtypes: lessons learned from studies in humans and in mice. *Cancer Res*.2020;80(22): 4871–4877.
- 12 - Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
- 13 – Giudici F, Scaggiante B, Scomersi S, Bortul M, Tonutti M, Zanconati F. Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal White women. *European Journal of Cancer Prevention*.2017;26(3):217-224.
- 14 – Pahwa M, Labrèche F, Demers PA. Night shift work and breast cancer risk: what do the meta-analyses tell us? *Scand J Work Environ Health*.2018;44(4):432-435.
- 15 – Santi SA, Meigs ML, Zhao Y, Bewick MA, Lafreine RM, Conlon MS. A case-control study of breast cancer risk in nurses from Northeastern Ontario, Canada Stacey. *Cancer Causes Control*.2015;26(10):1421-8.
- 16 – Barber LE, Bertrand KA, Rosenberg L, Battaglia TA, Palmer JR. Pre- and perinatal factors and incidence of breast cancer in the Black Women’s Health Study. *Cancer Causes Control*.2019;30(1):87–95.
- 17 -Johnson HM, Lewis TC, Mitchell KB. Breast Cancer Screening During Lactation: Ensuring Optimal Surveillance for Breastfeeding Women. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):194-198.
- 18 – Unar-Munguia M, Torres-Mejia G, Colchero MA, Cosio TG. Breastfeeding Mode and Risk ofThe psychological impact of a cancer diagnosed during pregnancy: determinants of long-term distress Melissa Henry , Lina N Huang, Barbara J Sproule, Elyce H Cardonick Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Hum Lact*.2017;33(2):422-434.
- 19 – Liow KHF, Ng TRP, Choo CH, Koh SSL, Shorey S.The Experiences and Support Needs of Women With Gestational Breast Cancer in Singapore A Descriptive Qualitative Study. *Cancer Nursing*.2022;45(1):E263-E269.

- 20 – Henry M, Huang LN, Sproule BJ, Cardonick EH. The psychological impact of a cancer diagnosed during pregnancy: determinants of long-term distress. *Psychooncology*.2012;21(4):444-50.
- 21 – Faccio F, Mascheroni E, Ionio C, Pravettoni G, Peccatori FA, Pisoni C et al. Motherhood during or after breast cancer diagnosis: A qualitative study. *Eur J Cancer Care*. 2020;29(2):e13214.
- 22– Santiano FE, Zyla LE, Campo-Verde CA, Sasso CV, Bruna FA, Pistone-Creydt V et al. High maternal milk intake in the postnatal life reduces the incidence of breast cancer during adulthood in rats Published online by Cambridge University Press: 10 January 2019 F. E. n *J Develop Origins Health Disease*.2019;10(4):479 – 487.
- 23 – Brinton LA, Potischman NA, Swanson CA, Schoenberg JB, Coates RJ, Gammon MD et al. Breastfeeding and breast cancer risk. *Cancer Causes Control*.1995;6(3):199-208.
- 24 – Cheng J, Ruan X, Du J, Jin F, Yanglu L, Xiaowei W et al. Ovarian tissue cryopreservation in a patient with breast cancer during pregnancy: a case report. *J Ovarian Res*.2021;14(1):176.
- 25 – Gradim CVC, Magalhães MC, Faria MCF, Arantes CIS. Aleitamento materno como fator de proteção para o câncer de mam. *Rev Rene*.2011;12(2):358-64.
- 26 – Harkness EF, Astley SM, Evans DG. Risk-based breast cancer screening strategies in women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.2020;65:3-17.

TRATAMENTO CONSERVADOR DA GRAVIDEZ ECTÓPICA ÍNTEGRA COM METOTREXATO

CONSERVATIVE TREATMENT OF INTACT ECTOPIC PREGNANCY WITH METHOTREXATE

Isabel A. de Oliveira¹; Denise L. M. Monteiro²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO:

Introdução: A gravidez ectópica (GE) é definida, de forma geral, como a implantação do blastocisto fora da cavidade uterina, sinônimo de gravidez extrauterina. **Objetivo:** Analisar a eficácia do tratamento conservador com metotrexato (MTX) na GE íntegra. **Métodos:** Trata-se de revisão sistemática realizada através de ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e LILACS, com a seguinte estratégia de busca: (“Pregnancy, Ectopic”[Majr] AND “Drug Therapy”[Mesh]). **Resultados:** Os estudos selecionados convergem para a demonstração da eficácia do tratamento conservador com MTX na GE íntegra e foram agrupados em três grupos principais: Pacientes submetidas ao tratamento conservador com MTX no protocolo de dose única (DU), pacientes submetidas ao protocolo de dose dupla (DD) e pacientes submetidas ao tratamento conservador e que não atendem os critérios do protocolo para o uso do MTX. Os resultados mostraram que protocolo de DU de MTX tem eficácia suficiente no tratamento da GE, porém em pacientes fora dos parâmetros exigidos pelo protocolo atual o sucesso do tratamento aumenta com o uso do método de DD ou dose múltipla. **Conclusões:** O protocolo de DU com a opção de elaborar para uma segunda dose em caso de falha do tratamento pode ser o tratamento ideal para GE íntegra. **Descritores:** Gravidez, Ectópica. Tratamento Farmacológico.

ABSTRACT:

Introduction: Ectopic pregnancy (EP) is generally defined as the implantation of the blastocyst outside the uterine cavity, synonymous with extrauterine pregnancy. **Objective:** To analyze the effectiveness of conservative treatment with methotrexate (MTX) in intact EP. **Methods:** This is a systematic review carried out through extensive research in the medical literature using the electronic databases: Medline (PubMed) and LILACS, with the following search strategy: (“Pregnancy, Ectopic”[Majr] AND “Drug Therapy “[Mesh]). **Results:** The selected studies converge to demonstrate the effectiveness of conservative treatment with MTX in intact EP and were grouped into three main groups: Patients undergoing conservative treatment with MTX in

the single-dose (SD) protocol, patients undergoing the double-dose (DD) protocol and patients undergoing conservative treatment who do not meet the protocol criteria for the use of MTX. The results showed that the MTX SD protocol has sufficient efficacy in the treatment of EP, but in patients outside the parameters required by the current protocol, treatment success increases with the use of the DD or multiple dose method. **Conclusions:** The SD protocol with the option to elaborate for a second dose in case of treatment failure may be the ideal treatment for intact EP. **Keywords:** Pregnancy, Ectopic. Drug Therapy.

INTRODUÇÃO:

A gravidez ectópica (GE) é definida, de forma geral, como a implantação do blastocisto fora da cavidade uterina, sinônimo de gravidez extrauterina. Seu local de implantação, nesses casos, ocorre frequentemente na tuba uterina, ovário ou abdome e, raramente, no fígado, baço, diafragma e espaço retroperitoneal^{1,2}. A GE possui incidência de 1,5 a 2% nas gestações e consiste na principal causa de morte materna por sangramento na 1ª metade do ciclo gestacional, sendo responsável por 10% dos óbitos maternos^{1,3}.

Os fatores de risco para GE incluem cirurgia tubária prévia, gravidez tubária anterior, exposição in útero ao dietilestilbestrol (DES), história de doença inflamatória pélvica (DIP), história de cervicite por clamídia ou gonococo, uso atual de dispositivo intrauterino (DIU), cirurgia pélvica anterior, história de infertilidade, ligadura tubária, anormalidade tubária documentada e tabagismo^{2,4,5}.

O quadro clínico da gravidez ectópica íntegra geralmente inicia com sintomas inespecíficos como hemorragia no 1º trimestre da gestação que raramente excede o fluxo menstrual normal e dor abdominal ou pélvica que pode ser de intensidade leve à grave. A GE pode evoluir para gravidez ectópica rota caracterizada pelo quadro clínico de choque, incluindo hipotensão, taquicardia e dor à palpação¹.

O diagnóstico de GE é suspeitado através da presença das manifestações clínicas supracitadas e deve ser confirmado pela ultrassonografia transvaginal seriada e a dosagem dos níveis de beta gonadotrofina coriônica humana (β -hCG). Após a confirmação do diagnóstico, deve-se prosseguir com o tratamento da GE íntegra através da conduta expectante ou conservadora com uso do metotrexato (MTX) ou cirúrgica através da salpingectomia ou salpingostomia, respectivamente^{1,2,6}.

Atualmente, o MTX é a droga de escolha no tratamento medicamentoso da GE íntegra nas pacientes capazes de aderir e seguir corretamente o tratamento, visando assim a interrupção do crescimento contínuo do tecido trofoblástico em sítios extrauterinos antes que haja a rotura da trompa e a necessidade de intervenção cirúrgica. O MTX é um antagonista do ácido fólico que leva à inibição da enzima dehidrofolato redutase, culminando na diminuição de elementos necessários para síntese de DNA e RNA^{1,4}.

A reflexão acerca da efetividade do tratamento medicamentoso com MTX na gestação ectópica íntegra, mostrou-se necessária mediante a relevância do assunto para formação médica

acadêmica. Nesse contexto, notou-se a viabilidade de elaborar um projeto de pesquisa com foco no presente tema, afim de mostrar a aplicação do mesmo na área da medicina.

Diante disso, o presente trabalho se propõe a avaliar a eficácia do tratamento medicamentoso com MTX em dose única (DU) e dose dupla (DD) na gestação ectópica íntegra, bem como a taxa de sucesso terapêutico em pacientes que não atendem os critérios de elegibilidade para o protocolo atual do uso do MTX.

OBJETIVOS:

Primário:

1. Analisar a eficácia do tratamento conservador com metotrexato na gestação ectópica íntegra.

Secundário:

1. Analisar a resposta ao tratamento conservador da gravidez ectópica íntegra com uso do metotrexato baseado no protocolo de dose única e dose dupla.
2. Avaliar a taxa de sucesso terapêutico em pacientes que não atendem os critérios atuais do protocolo para tratamento conservador da GE com MTX.

MÉTODOS:

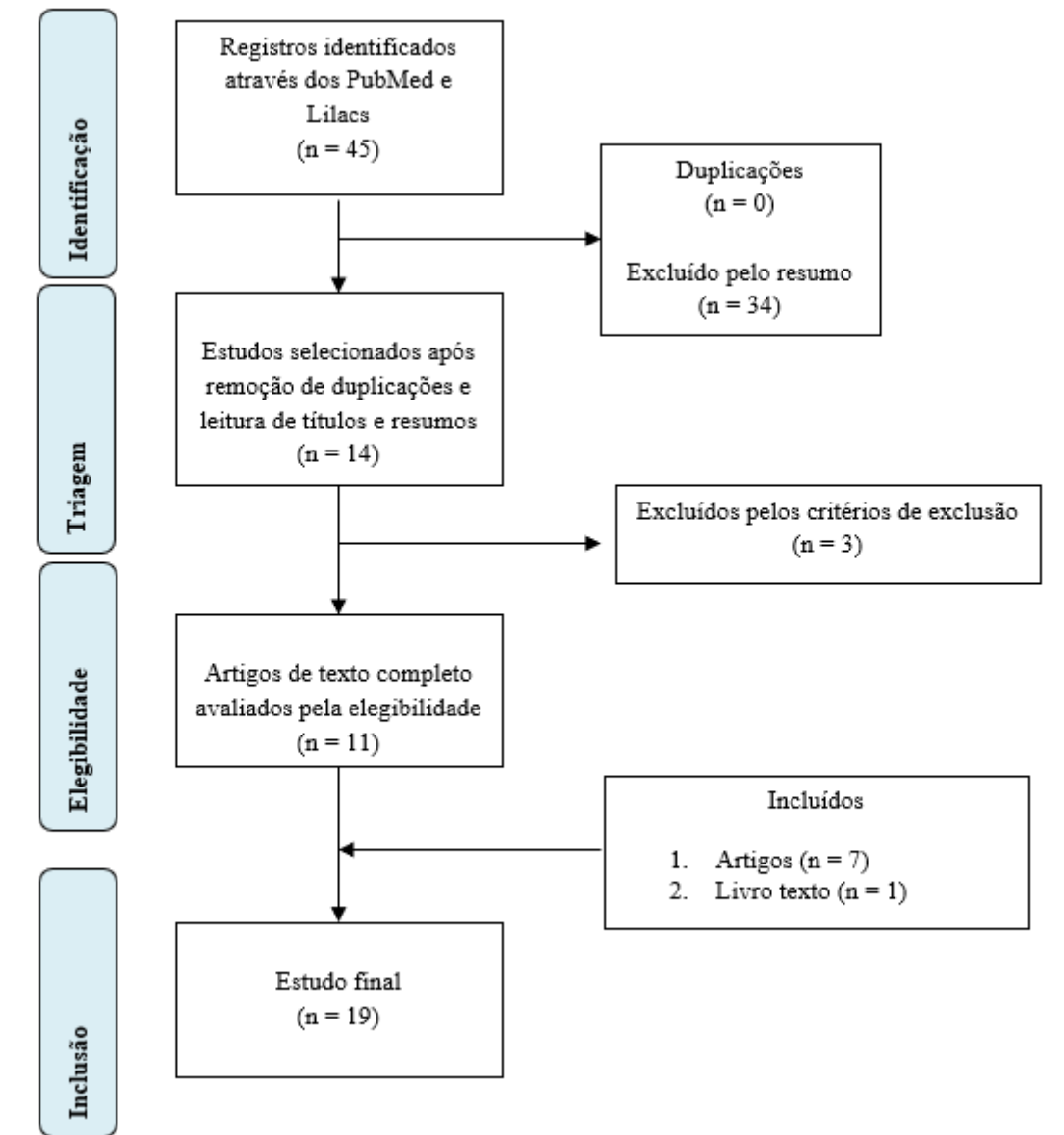
O presente trabalho é uma revisão sistemática realizada através de uma ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e LILACS, sendo usada a seguinte estratégia de busca: (“Pregnancy, Ectopic”[Majr] AND “Drug Therapy”[Mesh]).

A pesquisa foi finalizada em dezembro de 2021 e inclui trabalhos publicados a partir do ano de 2015. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos publicados entre os anos de 2015 e 2021 nos idiomas português, inglês e espanhol; estudos do tipo Metanálise, Ensaio Clínico Randomizado, Coorte, Transversal e Revisão Sistemática; artigos que se relacionavam com o tratamento conservador da gravidez ectópica íntegra com o uso do metotrexato. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos não originais (pontos de vista ou debates), os que não estavam dentro do período temporal estipulado, além daqueles que tratavam de temas específicos fora do foco do estudo.

Foram encontrados 45 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, sendo excluídos 34 artigos de acordo com os critérios de exclusão supracitados. A pesquisa finalizou com 11 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados, além do acréscimo de outros 7 artigos e 1 livro texto para enriquecer a introdução e discussão (Figura 1).

A síntese dos artigos originais foi descrita na Tabela 1, sendo observadas as respostas e repercussões do tratamento conservador da gravidez ectópica íntegra com uso de metotrexato em protocolo de dose única e dose dupla.

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



RESULTADOS:

Dos artigos selecionados, 11 estudos (4 coortes retrospectivos, 4 estudos transversais retrospectivos, 2 ensaios clínicos randomizados e 1 coorte multicêntrico prospectivo) foram incluídos na análise dos resultados deste estudo. (Tabela 1)

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

Autor / ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivos	Resultados
Tasgoz et al (2020) Bursa (Turquia) 7	Coorte retrospectivo	114♀ com GE	Determinar os achados da USG e as mudanças entre os valores de β -hCG no dia 0 ao dia 4 em pacientes submetidas à terapia de DU de MTX para GE tubária.	A taxa de sucesso do tratamento com MTX em DU foi de 77,2%. O grupo de tratamento com sucesso apresentou diminuição de mais de 35% do β -hCG entre D0-D4. O tamanho do foco ectópico e o líquido abdominal livre não mostrou diferença significativa entre os dois grupos. A espessura da faixa endometrial foi maior no grupo de tratamento sem sucesso.
Bonin et al (2016) Lyon (França) 8	Coorte retrospectivo	400♀ com GE tratadas com MTX, DU, IM de 1 mg/kg.	Avaliar a taxa de sucesso do MTX IM para o tratamento da GE. Identificar fatores preditivos de sucesso ou fracasso do tratamento. Estudar a tolerabilidade do MTX nestas pacientes.	O protocolo de tratamento médico mostrou taxa de sucesso de 78,5%. O tratamento com MTX foi bem sucedido em 90% das mulheres que tinham D0 β -hCG < 1000 mIU/ml. A taxa de sucesso do tratamento diminuiu à medida que os níveis iniciais de β -hCG aumentaram. A tolerabilidade do MTX foi boa, com apenas 9% das mulheres relatando efeitos adversos não graves.
Celis et al (2017) Talca (Chile) 9	Coorte retrospectivo	34♀ com GE que usaram MTX	Avaliar a taxa de sucesso do tratamento com MTX em DU e DM nos casos de GE.	A taxa geral de sucesso com o tratamento médico com MTX (1 ou 2 doses) atingiu 73,5%. A taxa de sucesso com DU de MTX foi de 65%. Além disso 20,5% das pacientes necessitaram de uma dose adicional (2 doses) de MTX.
Saadati et al (2015) Ahvaz (Irã) 10	Ensaio clínico randomizado	76♀ com GE que usaram MTX em DU e DD	Comparar a terapia de DU e DD de MTX no tratamento da GE.	Os resultados mostraram que a taxa de sucesso no método de DD foi maior do que DU (79% versus 69%), porém a diferença não foi significativa. A duração da hospitalização foi significativamente menor na DD em comparação com a DU (11,55 dias versus 14,76 dias).
Kim et al (2017) Seoul (Korea) 11	Transversal retrospectivo	85♀ com GE que usaram MTX em DU e DD.	Investigar o valor de corte do B-hCG sérico pré-tratamento individual para o sucesso do tratamento médico com MTX de DU e DD na gravidez ectópica tubária.	Os parâmetros clínicos e laboratoriais pré-tratamento foram semelhantes entre o grupo do regime de DU e o regime de DD. A taxa de sucesso do tratamento foi de 64,2% no grupo de regime de DU e 71,9% no grupo de regime de DD.

GE: gravidez ectópica; USG: ultrassonografia; β -hCG: Gonadotrofina coriônica humana; DU: dose única; DD: dose dupla; MTX: metotrexate; D: dia; IM: intramuscular; MINSAL: Ministério da Saúde de El Salvador; ACOG: American College of Obstetras e Ginecologistas; OR: Odds Ratio.

Mergenthal et al (2016) Pensilvânia (EUA) ¹²	Estudo de coorte multicêntrico prospectivo	162 ♀ com GE que usaram MTX em DU e DD.	Analisar a hipótese de que o protocolo de MTX em DD estaria associado ao declínio inicial mais rápido dos níveis séricos de B-hCG quando comparado com o protocolo de DU.	A taxa média de declínio do B-hCG do D0 (dia da administração da primeira dose de MTX) ao D7 foi significativamente mais rápida em mulheres que receberam o protocolo de DU em comparação com as tratadas com o protocolo de DD (31,3% versus 10,4%). Os 2 protocolos não tiveram diferenças significativas na taxa de sucesso ou no tempo de resolução.
Song et al (2015) Seoul (Korea) ¹³	Ensaio clínico randomizado	92 ♀ com GE que usaram MTX em DU e DD.	Comparar as taxas de sucesso, efeitos colaterais, tempo de resolução do β -hCG, custo do atendimento recebido e satisfação do tratamento entre o MTX de DU e DD para GE.	As taxas de sucesso entre os grupos de DU e DD não mostraram diferença significativa (82,6% versus 87,0%). A taxa de sucesso em um subgrupo de participantes com um nível de β -hCG pré-tratamento >5000 mIU/ml pareceu ser maior no grupo de DD do que no grupo de DU (80,0% versus 58,8%), embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Não foram observadas diferenças significativas nos efeitos colaterais associados ao MTX. O grupo de DD obteve resposta mais rápida na queda do valor sérico do β -hCG.
Chávez Nativi et al (2016) São Salvador (El Salvador) ¹⁴	Transversal retrospectivo	30 ♀ com GE que usaram MTX	Comparar os resultados do uso de MTX em pacientes com GE íntegra seguindo o protocolo de inclusão do MINSAL com os resultados obtidos pelo ACOG obtidos internacionalmente.	Os resultados obtidos com a aplicação dos critérios de inclusão do ACOG (BHCG < 5000 mIU/ml e tamanho da massa < 35 mm) revelaram melhores resultados para o manejo clínico. Melhores resultados seriam obtidos para pacientes com GE não rota tratadas com tratamento clínico, que preenchiam os critérios de BHCG < 5000 mIU/ml e tamanho da massa < 35 mm.
Vergara et al (2017) Talca (Chile) ¹⁵	Transversal retrospectivo	34 ♀ com GE que usaram MTX em DU e DD.	Comparar as taxas de sucesso no tratamento da GE íntegra em pacientes que fizeram uso de MTX em DU e DD.	A taxa de sucesso no tratamento da GE íntegra foi de 65% com DU de MTX e 80,5% com DD. A taxa geral de sucesso do tratamento clínico foi de 73,5%.
Ahmed et al (2019) Ismailia (Egito) ¹⁶	Transversal retrospectivo	86 ♀ com GE que usaram MTX em DU	Avaliar o papel das alterações dos níveis de β -HCG entre os dias 0 e 1 como preditor precoce do sucesso do metotrexato em casos de gravidez ectópica tubária.	O nível médio de β -HCG (1416,8 versus 2502,5 UI/L, p = 0,001) e seu incremento após 24 horas (12,9 versus 27,1%, p = 0,001) foram significativamente menores no grupo de tratamento bem sucedido. Dia 0 nível de β -HCG \leq 1550 mIU/mL e incremento de \leq 13% após 24 horas são preditores precoces de tratamento bem sucedido com metotrexato para gravidez ectópica tubária.
Levin et al (2019) Jerusalem (Israel) ¹⁷	Coorte retrospectivo	262 ♀ com GE primária e 32 ♀ com GE recorrente que usaram MTX no tratamento	Comparar a taxa de sucesso do tratamento com MTX em pacientes com GE primária e GE recorrente.	O sucesso do tratamento foi menor no grupo GE recorrente (40,6% vs. 66,4%, p = 0,006, razão de chances (OR) 0,34, intervalo de confiança de 95% 0,16, 0,73). O estudo sugere que o sucesso do tratamento clínico com um regime de DU de MTX é menor do que o esperado entre os casos de GE recorrente, sugerindo que diferentes abordagens de tratamento devem ser consideradas nesse cenário.

Protocolo de dose dupla de MTX

Em relação ao protocolo de DD de MTX para o tratamento conservador da GE íntegra, observou-se que a taxa de sucesso de acordo com cada estudo e amostra supradescritos (tabela 1) foi de: Saadati et al (79%); Kim et al (71,9%); Song et al (87%); Vergara et al (80,5%)^{10,11,13,15}. Além disso, observou-se também que a duração da hospitalização foi significativamente menor na terapia de DD de MTX quando comparada à terapia de DU de MTX (11,55 dias versus 14,76 dias). Ademais, o grupo de DD obteve resposta mais rápida na queda do valor sérico do β -hCG e alcançou maior taxa de sucesso terapêutico em pacientes com nível sérico de β -hCG pré-tratamento > 5000 mUI/ml.

Taxa de sucesso terapêutico em pacientes fora do protocolo para o uso de MTX

O protocolo para o uso de MTX na conduta terapêutica da GE consiste na presença dos seguintes critérios: ausência de dor significativa; gestação íntegra, massa anexial < 35 mm; ausência de batimentos cardioembrionários; β -hCG < 5000 UI/l; títulos de β -hCG em ascensão 48h antes do início do tratamento; ausência de indícios de rotura tubária.

De acordo com o ensaio clínico randomizado de Song et al¹³, a taxa de sucesso no subgrupo de participantes com um nível de β -hCG pré-tratamento > 5000 mUI/ml (valor maior que o preconizado pelo protocolo de uso do MTX) mostrou-se maior com o uso da terapêutica de DD quando comparada com DU (80,0% versus 58,8%). Além disso, Kim et al.¹¹ descreveram também que quando incluídas pacientes fora do protocolo para o uso de MTX (nível sérico de β -hCG > 10.000 mUI/ml) a taxa de falha do tratamento foi de 77,7% no regime de DU e 66,6% em regime de DD e multidoses, com taxa de falha geral de 75%.

DISCUSSÃO:

Os resultados encontrados pela análise dos estudos supradescritos permitem ressaltar aspectos importantes do tratamento conservador da GE com uso de MTX em DU, DD e fora dos parâmetros exigidos pelo protocolo atual.

A GE, apesar dos avanços nos métodos diagnósticos e tratamento, é uma das principais causas de mortalidade materna no primeiro trimestre de gestação e de possível infertilidade subsequente. Os resultados e avanços de exames proporcionaram crescente diagnóstico precoce de GE, com conseqüente aumento do tratamento conservador em substituição ao cirúrgico⁷.

O tratamento conservador com MTX é uma boa alternativa à cirurgia por ser econômico, eficaz, não invasivo e por conservar as tubas uterinas evitando os riscos e altos custos associados à cirurgia. O tratamento medicamentoso muitas vezes pode ser aplicado nas gestações que se apresentam dentro do protocolo existente para tal, atendendo os seguintes critérios: β -HCG < 5.000 mUI/ml, ausência de dor significativa, gestação íntegra, massa anexial < 35 mm, ausência de batimentos cardioembrionários, títulos de β -hCG em ascensão 48h antes do início do tratamento e ausência de indícios de rotura tubária¹⁸. Dessa forma, a terapêutica conservadora com MTX deve ser oferecida como primeira linha para pacientes que se enquadram no protocolo supracitado e são

capazes de aderir ao tratamento e seguimento.

Nativi et al. observaram que melhores resultados foram obtidos com o parâmetro de valor de inclusão de β -hCG < 5.000 LU/L, uma vez que as pacientes com níveis séricos maiores que o supracitado, necessitaram de intervenção cirúrgica. Na variável tamanho da massa, observou-se melhor resultado em pacientes com massa anexial < 35 mm¹⁴. Ademais, Kim et al. também ressaltaram que ao incluir no tratamento conservador pacientes fora dos critérios de elegibilidade para o uso de MTX, a taxa de falha geral, entre DU e DD, foi de 75%¹¹.

O MTX é da classe dos antimetabólitos e age inibindo a enzima di-hidrofolato redutase, interferindo assim com a síntese de DNA e RNA, reparo e replicação celular. Sua indicação no tratamento da GE visa promover a interrupção do crescimento do tecido trofoblástico antes que haja a rotura da trompa¹⁴. Os protocolos de administração do MTX observados nas instituições de referência optam pelo esquema de DU, DD ou múltiplas, dependendo dos achados clínicos, obstétricos e dos valores do β -hCG.

O protocolo no tratamento medicamentoso atualmente mais utilizado é o de DU de MTX, 50mg/m² de superfície corporal, via intramuscular no D1, sendo realizada a dosagem do β -hCG no D4 e D7 pós-tratamento, quando há queda dos níveis de β -hCG $> 15\%$ entre as duas dosagens, significa taxa preditiva de sucesso terapêutico, devendo prosseguir com dosagem quantitativa do β -hCG até sua negatificação^{3,4,18}.

O protocolo de DD de MTX preconizado consiste em 50mg/m², via intramuscular no D1 e D4, sendo realizada a dosagem do β -hCG no D1 e D7 pós-tratamento, quando há queda dos níveis de β -hCG $> 15\%$ entre as duas dosagens, significa taxa preditiva de sucesso terapêutico, devendo prosseguir com dosagem quantitativa do β -hCG até sua negatificação^{3,4,18}.

O protocolo de múltiplas doses de MTX consiste na administração da dose de 1mg/kg no D1, D3, D4 e D7 associado ao ácido fólico na dose de 0,1mg/kg, via intramuscular no D4, D6 e D8, de modo que se observada queda nos níveis de β -hCG $> 15\%$ opta-se por finalizar o tratamento e manter o acompanhamento com dosagem seriada até a negatificação do β -hCG. Porém, se a queda do β -hCG for $< 15\%$ é indicada a administração de uma dose adicional de MTX^{3,4,18}. Alguns estudos mostram a eficácia do tratamento com DU, DD e múltiplas doses.

Referente ao protocolo de DU de MTX, estudos mostram que este tem poder e eficácia suficientes no tratamento conservador da GE íntegra, principalmente nas pacientes que se enquadram nos critérios elegíveis para o uso do MTX (β -HCG < 5.000 mUI/ml, ausência de dor significativa, gestação íntegra, massa anexial < 35 mm, ausência de batimentos cardioembrionários, títulos de β -hCG em ascensão 48h antes do início do tratamento e ausência de indícios de rotura tubária). Foi observado em sete diferentes estudos que a eficácia do tratamento conservador em DU de MTX foi de 64,2 a 82,6%, com diminuição de mais de 15% nos valores do β -hCG entre o D0 e D4 de tratamento^{7-11,13,15}.

Com relação aos protocolos de DD e multidoses de MTX, os estudos ressaltam que estes são eficazes para o tratamento da GE íntegra, porém desencadeiam mais fatores adversos, de modo que devem ser reservados para os casos de GE recorrente e para as pacientes com níveis séricos de β -HCG > 5.000 mUI/ml. Baseado em quatro estudos a taxa de eficácia do tratamento com DD de

MTX variou entre 71,9% a 87%^{10,11,13,15}. Song et al, destacou que a taxa de sucesso no subgrupo de participantes com um nível sérico de β -hCG pré-tratamento > 5000 mUI/ml se mostrou maior com o protocolo de DD quando comparado ao de DU¹³.

Com relação aos efeitos adversos mais comumente observados no tratamento com MTX, pode-se citar: distensão e dor abdominal, aumento do β -hCG entre o primeiro e o quarto dias após o uso do MTX e sangramento genital. Os efeitos colaterais mais relacionados ao uso do MTX são: irritação gástrica, náuseas, vômitos, estomatites, tontura, neutropenia, alopecia reversível e pneumonite^{13,19}.

Ademais, cabe ressaltar que as contraindicações absolutas ao uso do MTX envolvem a gestação intrauterina, valores de β -hCG > 5000 mUI/mL, atividade cardioembrionária presente e massa ectópica grande (>35 mm), amamentação, hipersensibilidade ao medicamento, imunodeficiências, anemia moderada a intensa, leucopenia (leucócitos < 2.000 cel/mm³) ou trombocitopenia (plaquetas <100.000), vigência de doenças hepáticas, pulmonares ou renais, úlcera péptica, impossibilidade de seguimento¹⁷⁻¹⁹.

CONCLUSÕES:

A GE é uma condição que cursa com alta mortalidade materna e consiste na principal causa de morte materna por sangramento na primeira metade do ciclo gestacional. Logo, o diagnóstico precoce e o manejo adequado da GE são fundamentais para prevenir a morbimortalidade desta patologia.

O presente estudo analisou, em resumo, aspectos importantes do tratamento conservador da GE íntegra com uso de MTX em DU, DD e fora dos parâmetros exigidos pelo protocolo atual. Diante disso, o estudo destaca que os critérios de seleção da terapêutica medicamentosa devem ser avaliados localmente, a fim de alcançar a maior taxa de sucesso com o menor risco para as pacientes, considerando também o melhor protocolo de uso do MTX. O protocolo de DU de MTX tem poder e eficácia suficientes no tratamento da GE, porém em pacientes com GE recorrente ou fora dos parâmetros exigidos pelo protocolo atual o sucesso do tratamento aumenta com o uso do protocolo de DD ou dose múltipla. Dessa forma, conclui-se que o protocolo de DU com a opção de elaborar para uma segunda dose em caso de falha do tratamento pode ser o tratamento ideal para GE íntegra.

REFERÊNCIAS:

1. [Hendriks E](#), Rosenberg R, [Prine L](#). Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. [Am Fam Physician](#). 2020; 101(10): 599-606.
2. Baker M, Cruz J. Ectopic Pregnancy, Ultrasound, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482192> [Accessed 15 December 2020].
3. Helmy S, Koch M, Kölbl H, Grohmann-Izay B, Solomayer E, Bader Y. [Correlation of the volume of ectopic pregnancy and MTX therapy outcome: a retrospective cohort study](#). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015; 184:108-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.038.

4. [Brady PC](#). New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv*, 2017; 72(10): 618-62. doi: 10.1097/OGX.0000000000000492.
5. [Schultheis P](#), [Montoya MN](#), [Zhao Q](#), [Archer J](#), [Madden T](#), [Peipert, JF](#). Contracepção e risco de gravidez ectópica: uma análise observacional prospectiva. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2021; 224(2): 228-9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.013.
6. [Breeze C](#). Early pregnancy bleeding. *Aust Fam Physician*. 2016; 45(5):283-6.
7. [Tasgoz FN](#), [Temur M](#), [Dundar B](#), [Kartal E](#), [Ustunyurt E](#). The role of day 0 and day 4 β -human chorionic gonadotropin values and initial ultrasound findings in predicting the success of methotrexate treatment in ectopic pregnancy. *Ginekologia Polska*. 2020; 91(7):389-93. doi: 10.5603/GP.2020.0071.
8. [Bonin L](#), [Pedreiro C](#), [Moret S](#), [Chene G](#), [Gaucherand P](#), [Lamblin G](#). Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2017; 208:23-30. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.016.
9. [Celis P](#), [Fuentes F](#), [Miguelos D](#), [Doren A](#). Tratamiento médico del embarazo ectópico no complicado; experiencia del hospital regional de talca. *Revista chilena de obstetricia y ginecologia*. 2017; 82(1):46-50. doi.org/10.4067/S0717-75262017000100006.
10. [Saadati N](#), [Najafian M](#), [Masihi S](#), [Safiary S](#), [Abedi P](#). Comparison of two different protocols of methotrexate therapy in medical management of ectopic pregnancy. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015; 17(12), e20147. <https://doi.org/10.5812/ircmj.20147>
11. [Kim J](#), [Jung YM.](#), [Lee DY](#), [Jee BC](#). Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(1):79-86. doi:10.5468/ogs.2017.60.1.79.
12. [Mergenthal MC](#), [Senapati S](#), [Zee J](#), [Allen-Taylor L](#), [Whittaker PG](#), [Takacs P](#), [Barnhart KT](#). Medical management of ectopic pregnancy with single-dose and 2-dose methotrexate protocols: human chorionic gonadotropin trends and patient outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(5):590.e1-590.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.040.
13. [Song T](#), [Kim MK](#), [Kim ML](#), [Jung YW](#), [Yun BS](#), [Seong SJ](#). Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2016;31(2):332-8. doi:10.1093/humrep/dev312.
14. [Nativi ALC](#), [Cruz LMM](#). Uso de metrotexato en el manejo medico de embarazo ectópico en el Hospital Primero de Mayo del Instituto Salvadoreño del Seguro Social de enero a junio 2014. 2016. <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/19473>.
15. [Vergara P](#), [Sepúlveda A](#), [Parra M](#). Embarazo ectópico cervical y cicatriz de cesárea. Diagnóstico y manejo. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2019; 30:57-70.
16. [Ahmed MR](#), [Sayed Ahmed WA](#), [Mohamed TY](#). Day 1 change in maternal serum β -HCG levels as an early predictor of successful medical therapy in ectopic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(14):2403-7. doi:10.1080/14767058.2018.1551353.
17. [Levin G](#), [Dior UP](#), [Shushan A](#), [Gilad R](#), [Benshushan A](#), [Rottenstreich A](#). Success rate of methotrexate treatment for recurrent vs. primary ectopic pregnancy: a case-control study. *J*

- Obstet Gynaecol. 2020;40(4):507-11. doi:10.1080/01443615.2019.1621819.
18. Trajano JB, Monteiro DLM, Jesus NR, Protocolo 12 – Gravidez ectópica. Volume 1: Obstetrícia. Série Rotinas Hospitalares - Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2ed. EdUERJ. 2017; 1:81-8. ISBN 978-85-7511-448-3.
 19. Zhang J, Zhang Y, Gan L, Liu X, Du S. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. BMC Pregnancy and Childbirth. 2020; 20(1):654. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03350-8>.

POSSÍVEIS MANEJOS DA PRÉ-ECLÂMPسيا E SEUS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO

POSSIBLE MANAGEMENT OF PREECLAMPSIA AND ITS MAIN RISK FACTORS

Thaynara R. da Silva¹; Carlos R. B. Gama²

¹Discente do Curso de Medicina no UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina no UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A pré-eclâmpسيا é uma complicação bastante prevalente na gravidez, de forma que afeta de 5% a 7% das gestações e é responsável pela maior taxa de mortalidade e morbidade, sendo a causa de mais de 70.000 mortes maternas e 500.000 mortes fetais por todo o mundo. As consultas antenatais são as melhores oportunidades para realizar a prevenção, o diagnóstico precoce, a conduta e o tratamento das doenças hipertensivas da gravidez. Por conseguinte, quando não há um acompanhamento de pré-natal adequado, a gestante fica vulnerável ao diagnóstico tardio da pré-eclâmpسيا que traz consigo sinais e sintomas de maior gravidade resultando num maior risco de morbimortalidade para o binômio mãe-bebê. As medidas com foco na saúde pública devem ser priorizadas, de modo a incentivar e dar mais acessibilidade ao aconselhamento pré-concepcional e serviços pré e pós-natais em mulheres que estão em idade reprodutiva. **Objetivos:** Compreender o acompanhamento da gestante com pré-eclâmpسيا. Conhecer os principais fatores de risco da pré-eclâmpسيا e as possíveis consequências que esta pode trazer para a gestante. **Métodos:** Pesquisas eletrônicas para a realização desta revisão de literatura foram feitas na base de dados PubMed e EBSCOhost, onde foram inseridos os termos pré-eclâmpسيا, management & outcomes, sendo encontrados 361 artigos ao todo e utilizados apenas 15 para a revisão. **Conclusão:** A pré-eclâmpسيا segue sendo um assunto delicado entre os obstetras e devido a sua alta incidência necessita-se estudos mais abrangentes, políticas públicas de incentivo ao pré-natal, manejo correto da gestante e acompanhamento pós-parto. **Descritores:** preeclampsia, management & outcomes.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a very prevalent complication in pregnancy, affecting 5% to 7% of pregnancies and is responsible for the highest rate of mortality and morbidity, being the cause of more than 70.000 maternal deaths and 500.00 fetal deaths worldwide. Antenatal consultations are the best opportunity to carry out the prevention, early diagnosis, management and treatment of hypertensive diseases of pregnancy. Therefore, when there is no adequate prenatal care, the pregnant woman is vulnerable to be late diagnosis of preeclampsia, which brings with it signs and

symptoms of greater severity, resulting in a greater risk of morbidity and mortality for the mother-baby binomial. Measures focused on public health should be prioritized, in order to encourage and provide more accessibility to preconception counseling pre and postnatal services for women who are in reproductive age. **Objective:** To understand the follow-up of the pregnant woman with preeclampsia. To know the main risk factors of the preeclampsia and the possible consequences that it can bring to the pregnant woman. **Methods:** Electronic searches for this literature review were carried out in the PubMed and EBSCOhost databases, where the term preeclampsia, management & outcomes were used. Total of 361 articles were found, of which 15 articles were used for the review. **Conclusion:** Preeclampsia continues to be a delicate subject among obstetricians and due to its high incidence, it needs more comprehensive studies, public policies to encourage prenatal care, correct management of pregnant woman and postpartum follow-up are needed. **Keywords:** preeclampsia, management & outcomes

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é uma complicação bastante prevalente na gravidez de forma que afeta de 5% a 7% das gestações e é responsável pela maior taxa de mortalidade e morbidade, sendo a causa de mais de 70.000 mortes maternas e 500.000 mortes fetais por todo o mundo.¹ Tal comorbidade ocorre após a 20^o semana gestacional e caracteriza-se por uma PAS \geq 140mmHg ou PAD \geq 90mmHg em uma gestante previamente normotensa, associada a proteinúria \geq 300mg/24h ou relação proteína/creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL.²

Nos pré-natais dos países desenvolvidos é possível realizar o diagnóstico das doenças hipertensivas da gravidez, tal como a pré-eclâmpsia, ainda na sua forma assintomática. As consultas antenatais são as melhores oportunidades para realizar a prevenção, o diagnóstico precoce, a conduta e o tratamento das doenças hipertensivas da gravidez. Por conseguinte, quando não há um acompanhamento de pré-natal adequado, a gestante fica vulnerável ao diagnóstico tardio da pré-eclâmpsia que traz consigo sinais e sintomas de maior gravidade resultando num maior risco de morbimortalidade para o binômio mãe-bebê.³

Sabe-se que o parto pode ser uma medida resolutiva para a pré-eclâmpsia, entretanto, ocasionalmente, os sinais e sintomas das mesmas podem persistir ou retornar no período pós-parto e se tornarem um fator de risco para a puérpera neste período.¹ Portanto, aconselha-se manter a medicação para o tratamento da hipertensão grave por até 24 horas pós-parto.³

Até o momento do parto a gestante deve fazer uso de alguns medicamentos como bloqueadores de canal de cálcio e Labetalol, ambos via oral, para alcançar as metas pressóricas adequadas.³ Entretanto, o Labetalol não se encontra disponível no Brasil, sendo substituído pelo Pindolol.⁴

As medidas com foco na saúde pública devem ser priorizadas, de modo a incentivar e dar mais acessibilidade ao aconselhamento pré-concepcional e serviços pré e pós-natais em mulheres que estão em idade reprodutiva. Atribui-se aos países em desenvolvimento uma maior conscientização da importância do pré-natal, uma vez que há maior incidência da pré-eclâmpsia.⁵

OBJETIVOS

Primário:

Compreender o acompanhamento da gestante com pré-eclâmpsia.

Secundários:

Conhecer os principais fatores de risco da pré-eclâmpsia e as possíveis consequências que esta pode trazer para a gestante.

JUSTIFICATIVA

A escolha do tema se deu devido à alta prevalência e taxa de morbimortalidade da pré-eclâmpsia nas gestantes. Portanto, é imprescindível que o profissional da área da saúde esteja preparado para aplicar corretamente o manejo da patologia, conhecer os principais fatores de risco e saber quais são as consequências trazidas pela pré-eclâmpsia.

MÉTODOS

Pesquisas eletrônicas para a realização desta revisão de literatura foram feitas na base de dados PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health), onde foram inseridos os termos Mesh (Medical Subject Headings). Os termos inseridos foram “preeclampsia”, “management” & “outcomes”.

Além dos termos Mesh, foram inseridos alguns filtros para direcionar a pesquisa. Sendo I a data dos artigos ser entre 2017 e 2021; II ter disponibilidade da versão completa do artigo; III o texto ter relação com o tema escolhido; IV idiomas português e inglês. Após a inserção dos filtros foram encontrados 326 artigos.

Foi feita a leitura do título e resumo dos artigos e excluí-se aqueles que não se encaixam corretamente na intenção na revisão bibliográfica proposta. Dos 326 artigos, foram excluídos 311, restando 13 deles para realização da revisão.

Outra plataforma utilizada foi a EBSCOhost, onde foram inseridos os termos Mesh “preeclampsia”, “management” & “outcomes”. Alguns refinadores de resultados de pesquisa também foram utilizados como (I) aplicação de assuntos equivalentes; (II) texto completo; (III) data de publicação de 2017 a 2021; (IV) conter o termo “preeclampsia” no cabeçalho.

Nesta pesquisa foram encontrados 35 artigos, de modo que após a leitura no título e resumo dos mesmos, 33 deles foram excluídos e apenas 2 foram selecionados para a realização da revisão.

Ao decorrer da execução desta revisão de literatura, também houve a necessidade de pesquisar sobre medicamentos citados nos artigos selecionados anteriormente. Sendo assim, foi selecionado também 1 artigo contido na Biblioteca Virtual em Saúde - Ministério da Saúde.

DISCUSSÃO

Para melhor rastreio da Pré-eclâmpsia (PE), é fundamental que haja a detecção dos seus fatores de risco. Deste modo, sabe-se que as gestantes de países em desenvolvimento estão 7 vezes mais suscetíveis a desenvolverem a PE quando comparadas às gestantes de países desenvolvidos.

Outros aspectos como idade, escolaridade, hipertensão diagnosticada previamente, múltiplas gestações, entre outras características demográficas, médicas e de manejo também estão incluídas como vulnerabilidades e se relacionam com o agravamento dos efeitos adversos da pré-eclâmpsia nesta população. Além de facilitar a detecção das gestantes suscetíveis a toxemia, os fatores de risco auxiliam na identificação da população de vulnerável e também na implementação de medidas de intervenção que colaboram com a prevenção dos agravos da pré-eclâmpsia como síndrome HELLP, internações em UTIs e até a morte.⁶

A Pré-eclâmpsia é a resposta da falha da implantação placentária e pode ser classificada como precoce se ocorrer antes de 34 semanas, ou tardia se for presente depois de 34 semanas. Ela está inserida nas síndromes de hipertensão relacionadas a gravidez (HPTN). Tais síndromes se desenvolvem em mulheres que têm mais chances de ter hipertensão ao longo da vida. Com a gravidez, ocorre o estímulo do fenótipo da hipertensão subclínica, e para haver um bom acompanhamento da PE é fundamental distinguir a HPTN da hipertensão pré-existente. Quanto mais cedo for o desenvolvimento da pré-eclâmpsia na gestação, maior é o risco de prematuridade e mortalidade para o feto e maiores chances de um desfecho desfavorável para a mãe. O fato é que ocorrem alterações na implantação placentária, de forma que ao final do processo tem-se uma placenta hipoperfundida e incompetente, o que dificulta a nutrição e oxigenação fetal. A remodelação das artérias espiraladas é crucial para o surgimento da PE, este processo interfere na invasão das células trofoblásticas nas artérias espiraladas, diminuindo o aporte sanguíneo para a futura placenta. A placenta em questão é hipóxica e libera fatores inflamatórios e antiangiogênicos que atingem o epitélio materno causando lesão endotelial, hipertensão e lesão de órgãos-alvo.³⁻⁷ Visto que a recente introdução da terapia medicamentosa da Aspirina se mostra benéfica para a melhora da placentação e diminuição do risco de pré-eclâmpsia, esta deve ser implementada na dosagem de 150mg/dia entre a 11^o/14^o semanas até a 36^o semana de gestação em mulheres de alto risco. Portanto, é imprescindível diagnosticar as gestantes que apresentam PE precoce. Com relação à prática de atividade física, há evidências que os exercícios aeróbicos realizados de 3 a 7 dias por semana com duração de 30 a 60 minutos diminuíram a incidência de Hipertensão Gestacional, mas não de Pré-eclâmpsia. Em pacientes com a pré-eclâmpsia já instalada a monitorização da pressão arterial (PA) deve ser realizada com medidas pelo menos 2 vezes na semana. A ACOG (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas) não recomenda o tratamento com anti-hipertensivos em mulheres com PAS < 160 mmHg ou PAD < 110 mmHg, devido ao risco fetal e a ineficácia dos medicamentos, pois a terapia medicamentosa diminuiu o risco de hipertensão grave e não mudou a progressão da pré-eclâmpsia, eclâmpsia, edema pulmonar e morte fetal. A recomendação se dá somente para pacientes com hipertensão grave PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg. Contudo, CHIPS (Estudo de Controle de Hipertensão na Gravidez) elegeu o Labetalol como anti-hipertensivo recomendado uma vez que este conseguiu manter a PA das gestantes dentro dos valores alvo, além de não provocar aumento do risco fetal e reduzir os riscos maternos de desenvolver uma hipertensão grave. O tratamento de primeira linha de hipertensão na gravidez elenca o Labetalol, Metildopa e Nifedipina.⁷ Lembrando que o Labetalol se encontra disponível no Brasil, podendo ser substituído pelo Pindolol.⁴ O uso dos IECAs (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina)

não proscritos devido sua repercussão fetal e por este motivo as mulheres hipertensas em idade reprodutiva não devem utilizar este medicamento. No caso de eclâmpsia, é recomendado o uso imediato de Sulfato de Magnésio durante as 24 horas após a primeira convulsão, sendo que este medicamento também pode ser usado na PE grave e para mulheres com pré-eclâmpsia que farão cesariana a fim de evitar a progressão da doença para a eclâmpsia. Vale lembrar a cura definitiva para a pré-eclâmpsia é o parto, uma vez que há a retirada da placenta defeituosa e mediadora de fatores pró hipertensivos.⁷

Além do tratamento anti-hipertensivo durante a gestação, havendo chances da progressão da pré-eclâmpsia para eclâmpsia, que conta com convulsões, há a necessidade da administração de Sulfato de Magnésio em bolus intravascular (IV) de 4 a 6 gramas de 15 a 30 minutos seguida de outra infusão mais lenta também IV, que conta com 1 a 2 gramas por hora.⁸ Durante o parto deve ser administrada a dose de manutenção e precisa ser mantida até 24 horas após o parto.⁴⁻⁸ Para checar se foi alcançada a dose terapêutica do Sulfato de magnésio, a dose sérica do magnésio deve se manter de 3-7 mEq/L ou 4,8 - 8,4 mg/dL. Uma vez que a convulsão for refratária ao tratamento de Sulfato de Magnésio, pode-se administrar anticonvulsivantes como Lorazepam, Diazepam e Midazolam.⁸

Diante de uma hipertensão aguda grave definida por PAS maior igual a 160 mmHg ou PAD 110 mmHg mantida por 15 min, aumentam-se os riscos de acidente vascular cerebral (AVC), principalmente hemorrágico devido a ruptura de capilares frente a alta pressão cerebral. Portanto o tratamento deve ser implementado dentro de 30 minutos à 1 hora após o diagnóstico da hipertensão aguda grave capaz de prevenir também hemorragia intracraniana, lesões em órgãos-alvo, descolamento prematuro de placenta e edema pulmonar. O tratamento para conter a hipertensão aguda grave não deve ser feito deliberadamente, é necessário que bater a meta pressórica a marca de PAS 140 a 159 mmHg e PAD 90 a 100 mmHg para que não ocorra hipoperfusão cerebral materna ou uteroplacentária. As drogas de escolha para esses casos são Hidralazina IV, Labetalol IV ou Nifedipina oral até atingir as marcas pressóricas, lembrando que os IECAS (Inibidores da Enzima conversora da angiotensina) são contraindicados na gestação se mostrarem lesivos ao feto.⁸ No Brasil, o Labetalol não está disponível e deve ser substituído pelo Pindolol.⁴ Os medicamentos usados na emergência devem ser administrados em doses crescentes e a meta pressórica da PA (pressão arterial) é de PAS 140-159 mmHg e PAD 90-100 mmHg, ou seja, não esteja mais grave. No caso da Hidralazina IV a dose inicial é de 5-10 mg e sua dose subsequente é de 10 mg, e no Nifedipino oral a dose inicial é de 10 mg, dose de manutenção de 20 mg. A cada dose das medicações deve-se aferir a PA depois de 20 minutos da aplicação. A aferição de PA deve ser feita inclusive após as doses das medicações administradas, no esquema de que a cada 10 minutos em 1 hora, a cada 15 minutos na segunda hora, a cada 30 minutos na terceira hora até completar 4 horas de atendimento.⁸

Quanto ao edema pulmonar, sabe-se que é a complicação mais frequente nas gestantes com pré-eclâmpsia e a administração do Sulfato de Magnésio aumenta em 10 vezes a chance da gestante com PE desenvolver edema pulmonar, porém o mesmo é considerado um fator agravante e não um agente causador do edema pulmonar devido seu baixo volume de infusão. Como medida

preventiva é usada hidratação IV de 75 a 125 ml a cada hora do trabalho de parto e nas primeiras 12 a 24 horas pós-parto.⁸

Outras complicações da pré-eclâmpsia são as repercussões hemodinâmicas e o descolamento prematuro de placenta (DPP) tem bastante relação com estas repercussões. O DPP faz com que haja liberação de fatores teciduais na corrente sanguínea materna, resultando num estado pró coagulante e anticoagulantes que pode resultar numa coagulação intravascular disseminada (CID), que posteriormente, com o consumo dos fatores de coagulação mantendo a mãe num estado anticoagulado favorecendo hemorragias. Também se tem a ruptura e hipóxia hepática como complicação da pré-eclâmpsia e tem como manifestação clínica a dor epigástrica ou em quadrante superior direito seguida de choque hipovolêmico. O manejo correto da gestante que apresentar tal sintomatologias é o suporte hemodinâmico vigoroso, avaliar perfil de coagulação e preparo para possível transfusão sanguínea e de hemoconcentrados, além de uma intervenção cirúrgica.⁸

Nos casos de lesão renal tem-se a oligúria como principal sinal e deve ser muito bem observada pela equipe médica, porém esta complicação ocorre mais raramente. A injúria renal é resultado da hipoperfusão ao órgão por diminuição do volume intravascular, decorrente de uma hemorragia, DPP ou complicação hemorrágica e seu tratamento é definido a partir da causa base da lesão. A utilização da transfusão de sangue pode ser requerida.⁸

Uma vez que o parto é o único tratamento totalmente eficaz para a resolução da Pré-eclâmpsia¹⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹, a questão é saber o momento correto para realizá-lo sem que o mesmo traga repercussões danosas para o feto ou para a mãe. Atualmente os obstetras têm procurado ponderar as circunstâncias que se encontram a mãe e o bebê para garantir uma gestação segura e conseguir bons prognósticos para ambos, e no caso da pré-eclâmpsia, essa prática se torna mais delicada. Sabe-se que quanto mais cedo acontece o desenvolvimento da pré-eclâmpsia há maiores riscos de complicações maternas tal qual lesão renal, cardiopatias, injúrias pulmonares aguda, sepse e 9 vezes mais chance de vir a óbito. Dos casos de PE, 13% deles ocorrem antes das 34 semanas se enquadrando como pré-eclâmpsia precoce e 32% aparecem entre 34 e 37 semanas classificados em pré-eclâmpsia de início tardio prematuro, este mesmo sendo mais frequente, apresenta uma morbimortalidade diminuída.⁹

Uma vez que a pré-eclâmpsia for diagnosticada antes de 37 semanas, pode-se optar pela conduta expectante em busca de melhores desfechos e evitando complicações para o neonato. Tal manejo pode permanecer até a gestação completar 37 semanas, ou seja, a termo. Porém, frente de qualquer sinal de progressão para pré-eclâmpsia grave como aumento da PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg que não responde ao tratamento implementado; quadro de convulsão; presença de marcadores laboratoriais como plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$); sinais de lesão hepática (aspartato transaminase > 70 U/L) ou creatinina $> 1,1\text{mg/dL}$; sinais clínicos tal qual edema pulmonar; dor em hipocôndrio direito; cefaleia; sintomas visuais e/ou cerebrais, quaisquer sinais de sofrimento fetal como, restrição do crescimento fetal; oligoidrânio; alterações da pulsatilidade da artéria umbilical vistas através do Doppler e cardiocografia com alterações sugestivas de sofrimento fetal, são indícios de que a conduta expectante deve ser suspensa. Se a gestante não apresentar qualquer

sinal de alarme e não houver sinais de sofrimento fetal tanto laboratorialmente, clinicamente ou em achados de ultrassonografia, pode-se manter a gestante em vigilância rigorosa. É importante o acompanhamento e aferição dos níveis pressóricos no pré-natal, pois a pré-eclâmpsia precoce, isto é, aquela que surge antes das 34 semanas, traz mais repercussões graves para a mãe e é mais prevalente naquelas mulheres que apresentam hipertensão crônica e em primíparas e diabéticas. Uma vez que há pré-eclâmpsia de início precoce, é fundamental que a gestante seja acompanhada em uma rede de atendimento que disponha de serviços de UTI neonatal e meios de monitorização do bem-estar fetal. A equipe também deve estar preparada para lançar mão do uso de corticoterapia para a aceleração da maturidade pulmonar fetal, uma vez que o intervalo entre o agravamento da pré-eclâmpsia e parto geralmente são curtos.⁹

No ponto de vista materno, sabe-se que a escolha do parto eletivo ou conduta expectante não interferiu na ocorrência de eclâmpsia.¹⁰ E quanto à diminuição dos índices de complicações maternas o parto eletivo se mostrou mais eficaz quando comparado com a conduta expectante depois das 34 semanas.¹⁰⁻¹¹ Estudos mostram que o parto eletivo consegue diminuir drasticamente a ocorrência do descolamento prematuro de placenta em mulheres com PE grave. Quanto ao manejo da hipertensão da gestação o parto eletivo também se mostrou melhor para o controle pressórico das grávidas e diminuiu o índice de gestantes que faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos precedendo as 34 semanas em mulheres com PE grave. No ponto de vista fetal, não houve diferença nos índices de mortalidade neonatal quando se opta pela conduta expectante ou parto eletivo. Porém, ao levar em consideração as complicações neonatais, o parto eletivo trouxe consigo um maior número de complicações, como a necessidade do uso de ventilação, hemorragia interventricular e encefalopatia hipóxico-isquêmica se comparar com o manejo expectante, porém esta conduta trouxe maiores taxas de crianças PIGs (pequeno para a idade gestacional) quando comparado com o parto eletivo. Sabe-se que o parto eletivo é mais vantajoso para mulheres com PE e PE grave com mais de 34 semanas, uma vez que diminui o risco do agravamento do quadro para eclâmpsia assim como o uso de medicamentos anti-hipertensivos após as 34 semanas e incidência do descolamento prematuro de placenta (DPP). Pensando nas outras complicações da gestante, como síndrome HELLP, insuficiência renal, coagulopatia disseminada, edema pulmonar e hemorragia pós-parto, nenhuma das duas condutas conseguiram preveni-las.¹⁰

A OMS (Organização Mundial da Saúde) indica que o parto seja realizado após as 37 semanas em mulheres que apresentam Pré-eclâmpsia, sendo ela grave ou não. Se houver o diagnóstico da patologia em questão antes das 34 semanas, opta-se pela conduta expectante, pois sabe-se que o feto ainda não apresenta maturidade pulmonar necessária e tal manejo evita complicações piores para o mesmo. A OMS só indica parto antes de 34 semanas se houver indícios de sofrimento fetal grave ou de que a mãe esteja desenvolvendo complicações graves da PE.¹²

No caso de PE tardia o risco benefício do parto deve ser avaliado juntamente com o contexto em que a gestante está inserida. Deve-se avaliar quais são os benefícios para a mãe e quão prejudicial pode ser o parto prematuro para o bebê ou não. De qualquer forma, é fundamental que seja levado em consideração o serviço de saúde em que a gestante está sendo atendida, pois se for um serviço de baixa e média renda os riscos para o recém-nascido é maior por não ter a disposição

uma unidade de terapia intensiva adulta e neonatal para dar o suporte necessário para as prováveis intercorrências que o parto prematuro oferece, e as complicações graves como eclâmpsia, doença renal, descolamento prematuro de placenta e natimorto são consequências de vigilância inadequada e intervenção tardia. Lembrando que o parto planejado pode se mostrar benéfico para o bebê.¹²

É fato que a PE precoce apresenta uma letalidade maior para a mãe e para o bebê.⁷⁻¹² Essa realidade se faz mais evidenciada em serviços de saúde com baixa e média renda, onde há demora na busca por atendimento e baixa qualidade da assistência oferecida, o que favorece desfechos ruins. Isto se agrava frente à falta de recursos para diagnóstico, tratamento e vigilância como ultrassonografia de primeiro trimestre, reagentes de certos marcadores nos laboratórios, unidade de terapia intensiva adulta e neonatal, medicações anti-hipertensivas usadas no intraparto, entre outros. Daí se mostra a importância de estudos e protocolos mais direcionados para a realidade da população que acessa estes serviços de baixa renda, além de alertar para a importância de políticas públicas nacionais e internacionais direcionadas para estas gestantes.¹²

Visando as consequências após resolução da pré-eclâmpsia, sabe-se que as mulheres que desenvolveram a patologia têm maiores chances de desenvolver hipertensão no futuro. Ademais, estudos mostram que levando em consideração fatores como idade, IMC (índice de massa corporal) e presença ou não de diabetes mellitus, também há maiores riscos de desenvolvimento de doença cardíaca coronariana, insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral (AVC) e morte por doenças cardiovasculares. Sendo que as chances de IC, AVC e morte por doença cardiovascular é maior nos 10 primeiros anos após a gestação acometida pela pré-eclâmpsia. Portanto, é extremamente necessária a triagem precoce dessas doenças nessa população. Sabe-se também que a própria pré-eclâmpsia se torna fator de risco para estas patologias.¹³ Estudos revelam também que mulheres que apresentaram PE durante a gestação tiveram maior incidência de internações por questões cardiovasculares, quando comparadas a mulheres que não desenvolveram a patologia, portanto, a investigação por patologias cardiológicas nos anos decorrentes ao pós-parto, deve ser mais vigorosas nessa população.¹⁴ O acompanhamento cardiovascular no período pós-parto em mulheres que apresentaram doenças placentárias; dentre elas a pré-eclâmpsia; diabetes gestacional e outras intercorrências da gravidez se faz benéfico para dar seguimento a monitorização de doenças cardiovasculares de aparecimento tardio e para tratar suas complicações.¹⁵

CONCLUSÃO

A pré-eclâmpsia segue sendo um assunto delicado para os obstetras, tanto pela sua alta incidência quanto pela sua morbimortalidade. Contudo, ainda há algumas barreiras a serem quebradas para conseguirmos ofertar uma atenção de qualidade para a gestante, a começar pelo aumento do número de estudos que façam uma abordagem real nas grávidas de diferentes classes sociais, faixa etária, idade gestacional, entre outras. Outro ponto a ser lembrado é a carência da implementação de políticas públicas nacionais e internacionais, principalmente em países subdesenvolvidos, salientando os riscos da PE o incentivo do pré-natal.

Os tratamentos farmacológicos da PE devem estar bem esclarecidos para os profissionais que darão seguimento ao acompanhamento da gestante com a pré-eclâmpsia, tal qual à

implementação de medicamentos de uso ambulatoriais como Nifedipino, Pindolol e Metildopa, ou emergenciais como Hidralazina IV e Nifedipino oral. Sem contar com a importância do planejamento da gestação pré-concepcional, monitorização dos níveis de PA durante o pré-natal, implementação do uso de aspirina em gestantes que estão em alto risco na tentativa de melhorar a placentação, uso de corticoide tipo Betametasona em gestantes com menos de 34 semanas para acelerar a maturidade pulmonar e um acompanhamento dos níveis pressóricos da paciente inclusive no seu pós-parto.

Com relação ao parto, não havendo nenhum indício de gravidade, pode-se optar pela conduta expectante até as 37 semanas se a gestante for monitorizada 2 vezes na semana com aferição de PA. Lembrando que a mesma não pode ter sinais de trabalho de parto, sangramento vaginal, ou rotura de membranas. Uma vez que a gestante esteja apresentando sinais que indiquem a progressão para a PE grave antes das 34 semanas, o parto pode ser feito e a equipe médica deve estar preparada para o nascimento de um neonato com uma possível imaturidade pulmonar fetal e é importante que esteja disponível no serviço de saúde aparatos uma possível intercorrência neonatal. De qualquer forma, é sempre prudente avaliar o bem-estar do binômio mãe-bebê em qualquer tomada de decisão para evitar desfechos trágicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi AS. Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension*. 2019 Mar 29; 124(7):1094-1112. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acro+ssref.org
2. Montenegro CAB, Filho JR, Burlá M. Toxemia Grávida Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia. In Montenegro CAB., Filho JR. *Rezende Obstetricia*. 13º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p 485-513
3. Sinkey RG; Battarbee AN; Bello NA; Ives CW; Oparil S; Tita ATN. Prevention, Diagnosis and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Current hypertension reports* [Curr Hypertens Rep, 2020 Aug 27; Vol. 22 (9), pp. 66. Disponível em: <https://web.s.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=9&sid=7bb714c5-0c07-438e-a276-155735154872%40redis>
4. Siqueira F, Moura TR, Silva SS, Peraçoli JC. Medicamentos anti-hipertensivos na gestação e puerpério. *Revista Comunicação e Ciências da Saúde*. 2011; 22 Sup1:S55-S68. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/artigos/medicamentos_anti_hipertensivos.pdf
5. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. 2019 May;145(Sup 1): 1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6944283/>
6. Lugobe HM; Muhindo R; Kayondo M; Wilkinson I; Agaba DC; McEniery C; Okello S, et al.

- Risks of adverse perinatal and maternal outcomes among women with hypertensive disorders os pregnancy in southwestern Uganda. PLoS ONE, 2020 Oct 28; 15(10). Disponível em: <https://web.p.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=ca99be9f-13a7-489a-a142-4ee4f261f4ce%40redis>
7. Sava RI, March KL, Pepine CJ. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. Clin Cardiol. 2018 Feb;41(2):220-227. doi: 10.1002/clc.22892. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6490052/>
 8. Witcher PM. Preeclampsia: Acute Complications and Management Priorities. AACN Adv Crit Care. 2018 Fall;29(3):316-326. doi: 10.4037/aacnacc2018710. Disponível em: <https://aacnjournals.org/aacnacconline/article-abstract/29/3/316/5588/Preeclampsia-Acute-Complications-and-Management?redirectedFrom=fulltext>
 9. Guida JPS, Surita FG, Parpinelli MA, Costa ML. Preterm Preeclampsia and Timing of Delivery: A Systematic Literature Review. Rev Bras Ginecol Obst 2017 Nov;39(11): 622-631. doi: 10.1055/s-0037-1604103. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-160410>
 10. Wang, Y., Hao, M., Sampson, S. et al. Elective delivery versus expectant management for pre-eclampsia: a meta-analysis of RCTs. Arch Gynecol Obstet 2017 Feb; 295, 607–622. doi: 10.1007/s00404-016-4281-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article /10.1007/s00404-016-4281-9>
 11. Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 15;1(1):CD009273. doi: 10.1002/14651858.CD009273.pub2. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009273.pub2/full>
 12. Beardmore-Gray, A., Vousden, N., Charantimath, U. et al. Planned early delivery versus expectant management to reduce adverse pregnancy outcomes in pre-eclampsia in a low- and middle-income setting: study protocol for a randomised controlled trial (CRADLE-4 Trial). Trials 21, 960 (2020). doi: 10.1186/s13063-020-04888-w. Disponível em: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04888-w>
 13. Wu P, Haththotuwa R, Kwork CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, Zaman A. et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2017; 10(2). doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed#d3e1575
 14. Auger N, Fraser WD, Schnitzer M, Leduc L, Healy-Profittós J, Paradis G. Recurrent pre-eclampsia and subsequent cardiovascular risk. Heart. 2017 Feb;103(3):235-243. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309671. Disponível em: <https://heart.bmj.com/content/103/3/235.long>
 15. Sharma G, Ying W, Silversides CK. The Importance of Cardiovascular Risk Assessment and Pregnancy Heart Team in the Management of Cardiovascular Disease in Pregnancy. Cardiol Clin. 2021 Feb;39(1):7-19. doi: 10.1016/j.ccl.2020.09.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733865120300795?via%3Dihub>

COVID 19 NA GESTAÇÃO: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES E DESFECHOS OBSTÉTRICOS

PREGNANCY AND COVID-19: CLINICAL MANIFESTATIONS, MAIN COMPLICATIONS AND OBSTETRIC OUTCOMES

Leonardo V. H. Pessôa¹; Roberto L. H. Pessôa²

¹Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos leovhpessoa@gmail.com.

²Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos rlpessoa@uol.com.br

RESUMO:

Introdução: A Covid-19 é uma doença que ficou popularmente conhecida no ano de 2020, sendo seu agente etiológico o Sars-Cov-2, um vírus de RNA positivo da família dos coronavírus, causando infecções no trato respiratório. De fácil disseminação, a Covid logo se espalhou pelo mundo e, em 11 de março de 2020, a OMS decretou o estado de pandemia. As manifestações clínicas podem variar de assintomáticas até pneumonias graves, necessitando de internações em unidades de terapia intensiva e suporte ventilatório. A gestação é uma condição que cursa com diversas alterações fisiológicas no organismo da mulher, necessitando de acompanhamento dos serviços de saúde para um bom desfecho para o binômio materno-fetal. As gestantes se enquadram no grupo de risco para a Covid-19 e requerem atenção quando infectadas pelo vírus Sars-Cov-2. **Objetivos:** Discorrer sobre as manifestações clínicas, principais complicações e desfechos obstétricos na gestante com Covid-19. **Métodos:** O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura existente através das bases de dados Google Scholar, Scielo e PubMed. **Discussão:** As principais manifestações clínicas observadas nas gestantes infectadas pelo Sars-Cov-2 foram a febre e a tosse, podendo apresentar também dispneia, diarreia e anosmia em proporções menores. No que se refere às complicações obstétricas, as que mais se destacaram foram a síndrome PE LIKE, que simula a pré-eclâmpsia, principal doença hipertensiva gestacional, e a maior incidência de partos pré-termo. O número de cesarianas aumentou nas gestantes infectadas pelo novo coronavírus quando comparadas a gestações sem o diagnóstico de Covid-19. **Conclusão:** Os artigos analisados demonstram que a Covid-19 está relacionada com o aumento do número de complicações obstétricas, principalmente nas formas graves da doença. Frente a esse cenário, é de suma importância o rápido diagnóstico para que a procura pelos serviços de saúde seja incentivada e tanto a mãe quanto o bebê não sofram nenhum tipo de sequelas. **Descritores:** “Covid-19” “Gestação”

ABSTRACT:

Introduction: Covid-19 is a disease that became popularly known in 2020, its etiological agent being Sars-Cov-2, a enveloped positive-sense RNA virus from the coronavirus family, causing respiratory tract infections. As it's easy to spread, Covid soon got around the world and, on March 11 of 2020, the OMS declared a pandemic status. Clinical manifestations can range from asymptomatic to severe pneumonia, requiring admission to intensive care units and ventilatory support.. Pregnancy is a condition that involves several physiological changes in the maternal organism, requiring monitoring by health services for a good outcome for the maternal-fetal binomial. Pregnant women are considered risk group for Covid-19 and require attention when infected with the Sars-Cov-2 virus. **Aims:** Discuss the clinical manifestations, main complications and obstetric outcomes in pregnant women with Covid-19. **Methods:** The study consists of a literature review of existing literature through Google Scholar, Scielo and PubMed databases. **Discussion:** The main clinical manifestations observed in pregnant women infected with Sars-Cov-2 were fever and cough, with dyspnea, diarrhea and anosmia in smaller proportions. Regarding obstetric complications, the ones that stood out the most were the PE LIKE syndrome, which simulates preeclampsia, the main gestational hypertensive disease, and the highest incidence of preterm births. The number of cesarean sections increased in pregnant women infected with the new coronavirus when compared to pregnancies without the diagnosis of Covid-19. **Conclusion:** The articles analyzed demonstrate that Covid-19 is related to the increase in the number of obstetric complications, especially in the severe forms of the disease. In view of this scenario, a quick diagnosis is of supreme importance so that the demand for health services is encouraged and the outcome for the maternal-fetal binomial is positive. **Keywords:** “Covid-19” “Pregnancy”

INTRODUÇÃO

Os coronavírus (Cov) são vírus de RNA positivo, medindo cerca de 60nm a 140nm de diâmetro, que possuem projeções em sua superfície, conferindo a este grupo uma aparência de coroa (corona, em latim) quando observados microscopicamente. A capacidade dos Cov de causarem infecções respiratórias em seres humanos já é conhecida desde 1960, e estes são a segunda maior causa de resfriados, ficando atrás apenas dos rinovírus.^{1,7,10}

O coronavírus ficou popularmente conhecido entre os anos de 2002 e 2003, quando foi descrito como o agente etiológico da síndrome respiratória aguda grave no humano, a SARS. Nesse período, foi responsável por causar infecções graves no sistema respiratório inferior, podendo cursar com febre e insuficiência respiratória. Porém, foi rapidamente controlada e atingiu apenas alguns países como EUA, China e Canadá.^{1,5,10}

A Covid-19 é uma doença infectocontagiosa que teve seus primeiros casos notificados em 31 de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, localizada na China. Esta doença tem como agente etiológico o Sars-Cov2, um RNA vírus da família do coronavírus. Apesar desta cepa ser menos letal do que as outras da família, é conhecida pelo maior potencial de disseminação. O

contato através do toque de mão, abraços, ou por gotículas despejadas no ar pela tosse ou espirro, entre uma pessoa saudável e uma pessoa contaminada pela Sars-Cov-2, fazem com que a infecção ocorra com mais frequência.^{1,2,8}

Hoje, a Covid-19 já afeta praticamente todos os países dos cinco continentes e é responsável pela grande pandemia do século XXI, reconhecida pela OMS no dia 11 de março do ano de 2020.¹

Os sintomas da Covid-19 são relativos e os pacientes podem variar de assintomáticos e oligossintomáticos até casos de pneumonia e insuficiência respiratória aguda grave, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e ventilação mecânica.^{2,5} Estudos indicam que pessoas com comorbidades crônicas (como a diabetes mellitus e hipertensão arterial) tendem a vivenciar a forma grave da doença, além de possuírem taxas de mortalidade maiores quando comparadas às pessoas sem essas condições. Idosos e imunossuprimidos, devido à menores taxas de células TCD4, da mesma forma que pessoas com comorbidades, possuem maiores chances de evoluírem para um quadro mais grave da doença. Esse público é classificado como grupo de risco para a Covid-19.^{3,5}

Algumas hipóteses já foram levantadas para tentar esclarecer os mecanismos que influenciam na letalidade causada pelo Sars-Cov2 no organismo humano. Estudos sugerem que este RNA vírus entra nas células através da ligação da glicoproteína S presente em sua estrutura ao receptor ECA2, que são receptores ligados ao sistema renina-angiotensina, altamente expressos em células dos sistemas respiratório, cardíaco e vascular. A entrada do vírus nessas células leva a consequências como o dano às células da árvore brônquica, células do miocárdio e riscos de distúrbios de coagulação, uma vez que aumentam a resposta inflamatória do corpo humano levando à produção aumentada de citocinas e fatores de necrose tumoral, além do maior estímulo pró-coagulante.^{5,6,7}

Até hoje, não há medicamentos cientificamente comprovados que tratem a Covid-19. Portanto, um diagnóstico precoce é de suma importância para que os pacientes com o vírus Sars-Cov-2 realizem o isolamento e evitem que mais infecções ocorram. Hoje, o padrão ouro para se comprovar uma infecção do novo coronavírus é através do RT-qPCR, um teste que apresenta uma alta especificidade apesar do alto índice de falsos-negativos. Além disso, a TC de tórax também está recomendada para complementar o diagnóstico, sendo fundamental na avaliação da gravidade da infecção.²²

A gestação é um período onde o organismo materno experimenta diversas alterações fisiológicas como a redução do volume pulmonar devido à elevação do diafragma, maior consumo de oxigênio, imunidade celular alterada e um estado de hipercoagulação. A mulher grávida possui uma necessidade maior de oxigênio, resultando em um aumento de 26% da frequência respiratória para atender as demandas do feto, além de apresentar um aumento de 30-50% do débito cardíaco para suprir a maior irrigação sanguínea em órgãos como o útero, placenta e os rins. Devido às modificações fisiológicas, principalmente nos aparelhos respiratório e circulatório, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou as gestantes como grupo de risco no contexto pandêmico em razão do aumento da probabilidade de repercussões negativas para o binômio materno-fetal após uma infecção pelo Sars-Cov2, que possui repercussões importantes no sistema cardiorrespiratório.^{3,9}

As principais manifestações das gestantes infectadas pelo novo coronavírus são a febre e a tosse. Também são descritos fadiga, mialgia, dispneia, cefaleia, diarreia, náuseas e vômitos, porém em menores proporções. Ainda não se tem muitas informações acerca da transmissão vertical em gestantes infectadas pelo Sars-Cov2, mas algumas repercussões maternas já foram descritas como o aumento da incidência de pré-eclâmpsia, ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO), hipertensão e diabetes gestacional.⁴

Também já foram registradas complicações neonatais como asfixia, baixo peso ao nascer, pneumonia, morte perinatal, erupção cutânea e coagulação intravascular disseminada. Além disso, o crescimento do número de cesarianas e partos prematuros devidos a causas maternas preocupa, uma vez que contribui para o aumento da morbimortalidade neonatal.⁴

O presente trabalho é justificado a partir da importância de se ter um conhecimento mais profundo acerca das repercussões causadas pela Sars-Cov-2 no organismo materno, com o intuito de evitar desfechos negativos para o binômio materno-fetal. Ressalta-se também que a Covid-19 uma doença que ganhou destaque mundial recentemente e necessita de mais estudos para agregar na literatura acerca do tema.

OBJETIVOS

Objetivos primários

1. Discorrer sobre as principais manifestações clínicas apresentadas pela gestante, bem como elucidar as complicações mais recorrentes e quais foram os desfechos obstétricos observados.

MÉTODOS

O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura existente através das bases de dados Google Scholar, Scielo e PubMed.

Os descritores foram alcançados pelo Medical Subject Headings (MESH) terms, sendo estes: “pregnancy” “covid-19” “pre-eclampsia” “prematuity”. Tais descritores foram empregados no site Pubmed, utilizando-se do operador booleano “AND” com o intuito de limitar a busca, sendo encontrados 134 publicações.

Para critério de inclusão, foram selecionados artigos disponibilizados em texto completo gratuitos no idioma português, inglês e espanhol e que discorriam sobre as principais repercussões no organismo gravídico infectado pelo vírus Sars-Cov-2, publicados no período de 2003 a 2021. Como critério de exclusão, foram desprezados todos os artigos que não respondiam ao objetivo do trabalho e os artigos publicados antes do ano 2003. Portanto, foram selecionados 23 artigos com relevância para o estudo.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

Os sinais e sintomas da Covid-19 causadas pelo Sars-Cov-2 são variáveis. Os principais sintomas experimentados pelos indivíduos infectados pelo vírus são tosse seca, febre, mialgia e menos frequentemente vômito, dispneia, diarreia, hemoptise, anosmia e ageusia. Um estudo de revisão sistemática da literatura realizado por Souza H et al. (2020) apresentou os principais sintomas apresentados por gestantes infectadas pelo novo coronavírus (Tabela 1).⁴

Tabela 1: Quadro clínico das gestantes com Covid-19

Sinais e sintomas	Número de artigos mencionados	Amostra (%)
Tosse	19 artigos	592 gestantes
Febre	21 artigos	548 gestantes
Diarreia	13 artigos	73 gestantes
Dispneia	14 artigos	226 gestantes
Aperto no peito	4 artigos	8 gestantes
Expectoração	4 artigos	10 gestantes
Mialgia ou mal estar	5 artigos	20 gestantes
Náusea ou vômito	3 artigos	3 gestantes
Dor abdominal	4 artigos	12 gestantes
Cefaleia	3 artigos	8 gestantes
Erupção cutânea	2 artigos	2 gestantes
Anosmia	2 artigos	175 gestantes
Congestão nasal ou coriza	2 artigos	2 gestantes
Dor de garganta	2 artigos	3 gestantes
Tontura	1 artigo	1 gestante
Perda do apetite	1 artigo	2 gestantes
Fadiga ou desconforto	9 artigos	45 gestantes
Assintomáticas	8 artigos	158 gestantes

Fonte: Tabela adaptada de Souza H et al. (2020)⁴

A Tabela 1 apresenta uma revisão sistemática de 23 estudos realizados em 1.395 mulheres que foram infectadas pelo Sars-Cov-2 durante o período gestacional. A análise desses artigos demonstrou que o sintoma mais relatado foi a febre, presente em 21 artigos (91,3%), e a tosse, presente em 19 artigos (82,6%). Já os sintomas menos citados são a tontura, dor de garganta, congestão nasal ou coriza, anosmia e erupção cutânea.⁴

No estudo realizado por Souza H et al. (2020), 42,43% das gestantes infectadas pelo Sars-Cov-2 apresentaram tosse, enquanto 39,38% das gestantes apresentaram febre. A dispneia foi citada em 16,2% dos casos. A anosmia foi evidenciada em 12,5% das gestantes. 11,3% das pacientes ficaram assintomáticas.⁴

De forma similar, Allotey J et al. (2020) constatou em seu trabalho que as manifestações mais prevalentes em mulheres grávidas foram a febre (40%) e a tosse (41%). Afirma, ainda, que as gestantes e recém-gestantes tem menor probabilidade de desenvolverem sintomas da Covid-19 quando comparadas às mulheres não grávidas.²³

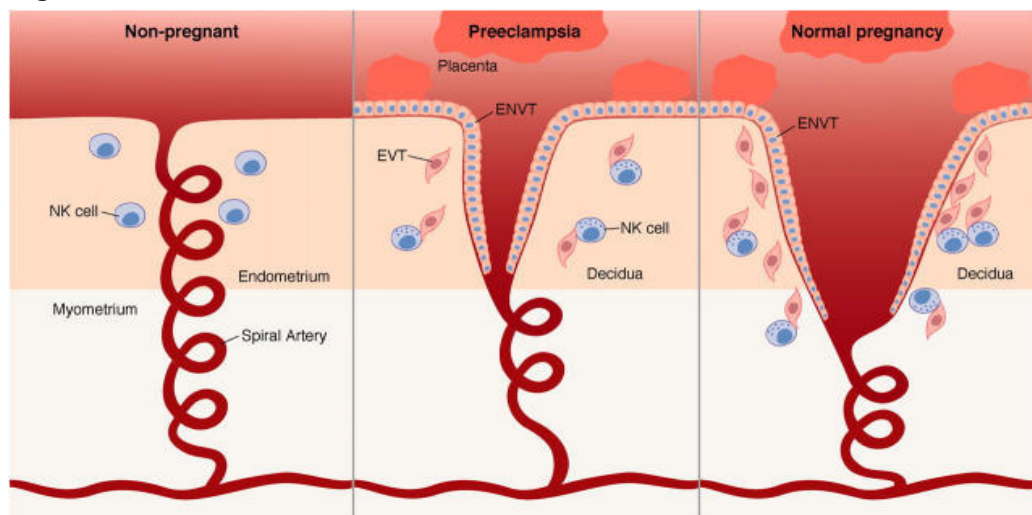
Em concordância, o estudo feito por Zaigham et al. (2020) analisou 108 gestantes com Covid-19. O principal sintoma relatado foi febre (68%), tosse (34%), mal estar (13%), dispneia (12%) e diarreia (6%).¹⁵

O trabalho realizado por Elshafeey F et al. (2020) analisou 33 estudos com 385 mulheres grávidas infectadas pela Sars-Cov-2. 368 gestantes (96,5%) apresentaram sintomas leves da doença; 14 gestantes (3,6%) apresentaram a forma grave e 3 (0,8%) evoluíram para situação crítica.¹⁶

Um estudo observacional e de meta-análise realizado por Di Mascio D et al. (2020) constatou que mais de 90% das gestantes contaminadas pela Sars-Cov-2 e com quadro de pneumonia apresentaram alguma intercorrência na gravidez. As que mais se destacaram foram o parto-prematuro, a pré-eclâmpsia e a cesárea, além de morte neonatal.²¹

As doenças hipertensivas da gravidez são as mais recorrentes no período gravídico e também as maiores responsáveis pela morte materna quando estão na forma mais grave da doença, como a eclampsia e a síndrome de HELLP. A pré-eclâmpsia (PE) é definida através do desenvolvimento de um quadro hipertensivo a partir da 20ª semana de gestação, com pressão sistólica >140mmHg e ou diastólica >90mmHg, associada a proteinúria e ou edema de mãos e face. Segundo a FEBRASGO, a incidência mundial de PE gira em torno de 3 a 5%. Sua etiologia ainda é desconhecida, porém sabe-se que a patologia está relacionada com a má perfusão placentária. As teorias mais aceitas discorrem que fatores genéticos, ambientais e imunológicos estão envolvidos na gênese da pré-eclâmpsia. Estudos sugerem que o aparecimento de um quadro de hipóxia placentária gera um estresse oxidativo, com conseqüente ativação e liberação de produtos trofoblásticos e fatores angiogênicos. Devido à invasão trofoblástica inadequada, o trofoblasto produz substâncias tóxicas que levam à lesão do endotélio vascular e conseqüentemente ao quadro clínico da pré-eclâmpsia (Figura 1).^{11, 12, 13, 17}

Figura 1



Fonte: Parham P (2004)¹⁷

Frente à pandemia do novo coronavírus, foi descrita a síndrome inflamatória provocada pela Covid-19 semelhante à pré-eclâmpsia, denominada síndrome PE LIKE. Além de apresentar os mesmos sinais e sintomas da pré-eclâmpsia, a síndrome PE LIKE compartilha um mecanismo

fisiopatológico análogo a estas complicações hipertensivas da gestação, que será descrito a seguir.
11, 13

Como citado anteriormente, a invasão celular do Sars-Cov-2 é realizada através dos receptores ECA2, relacionados ao sistema renina-angiotensina. A enzima conversora de angiotensina 2 é altamente expressa na placenta, atuando na regulação da pressão arterial no organismo gravídico. A infecção pelo novo coronavírus proporciona um aumento das taxas de angiotensina 2 nas vilosidades placentárias, resultando em vasoconstrição e má perfusão placentária, mecanismo pelo qual a pré-eclâmpsia se estabelece. De forma concomitante, gestantes infectadas pelo Sars-Cov-2 e portadoras de PE possuem aumento da interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa), além da ferritina sérica elevada.^{11, 13}

A diferenciação da pré-eclâmpsia para a síndrome PE LIKE é feita através de biomarcadores como a tirosina quinase (sFlt-1), fator de crescimento placentário (PlGF), lactato desidrogenase (LDH) e índice de pulsatilidade da artéria uterina (UtAPI), que sofrem alterações nas mulheres com pré-eclâmpsia, permanecendo inalterados nas gestantes com síndrome PE LIKE. Além disso, a resolução do quadro clínico também pode ser utilizado para diferenciar as duas patologias, uma vez que a PE LIKE é tratada concomitantemente ao tratamento da pneumonia causada pela Sars-Cov-2 e a pré-eclâmpsia tem sua resolução mediante ao parto.¹¹

Segundo um estudo realizado por Mendoza M et al. (2020), cerca de 65,2% das gestantes infectadas pelo Sars-Cov-2 com sinais de gravidade (pneumonia) apresentaram sinais e sintomas de PE. Já em pacientes cuja a forma grave da Sars-Cov-2 não se manifestou, a incidência foi de 0%, sugerindo assim que a síndrome PE LIKE está relacionada aos estágios mais avançados da Covid-19.¹²

O parto pré-termo é definido quando ocorre antes das 37 semanas e após as 20-22 semanas de gestação. Segundo a FEBRASGO, os partos prematuros estão relacionados à 75% da morbidade e mortalidade entre os recém-nascidos, configurando assim um grande problema para a obstetria. O Brasil, de acordo com a OMS, é o 10º país que mais possui casos de prematuridade no mundo, chegando a cerca de 340 mil nascimentos por ano. Diante da pandemia do coronavírus, houve um aumento de casos de partos prematuros e cesáreas em gestantes infectadas registrados pela vigilância epidemiológica.³

Como já fora supracitado, diversas mudanças acontecem no organismo materno para que ocorra a gestação. Algumas dessas alterações são a diminuição da resposta imunológica do tipo Th1, para que se reduzam as chances de rejeição ao feto no útero, o estado de hipercoagulabilidade devido ao aumento de fatores de coagulação VII, VIII, IX, X e XII, a redução dos níveis de antitrombina III e proteína S e aumento dos níveis de PAI-1 e PAI-2. Essas mudanças fisiológicas da gravidez relacionadas à fisiopatologia da Covid-19 (inflamação exacerbada, dano endotelial, aumento do estresse oxidativo e da ativação do sistema renina-angiotensina) tendem a cursar com eventos tromboembólicos que podem predispor eventos agudos graves e o parto pré-termo.³

Um estudo realizado por Vielma S et al. (2020) evidenciou que 16,9% das gestantes diagnosticadas com Covid-19 e com sintomas leves vivenciaram um parto prematuro. Já nas gestantes com manifestações severas da doença, todas as pacientes apresentaram parto pré-termo.¹⁴

Na revisão de literatura integrativa realizada por Souza H et al. (2020), 125 (18,52%) das 675 gestantes foram submetidas a trabalho de parto prematuro, sendo consideradas cesáreas ou via vaginal.⁴

Um estudo realizado na Turquia por Oncel MY et al. (2020) constatou que entre gestantes infectadas pela Sars-Cov-2, 71,2% das pacientes foram submetidas à cesárea, 26,4% tiveram parto prematuro e 12,4% dos neonatos nasceram com baixo-peso.²⁰

No que se refere à via de parto escolhida para gestantes infectadas pela Sars-Cov-2, observa-se um aumento do número de cesáreas quando comparadas às gestantes que não positivaram para Covid-19. Um estudo realizado por Prabhu M et al. (2020) analisou 675 grávidas, onde 10,7% foram diagnosticadas com a doença, sendo 78,6% assintomáticas. A cesárea eletiva foi realizada em 46,7% das gestantes sintomáticas, 45,5% das assintomáticas e 30,9% nas gestantes não infectadas pelo vírus Sars-Cov-2.¹⁸

Cao D et al. (2020) observou 10 mulheres grávidas diagnosticadas com Covid-19 em Hubei, na China. Nenhuma das gestantes apresentou a forma grave da doença. 2 das pacientes obtiveram desfecho do parto via vaginal, enquanto as outras 8 foram submetidas a cesárea, sendo 6 eletivas e 2 intrapartos.¹⁹

Na revisão sistemática realizada por Zaigham et al. (2020), 108 gestantes foram analisadas. 79 (92%) cesáreas foram reportadas, enquanto 7 (8%) partos vaginais ocorreram, demonstrando aumento evidente do número de cesarianas em mulheres que foram infectadas pelo Sars-Cov-2.¹⁵

O desfecho clínico das gestantes foi analisado no estudo realizado por Souza H et al. (2020), onde concluiu que 11,68% das grávidas necessitaram de suporte ventilatório, 1,86% foram admitidas em Unidade de Terapia Intensiva e 0,43% das pacientes vieram a óbito.⁴

Uma análise realizada por Souza A e Amorim M identificou 9.609 gestantes e puérperas no Brasil com síndrome respiratória aguda grave entre o período de 29 de dezembro de 2019 e 31 de agosto de 2020, período que engloba o início da pandemia. 4.230 (44%) foram diagnosticadas com Covid-19. 553 (5,7%) gestantes e puérperas das 9.609 evoluíram para óbito, sendo 354 (64%) delas por consequência da infecção pelo Sars-Cov-2. Observou-se uma taxa de mortalidade (8,4%) aumentada quando a síndrome respiratória aguda grave era decorrente da Covid-19.²⁴

CONCLUSÃO

A Covid-19 é uma doença recente e que ainda está sendo estudada. Suas manifestações e consequências são relativas a cada indivíduo, sendo difícil precisar exatamente quais são os desfechos para cada paciente. Pelo fato de ainda não haver um tratamento específico para aqueles que foram infectados pelo novo coronavírus, destaca-se a importância indiscutível de um diagnóstico precoce para que o quadro do paciente não se agrave.

É importante levar em consideração que a gestação é um momento singular na vida de uma mulher, que por si só causa diversas alterações fisiológicas e pode evoluir com complicações que colocam em risco a vida materna e fetal.

Diante da análise dos artigos que foram utilizados para o presente estudo, as principais

manifestações clínicas que foram inferidas pelos autores foram a febre e a tosse. Portanto, são parâmetros que devem ser utilizados para alertar as gestantes sobre uma possível infecção do novo coronavírus. Em vigência desses sintomas, a procura pelo atendimento de saúde deve ser realizada para que o diagnóstico seja feito de forma precoce e se previna um agravamento do quadro.

Ao longo da discussão do presente trabalho, fica claro que o Sars-Cov-2 tem repercussões significativas no organismo materno, sendo responsáveis pela gravidade dos sintomas, levando a quadros de hipertensão gestacional (a síndrome PE LIKE) e principalmente a partos prematuros, que estão relacionados diretamente com uma mortalidade materna e neonatal aumentadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

2. Brito S, Breno P, Braga I, Oliveira, Cunha C, Coelho, et al. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. Vigilância Sanitária em Debate [Internet]. 2020;8(2):54–63. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/5705/570567430007/570567430007.pdf>
3. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, de Brito GV, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. Revista Brasileira de Terapia Intensiva [Internet]. 2020;32(2):166–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405746/>
4. Bhering NBV, Arndt CG, Filho DA de PG, Vita DTP, Chagas FR da C, Gazzoni GAS, et al. O parto prematuro induzido pela covid-19: uma revisão da literatura / Premature birth induced by covid-19: a literature review. Brazilian Journal of Health Review [Internet]. 2021;4(2):4401–15. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/viewFile/25638/20394>
5. Souza HCC de, Matos MMR de, Costa RA, Lima MAC, Cardoso AS, Bezerra MM. COVID-19 e gestação: manifestações clínicas, alterações laboratoriais e desfechos maternos, uma revisão sistemática de literatura/COVID-19 and pregnancy: clinical manifestations, laboratorial alterations and maternal endpoints, a systematic review of the literature. Brazilian Journal of Health Review [Internet]. 2020 Nov 10;3(6):15901–18. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/19623>
6. Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento - uma revisão narrativa | Revista Eletrônica Acervo Saúde. acervomaiscombr [Internet]. 2021 Mar 29; Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6542>
7. Poloni, José & Jahnke, Viviane & Rotta, Liane. (2020). Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. Revista Brasileira de Análises Clínicas. 52. 10.21877/2448-3877.20200017.
8. De Almeida J. COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica COVID-19: Physiopathology and Targets for Therapeutic Intervention Resumo. Available from: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/RVq170920-a4.pdf>
9. Guedes BLC dos S, Nascimento AKP do, Melo BTG, Cunha SMD da, Filho AA de O, Oliveira

- HMBF de. Aspectos gerais da COVID-19 na saúde de gestantes e recém-nascidos: Uma breve revisão. *Research, Society and Development* [Internet]. 2020 Jun 16;9(7):e897974969–9. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/4969/4325>
10. Salles B, Camilo FF, Delmoro AC. Gravidez e citocinas inflamatórias, uma correlação com o COVID 19 - Revisão sistemática. *Acta Farmacêutica Portuguesa* [Internet]. 2021 Jul 11;10(1):19–31. Available from: <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/235/219>
 11. Duarte PM. COVID-19: Origem do novo coronavírus. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020;3(2):3585–90. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/9131>
 12. Bhering N, Matias I, Lommez I, Madrona J, Melo J, Castelett J, et al. A Síndrome Semelhante a Pré-eclâmpsia induzida pela COVID-19: Uma Revisão da Literatura [Internet]. *Brazilian Journal of Health Review*. *Brazilian Journal of Health Review*; 2021 [cited 22AD May]. Available from: <https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/25662/20404>
 13. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2020 Jun 21;127(11):1374–80. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.16339>
 14. Kahhale S, Francisco RPV, Zugaib M. Pré-eclâmpsia. *Revista de Medicina* [Internet]. 2018 Jun 15;97(2):226–34. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/143203>
 15. Vielma S, López M, Carlos J, Assar R, Valdés F. Parto prematuro en pacientes COVID-19 en Hospital San Juan de Dios. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2020; 85; Suplemento N°1: S59 – S66. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rchog/v85s1/0717-7526-rchog-85-S1-S59.pdf>
 16. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020 Apr 20;99(7):823–9. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.13867>
 17. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020 Apr 24; Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13182>
 18. Parham P. NK Cells and Trophoblasts. *The Journal of experimental medicine* [Internet]. 2004 [cited 2022 May 2]; Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/NK-Cells-and-Trophoblasts-Parham/525ae4a4af2c998ac94aacfe3be1f26f2c94c19c>
 19. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM, et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* [Internet]. 2020 Nov 1;127(12):1548–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32633022/>
 20. Cao D, Yin H, Chen J, Tang F, Peng M, Li R, et al. Clinical analysis of ten pregnant women

- with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jun;95:294–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335338/>
21. Oncel MY, Akın IM, Kanburoglu MK, Tayman C, Coskun S, Narter F, et al. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020 Aug 10;1–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416592/>
 22. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020 Mar;2(2):100107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292902/>
 23. Reis AA da S, Santos R da S. O padrão ouro no diagnóstico molecular na COVID19: O que sabemos sobre a soberania deste método?/ The gold standard on the molecular diagnosis for COVID19: What do we know about the sovereignty of this method? *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2020 Jun 7;3(3):5986–92. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/11276>
 24. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873575/>
 25. Souza ASR, Amorim MMR. Maternal mortality by COVID-19 in Brazil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. 2021 Feb;21(suppl 1):253–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/R7MkrnCgdmyMpBcL7x77QZd/?format=pdf&lang=pt>

COMPARAÇÃO DAS VIAS TERAPÊUTICAS PARA A SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS

COMPARISON OF THERAPEUTIC ROUTES FOR POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Bárbara B. da Cruz¹; Carlos Romualdo B. Gama²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.; ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A Síndrome dos Ovários Policísticos é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade fértil. Apesar de ser de fácil diagnóstico a partir dos critérios de Rotterdam, cada paciente traz a peculiaridade de uma ampla possibilidade de sinais e sintomas. A síndrome cursa com hiperandrogenismo e anovulação crônica e, dentro deste espectro, as maiores queixas envolvem irregularidade menstrual, acne, hirsutismo e infertilidade, além de descontrole de peso, podendo cursar com obesidade, resistência insulínica, diabetes e aumento do risco cardiovascular. Os anticoncepcionais orais (ACOs) são utilizados como tratamento de primeira linha, porém nem sempre resolvem todas as queixas da paciente, neste momento entra a Metformina. Outro método importante é a mudança de estilo de vida, uma vez que hiperandrogenismo e obesidade se correlacionam. Desta forma, mostra-se a necessidade de individualizar o tratamento e direcioná-lo às queixas da paciente em questão. **Objetivos:** Estudar a diferença dos efeitos tratamentos medicamentosos e não medicamentosos sobre os maiores sinais e sintomas de pacientes com síndrome dos ovários policísticos. **Métodos:** Revisão de literatura a partir da busca por estudos em base de dados eletrônicos. **Conclusões:** Mostrou-se que os ACOs têm efeitos positivos mais visíveis em casos de irregularidade menstrual, hirsutismo e acne. Já a Metformina age melhor sobre o ganho de peso, infertilidade, dislipidemias e disglicemias. Em pontos negativos foram evidenciadas probabilidade de desenvolvimento de quadro depressivo às usuárias de ACOs e efeitos adversos gastrointestinais à usuárias de Metformina. Mudança comportamental, exercícios físicos, controle do peso e acompanhamento psicológico mostraram-se imprescindíveis para estas pacientes. **Descritores:** síndrome do ovário policístico; terapêutica; anticoncepcionais orais; metformina.

ABSTRACT:

Background: Polycystic Ovary Syndrome is the most common endocrinopathy in women of childbearing age. Despite being easy to diagnose based on the Rotterdam criteria, each patient has the peculiarity of a wide range of signs and symptoms. The syndrome courses with hyperandrogenism and chronic anovulation and, within this spectrum, the biggest complaints

involve menstrual irregularity, acne, hirsutism, and infertility, in addition to lack of weight control, which can be associated with obesity, insulin resistance, diabetes, and increased cardiovascular risk. Oral contraceptive pills (OCPs) are used as first-line treatment, but they do not always solve all the patient's complaints, at this point metformin hydrochloride comes in. Another critical method is lifestyle change since hyperandrogenism and obesity are correlated. In this way, the need to individualize the treatment and direct it to the complaints of the patient in question is shown. **Aims:** To study the difference between the effects of drug and non-drug treatments on the significant signs and symptoms of patients with polycystic ovary syndrome. **Methods:** Literature review based on the search for studies in electronic databases. **Conclusions:** OCPs have been shown to have positive effects more visible in cases of menstrual irregularity, hirsutism, and acne. On the other hand, Metformin acts better on weight gain, infertility, dyslipidemia, and dysglycemia. In negative points, the probability of developing a depressive condition in OCP users and gastrointestinal adverse effects in Metformin users were evidenced. Behavioral change, physical exercises, weight control, and psychological counseling proved essential for these patients. **Keywords:** polycystic ovary syndrome; therapeutics; oral contraceptive; metformin.

INTRODUÇÃO:

A Síndrome de Ovários Policísticos (SOP) é um quadro de origem endócrina que atinge mulheres em sua menacme, trazendo uma prevalência de 8-18%, e se mostrando a endocrinopatia mais comum nestas. Sua patogenia traz uma série de sinais e sintomas que variam de acordo com cada paciente, girando em torno de anovulação crônica (falha ou ausência de ovulação), hiperandrogenismo (produção excessiva de hormônios masculinos em mulheres), infertilidade (falha ao conceber), irregularidade menstrual, hirsutismo (excesso de pêlos) e acne (espinhas), além de sintomas psicossociais como ansiedade e depressão. Mulheres com SOP têm a predisposição de uma diversidade de distúrbios metabólicos e até mesmo podem ter um aumento do risco cardiovascular (RCV).^{1,2}

A etiologia desse distúrbio ainda não é certa, associa-se à fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida, porém, estudos indicam que patologia ovariana intrínseca primária associada à anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano podem levar ao aumento da secreção de androgênio ovariano. Em adendo, uma possível anormalidade metabólica sugere que a resistência à insulina com hiperinsulinemia compensatória possa ser a principal causa da SOP.^{2,3} O excesso na produção local de androgênio ovariano, aumentado pela hiperinsulinemia, leva à atresia folicular prematura e anovulação juntamente com outras manifestações clínicas de hiperandrogenismo, como hirsutismo e acne.¹

A resistência à insulina pode ter uma grande importância nesta afecção, uma vez que a existência deste quadro pode desencadear outros distúrbios metabólicos (obesidade, hiperlipidemia) e acabar aumentando o RCV da paciente. Cerca de 18 a 24% de pacientes adolescentes com SOP apresentam algum quadro de anormalidade glicêmica.³

O tratamento para as pacientes com SOP é amplo e individualizado, sendo baseado nas

manifestações clínicas, necessidades e preferências de cada paciente, tendo sempre como objetivo principal a melhoria dos resultados bioquímicos e clínicos, assim como da qualidade de vida da mesma. ⁴ Por muito tempo o uso de anticoncepcionais orais (ACO) têm sido o tratamento de primeira linha para a síndrome, tendo como resultado a diminuição do hiperandrogenismo e seus efeitos (acne e hirsutismo) e da irregularidade menstrual. ^{4,5} Já o quadro de resistência insulínica e as anormalidades glicêmicas não são bem afetados pelo uso de ACO, desta forma, há a possibilidade do uso do cloridrato de metformina (Metformina) para os quadros de pacientes onde estes sinais e sintomas se mostram importantes. ³ Outra linha de tratamento que se mostra eficaz é a mudança do estilo de vida com adição de atividades físicas, na qual estas trazem evidências de benefícios no RCV e na fertilidade das pacientes afeccionadas. ⁵

Desta forma, mostrando a importância da patologia em questão, sua epidemiologia, quantidade de fatores estressantes que traz às pacientes afeccionadas e sua ampla possibilidade terapêutica, este estudo procura mostrar resultados de literaturas comparando as três terapias supracitadas, mostrando suas melhores empregabilidades e efeitos sob cada sinal e sintoma da SOP.

OBJETIVOS:

Primário:

Estudar a diferença dos efeitos tratamentos medicamentosos e não medicamentosos sobre os maiores sinais e sintomas de pacientes com síndrome dos ovários policísticos.

Secundários:

- Pontuar os efeitos do tratamento medicamentoso com anticoncepcionais orais e/ou metformina para pacientes com a síndrome
- Explanar os benefícios da mudança de estilo de vida para pacientes com a síndrome
- Comparar os pontos positivos e negativos dos tratamentos mencionados

MÉTODOS:

Este é um estudo que tem como método a revisão de literatura, realizado a partir da busca na base de dados eletrônicos PubMed. Na realização da consulta foram utilizados os seguintes descritores, pesquisados primeiramente na base de dados MESH: “polycystic ovary syndrome”; “therapeutics”; “oral contraceptive” e “metformin”.

Os critérios de inclusão consistem em estudos e artigos que se relacionam com o conceito de tratamento medicamentoso e não medicamentoso da Síndrome de Ovários Policísticos. Além disso, cabe ressaltar que como critério de inclusão foram adicionados estudos completos, publicados a partir do ano de 2016, e os critérios de exclusão foram os estudos que não se relacionavam com o tema do trabalho, não podiam ser acessados em sua íntegra, bem como aqueles publicados anteriormente à 2016.

DISCUSSÃO:

O diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos é direto, uma vez que todos os critérios utilizados são comuns a todas as avaliações. Porém, nem sempre a paciente que possui a síndrome vai apresentar todos os sintomas de forma bem afluada.

No entanto, a escolha do tratamento para as pacientes acometidas vai se basear exatamente nos sintomas que ela apresenta e nos resultados que ela procura, seja tratamento de infertilidade, diminuição dos sintomas menstruais ou correção dos sintomas metabólicos. Desta forma, nem toda paciente com SOP irá ser tratada da mesma forma e o sucesso do diagnóstico dos sinais e sintomas de cada paciente implica diretamente no sucesso do tratamento direcionado.^{6,7}

Atualmente, o critério de Rotterdam (2003) é o mais utilizado para diagnosticar pacientes com SOP no geral. Para realizar este diagnóstico são necessários 2 dos 3 sintomas, que incluem: (1) hiperandrogenismo detectado por testes clínicos/bioquímicos; (2) anormalidades na ovulação; e/ou (3) 12 ou mais cistos em um ovário e/ou volume ovariano > 10mL.⁷

Dentro desses sintomas abre-se um leque muito grande do que cada alteração pode ocasionar como sintoma secundário, e a partir daí vão se mostrando os sintomas mais incômodos para as pacientes e os motivos de procura por tratamento, e como dito anteriormente, cada sintoma deverá ser tratado de forma individualizada com adaptação ao fenótipo da paciente em questão.⁸

O hirsutismo é um dos sintomas mais comuns em pacientes com SOP, estando presente em cerca de 70 a 80% destas, e trazendo um dos maiores incômodos dentro da síndrome.⁹ Fraison et al traz em seu estudo, realizado com 2047 mulheres adultas e 206 adolescentes, a comparação dos efeitos da Metformina e de anticoncepcionais orais combinados, mostrando que, em mulheres com índice de massa corporal (IMC) entre 25 kg/m² e 30kg/m², o ACO tem efeitos superiores à Metformina sob o hirsutismo. No entanto, a combinação de Metformina e ACO se mostrou ainda superior ao uso do ACO sozinho. Por outro lado, ainda neste estudo, Fraison mostra que o uso da Metformina, sozinha ou combinada com ACO, pode aumentar os efeitos adversos gastrointestinais em comparação aos ACOs porém pode diminuir as chances de outros efeitos adversos graves. Estas informações foram também pontuadas por Teede et al e Khalifah et al em seus respectivos estudos.¹⁻³ Em complemento, há evidências de que os efeitos de irregularidade menstrual são atenuados com o uso de anticoncepcionais orais em detrimento ao uso de Metformina, assim como os quadros de acnes, sintoma e sinal que, em associação com o hirsutismo, formam as três das maiores queixas apresentadas pelas pacientes dentro do espectro da SOP.^{2,3}

Já nos quadros de alterações do índice de massa corporal (IMC) e disglucemias, houve comprovação de que a utilização da metformina é superior ao dos ACOs, tendo este praticamente nenhum efeito positivo sobre esses sintomas.^{2,3,10} Além disso, a metformina também se mostra eficiente no controle das dislipidemias nas pacientes com a síndrome.^{2,3}

O uso de anticoncepcionais orais em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos mostra aumento significativo de globulina ligadora de hormônios sexuais, além de diminuição nos níveis de testosterona total, testosterona livre, androstenediona e sulfato de dehidroepiandrosterona. Mostrando melhora nos parâmetros bioquímicos e clínicos do hiperandrogenismo.⁵

Outro ponto estudado foi a qualidade de vida destas pacientes acometidas pela síndrome,

englobando quadros psicossociais-emocionais, como depressão. Foi encontrado, a partir de um estudo de testes de ACOs por um ano e aplicação de questionários após esse período, evidências de que possivelmente as pacientes em uso dos anticoncepcionais orais de primeira, terceira e quarta geração trazem uma maior tendência a desenvolver um quadro depressivo, mas esse ponto precisa ser melhor investigado.¹⁰

Uma queixa também presente nas pacientes com a síndrome é a infertilidade, é conhecido que a Metformina contribui para reduzir os níveis de insulina e hormônios andrógenos, o que pode restaurar assim a regularidade do ciclo ovulatório e períodos menstruais. De certa forma, ela acaba por auxiliar e induzir a ovulação. Porém, em casos extremos, pode ser mais interessante a introdução do citrato de clomifeno (Clomifeno), um medicamento anti estrogênio, àquelas que estão na intenção de engravidar.⁷

Além disso, foi evidenciado que estes efeitos benéficos dos anticoncepcionais orais sobre hirsutismo, distúrbios menstruais, obesidade e alterações psicossociais-emocionais, são melhores e mais efetivos quando se tratando de medicamentos que tenha ciproterona (CPA - pílulas de terceira geração) em sua composição quando em longo prazo (mais de seis meses) e levonorgestrel (LNG - pílulas de segunda geração) quando em curto prazo (até três meses).⁴ No caso do hirsutismo, o uso desses medicamentos à longo prazo trazem melhores efeitos, principalmente os compostos de CPA.⁵

É importante ressaltar que mulheres em sobrepeso e obesas têm uma maior prevalência e maior gravidade no que se trata do quadro de resistência insulínica, que é um dos pilares de sustentação da SOP. O efeito positivo sobre o aumento da insulina que a obesidade causa, traz como consequência o aumento da produção de andrógenos ovarianos. Foi estudado que uma perda de peso de 5-10% já traria efeitos positivos nos sintomas relacionados à reprodução e metabolismo, assim como na questão psicológica que abrange a síndrome. O controle do peso, no sentido de prevenção do ganho excessivo de peso, perda de peso e controle/manutenção da perda de peso é um fator necessário a se monitorar nestas pacientes. Desta forma, mostra-se a importância de iniciar o tratamento pela introdução de uma mudança de estilo de vida em todos os casos diagnosticados.

8, 11-13

Neste contexto de mudança comportamental e terapêutica não medicamentosa, foi evidenciado que a instalação de um programa de treinamento físico estruturado em pacientes com SOP submetidas à um estudo de comparação com o uso de ACOs, mostrou efeitos como: redução significativa da espessura íntima-média vascular e aumento da dilatação mediada por fluxo. Além disso, neste grupo houve melhora significativa nas medidas antropométricas, índices de sensibilidade à insulina, perfil lipídico, função cardiopulmonar, marcadores inflamatórios e frequência de menstruação, melhorando não só os fatores de risco cardiovasculares (FRCV) e metabólicos, como os sintomas hormonais da síndrome. Neste estudo, foi pontuado que o uso dos ACOs não causa nenhuma alteração nos FRCV, tendo efeito neutro, causando efeito positivo apenas nos sintomas hormonais da síndrome (alteração menstrual e hirsutismo).¹⁴ Desta forma, vemos que é ainda mais benéfico a associação dos dois métodos de tratamento, e Dokras et al confirma que há melhores resultados nesta associação de exercícios físicos com o tratamento

medicamentoso do que qualquer uma das duas terapêuticas isoladas. Além disso, em seu estudo, Dokras mostra também que a partir da adoção desses métodos e melhora de alguns sinais e sintomas, outros efeitos benéficos vão se associando ao tratamento, como aumento do bem-estar e maior controle do peso à partir da regulação do IMC, melhora do aspecto capilar a partir da diminuição dos níveis de androgênio e melhorias na infertilidade e regulação menstrual a partir da perda de peso e diminuição dos níveis de androgênios.¹⁵

A mudança de estilo de vida nestas pacientes tende a ter um bom resultado na perda de peso e controle do IMC inicialmente, porém há grande tendência à recuperação desse peso a longo prazo por conta da mudança abrupta de comportamento. Assim, mostrou-se que, em adição às estratégias comportamentais, o uso de mais intervenções comportamentais e cognitivo-comportamentais intensivas trazem um melhor resultado a longo prazo com maior chances de manutenção e menor chances de recaída. Essas estratégias incluem acompanhamento psicológico acerca dessa modificação de estilo de vida, evidenciando à paciente a importância da modificação dos comportamentos que levam ao ganho de peso e que prejudicam o tratamento, além de estratégias voltadas para redução de ganho e/ou aumento de gasto calórico. É evidenciado que a associação dessas linhas de tratamento (comportamental + dieta + exercícios físicos) trazem efeitos duas vezes melhor sobre o controle e perda de peso do que cada um destes isolados.¹¹ Lembrando que a perda de peso em pacientes com SOP não só ajuda na diminuição da resistência insulínica mas também pode diminuir níveis de testosterona, irregularidades menstruais, hirsutismo, acne e infertilidade.^{12, 13}

CONCLUSÕES:

Início pontuando que a maior parte dos artigos analisados e tomados de referência, trazem informações acerca de estudos qualificados como evidências de baixa e muito baixa qualidade, principalmente os voltados aos efeitos dos medicamentos Metformina e ACOs no organismo das pacientes. Deste modo, mostra-se a necessidade de aprofundamento de estudos dentro deste âmbito.

Foi evidenciado a importância de ressaltar a individualidade de cada paciente, iniciando o tratamento a partir dos sinais e sintomas encontrados nesta direcionadamente.

Quanto ao sintoma de hirsutismo, mostrou-se que o melhor tratamento medicamentoso seria a associação de Metformina e ACO, tendo este um resultado melhor caso escolha-se por monoterapia. No caso de pacientes com irregularidade menstrual e acne, a melhor opção seria o uso de anticoncepcionais.

Por outro lado, quadros em que pacientes experienciam alterações no IMC, dislipidemias e/ou disglucemia, o uso de Metformina tem efeitos superiores. Outro ponto no qual prefere-se a Metformina é em pacientes com intenção de engravidar e em quadro de infertilidade.

Como pontos positivos além dos já citados, os ACOS mostraram melhoras em parâmetros que diminuem diretamente o quadro de hiperandrogenismo. E como ponto negativo, foi levantada a possibilidade do aumento de quadros depressivos em usuárias deste medicamento.

Já como ponto negativo da Metformina, há a possibilidade do aumento de efeitos adversos gastrointestinais, porém, como ponto positivo, há a possibilidade de diminuir as chances de outros efeitos adversos graves.

No que concerne à terapêutica não medicamentosa, vale ressaltar a relevância do controle do IMC, uma vez que a gordura visceral auxilia o hiperandrogenismo e este auxilia no aumento da gordura visceral, formando um ciclo vicioso. Desta forma, mostrou-se a importância de sempre iniciar o tratamento de uma paciente com SOP a partir da mudança de estilo de vida, independente do fenótipo. Associado à dieta e exercícios físicos, foi visto também que é interessante um acompanhamento psicológico com esta paciente para que haja uma melhor relação e manutenção deste novo estilo de vida, assim como entendimento de toda a terapêutica da patologia.

A Síndrome dos Ovários Policísticos é uma patologia comum, porém traz suas peculiaridades e, dentro do seu tratamento, é imprescindível uma boa anamnese e um entendimento do quadro geral de cada paciente para enxergar auxiliar essa paciente como um todo.

REFERÊNCIAS:

1. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, Bilal S, Ee CC, Venetis C, Costello MF. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 13 ago 2020 [citado 20 dez de 2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005552.pub3>
2. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, Malhotra J, Mol BW, Peña A, Witchel SF, Joham A, McAllister V, Romualdi D, Thondan M, Costello M, Misso ML. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analyses. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 17 jun 2019 [citado 20 dez 2021];91(4):479-89. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cen.14013>
3. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Metformin or oral contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 28 abr 2016 [citado 20 dez 2021];137(5):e20154089-e20154089. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4089>
4. Amiri M, Nahidi F, Yarandi RB, Khalili D, Tohidi M, Tehrani FR. Effects of oral contraceptives on the quality of life of women with polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial. *Health and Quality of Life Outcomes* [Internet]. 31 ago 2020 [citado 20 dez 2021];18(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01544->
5. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, Shekofteh M, Ramezani Tehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* [Internet]. 2 jan 2018 [citado 20 dez 2021];23(1):64-77. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1435779>
6. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 23 mar 2018 [citado 20 dez

- 2021];14(5):270-84. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
7. 7. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: what's new? *Advances in Clinical and Experimental Medicine* [Internet]. 27 abr 2017 [citado 20 dez 2021];26(2):359-67. Disponível em: <https://doi.org/10.17219/acem/59380>
 8. 8. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, Gomes KB, Reis FM. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research* [Internet]. 26 abr 2019 [citado 27 jun 2022];8:565. Disponível em: <https://doi.org/10.12688/f1000research.15318.1>
 9. 9. Spritzer P, Barone C, Oliveira F. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Current Pharmaceutical Design* [Internet]. 11 nov 2016 [citado 27 jun 2022];22(36):5603-13. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1381612822666160720151243>
 10. 10. Altinok ML, Ravn P, Andersen M, Glintborg D. Effect of 12-month treatment with metformin and/or oral contraceptives on health-related quality of life in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 16 abr 2018 [citado 24 jun 2022];34(10):859-63. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1460343>
 11. 11. Brennan L, Teede H, Skouteris H, Linardon J, Hill B, Moran L. Lifestyle and behavioral management of polycystic ovary syndrome. *Journal of Women's Health* [Internet]. Ago 2017 [citado 20 dez 2021];26(8):836-48. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.5792>
 12. 12. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 31 out 2017 [citado 20 dez 2021];34(4):272-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1395841>
 13. 13. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 22 maio 2020 [citado 27 jun 2022];105(8):e2695-e2709. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285>
 14. 14. Orio F, Muscogiuri G, Giallauria F, Savastano S, Bottiglieri P, Tafuri D, Predotti P, Colarieti G, Colao A, Palomba S. Oral contraceptives versus physical exercise on cardiovascular and metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 7 jul 2016 [citado 20 dez 2021];85(5):764-71. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cen.13112>
 15. 15. Dokras A, Sarwer DB, Allison KC, Milman L, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, Gnatuk CL, Estes SJ, Fleming J, Coutifaris C, Legro RS. Weight loss and lowering androgens predict improvements in health-related quality of life in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 ago 2016 [citado 20 dez 2021];101(8):2966-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1896>

BENEFÍCIOS DOS CORTICOSTEROIDES NO RISCO DE PARTO PREMATURO

BENEFITS OF CORTICOSTEROIDS IN THE RISK OF PREMATURE BIRTH

Alexandre A. N. Pereira¹; Carlos P. Nunes²

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

RESUMO

Introdução: O nascimento prematuro é um dos grandes problemas ainda não totalmente solucionados da Obstetrícia. Embora existam inúmeros métodos de prevenção, a morbimortalidade neonatal nesses casos se mantém alta. Porém, estudos evidenciam os benefícios relacionados à terapia antenatal com corticoides em mulheres que apresentem risco de parto prematuro. **Objetivos:** Primário: Apresentar os benefícios do tratamento com corticosteroides durante a gravidez em gestantes que apresentem risco de parto prematuro. Secundário: Especificar o melhor momento para iniciar a corticoterapia gestacional. Metodologia: Revisão bibliográfica, com pesquisa dos artigos nas bases de dados do MEDLINE/PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual de Saúde e Biblioteca Cochrane. Foram escolhidos 15 artigos, além de mais um, utilizado apenas na introdução. **Resultados:** Os estudos analisados trouxeram informações importantes para a compreensão dos benefícios e possíveis riscos relacionados ao uso dos corticosteroides antenatais. Em geral, devem ser administrados a gestantes com risco de parto entre 23 e 34 semanas de gestação, auxiliando a maturação pulmonar fetal e reduzindo o risco de morbidade e mortalidade neonatal. Também, são eficazes para a maturação pulmonar quando administrados dentro de 2 a 7 dias após o parto. **Conclusão:** Essa pesquisa encontrou uma série de benefícios para o uso de corticosteroides em prematuros, sendo preciso a administração de pelo menos um ciclo completo (duas doses) para conseguir bons resultados, em intervalos de 12 ou 24 h. E os intervalos de administração entre os ciclos devem ser menores do que uma semana. Mas esses benefícios geralmente são encontrados apenas naqueles prematuros de até 34 semanas de gestação. **Descritores:** “Gestantes”; “Corticosteroides”; “Prematuridade”.

ABSTRACT

Introduction: Premature birth is one of the great problems not yet fully solved in Obstetrics. Although there are numerous methods of prevention, neonatal morbidity and mortality in these cases remains high. However, studies show the benefits related to antenatal corticosteroid therapy in women at risk of preterm delivery. **Objectives:** Primary: To present the benefits of treatment with corticosteroids during pregnancy in pregnant women at risk of preterm delivery.

Secondary: Specify the best time to start gestational corticosteroids. Methodology: Bibliographic review, with research of articles in the databases of MEDLINE/PubMed, SciELO, Virtual Health Library and Cochrane Library. Fifteen articles were chosen, in addition to one more, used only in the introduction. **Results:** The analyzed studies provided important information for understanding the benefits and possible risks related to the use of antenatal corticosteroids. In general, they should be administered to pregnant women at risk of delivery between 23 and 34 weeks of gestation, helping fetal lung maturation and reducing the risk of neonatal morbidity and mortality. Also, they are effective for lung maturation when administered within 2 to 7 days after delivery. **Conclusion:** This research found a series of benefits for the use of corticosteroids in preterm infants, requiring the administration of at least one complete cycle (two doses) to achieve good results, at intervals of 12 or 24 h. And administration intervals between cycles should be less than a week. But these benefits are usually found only in those preterm up to 34 weeks' gestation. **Keywords:** “Pregnant women”; “Corticosteroids”; “Prematurity”.

INTRODUÇÃO

Considera-se um recém-nascido prematuro quando seu nascimento ocorre antes de 37 semanas completas de gestação, podendo ser classificados como: prematuros extremos (<28 semanas), muito prematuros (28-31 semanas) e prematuros moderados ou tardios (32-36 semanas de gestação). Bebês nascidos prematuros comparados com bebês nascidos a termo têm um risco aumentado de óbito e de morbidades graves no início da vida, e aqueles que sobrevivem possuem elevado risco de comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor, podendo evoluir com surdez, cegueira e disfunção cognitiva quando comparadas com crianças nascidas a termo. Tratamentos pré-natais eficazes que possuem a capacidade de reduzir as morbimortalidades do parto prematuro são evidentemente fundamentais. Um único ciclo de corticosteroide pré-natal continua a ser o “padrão ouro” de intervenção pré-natal para reduzir o risco da mortalidade fetal e neonatal relacionada ao nascimento prematuro. [1]

Esse único ciclo é o regime aceito pelo National Institutes of Health (NIH), que corresponde a uma injeção de corticosteroide em duas doses com intervalo de 24 horas. Mas a administração de corticosteroide com intervalo de 12 horas também foi já avaliada e pode ser utilizada. Essa proposta surgiu pela evidência de que o parto prematuro é o fator mais importante na mortalidade e morbidade neonatal e cerca de um terço dessas mulheres dará à luz dentro de 24 horas após a primeira injeção de corticosteroide. Portanto, encontrar um regime diferente que pudesse dar a oportunidade de completar a duração do tratamento (ou seja, receber duas doses completas) seria muito útil. [2]

Existem estudos que evidenciam os benefícios relacionados à terapia antenatal com corticoides em mulheres que apresentem risco de parto prematuro. Mas, durante a prática obstétrica, a possibilidade de parto prematuro e a idade gestacional devem ser consideradas pelo profissional de saúde, uma vez que a terapia com corticosteroides também pode exercer um efeito indesejado para o feto. Os benefícios potenciais de esteroides pré-natais, bem como seus riscos

são dependentes da idade gestacional, sendo os riscos potencialmente aumentados e os benefícios diminuídos com o avanço do período gestacional. [3]

Por outro lado, não existe contraindicação absoluta para o uso de corticoides após 34 semanas completas de gestação em casos de prematuros tardios, que compreendem o grupo de recém-nascidos com idades gestacionais entre 34 e 36 semanas e seis dias. A terapêutica com esses fármacos pode ser empregada, desde que o profissional de saúde tenha avaliado criteriosamente os riscos e benefícios para o feto. Alguns estudos realizados indicam que o maior efeito está na redução de taquipneia transitória do recém-nascido, uma condição geralmente autolimitada, e este benefício deve ser avaliado quanto a resultados imprevistos, como a hipoglicemia neonatal e incógnitas sobre o acompanhamento do neurodesenvolvimento a longo prazo e dos riscos metabólicos. [4]

De qualquer forma, ainda há questões a serem mais bem definidas, como quais são os reais benefícios neonatais, qual o tipo de medicamento (dexametasona vs. betametasona) mais indicado, a dosagem indicada, estilo e momento de administração, via de administração e frequência da aplicação, juntamente com os possíveis efeitos colaterais maternos e fetais. [5]

Sendo a prematuridade um problema recorrente na prática obstétrica, esse estudo se justifica por trazer a discussão sobre a relevância de realizar a corticoterapia em gestantes que apresentem risco de parto prematuro, apontando os benefícios dessa terapêutica para o feto.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Apresentar os benefícios do tratamento com corticosteroides durante a gravidez em gestantes que apresentem risco de parto prematuro.

Objetivo secundário:

Especificar o melhor momento para iniciar a corticoterapia gestacional.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão bibliográfica, com pesquisa dos artigos indexados nas bases de dados do MEDLINE/PubMed (do Instituto Nacional de Saúde Americano – National Institutes of Health), da SciELO (Scientific Electronic Library Online), da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e da Biblioteca Cochrane (Cochrane Library). Foram escolhidos os descritores médicos da língua inglesa associados ao operador booleano (AND): corticosteroid; pregnant women; premature birth. Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou metanálises e estudos observacionais publicados a partir do ano de 2017 (últimos 5 anos), sem restrição de idioma, e que apresentaram texto na íntegra e compatibilidade de conteúdo com o objetivo do estudo. Foram excluídos artigos de revisão simples e relatos de caso e artigos que associassem outros tratamentos aos corticosteroides.

Na MEDLINE/PubMed havia 72 artigos e, após sua análise, foram escolhidos oito. No SciELO havia sete artigos e foi escolhido um. Na BVS havia 41 artigos e foram escolhidos quatro.

Na Biblioteca Cochrane havia 132 artigos, sendo selecionados dois (a base não disponibiliza filtros de pesquisa, por isso a grande quantidade de artigos apresentados, mas apenas dois correspondiam aos critérios de inclusão e exclusão predeterminados). Foram, portanto, escolhidos 15 artigos, além de mais um que foi utilizado apenas na introdução.

Nos resultados a seguir, esse estudo traz um resumo dos artigos que foram selecionados, explicando seus objetivos e resultados. Em seguida, no tópico de discussão, é feito um comparativo dos resultados desses estudos, para que se possa chegar às conclusões dessa pesquisa, respondendo aos objetivos que foram propostos.

RESULTADOS

Altal et al. [6] compararam os resultados respiratórios neonatais utilizando fosfato sódico de dexametasona antenatal (DSP) vs. uma mistura de dipropionato de betametasona e fosfato sódico de betametasona (B-DP/SP) para partos prematuros. Foram incluídos no estudo os dados de 650 recém-nascidos prematuros. Segundo os resultados, o grupo que recebeu B-DP/SP apresentou uma redução significativa na ocorrência de síndrome do desconforto respiratório em comparação com o grupo DSP. Em contrapartida, não houve diferença em relação à apneia da prematuridade e taquipneia transitória do recém-nascido. Em relação ao número de neonatos que desenvolveram doença pulmonar crônica, este foi notavelmente reduzido no grupo DSP em neonatos extremamente e muito prematuros quando comparados ao B-DP/SP. Em conclusão, os autores declararam que a formulação B-DP/SP de dupla ação pode possuir um potencial significativo na redução da síndrome do desconforto respiratório em recém-nascidos prematuros moderados ou tardios, enquanto a DSP apresenta um resultado favorável no desenvolvimento de doença pulmonar crônica em prematuros extremos e muito prematuros.

Arimi et al. [7] avaliaram os efeitos da betametasona na condição clínica de prematuros tardios nascidos entre 34 e 36 semanas de gestação. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo em 100 recém-nascidos consecutivos nascidos entre 34 e 36 semanas de gestação e que receberam betametasona antes do parto, comparados com os casos de 100 neonatos com as mesmas condições de parto, mas sem receber betametasona. Foi verificado que os recém-nascidos que receberam betametasona sofreram mais de síndrome do desconforto respiratório (49% vs. 31%) e necessitaram de mais suporte respiratório (71% vs. 50%) em comparação com o grupo controle. Porém, não houve diferença entre os dois grupos em outros eventos adversos neonatais ou óbito. Os autores concluíram que o uso de betametasona no período pré-termo tardio (após 34 semanas de gestação) não tem efeitos benéficos na maturidade pulmonar nem na prevenção de desfechos adversos neonatais, podendo até levar a aumentar o risco de síndrome do desconforto respiratório e necessitar de suporte respiratório.

Beksac et al. [5] avaliaram o efeito de um único ciclo de betametasona para mulheres grávidas com risco de parto prematuro. Foi utilizado um único ciclo de 12 mg de betametasona, administrado duas vezes em 24h (entre 24-34 semanas de gestação) para profilaxia com corticosteroide antenatal. Foram analisados dados de 493 recém-nascidos, divididos nos seguintes

grupos: 259 únicos, 192 gêmeos e 42 trigêmeos. Estes foram subdivididos em mais dois grupos: controle (n = 202) e grupo de estudo, com utilização de corticosteroide antenatal (n = 291). Segundo os autores, as taxas de síndrome do desconforto respiratório, pneumonia congênita, sepsse neonatal e displasia broncopulmonar foram significativamente maiores no grupo que recebeu betametasona. Em seguida, os recém-nascidos de 24-28 semanas gestacionais foram comparados separadamente e se constatou que esses fatores também foram mais frequentes no grupo de estudo. Os autores concluíram que a administração pré-natal de betametasona em ciclo único pode ser ineficaz nas complicações respiratórias de muito prematuros, enquanto pode ser desfavorável para prematuros extremos.

Crowther et al. [1] realizaram uma metanálise para avaliar se a repetição do tratamento com corticosteroides pré-natal administrado a mulheres com risco contínuo de parto prematuro para beneficiar seus bebês é modificada por características das participantes ou pelos fatores de tratamento. Foram incluídos 11 estudos, com 4.857 mulheres e 5.915 crianças contribuindo com dados. A idade gestacional média foi entre 27,4 semanas e 30,2 semanas. Os dados avaliados permitiram aos autores concluir que a repetição de corticosteroides pré-natais administrados a mulheres com risco contínuo de parto prematuro, após um ciclo inicial, reduziu a probabilidade de seu bebê precisar de suporte respiratório após o nascimento e levou a benefícios neonatais. Porém, as medidas de tamanho corporal ao nascimento foram menores em bebês expostos a corticosteroides pré-natais repetidos. Os achados desses autores sugerem que, para proporcionar benefício clínico com o menor efeito sobre o crescimento, o número de ciclos de tratamento repetidos deve ser limitado a um máximo de três e a dose total deve ser entre 24 mg e 48 mg.

Crowther et al. [8] em outro estudo, avaliaram se a administração de dexametasona pré-natal a mulheres com risco de parto prematuro reduzia o risco de morte ou deficiência neurossensorial em seus filhos aos 2 anos de idade em comparação com betametasona. Os autores distribuíram aleatoriamente 1.346 mulheres grávidas com 1.509 fetos em dois grupos: 679 mulheres foram designadas para receber dexametasona e 667 mulheres para receber betametasona. O estudo encontrou uma incidência semelhante de morte ou deficiência neurossensorial em ambos os grupos, indicando que ambos os corticosteroides são eficazes.

Ho et al. [9] realizaram um estudo de coorte com o objetivo de avaliar como o uso pré-natal de dexametasona afeta a proporção de desconforto respiratório em recém-nascidos prematuros entre 34 semanas + 0/7 dias e 36 semanas + 6/7 dias de gestação. O estudo contou com 78 mulheres com gravidez única que estavam em risco de parto prematuro e não receberam dexametasona previamente. O grupo de controle pareado sem uso de dexametasona incluiu 78 mulheres grávidas diagnosticadas com ameaça de parto prematuro tardio que estavam em idades gestacionais semelhantes e peso fetal estimado como o grupo de tratamento. O grupo de tratamento recebeu 6 mg de dexametasona IM a cada 12 h por um total de 4 doses ou até o parto. Foi verificado que a proporção de desconforto respiratório foi significativamente menor no grupo de tratamento do que no grupo controle pareado (10,3% vs. 23,1%). Porém, a hipoglicemia neonatal foi mais comum no grupo dexametasona do que no grupo pareado (25,6% vs. 12,8%). Não houve diferenças significativas entre os grupos na incidência de suporte respiratório, admissão na unidade de terapia

neonatal (UTIN) ou tempo de internação hospitalar.

Kashanian et al. [2] compararam o efeito da administração de duas doses de betametasona com intervalo de 12 horas vs. intervalo de 24 horas na síndrome do desconforto respiratório neonatal. Em um ensaio clínico randomizado com 201 gestantes com idade gestacional de 26-34 semanas, as pacientes foram divididas em dois grupos: em um grupo foram prescritos 12 mg de betametasona a cada 12 horas em duas doses IM; no outro grupo foram administradas 12 mg de betametasona a cada 24 horas em duas doses IM. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação à necessidade de surfactante, internação em UTIN, óbito neonatal, sepse neonatal e índice de Apgar nos minutos 1 e 5, mas o peso neonatal foi menor no grupo de 24 horas. Além disso, a síndrome do desconforto respiratório, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular e corioamnionite foram maiores no grupo de 24 horas. Em conclusão, parece que a terapia com betametasona com intervalo de 12 horas pode ser considerada como tratamento alternativo no caso de trabalho de parto prematuro para aceleração da maturidade pulmonar.

Lardón et al. [10] investigaram se os glicocorticoides utilizados no período perinatal, podem estar associados a efeitos adversos no neurodesenvolvimento em uma coorte de recém-nascidos de muito baixo peso. Foram comparados os seguintes grupos: os que não receberam corticoterapia pré-natal; os que receberam um ciclo completo (duas doses de 12 mg de betametasona); os que receberam um ciclo incompleto (uma dose); aqueles que não receberam corticoterapia pós-natal; e aqueles que receberam (dexametasona sistêmica após a primeira semana da vida). Foram analisados 225 recém-nascidos de muito baixo peso. A análise de regressão logística realizada não detectou associação entre corticoterapia pré-natal e pós-natal e distúrbios neurológicos, e não foram encontradas diferenças significativas entre aqueles que receberam ciclos completos e incompletos de corticoterapia pré-natal. Com isso, os autores concluíram que seus resultados não demonstraram associação entre corticoterapia perinatal e piores desfechos do neurodesenvolvimento em recém-nascidos de muito baixo peso.

Norman et al. [11] exploraram as associações entre o intervalo de administração de corticosteroides antenatais até o nascimento e sobrevida e morbidade em prematuros. O estudo envolveu participantes do estudo Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE), um estudo de coorte prospectivo de base populacional, que reuniu dados de 19 regiões de 11 países europeus, resultando na análise dos dados de 4.594 bebês com idades gestacionais entre 24 e 31 semanas, sem anomalias graves e sem exposição a ciclos repetidos de corticosteroides antenatais. Foram avaliados os seguintes desfechos: mortalidade hospitalar; morbidade neonatal grave – definida como hemorragia intraventricular grau 3 ou superior, leucomalácia periventricular cística, enterocolite necrosante cirúrgica ou retinopatia da prematuridade estágio 3 ou superior; e lesão cerebral neonatal grave, definida como hemorragia intraventricular grau 3 ou maior ou leucomalácia periventricular cística. De acordo com os resultados, a administração de corticosteroides foi associada a um declínio imediato e rápido na mortalidade, redução significativa do risco de lesão cerebral neonatal grave (que foi associada a intervalos mais longos entre administração e nascimento, superiores a 48 horas). Contudo, para todos os desfechos, a redução do risco associado ao corticosteroide antenatal foi transitória, com aumento da mortalidade e risco de lesão cerebral neonatal grave associada a

intervalos de administração ao nascimento superiores a uma semana. O estudo concluiu que os corticosteroides antenatais podem ser eficazes mesmo se administrados apenas horas antes do parto. Portanto, os bebês de gestantes com risco de parto prematuro iminente podem se beneficiar de seu uso.

Oladapo et al. [12] avaliaram a segurança e eficácia dos glicocorticoides antenatais em mulheres em países de poucos recursos que correm o risco de parto prematuro. Foi desenvolvido um estudo multipaíses randomizado envolvendo gestantes entre 26 semanas + 0 dias e 33 semanas + 6 dias de gestação que estavam em risco de parto prematuro. As participantes receberam dexametasona intramuscular ou placebo. Um total de 2.852 mulheres (e seus 3.070 fetos) de 29 hospitais de nível secundário e terciário em Bangladesh, Índia, Quênia, Nigéria e Paquistão foram randomizados. Os resultados permitiram concluir que, entre essa população do estudo, o uso de dexametasona resultou em riscos significativamente menores de morte neonatal isolada e natimorto ou morte neonatal do que o uso de placebo, sem aumento na incidência de possíveis infecções bacterianas maternas ou de eventos adversos.

Skoll et al. [3] avaliaram os benefícios e riscos da corticoterapia antenatal para mulheres com risco de parto prematuro ou submetidas a cesariana pré-parto a termo. Por meio de uma revisão sistemática, foram analisados ensaios clínicos randomizados conduzidos em gestantes avaliando corticoterapia antenatal, além de revisões sistemáticas anteriores sobre o tema, que foram analisadas para comparar esses resultados. No total, o estudo utilizou 111 referências, chegando à conclusão de que um único ciclo de corticoterapia antenatal em 24 semanas + 0 dias a 34 semanas + 6 dias de gestação, entre mulheres com alto risco de parto prematuro, reduz a mortalidade e morbidade perinatal. Os benefícios são maximizados pela administração no prazo de 7 dias após a entrega. No entanto, em casos de entregas além dessa janela de tempo, os efeitos adversos podem superar os benefícios esperados. Os autores também alertam que as evidências sobre os efeitos a longo prazo são escassas, e os possíveis danos ao neurodesenvolvimento não são quantificados em casos de prematuros tardios, a termo e exposição repetida à terapia com corticosteroide antenatal. Portanto, são necessários estudos sobre o impacto a longo prazo da exposição de prematuros tardios à terapia com corticosteroide antenatal.

Swales et al. [13] avaliaram se as concentrações de hormônio liberador de corticotropina placentário (pCRH) predizem o tempo até o parto e especificamente quais mulheres terão parto dentro de uma semana de tratamento. O intuito do estudo foi de identificar com precisão o momento do parto prematuro, sendo fundamental para garantir que os corticosteroides antenatais sejam administrados dentro de uma semana antes do parto e para evitar a administração desnecessária a mulheres que terão parto a termo. Para realizar o estudo, 121 mulheres com gestações únicas que receberam betametasona tiveram as concentrações de pCRH avaliadas antes da administração do corticosteroide e o momento da entrega foi registrado. Os resultados indicaram que concentrações elevadas de pCRH foram associadas a um menor tempo entre o tratamento e o parto. Os autores concluíram que as concentrações de pCRH previram a probabilidade de entrega dentro de uma semana de tratamento com corticosteroides. Portanto, o pCRH pode ser um indicador diagnóstico de parto prematuro iminente.

Utama e Crowther [14], baseados no fato de que a administração materna de corticosteroides antenatais possui seus próprios riscos e efeitos colaterais, investigaram, através de uma revisão sistemática, estudos em animais e estudos iniciais em gestantes com risco de parto prematuro sobre o uso de uma via alternativa de administração, por injeção intramuscular direta de corticosteroide no feto, sob orientação ultrassonográfica, na tentativa de minimizar esse perfil de efeitos colaterais. O intuito foi o de verificar se a administração direta de corticosteroides fetais pode ter benefícios sobre a administração materna em termos de segurança e eficácia. Segundo os autores, ainda são poucos os estudos clínicos disponíveis realizados em animais e humanos, mas estes mostraram que a injeção intramuscular direta de corticosteroides no feto sob orientação de ultrassonografia é viável. Porém, ainda faltam dados sobre os resultados de saúde, sem evidências concretas sobre qual método poderia fornecer melhor eficácia e segurança. É necessária a realização de ensaios clínicos randomizados com foco nos benefícios e malefícios do tratamento direto com corticosteroides no feto em comparação com o convencional.

Yasuhi et al. [15] avaliaram os efeitos do intervalo entre um único ciclo de corticosteroides antenatais na incidência de síndrome do desconforto respiratório e dia do parto. Foram analisados os dados de 117 gestantes únicas, que receberam um único ciclo de corticosteroides e deram à luz além de 48h após a administração, estando entre 24 e 33 semanas de gestação. O risco de síndrome do desconforto respiratório foi comparado entre pacientes que deram à luz dentro de sete dias (Grupo I), 7-14 dias (Grupo II) e além de 14 dias (Grupo III) após a administração de corticosteroides. Segundo os resultados, um intervalo de entrega de corticosteroides mais longo está associado a um maior risco de síndrome do desconforto respiratório. Assim, pode-se esperar que o uso de um ciclo de resgate reduza a incidência de síndrome do desconforto respiratório em pacientes além de sete dias após a administração de corticosteroides, que permanecem em risco de parto prematuro dentro de sete dias.

Yum e Lee [16] avaliaram a influência da administração de um ciclo completo de corticosteroides antenatais nos desfechos neonatais intra-hospitalares em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. No total, foram incluídos no estudo 4.441 recém-nascidos. Os resultados verificaram que o tratamento completo com corticosteroides antenatais reduziu significativamente o risco de morte antes de 28 dias de vida, óbito antes da alta da UTIN, síndrome do desconforto respiratório, hemorragia intraventricular grave e enterocolite necrosante em bebês prematuros. Porém, não alterou o risco de desfechos neonatais em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG).

DISCUSSÃO

Os estudos analisados trouxeram informações valiosas para a compreensão dos benefícios e possíveis riscos relacionados ao uso dos corticosteroides antenatais. Segundo Swales et al. [13], os corticosteroides antenatais são comumente administrados a gestantes com risco de parto entre 23 e 34 semanas de gestação, pois fornecem benefícios cruciais para a maturação pulmonar fetal e reduzem o risco de morbidade e mortalidade neonatal. Além disso, são extremamente eficazes para

a maturação pulmonar quando administrados dentro de 2 a 7 dias após o parto.

Porém, há estudos que administram corticosteroides em gestantes ou recém-nascidos prematuros acima das 34 semanas, como o de Arimi et al. [7], que avaliaram os efeitos da betametasona na condição clínica de prematuros tardios nascidos entre 34 e 36 semanas de gestação. Os resultados desses autores não foram positivos, sendo que o uso de betametasona no período pré-termo tardio além de não ter efeitos benéficos até aumentou o risco de síndrome do desconforto respiratório. No entanto, o estudo não indica as doses nem as frequências ou intervalo das aplicações.

Já Ho et al. [9] apesar de não encontrarem resultados positivos com dexametasona em prematuros tardios, na dose de 6 mg IM a cada 12 h por um total de 4 doses ou até o parto, em relação a hipoglicemia neonatal, que foi maior no grupo tratamento do que no controle, verificaram que ela pode ajudar a diminuir a proporção de síndrome de desconforto respiratório em recém-nascidos prematuros tardios.

Ainda entre os estudos que encontraram efeitos positivos, mesmo em pré-termos tardios, está o de Altal et al. [6] no qual uma formulação de dipropionato de betametasona e fosfato sódico de betametasona de dupla ação demonstrou um potencial significativo na redução da síndrome do desconforto respiratório em recém-nascidos prematuros tardios.

Sobre os estudos que administraram corticosteroides em gestantes com até 34 semanas de gestação, os resultados foram mais positivos, como os de Crowther et al. [1], Crowther et al. [8], Norman et al. [11], Oladapo et al. [12], Skoll et al. [3], Yasuhi et al. [15] e Yum e Lee [16], que encontraram vários benefícios relacionados a redução de morbidades e mortalidade neonatal, o que justifica seu uso.

Porém, também há os que não viram vantagens, como de Beksac et al. [5], no qual um único ciclo de betametasona de 12 mg foi ineficaz nas complicações respiratórias de muito prematuros, podendo ser desfavorável para prematuros extremos. Ao comparar esse resultado com o de Crowther et al. [1], verifica-se que nesse último os resultados foram positivos, porém isso se deu com a repetição de ciclos de corticosteroides e não com apenas um ciclo, como no de Beksac et al. [5]. De qualquer forma, Kashanian et al. [2] e Yum e Lee [16] reforçam a importância de que seja feito, no mínimo, um ciclo completo (duas doses). Por outro lado, Crowther et al. [1] alertam que os ciclos não podem ser repetidos muitas vezes, para não causar prejuízo ao crescimento do recém-nascido, devendo se restringir a no máximo de três ciclos, com dose total entre 24 mg e 48 mg. Além disso, Norman et al. [11] e Yasuhi et al. [15] identificaram que os intervalos de administração não devem ser superiores a uma semana, pois isso aumenta o risco de morbimortalidade.

Há, na literatura, contradições em relação aos efeitos colaterais neurológicos nos prematuros que recebem corticoterapia, porém o estudo de Lardón et al. [10] não encontrou essa relação, indicando que seu uso pode ser considerado seguro nesse sentido. Também Oladapo et al. [12] não identificaram aumento na incidência de eventos adversos. Mas Skoll et al. [3] alertam que a ocorrência de efeitos negativos aumenta se a administração de corticosteroides for feita após sete dias do nascimento.

Em relação à qual corticosteroide escolher, o estudo de Crowther et al. [8] demonstrou

que qualquer corticosteroide antenatal pode ser administrado a mulheres antes do parto prematuro para melhorar a saúde do bebê e da criança, tendo em vista que compararam o tratamento com dexametasona e betametasona e ambos apresentaram resultados satisfatórios semelhantes.

O estudo de Altal et al. [6] também apresentou resultados positivo com ambos os corticosteroides, porém esses autores utilizaram uma combinação de fosfato sódico de dexametasona antenatal vs. uma mistura de dipropionato de betametasona e fosfato sódico de betametasona, onde a primeira demonstrou ser mais efetiva para prematuros extremos e muito prematuros, enquanto a segunda foi eficaz em prematuros tardios.

Outra análise a ser feita é sobre qual intervalo de administração usar. Nesse caso, Kashanian et al. [2] sugerem que a terapia com betametasona com intervalo de 12 horas pode ser considerada como tratamento alternativo nos casos de trabalho de parto prematuro por aceleração da maturidade pulmonar. De qualquer forma, segundo eles, a prescrição de duas doses (esquema completo) é mais importante do que o intervalo entre duas doses para obter o efeito máximo em um parto prematuro. Concordando com essa afirmação, Yum e Lee [16] também alegam que um ciclo completo de administração de corticosteroides antenatais tem um efeito favorável em vários desfechos neonatais em recém-nascidos prematuros.

Uma nova opção de tratamento foi levantada por Utama e Crowther [14], para evitar os efeitos colaterais indesejáveis da aplicação materna, que é a administração dos corticosteroides diretamente no feto, com auxílio do ultrassom. No entanto, ainda carece de mais estudos para que essa abordagem possa ser implementada na rotina da obstetrícia. Até então, é aconselhável manter o padrão atual de tratamento com corticosteroide pré-natal administrado na mãe.

Outro resultado interessante foi revelado no estudo de Swales et al. [13], identificando que o pCRH pode ser um indicador diagnóstico de parto prematuro iminente. Portanto, usando-o como indicador, pode-se aumentar a precisão na previsão do tempo até o parto, o que poderia informar com maior exatidão quando administrar corticosteroides antenatais, maximizando os benefícios e reduzindo a probabilidade de exposição de fetos que nascerão a termo.

CONCLUSÕES

Essa pesquisa encontrou uma série de benefícios para o uso de corticosteroides em prematuros, que incluem a redução do risco de desenvolvimento de: síndrome do desconforto respiratório, doença pulmonar crônica, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, retinopatia da prematuridade, persistência do canal arterial, apneia da prematuridade, taquipneia transitória do recém-nascido, lesão cerebral neonatal grave e de óbito. É preciso a administração de pelo menos um ciclo completo (duas doses) para conseguir bons resultados, em intervalos de 12 ou 24 h. E os intervalos de administração entre os ciclos devem ser menores do que uma semana.

Mas esses benefícios geralmente são encontrados naqueles prematuros de até 34 semanas de gestação. Para os prematuros tardios, o fornecimento de corticosteroides acaba por promover mais riscos do que benefícios. No entanto, um dos estudos encontrou benefícios para essa população com o uso de uma mistura de dipropionato de betametasona e fosfato sódico de betametasona.

Sugere-se que mais estudos sejam feitos com essa mistura, para comprovar esses resultados.

Outro achado importante é que, em relação ao crescimento do recém-nascido, os corticosteroides geralmente causam prejuízo. Porém, há como minimizar esse risco, limitando o número de ciclos de tratamento repetidos a um máximo de três, com dose total entre 24 mg e 48 mg. Da mesma forma, a administração de corticosteroides deve ficar limitada a até sete dias após o nascimento, pois após isso aumenta o risco de efeitos adversos e malefícios para a saúde do recém-nascido.

REFERÊNCIAS

1. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Zhang S, Martlow TK, et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;12;16(4):e1002771. doi: 10.1371/journal.pmed.1002771.
2. Kashanian M, Eshraghi N, Sheikhsari N, Bordbar A, Khatami E. Comparison between two doses of betamethasone administration with 12 hours vs. 24 hours intervals on prevention of respiratory distress syndrome: a randomised trial. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;38(6):770-776. doi: 10.1080/01443615.2017.1413080.
3. Skoll A, Boutin A, Bujold E, Burrows J, Crane J, Geary M, et al. No. 364-antenatal corticosteroid therapy for improving neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(9):1219-39. doi: 10.1016/j.jogc.2018.04.018.
4. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):423-30. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.023.
5. Beksac MS, Korkmaz A, Kasapoglu T, Ozdemir P, Cosgun E, Tanacan A. Antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: the “Emperor’s New Clothes” tale in medical practice. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Feb;35(4):705-712. doi: 10.1080/14767058.2020.1731455.
6. Altal OF, Al Sharie AH, Al Zu’bi YO, Rawabdeh SA, Khasawneh W, Dawaymeh T, et al. A comparative study of the respiratory neonatal outcomes utilizing dexamethasone sodium phosphate versus a mixture of betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate as an antenatal corticosteroid therapy. *Int J Gen Med.* 2021 Dec 8;14:9471-9481. doi: 10.2147/IJGM.S340559.
7. Arimi Y, Zamani N, Shariat M, Dalili H. The effects of betamethasone on clinical outcome of the late preterm neonates born between 34 and 36 weeks of gestation. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Nov 16;21(1):774. doi: 10.1186/s12884-021-04246-x.
8. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC, Middleton PF, Tran T, Doyle LW, et al. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Nov;3(11):769-780. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30292-5.
9. Ho TTH, Truong QV, Nguyen TKA, Le MT, Nguyen VQH. Antenatal dexamethasone use and respiratory distress in late preterm infants: results from first Vietnamese matched cohort study.

- BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Aug 7;21(1):546. doi: 10.1186/s12884-021-04019-6.
10. Lardón M, Uberos J, Narbona E. ¿Afecta el tratamiento con corticoides en los periodos prenatal y posnatal el neurodesarrollo del recién nacido prematuro? *Biomédica*. 2017 Apr; 37(Suppl.1):104-111. doi: 10.7705/biomedica.v37i3.3394.
 11. Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, et al. Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infants: results from the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr*. 2017 Jul 1;171(7):678-686. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0602.
 12. Oladapo OT, Vogel JP, Piaggio G, Nguyen MH, Althabe F, Gülmezoglu AM, et al. Antenatal dexamethasone for early preterm birth in low-resource countries. *N Engl J Med*. 2020 Dec 24;383(26):2514-2525. doi: 10.1056/NEJMoa2022398.
 13. Swales DA, Grande LA, Wing DA, Edelmann M, Glynn LM, Sandman C, et al. Can placental corticotropin-releasing hormone inform timing of antenatal corticosteroid administration? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Feb 1;104(2):443-450. doi: 10.1210/jc.2018-00956.
 14. Utama DP, Crowther CA. Transplacental versus direct fetal corticosteroid treatment for accelerating fetal lung maturation where there is a risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 14;6(6):CD008981. doi: 10.1002/14651858.CD008981.pub3.
 15. Yasuhi I, Myoga M, Suga S, Sugimi S, Umezaki Y, Fukuda M, et al. Influence of the interval between antenatal corticosteroid therapy and delivery on respiratory distress syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Mar;43(3):486-491. doi: 10.1111/jog.13242.
 16. Yum SK, Lee JH. Dose completion of antenatal corticosteroids and neonatal outcomes in non-small-for-gestational age or small-for-gestational age very-low-birthweight infants: A Korean population-based cohort study. *Pediatr Neonatol*. 2022 Mar;63(2):165-171. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.08.020.

MUTAÇÕES EM BRCA 1 E 2 E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA

BRCA 1 AND 2 MUTATIONS AND THEIR RELATIONSHIP WITH BREAST CANCER

Carolina R. Mattos ¹; Claudia C. D. Granito ²

¹Graduanda do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Educacional Serra dos Órgãos; ²Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Educacional Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: Este estudo aborda o câncer de mama a partir da sua alta taxa de mortalidade, fato motivador para comunidade científica no intuito da descoberta de novas medidas e manejos que possam prevenir tal neoplasia. A partir disso, surgiram os testes genéticos e as medidas de prevenção. **Objetivo:** Analisar a relação das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 com câncer de mama, bem como as funções principais que eles exercem, a fisiopatologia envolvida na mutação, a relevância dos testes genéticos e estratégias preventivas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, EBSCOhost, Lilacs e PubMed. Foram incluídos artigos que propuseram a relação do câncer de mama com as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, seu processo fisiopatológico, prevalência, os testes genéticos e as medidas de prevenção pertinentes a cada paciente. Foram selecionados 21 artigos, sendo eles da língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre 2016 até o momento. **Resultados:** O câncer de mama pode ser dividido em: esporádico ou hereditário. Os testes genéticos conseguem demonstrar as mutações nos genes BRCA e 2, com isso é possível sensibilizar as mulheres acerca de medidas preventivas e o início do tratamento precoce, minimizando o número de desfechos desfavoráveis. **Conclusão:** Quando ocorre uma mutação nos genes BRCA e 2, eles se tornam pouco eficazes, predispondo o aparecimento da neoplasia. Os testes genéticos vieram para identificar esse grupo de risco e promover uma prevenção às pacientes afetadas. **Descritores:** Neoplasia da mama; genes BRCA1; genes BRCA2.

ABSTRACT

Introduction: This study addresses breast cancer from its high mortality rate, a motivating fact for the scientific community to discover new measures and managements that can prevent this neoplasm. From this, genetic tests and prevention measures emerged. **Objective:** To analyze the relationship of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes with breast cancer, as well as the main functions they perform, the pathophysiology involved in the mutation, the relevance of genetic tests and preventive strategies. **Methodology:** This is a systematic and observational literature

review, carried out in the electronic databases Scielo, EBSCOhost, Lilacs and PubMed. Articles that proposed the relationship between breast cancer and mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, its pathophysiological process, prevalence, genetic tests and prevention measures relevant to each patient were included. Twenty-one articles were selected, being them in Portuguese, English and Spanish, published between 2016 until the moment. **Results:** Breast cancer can be divided into sporadic or hereditary. Genetic tests can demonstrate mutations in the BRCA and 2 genes, making it possible to sensitize women about preventive measures and early initiation of treatment, minimizing the number of unfavorable outcomes. **Conclusion:** When a mutation occurs in the BRCA and 2 genes, they become ineffective, predisposing the appearance of neoplasia. Genetic tests came to identify this risk group and promote prevention for affected patients. **Keywords:** Breast neoplasm; BRCA1 genes; BRCA2 genes.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é uma doença maligna, comum entre as mulheres de todo mundo. Estima-se que 1,15 milhões de novos casos são diagnosticados a cada ano, número que representa 23% dos diagnósticos dos diversos tipos de cânceres em mulheres, demonstrando que uma a cada oito mulheres desenvolverá um tipo de câncer de mama durante a vida.¹

De grande complexidade, possui apresentações familiares e esporádicas, assim como a maioria dos cânceres. Sua prevalência, acomete um número tão expressivo de mulheres, que muito se estuda para definir estratégias intervenientes, como, prevenção para redução das taxas de morbimortalidade associada a essa doença.¹

A partir das pesquisas científicas, houve descoberta dos genes supressores de tumor BRCA1 e BRCA2, um grande avanço para a elucidação diagnóstica e para traçar métodos capazes de atingir o objetivo inicial de redução de morbimortalidade e de incidência. Mulheres que carregam mutações BRCA1 possuem uma probabilidade de aproximadamente 80% para desenvolver o câncer de mama, enquanto as que carregam mutações BRCA2 tem uma probabilidade de 85%. Esses genes estão relacionados com o metabolismo celular, o que propicia o reparo de danos ao DNA, controle do ciclo celular e regulação da expressão gênica.^{1,2}

O BRCA1 se trata de um gene supressor, a saber de um tumor mapeado para a posição q21 do cromossomo 17. Este é composto por mais de 80 kb, distribuído em 22 exons, codificando uma proteína de 1.863 aminoácidos. O BRCA2 é um outro gene supressor de tumor que mapeia para o locus 13q12.3, que compreende o 10,4 kb e se organiza em 27 exons, codificam proteína de 3.418 aminoácidos. Mutações no BRCA1 e BRCA2 estão espalhadas por todo o gene.³⁻⁵

A hipótese que melhor justifica o efeito cancerígeno derivado dessas mutações é a de Knudson, que sugere que os genes BRCA1 e BRCA2 perdem sua função nos dois alelos, o que gera uma mutação na linhagem germinativa, herdada, seguida de uma mutação somática, resultando do silenciamento do gene. Desta forma, o efeito carcinogênico advém da não funcionalidade desses genes especificamente, por não interromperem o ciclo celular e a não estimulação do sistema de reparo e apoptose.⁴

Por conseguinte, a partir dessas descobertas, resulta na necessidade de testes genéticos que possam ser realizados na população de risco, como forma de triagem de mutações que fornecem benefícios significativos a saúde, haja vista, que uma vez evidenciadas as alterações nesses genes, os médicos podem oferecer aos pacientes não oncológicos opções de redução de risco, como o tamoxifeno profilático, a mastectomia profilática ou uma vigilância mais rigorosa.^{3,6}

JUSTIFICATIVA

Frente a alta incidência desse tipo de câncer, na população do sexo feminino, o estudo visa analisar as mutações genéticas em BRCA1 e BRCA2, que culminam em efeitos cancerígenos, para assim sensibilizar a comunidade acadêmica sobre novas estratégias capazes oportunizar às portadoras de tais mutações uma chance de se prevenirem, em relação ao câncer de mama hereditário.

OBJETIVOS

Objetivo Primário

Compreender a relação das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 com o desenvolvimento do câncer de mama.

Objetivos Secundários

- Analisar as funções principais que os genes BRCA1 e BRCA2 desenvolvem no âmbito genético.
- Estudar a fisiopatologia envolvida no processo neoplásico do câncer de mama.
- Descrever os testes genéticos que identifiquem as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2.
- Conhecer as estratégias preventivas frente ao resultado positivo dos testes genéticos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do qual consta em revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, EBSCOhost, Lilacs e PubMed. Tendo a realização de consulta feita com os termos de descritores utilizados: “neoplasia da mama”, “genes BRCA1”, “genes BRCA2” e seus respectivos correspondentes em inglês “breast neoplasm”, “BRCA1 genes”, “BRCA2 genes”.

Para elaboração do estudo foram percorridas as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivos da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; e, análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão consistem nos estudos e artigos que se dispuseram a propor a relação do câncer de mama com as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, explicando como ocorre o processo fisiopatológico e a prevalência delas na população. Bem como, a inclusão de artigos que discutissem a necessidade da mastectomia profilática e os testes genéticos de triagem que

podem ser feitos para verificar a relevância desse procedimento, estabelecendo o risco benefício.

Foram selecionados ao todo 21 artigos, sendo eles da língua portuguesa, inglesa e espanhola, e que foram publicados entre os anos de 2016 até o presente ano.

Os critérios de exclusão foram os que diziam respeito de outros tipos de cânceres que não os de mama e sobre mutações que não as de BRCA. Cabe ressaltar que os artigos selecionados foram lidos de forma minuciosa e integral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer de mama (CM) é o principal câncer que acomete mulheres no mundo e no Brasil.^{4, 7} Nacionalmente, apesar da alta incidência em todas as regiões, as taxas mais elevadas se encontram no Sul e Sudeste. Para o ano de 2021, foram estimados 66.260 casos novos. Esse dado representa que a cada 100.000 mulheres, 43,7 irão desenvolver esse tipo de câncer.⁸

Assim como a maioria dos cânceres, se trata de uma doença multifatorial e que possui fatores de risco que aumentam a sua probabilidade, sejam eles internos, como a predisposição genética ou a constituição hormonal, ou externos, que implicam em fatores ambientes, agentes químicos, físicos e biológicos, bem como estilo de vida.⁴ O CM pode ser hereditário, em cerca de 5 a 10% dos casos, ou esporádico, em aproximadamente 80% dos casos.⁷

Fatores de risco para o câncer de mama

A elevada incidência de CM em mulheres em todo o mundo levou a necessidade de estudos para estabelecer os fatores de risco etiológicos e modificáveis que culminassem no desenvolvimento dessa neoplasia, no intuito de possibilitar a implementação de uma estratégia de prevenção eficaz.⁹

Foram evidenciados fatores intrínsecos, que incluem desde a predisposição hereditária até a constituição hormonal; e fatores extrínsecos, que são aqueles de origem ambiental/externa, que englobam os agentes físicos, químicos e biológicos.⁹

Os principais fatores relacionados foram:

1) história familiar, onde se conclui que o risco de desenvolver câncer de mama aumenta concomitantemente ao número de familiares de primeiro grau afetados;

2) idade, no qual foi visto que a relação entre a idade e o aumento da doença não é linear, uma vez que há um pico de incidência em mulheres jovens, seguida de uma redução durante e logo após a menopausa, evoluindo com um novo aumento após alguns anos da menopausa;

3) etnia, que foi observado um aumento na prevalência em caucasianos e afro-americanos, principalmente;

4) idade da menarca, sendo evidenciado que mulheres com menarca antes dos 11 anos e com menopausa tardia (após 54 anos) também são considerados fatores de risco;

5) nuliparidade;

6) consumo de álcool, que apesar de não ter uma relação bem estabelecida com o câncer de mama, sabe-se que está linearmente e diretamente relacionada;

7) hormônios exógenos, onde temos a relação da terapia de reposição hormonal e

contracepção oral sendo amplamente discutida nos últimos anos; e

8) obesidade, de forma que o alto consumo de gorduras saturadas relaciona-se com o aumento de CM.⁹

Câncer de mama hereditário e a penetrância dos genes envolvidos

Como anteriormente citado, cerca de 5 a 10% dos cânceres de mama possuem origem hereditária. Dessa forma, fez-se necessário o estudo dos genes que envolvem esse processo. Concluiu-se, portanto, que os principais genes envolvidos são BRCA1 (20%), BRCA 2 (20%), CHEK2 (5%) e TP 53 (1%). Porém, mais de 50% dos casos os genes associados são desconhecidos.

Esses genes podem ser classificados quanto a sua penetrância em três grupos: alta, intermediária e baixa.¹⁰ A penetração de um gene de predisposição ao câncer define o risco relativo de causar um tipo específico de câncer. Os genes de alta penetrância estão relacionados a um risco relativo de câncer superior a 5, enquanto os de baixa exibem um risco de 1,5. Os de intermediária possuem um risco entre os 1,5 e 5.^{1, 2, 10}

O gene CHEK2 possui penetrância intermediária, enquanto TP53, BRCA1 e BRCA2 possuem alta penetrância.^{2 10} Em decorrência da sua penetração e relevância epidemiológica para o desenvolvimento do câncer de mama hereditário, os genes BRCA são os mais frequentemente estudados e considerados os mais importantes.¹⁰

Estrutura e função dos genes BRCA 1 e BRCA 2

Os genes BRCA são complexos, e estão organizados ao longo de segmentos genômicos. O BRCA1 está localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q21) e é composto por 24 exons, dentre os quais 22 codificam uma proteína com 1.863 aminoácidos. O gene BRCA2 se encontra no braço longo do cromossomo 13q12 e sua composição se dá por 27 exons, dos quais 26 são codificantes da proteína que apresenta 3.418 aminoácidos.^{2, 3, 4, 11}

Os genes BRCA são classificados como supressores de tumor. Eles se assemelham ao “gatetaker” p53, que induz a morte celular programada, porém, são classificados como “caretakers”, em decorrência da sua funcionalidade que intercepta a proliferação neoplásica de modo indireto, gerando a codificação de proteínas que se responsabilizam por: diferenciação, transcrição, crescimento e reparo de eventuais rupturas de DNA dupla-fita durante recombinações homólogas, processos esses que estão ligados a esses genes por uma forte interação bioquímica de BRCA1 e BRCA2 com proteínas envolvidas.^{11, 12}

Além disso, recentemente foi demonstrado que o gene BRCA1 está estritamente ligado aos receptores de estrogênio, que demonstra uma habilidade de regulação da resposta celular a essa classe hormonal. Sendo assim, o BRCA1 potencialmente possui a função protetora do tecido mamário à instabilidade genética gerada pelo estrogênio.¹¹

Mecanismo oncogênico relacionado às mutações de BRCA 1 e 2

A carcinogênese é um processo no qual as células se tornam malignas após uma série progressiva e cumulativas de mutações. O processo carcinogênico, independentemente do tipo de câncer envolvido, ocorre por qualquer alteração nos mecanismos que regulam a proliferação e diferenciação celular. Quando modificados, impactam na fisiologia da célula normal, e podem, eventualmente, levar ao desenvolvimento de um tumor.¹¹

As mutações manifestam-se a partir de lesões provocadas pela interação de agentes físicos, químicos e biológicos com o material genético. Apesar das células disporem de mecanismos de reparo que removem, eficientemente, grande parte das lesões que aparecem em seu DNA, uma pequena parcela delas não é reparada, ou é reparada de forma incorreta, e como resultado temos as mutações. O processo de transformação neoplásica se inicia quando estas mutações alteram a função de genes que regulam direta ou indiretamente a proliferação ou a sobrevivência das células, como genes supressores de tumor BRCA1 e BRCA2. ¹¹

Os genes BRCA1 e 2 são os responsáveis por suprimir indiretamente o crescimento neoplásico através da codificação de proteínas que atuam na manutenção da integridade do genoma. ¹⁴ Quando ocorre uma inativação de um alelo por eventos somáticos, a carcinogênese acontece, uma vez que, por se tratar de uma mutação hereditária, o gene torna-se composto de um alelo mutante herdado e outro inativado, culminando na perda de função de ambos os alelos. Por esse motivo, indivíduos com mutações nos genes BRCA possuem altas taxas para o desenvolvimento de câncer de mama. ^{6, 15}

Teste Genético

É aceito de forma universal o fato de que mulheres que possuem variantes patogênicas nos genes BRCA 1 e 2 possuem risco aumentado ao desenvolvimento do câncer de mama. Sendo assim, o uso de triagem para o rastreamento dessas mutações e dessas doenças se torna extremamente vantajoso. ^{9, 16}

Para iniciar essa pesquisa e triagem, devemos julgar se as mulheres são candidatas a uma avaliação genética mais detalhada, levando em conta, principalmente, a sua história familiar para pautar se há risco de câncer hereditário. Para isso, podemos usar alguns critérios para o que chamamos de risco genético. ¹⁶

Tabela 1: Critérios para Classificação de Risco Genético

- Indivíduo com carcinoma de ovário, trompa de falópio e/ou primário de peritônio;
- Indivíduo com câncer de mama (incluindo carcinoma ductal in situ) com pelo menos um dos seguintes critérios:
 1. Mutação patogênica conhecida na família;
 2. Câncer de mama diagnosticado ≤ 50 anos;
 3. Câncer de mama triplo negativo ≤ 60 anos;
 4. 2 tumores de mama primários em um mesmo indivíduo;
 5. Câncer de mama em qualquer idade com:
 - a. ≥ 1 parente* com câncer de mama ≤ 50 anos, ou
 - b. ≥ 1 parente* com câncer de ovário, ou
 - c. ≥ 2 parentes* com câncer de mama e/ou pâncreas, ou
 - d. câncer de pâncreas em qualquer idade, ou
 - e. população com risco aumentado para mutação fundadora.
 - f. câncer de mama em homem.
- Indivíduo descendente de judeu Ashkenazi com câncer de mama, ovário ou pâncreas em qualquer idade;
- Indivíduo com história pessoal e/ou familiar de 3 ou mais: câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer de próstata (Gleason score ≥ 7), melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores de SNC, leucemia, câncer gástrico difuso, câncer de cólon, câncer de tireoide, câncer de endométrio, câncer de rim, manifestações dermatológicas (Síndrome de Cowden) e/ou macrocefalia, pólipos hamartomatosos de trato gastrointestinal (Peutz-Jeghers);
- Indivíduo sem história pessoal de câncer, mas com:
 1. Parente* com mutação genética conhecida ou ≥ 2 cânceres de mama primários em um mesmo indivíduo ou ≥ 2 indivíduos com câncer de mama no mesmo lado da família com 1 caso diagnosticado ≤ 50 anos ou câncer de ovário ou câncer de mama em homem.
 2. Parente de 1º e de 2º grau com câncer de mama ≤ 45 anos.
 3. História familiar de 3 ou mais: câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer de próstata (Gleason score ≥ 7), melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores de SNC, leucemia, câncer gástrico difuso, câncer de cólon, câncer de tireoide, câncer de endométrio, câncer de rim, manifestações dermatológicas (Síndrome de Cowden) e/ou macrocefalia, pólipos hamartomatosos de trato gastrointestinal (Peutz-Jeghers)

* parente de 1º, 2º ou 3º grau

FONTE: Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Piauí, 2017. ¹⁶

Será avaliado o risco genético, e através dele é definido se o indivíduo preenche os critérios para realização dos testes genéticos. O teste genético é recomendado para familiares que já tiveram câncer, podendo ser realizado em um indivíduo sem diagnóstico de câncer apenas em casos em que as pessoas mais apropriadas não podem ser testadas. ¹⁶

Existem diversos métodos para identificação dessas mutações, e a escolha dele irá

depende dos recursos do laboratório, assim como a história familiar e a etnia da paciente. O quadro abaixo informa sobre os principais métodos de investigação, demonstrando também suas maiores limitações.^{17, 18}

Tabela 2: Métodos de Investigação das Mutações e suas Vantagens e Desvantagens

Método	Vantagem	Desvantagem
Teste da proteína truncada (PTT)	Grandes fragmentos de DNA Muito seguro	Trabalhoso Não detecta mutações de sentido errôneo
Single Strand Conformations Polymorphism (SSCP)	Seguro e simples	Trabalhoso
PCR alelo específico (AS)	Seguro e simples	Detecta apenas mutações conhecidas
Sequenciamento	Detecta e identifica a mutação	Trabalhoso e caro

FONTE: DUFLOTH, 2004.¹⁷

Ao realizar o correto rastreio genético, é necessário encaminhar a paciente ao grupo de rastreio correto. Caso seja confirmada mutações em BRCA 1 e 2 familiar ou pessoal, a portadora deve ser instruída sobre seus riscos e sobre as medidas de prevenção e tratamento que poderá lhe ser ofertado.¹⁸

Interpretação dos testes genéticos

Não é uma tarefa fácil a interpretação dos testes genéticos, devendo ser vistos com cuidado e cautela. Ao receber um resultado negativo em um paciente sabidamente com câncer, podemos concluir que o teste fornece informações limitadas e a causa do câncer ainda não foi estabelecida, podendo sua negatividade estar relacionada ao método utilizado ou proveniente de fatores não hereditários. Em contrapartida, quando obtemos um resultado negativo em parentes não afetados, confirmamos que o indivíduo não herdou uma mutação específica dessa família. Em ambos os casos, devemos ter a atenção de informar a família que o resultado negativo não descarta totalmente a possibilidade de um fator hereditário.^{18, 19}

De outro lado, temos o resultado positivo. Quando tal resultado for obtido em uma pessoa acometida pelo câncer, podemos confirmar a associação do câncer com origem genética. Já o resultado positivo em parentes não afetados, confere a esses um risco aumentado de cânceres associados aos genes BRCA 1 e 2, devendo oferecer a eles as medidas de tratamento e prevenção.

^{18, 19}

Manejo clínico das portadoras de mutações nos genes BRCA 1 e 2

Uma vez constatado a mutação dos genes BRCA em mulheres assintomáticas, ela poderá, junto de sua equipe médica, proceder através de três medidas que irão reduzir os riscos de

desenvolver a doença e/ou descobri-la em estágios iniciais. São elas: acompanhamento regular/rastreamento, cirurgia profilática e quimioprevenção. ²⁰

A começar pelo acompanhamento regular, esse grupo de pacientes devem ser instruídas e treinadas a realizarem o autoexame mensal a partir dos 18 anos, e o exame clínico bimanual a partir dos 25 anos. Pode ser indicada a ressonância magnética das mamas com contraste anual, porém, há controvérsias a essa medida, uma vez que existem estudos que sugerem que o risco do desenvolvimento do câncer aumenta quando exposição precoce de radiação. Já na faixa etária entre os 30 e 75 anos, as portadoras deverão ser acompanhadas com a ressonância magnética das mamas com contraste e mamografia anualmente. ¹⁶

Sabemos que a mastectomia profilática reduz de 85% a 100% dos riscos de se desenvolver o câncer de mama nas portadoras da mutação nos genes BRCA. Sendo assim, é um procedimento recomendado para mulheres de até 35 anos com mutações em BRCA 1 e até 40 anos com mutações em BRCA 2. ²¹ Há, atualmente, três opções cirúrgicas possíveis, e são elas a mastectomia total, a skin-sparing mastectomy e nipple-sparing mastectomy, sendo a última a mais comumente realizada. ²⁰

A profilaxia com terapia quimiopreventiva usando o tamoxifeno também é uma medida utilizada, porém a durabilidade dos efeitos desse procedimento e a redução da mortalidade proporcionada ainda são questionáveis, e necessitam de mais estudos para serem confirmadas. ²⁰

Quando citamos as pacientes já portadoras do câncer que tenham a mutação dos genes BRCA 1 e 2, a intervenção mais frequentemente realizada é a mastectomia radical modificada, onde é removida toda a mama em conjunto com os linfonodos axilares. Além dessa medida intervencionista, também deve ser associado tratamentos complementares, que incluem radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. ²¹

Além disso, devemos considerar que, aquelas pacientes que foram diagnosticadas com câncer unilateral, e que possuem a presença das mutações em BRCA 1 e 2, têm um risco considerável no desenvolvimento do CM contralateral. Portanto, é aconselhável que esse grupo de pacientes realize a mastectomia bilateral, e não a conservadora ou unilateral. ²⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi evidenciado que os genes BRCA 1 e 2 são designados ao reparo de eventos não programados, exercendo o papel de “controle de danos”, impedindo a proliferação neoplásica. Quando há uma mutação nesses genes, ocorre uma perda da sua aplicabilidade, e esses não mais são capazes de exercer seu papel de supressão tumoral de forma eficaz, predispondo ao câncer, principalmente quando associado a fatores de risco.

Para tentar prevenir os cânceres de mama e o desfecho fatal surgiram os testes genéticos, que demonstraram uma significativa importância ao preverem os grupos de maior risco. Eles incluem o Teste da Proteína Truncada (PTT), Single Strand Conformations Polymorphism (SSCP), PCR alelo específico (AS) e Sequenciamento. Cada um deles possui suas vantagens e limitações, mas todos tem o mesmo objetivo final. Frente a isso, foi possível estabelecer medidas profiláticas e

diagnóstico e tratamento precoce, que incluem três pilares: acompanhamento regular/rastreamento, cirurgia profilática e quimioprevenção.

Concluimos, através do presente trabalho, que as mutações nos genes BRCA 1 e 2 estão intimamente ligados ao desenvolvimento do câncer de mama, uma vez que eles são responsáveis por reparo de danos e, ao sofrerem o processo de mutação, tornam-se incapazes de efetivar sua função plena.

Sendo assim, após evidências da relação entre o câncer de mama e as mutações genéticas em BRCA 1 e 2, podemos afirmar que o estudo de métodos de prevenção e diagnóstico precoce fazem-se extremamente necessários, refletindo em uma redução da alta mortalidade que acompanha essa neoplasia e em um desfecho mais favorável a população feminina.

REFERÊNCIAS

6. Jara L, Morales S, de Mayo T, Gonzalez-Hormazabal P, Carrasco V, Godoy R. Mutations in BRCA1, BRCA2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations. *Biological Research* [Internet]. 6 out 2017 [citado 17 nov 2021];50(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0139-2>
7. Fernández TÁ, Reigosa YA. *Cancer de Mama Hereditário*. Comunidad y Salud. 2016.
8. Pereira T, Lima E, Cardoso P, Destro L, Mattos G, Esteves AP. Mutações nos Genes BRCA 1 e 2 e os Riscos Para Câncer de Mama. *Revista Caderno de Medicina*. 2019;2(2):63-70.
9. Coelho AS, Santos MA, Caetano RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RL, Furini AA. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [Internet]. 2018 [citado 17 nov 2021];50(1). Disponível em: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800615>
10. Ferreira CC, Cândido SL, Soares LM, Stocco MB, Martini AD, Gomes LG, Nakazato L, Souza RL. Presence of BRCA1 Gene Mutation in Bitches with Malignant Mammary Tumors. *Acta Scientiae Veterinariae* [Internet]. 1 jan 2021 [citado 12 jun 2022];49. Disponível em: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.116617>
11. Ewald IP, Cossio SL, Palmero EI, Pinheiro M, Nascimento IL, Machado TM, Sandes KA, Toralles B, Garicochea B, Izetti P, Pereira ML, Bock H, Vargas FR, Moreira MÂ, Peixoto A, Teixeira MR, Ashton-Prolla P. BRCA1 and BRCA2 rearrangements in Brazilian individuals with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Genetics and Molecular Biology* [Internet]. Jun 2016 [citado 17 nov 2021];39(2):223-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2014-0350>
12. Branco C, Paredes J. Inibidores da PARP: do mecanismo de ação à prática clínica. *Acta Médica Portuguesa* [Internet]. 1 fev 2022 [citado 12 jun 2022];35(2):135. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.13870>
13. Instituto Nacional de Câncer (INCA) - José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019a. [Acesso em 2022 jan 06]. disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-ajustadas/neoplasia-maligna-da-mama-feminina-e->

colo-do-utero

14. Alemar B. Síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário: análises genômicas, epidemiologia molecular e caracterização clínica. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFRGS; 2017 [citado 12 jun 2022]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/180783>
15. Fairroosa P, Witharana C. Gene Mutations in Hereditary Breast Cancer- A Review. European Journal of Medical and Health Sciences [Internet]. 30 maio 2020 [citado 12 jun 2022];2(3). Disponível em: <https://doi.org/10.24018/ejmed.2020.2.3.286>
16. Campos FA, Gonçalves AC, Zilly A. Câncer De Mama E Os Genes BRCA Na Saúde Da Mulher: Uma Revisão Integrativa. V Seminário Internacional de Pesquisa e Estudos Qualitativos. 2018.
17. Castralli HA, Limberger BVM. Câncer de mama com etiologia genética de mutação em BRCA1 e BRCA2: uma síntese da literatura. Brazilian Journal of health Review. 2019;2(3):2215-24.
18. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. (2008) Thompson & Thompson - Genética Médica. Sétima Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 525 pp.
19. Special Protein Molecules Computational Identification, 2018 [citado 12 jun 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/books978-3-03897-044-6>
20. Castralli HA, Limberger BVM. Câncer de mama por herança de mutação em BRCA: uma revisão na literatura. 2018.
21. Consenso da Sociedade de Brasileira de Mastologia - Regional Piauí. Câncer de mama. Teresina: Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco, 2017. 328 p.
22. Santos JP. Prevalência de critérios para avaliação genética em pacientes com câncer de mama atendidos no hospital universitário de Santa Maria. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFRGS; 2016 [citado 12 jun 2022]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/143202>
23. Ferreira FA, Silva C, Pasini RG, Silva MG, Schimidt SS. Mutações dos genes BRCA 1 e BRCA 2 e sua relação com o câncer de mama. 2016.
24. González MJD, Gaitán MMD, Molina CM, Arrechavala SJR. Mutaciones genéticas asociadas a cáncer de mama hereditario en mujeres nicaragüenses. Revista Torreón Universitario [Internet]. 1 nov 2021 [citado 12 jun 2022];10(29):107-19. Disponível em: <https://doi.org/10.5377/rtu.v10i29.12735>
25. Caçado AC, Miranda AA, Cassino GNL, Tadeu AJ. Mastectomia profilática bilateral em mulheres com mutação de BRCA. Revista Científica de Saúde do Centro Universitário de Belo Horizonte. 2019;12(2):42-6.
26. Bernardes NB, Sá AC, Facioli LD, Ferreira ML, Sá OR, Costa RD. Câncer de Mama X Diagnóstico / Breast Cancer X Diagnosis. Revista de Psicologia. 27 fev 2019 [citado 12 jun 2022];13(44):877-85. Disponível em: <https://doi.org/10.14295/online.v13i44.1636>

DIABETES MELLITUS TIPO 2: BENEFÍCIOS DO USO DE INIBIDORES DO SGLT2

TYPE 2 DIABETES MELLITUS: BENEFITS OF USING SGLT2 INHIBITORS

Pedro Augusto C. Menezes¹; Carlos P. Nunes²

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

RESUMO

Introdução: Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) possuem risco aumentado para doenças cardiovasculares (DCV), principal causa de morbimortalidade nessa população. Os Inibidores do Transportador de Sódio-Glicose-2 (SGLT2i) foram aprovados para tratar esses pacientes e têm demonstrado efeitos benéficos em relação ao risco cardiovascular. **Objetivos:** Primário: Apresentar os principais benefícios do uso de SGLT2i no tratamento do DM2. Secundários: Apresentar os SGLT2i e seu mecanismo de ação. Apresentar as principais indicações para a terapia com SGLT2i. Discutir os principais efeitos cardiovasculares no tratamento do DM2 com SGLT2i comparado à terapia com outros antidiabéticos orais. **Método:** Revisão sistemática de literatura a partir da busca de artigos com resultados clínicos, publicados nas bases de dados PubMed/MEDLINE e SciELO. **Resultados:** Foram selecionados 14 estudos de ensaios clínicos, que demonstraram que os principais benefícios do uso de SGLT2i no tratamento do DM2 são um melhor controle dos níveis glicêmicos e a redução do risco de desenvolvimento de DCV, sobretudo a insuficiência cardíaca (IC), além de reduzir o risco da insuficiência renal. **Conclusão:** As principais indicações para a terapia com SGLT2i são para pacientes com DM2 cujo controle glicêmico não está sendo eficaz com os tratamentos de linha de base (metformina/insulina) e, principalmente, para aqueles que já apresentam DCV. Seu uso promove melhor controle da glicemia, melhora em relação as taxas de internação devido a IC ou outras DCV e menores índices de óbito por causas cardiovasculares, além de mínimos efeitos colaterais. **Descritores:** “Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose”, “diabetes mellitus tipo 2”, “farmacoterapia”, “sistema cardiovascular”.

ABSTRACT

Introduction: Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) are at increased risk for cardiovascular disease (CVD), the main cause of morbidity and mortality in this population. Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) have been approved to treat these patients and have shown beneficial effects also in relation to cardiovascular risk. Aims: Primary: To present

the main benefits of using SGLT2i in the treatment of DM2. Secondary: Present the SGLT2i and its mechanism of action. To present the main indications for therapy with SGLT2i. To discuss the main cardiovascular effects in the treatment of DM2 with SGLT2i compared to therapy with other oral antidiabetic drugs. **Method:** Systematic literature review based on the search for articles with clinical results, published in PubMed/MEDLINE and SciELO databases. **Results:** Fourteen clinical trial studies were selected, which demonstrated that the main benefits of using SGLT2i in the treatment of DM2 are better control of glycemic levels and reduced risk of developing CVD, in particular heart failure (HF), in addition to reducing the risk of kidney failure. **Conclusion:** The main indications for therapy with SGLT2i are for patients with DM2 whose glycemic control is not being effective with baseline treatments (metformin + insulin) and, especially, for those who already have CVD. Its use promotes better glycemic control, improves hospitalization rates due to HF or other CVDs and lower rates of death from cardiovascular causes, in addition to minimal side effects. **Keywords:** “Sodium-glucose transporter 2 inhibitors”, “type 2 diabetes”, “pharmacotherapy”, “cardiovascular system”.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio do metabolismo caracterizado fundamentalmente por um estado de hiperglicemia persistente que, a longo prazo, está relacionado à ocorrência de complicações micro e macrovasculares, implicando em um importante e crescente problema de saúde pública mundial, tendo em vista a associação com elevadas taxas de hospitalização e utilização dos serviços de saúde.¹

Pacientes com DM tipo 2 (DM2), que correspondem a 90 a 95% de todos os casos de DM, têm um risco aumentado para doenças cardiovasculares, que constituem a principal causa de morbimortalidade nessa população. Esses pacientes são comumente complicados com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS), insuficiência cardíaca (IC) e doença renal crônica (DRC), além de outras complicações microvasculares.^{1,2}

Embora o controle dos níveis glicêmicos seja uma estratégia extremamente importante para retardar a ocorrência e/ou progressão das complicações crônicas do diabetes, e o controle rigoroso da glicemia per se reduza a incidência das complicações microvasculares, o impacto desse controle intensivo da glicose no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular nesses pacientes é menos claro.^{1,3} Isso revela a importância de novos tratamentos que não apenas promovam um bom controle glicêmico, como também reduzam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), como, por exemplo, IC.⁴

Recentemente, uma nova classe de fármacos – os Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose (SGLT2i) – foi aprovada para tratar pacientes com DM2, tendo como representantes a canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina e sotagliflozina.⁵ Essas drogas são capazes de reduzir a glicemia a partir da inibição da reabsorção de glicose nos túbulos proximais dos rins, promovendo glicosúria, além de promover perda de peso e redução do volume plasmático por diurese osmótica com consequente redução das pressões sanguíneas sistólica e diastólica.^{1,3}

Além da eficácia na redução da glicose sanguínea, essa classe de fármacos também vem sendo relacionada à diminuição de internações hospitalares por IC em pacientes que fazem uso, além de outros desfechos favoráveis na redução do risco cardiovascular no DM2 e da progressão da insuficiência renal.^{1,3}

Nesse sentido, considerando o maior risco cardiovascular que pacientes diabéticos apresentam, e as recentes evidências a respeito dos desfechos cardiovasculares com o uso de inibidores do SGLT2 no tratamento do DM2, esta revisão tem como objetivo analisar os principais benefícios, além do controle glicêmico, do uso dessa medicação nesses pacientes.

Considerando o impacto global do diabetes mellitus na saúde pública e o risco aumentado dos pacientes diabéticos desenvolverem doenças cardiovasculares e outras complicações, a compreensão dos efeitos cardiovasculares dos inibidores de SGLT2, bem como sua aplicabilidade clínica, podem acrescentar resultados benéficos à saúde dessa população.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

Apresentar os principais benefícios do uso de SGLT2i no tratamento do DM2.

Objetivos Secundários:

- Apresentar os SGLT2i e seu mecanismo de ação.
- Apresentar as principais indicações para a terapia com SGLT2i.
- Discutir os principais efeitos cardiovasculares no tratamento do DM2 com SGLT2i comparado à terapia com outros antidiabéticos orais.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura a partir da busca de artigos publicados nas bases de dados do PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). As buscas foram feitas no idioma inglês, utilizando-se os seguintes descritores, com o operado booleano AND: “sodium-glucose transporter 2 inhibitors”, “type 2 diabetes”, “pharmacotherapy” e “cardiovascular”.

Foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos, em português ou inglês, sendo incluídos estudos que evidenciavam os desfechos cardiovasculares promovidos com o uso de SGLT2i em pacientes com DM2 e suas indicações clínicas. Foram selecionados apenas ensaios clínicos e ensaios controlados e randomizados em humanos. Foram excluídos artigos com títulos duplicados e estudos que abordavam outros efeitos do SGLT2i, além do controle glicêmico e desfechos cardiovasculares, nesses pacientes, além dos estudos de revisão, relatos de caso e realizados em animais.

RESULTADOS

Na base SciELO foram encontrados seis artigos (porém utilizando apenas dois

descritores – sodium-glucose transporter 2 inhibitors AND type 2 diabetes; pois com os quatro não disponibilizou nenhum), mas nenhum deles correspondia aos objetivos traçados por esse estudo. Na base PubMed foram encontrados 62 artigos. A seleção inicial foi feita pela leitura dos títulos e, quando necessário, dos resumos. Nessa etapa, foram escolhidos 39 artigos para leitura integral, culminando na escolha de 14 artigos para uso nesse estudo (Quadro 1).

Quadro 1 – Artigos de ensaios clínicos e ensaios controlados e randomizados selecionados no PubMed para essa revisão sistemática da literatura, sobre uso de fármacos da classe SGLT2i em pacientes com DM2 e seus efeitos farmacológicos.

Ano de publicação e País(es) do estudo	Autor(es)	Objetivo	Nº de pacientes	Dose de SGLT2i	Desfecho
2018 Suécia, EUA, Austrália, Nova Zelândia, Inglaterra	Rådholm et al.	Relatar os efeitos sobre a IC e morte cardiovascular em pacientes com DM2, com e sem histórico inicial de IC, e em outros subgrupos de participantes	10.142	100 a 300 mg/dia	A canagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular ou IC com hospitalização em uma ampla gama de subgrupos de pacientes com DM2
2019 Austrália, Inglaterra, EUA, Nova Zelândia	Neuen et al.	Avaliar os efeitos da canagliflozina nos resultados renais, cardiovasculares e de segurança pela albuminúria basal	3.026	100 a 300 mg/dia	Os efeitos da canagliflozina nos desfechos renais e cardiovasculares foram eficazes e consistentes principalmente entre aqueles com albuminúria severamente aumentada
2019 Japão	Sezai et al.	Avaliar a eficácia da canagliflozina em pacientes com IC crônica e DM2	35	100 mg/dia	A canagliflozina demonstrou efeitos protetores cardíacos e renais, além de melhorar o estresse oxidativo, a função diastólica e a função endotelial
2020 EUA, França, Suécia, Alemanha, Canadá	Cannon et al.	Comparar ertugliflozina placebo em relação a eventos cardiovasculares adversos maiores em pacientes com DM2 e DCVAS	8.246	5 ou 15 mg/dia	Não houve diferença significativa nos resultados entre os grupos intervenção e o grupo placebo
2020 Suécia, EUA, Canadá, França	Cosentino et al.	Avaliar o efeito da ertugliflozina no risco de hospitalização por IC (ICH) e desfechos relacionados em pacientes com DM2 e DCVAS	8.246	5 ou 15 mg/dia	A ertugliflozina reduziu o risco de primeira e total de ICH e morte total por ICH/DCVAS
2020 Grécia	Ikonomidis et al.	Investigar os efeitos da insulina, agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA = liraglutida), SGLT2i (empagliflozina) e sua combinação na função vascular e cardíaca de pacientes com DM2	160	25 mg/dia	O tratamento combinado de GLP-1RA + SGLT2i mostrou uma melhora maior dos marcadores vasculares e trabalho cardíaco efetivo do que o tratamento com insulina

2020 EUA, Canadá, Alemanha, Noruega, Inglaterra	McGuire et al.	Avaliar o efeito da empagliflozina, no total de eventos cardiovasculares e internações hospitalares em pacientes com DM2 e DCVAS	7.020	10 ou 25 mg/dia	A empagliflozina reduziu a carga total de complicações cardiovasculares e admissão hospitalar por todas as causas em pacientes com DM2 e DCVAS
2020 Escócia	Singh et al.	Determinar os efeitos da dapagliflozina em pacientes com IC e DM2 no remodelamento do ventrículo esquerdo (VE) usando ressonância magnética cardíaca	56	10 mg/dia	A dapagliflozina não teve efeito sobre a remodelação do VE, mas reduziu a pressão arterial diastólica e as necessidades de diuréticos de alça, aumentou a hemoglobina, o hematócrito e os corpos cetônicos e reduziu o peso dos pacientes
2021 EUA, França, Canadá, Nova Zelândia, Itália, Polônia	Bhatt et al.	Avaliar o efeito da sotagliflozina em eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 pós piora da IC	1.222	200 a 400 mg/dia	Redução nas taxas de óbito por causas cardiovasculares, hospitalizações e consultas urgentes em decorrência de IC
2021 Japão	Hiruma et al.	Comparar os efeitos cardioprotetores da empagliflozina com os da sitagliptina, com foco no acúmulo de gordura cardíaca, função cardíaca e metabolismo cardíaco em pacientes com DM2 em estágio inicial sem complicações de DCV	44	10 mg/dia	Não houve diferença estatística nos efeitos sobre a gordura e a função cardíaca entre os grupos, mas a empagliflozina apresentou efeitos superiores em biomarcadores cardiometabólicos
2021	Lingvay et al.	Avaliar a eficácia e segurança da ertugliflozina em pacientes com DM2 e DCVAS inadequadamente controlada por insulina	1.065	5 ou 15 mg/dia	Ertugliflozina adicionada à insulina melhorou o controle glicêmico, peso corporal e pressão arterial versus placebo em 18 semanas em pacientes com DM2 e DCVAS
2021 Brasil	Sposito et al.	Avaliar se o tratamento com SGLT2i (dapagliflozina) pode atenuar a disfunção endotelial relacionada ao DM2 em comparação com a terapia equivalente hipoglicemiante (glibenclamida e metformina)	98	10 mg/dia	A dapagliflozina melhorou a função endotelial micro e macrovascular em comparação com a glibenclamida, independentemente do controle glicêmico em pacientes com DM2 e DCVAS subclínica.
2021 EUA, França, Canadá, Itália, Nova Zelândia, Suécia, Polônia	Szarek et al.	Determinar se a sotagliflozina aumentou o resultado de eficácia pré-especificado de dias vivos e fora do hospital em pacientes com DM2 com IC pós piora	1.222	200 a 400 mg/dia	A sotagliflozina aumentou a quantidade de dias vivos e fora do hospital dos pacientes do estudo, em comparação ao grupo controle

<p>2022 Israel, EUA, Canadá, Suécia, Inglaterra</p>	<p>Cahn et al.</p>	<p>Estudar a associação da hemoglobina glicada (HbA1c) com desfechos cardiovasculares e renais e se o benefício da dapagliflozina varia de acordo com a HbA1c basal</p>	<p>17.160</p>	<p>10 mg/dia</p>	<p>Os benefícios da dapagliflozina foram observados em todos os subgrupos, independentemente da HbA1c basal, incluindo pacientes com HbA1c <7%</p>
---	--------------------	---	---------------	------------------	---

DISCUSSÃO

Os SGLT2i foram desenvolvidos inicialmente com o objetivo de tratar a hiperglicemia em pacientes com DM2. Mas, no entanto, acabaram demonstrando serem eficazes, também para reduzir o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) entre pacientes com DM2, o que foi um bônus, tendo em vista que esses pacientes apresentam risco substancial para essa complicação. Indo além, esses fármacos também têm demonstrado redução no risco de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC em pacientes com IC, com ou sem diabetes e fração de ejeção reduzida.⁶

Sobre o mecanismo de ação dos SGLT2i, eles atuam bloqueando o SGLT2 renal, o que facilita a glicosúria, reduzindo a hiperglicemia. Paralelamente, essa inibição também causa um aumento da natriurese, auxiliando a depuração do líquido intersticial, porém sem causar alteração no volume intravascular por diurese osmótica. Isso reduz o volume plasmático e diminui as pressões sanguíneas sistólica (em 4-6 mmHg) e diastólica (em 1-2 mmHg)³, o que pode promover proteção cardíaca e renal.⁷

Além disso, ao bloquearem a reabsorção de glicose e sódio nos túbulos renais proximais, esses medicamentos geram um aumento de sódio e cloreto atingindo a mácula densa, o que potencializa o feedback túbulo-glomerular, promovendo a contração das arteríolas aferentes para suprimir a filtração glomerular excessiva. O resultado é que isso ajuda a diminuir a albuminúria e prevenir a deterioração da filtração glomerular, tendo, portanto, uma ação protetora renal.⁷

No caso da sotagliflozina, além de ser um inibidor de SGLT2, ela também fornece alguma inibição de SGLT1 gastrointestinal. Nesse caso, ao inibir SGLT2 irá aumentar a excreção de glicose na urina, enquanto sua inibição de SGLT1 irá reduzir o nível de glicose pós-prandial, pois irá retardar a absorção intestinal de glicose.⁶

Por outro lado, essa classe de medicamentos também promove perda de peso, de até 5 kg, com reduções na gordura abdominal visceral e subcutânea. Acredita-se que essa redução da massa gorda gera diminuição da resistência à insulina, risco metabólico e risco renal e benefícios cardiovasculares. No entanto, seu efeito na redução dos riscos cardiovasculares parece ser independente de sua eficácia na redução da glicose.³ Sabe-se que os SGLT2i resultam em uma redução significativa no risco de IC, porém seu mecanismo de ação para promover esses efeitos ainda não está claro.⁸

Há estudos sendo desenvolvidos em vários países sobre todos esses medicamentos. Em relação a canagliflozina, por exemplo, o artigo de Rådholm et al.⁹ apresenta os resultados do estudo CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), elaborado com 10.142 participantes

de 667 centros em 30 países, com DM2 e alto risco cardiovascular. Os participantes foram randomizados em dois grupos: canagliflozina (100 a 300 mg/dia) ou placebo (controle), e foram acompanhados por uma média de 188 semanas. Os desfechos primários em análise foram morte cardiovascular adjudicada ou IC com necessidade de hospitalização. Os resultados foram bastante positivos, pois a canagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular ou IC com necessidade de hospitalização em uma ampla gama de diferentes subgrupos de pacientes com DM2 e elevado risco cardiovascular, sendo que os maiores benefícios foram encontrados naqueles com histórico de IC no início do estudo. Portanto, seus benefícios podem ser ainda maiores para os pacientes com histórico inicial de IC em comparação com aqueles sem esse histórico. Outro ponto importante é que não foram encontradas evidências de que pacientes com história de IC fossem propensos a sofrer maiores taxas de eventos adversos devido ao medicamento, o que demonstra sua segurança para esses indivíduos.

Neuen et al.¹⁰ analisaram dados de um subgrupo dentro do grupo do estudo CANVAS, selecionando aqueles com albuminúria elevada, para avaliar os efeitos da canagliflozina nos resultados renais, cardiovasculares e de segurança pela albuminúria basal. Foram incluídos 2.266 participantes (22,3%) com albuminúria moderadamente aumentada (razão albumina/creatinina urinária 30-300 mg/g) e 760 (7,5%) com albuminúria severamente aumentada (> 300 mg/g). Os autores verificaram que o medicamento foi capaz de reduzir a albuminúria eficazmente nesses pacientes, sendo os melhores resultados proporcionais para aqueles com albuminúria gravemente aumentada. Com isso, melhorou a função renal nesses subgrupos e os resultados cardiovasculares e de segurança foram mais consistentes, incluindo em relação aos riscos de amputação.

Também avaliando os efeitos da canagliflozina, o estudo de Sezai et al.⁷ analisou 35 pacientes com DM2 e IC crônica, que receberam 100 mg/dia do medicamento por 12 meses. Os desfechos primários analisados pelos autos foram as alterações das áreas de gordura subcutânea, visceral e total, determinadas por tomografia computadorizada. Também foram avaliados desfechos secundários, como marcadores de controle glicêmico, função renal e estresse oxidativo, parâmetros lipídicos, peptídeo natriurético atrial (PNA), peptídeo natriurético cerebral (PNC), dilatação mediada por fluxo (DMF) e função ventricular esquerda por ecocardiografia. Os resultados demonstraram que todas as áreas de gordura (subcutânea, visceral e total) apresentaram diminuição significativa ao final do estudo. Os demais parâmetros avaliados também apresentaram resultados positivos significativos, como redução de PNA e PNC, associados a uma melhora da função renal, dos parâmetros lipídicos e da FMD. Sendo assim, a canagliflozina revelou ser eficaz para esses pacientes, promovendo efeitos protetores cardíacos e renais, melhorando o estresse oxidativo, a função diastólica e a função endotelial. Segundo os autores, esse medicamento pode se tornar uma terapia de primeira linha para pacientes com DM2 e IC crônica.

Em estudo denominado ADDENDA-BHS2, para avaliar os efeitos da dapagliflozina, Sposito et al.¹¹ verificaram se o tratamento com esse fármaco pode atenuar a disfunção endotelial relacionada ao DM2 em comparação com a terapia equivalente hipoglicemiante, utilizando como grupo controle pacientes recebendo glibenclamida e metformina. Foram utilizados 98 pacientes com DM2, randomizados em dois grupos: grupo dapagliflozina (10 mg/dia) e grupo glibenclamida

(5 mg/dia). A avaliação durou 12 meses. Foi observado que a dapagliflozina conseguiu melhorar a função endotelial micro e macrovascular em comparação com o grupo glibenclamida, independentemente do controle glicêmico em pacientes com DM2 e DCVAS subclínica. De acordo com os autores, este efeito particular pode ser atribuído ao fato de que este agente aumentou a produção de óxido nítrico. Como a geração de óxido nítrico está intimamente relacionada à vasomoção e proteção contra lesão de isquemia e reperfusão, o SGLT2i pode melhorar a função macrovascular e microvascular em repouso e aumentar a função endotelial residual.

Em outro estudo, Singh et al.⁸ selecionaram 56 pacientes com DM2 + IC e com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), para analisar se a dapagliflozina tem ação no remodelamento do VE usando, para isso, a ressonância magnética cardíaca. Os pacientes foram randomizados para grupo dapagliflozina 10 mg/dia ou grupo controle, que recebeu placebo, além da terapia usual. O estudo teve duração de 12 meses, sendo o desfecho primário a diferença no volume sistólico final do VE. Também foram avaliados alguns desfechos secundários, como outras medidas de remodelação do VE e parâmetros clínicos e bioquímicos. Se constatou que, em relação a remodelação e ao volume sistólico final do VE, o medicamento não teve efeito, porém foi eficaz na redução da pressão arterial diastólica, em necessidades de diuréticos de alça, além de aumentar os valores de hemoglobina, hematócrito e corpos cetônicos e na redução de peso dessa amostra. Com isso, os autores concluíram que os mecanismos pelos quais a dapagliflozina promove tais benefícios ainda são desconhecidos, pois não parece ser por algum efeito no VE.

Em um estudo maior, de nome DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events trial), Cahn et al.¹² estudaram a associação da HbA1c com desfechos cardiovasculares e renais e se o benefício da dapagliflozina varia de acordo com a HbA1c basal, avaliando os dados de 17.160 pacientes com DM2, que foram randomizados em dois grupos, sendo um para receber 10 mg/dia de dapagliflozina e o outro placebo, em um acompanhamento médio de 4,2 anos. Foram constatados benefícios da dapagliflozina em todos os subgrupos, independentemente da HbA1c basal, incluindo pacientes com HbA1c <7%, com redução do risco de morte cardiovascular, internação por IC e desfechos cardiorrenais.

Em relação a empagliflozina, há o estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego denominado EMPA-REG OUTCOME, no qual McGuire et al.¹³ avaliaram os resultados de 7.020 pacientes com DM2 + DCVAS, aleatoriamente divididos nos seguintes três grupos: empagliflozina 10 mg (n=2.345); empagliflozina 25 mg (n=2.342); e placebo (n=2.333). Os pacientes foram tratados e acompanhados por uma média de 3,2 anos. O intuito era o de avaliar o total de eventos cardiovasculares e internações hospitalares, tendo como desfechos primários a morte cardiovascular, acidente vascular cerebral não fatal ou infarto do miocárdio não fatal. Os resultados indicaram que a empagliflozina foi capaz de reduzir a carga total de complicações cardiovasculares, bem como a admissão hospitalar por todas as causas nos pacientes do estudo.

Ikonomidis et al.¹⁴ compararam os efeitos do tratamento com insulina, agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA = liraglutida), SGLT2i (empagliflozina) e sua combinação na função vascular e cardíaca de 160 pacientes com DM2. Os pacientes foram randomizados nos seguintes grupos: insulina (n=40) 10 a 50 UI/dia; GLP-1RA (n=40) 1,8 mg/

dia, com uma dose semanal de aumento; SGLT2i (n=40) 25 mg/dia; ou a combinação (GLP-1RA+SGLT2i) (n=40), como adjuvantes da metformina. Foram feitas as seguintes análises, iniciadas na linha de base, depois com 4 e com 12 meses após o tratamento: (a) região limite perfundida dos microvasos arteriais sublinguais (marcador da espessura do glicocálice endotelial); (b) velocidade da onda de pulso (VOP) e pressão arterial sistólica central; (c) deformação global longitudinal, circunferencial e radial do ventrículo esquerdo; (d) índice de trabalho miocárdico (índice de trabalho global) derivado por alças de pressão-tensão miocárdica usando imagens de rastreamento de speckle. Os resultados do estudo confirmaram que todos os pacientes apresentaram melhoras, porém aqueles do grupo combinação GLP-1RA + SGLT2i foram que demonstraram melhora maior entre os marcadores vasculares e trabalho cardíaco efetivo, em comparação com os demais. Portanto, pode-se concluir que a terapia de GLP-1RA + SGLT2i foi superior a cada tratamento testado, individualmente.

Segundo os autores, pode-se explicar esse resultado pelo fato de o GLP-1RA exercer sua ação benéfica predominantemente por meio de mecanismos antiaterogênicos e anti-inflamatórios, enquanto a empagliflozina tem um efeito importante sobre hemodinâmica vascular, fazendo com que a terapia combinada entre eles venha produzir benefícios cardiovasculares aditivos ou sinérgicos, superando os tratamentos tidos como de primeira linha, como a metformina e a insulina. Assim, os autores sugerem que o tratamento combinado de GLP-1RA + SGLT2i é uma opção promissora de tratamento para pacientes com DM2 e risco cardiovascular alto ou muito alto, com controle glicêmico inadequado.¹⁴

Hiruma et al.¹⁵, em um estudo prospectivo, randomizado e cego (ASSET Study), compararam os efeitos cardioprotetores da empagliflozina com os da sitagliptina (inibidor da dipeptidil peptidase-4 – DPP-4), com foco no acúmulo de gordura cardíaca, função cardíaca e metabolismo cardíaco em pacientes com DM2 em estágio inicial e sem complicações de DCV. Foram avaliados 44 pacientes, randomizados para o grupo empagliflozina (10 mg/dia) ou sitagliptina (50 mg/dia) por 12 semanas. Os parâmetros avaliados pelo estudo foram o acúmulo de gordura pericárdica e o conteúdo de triglicerídeos miocárdicos (por ressonância magnética e espectroscopia de ressonância magnética de prótons, respectivamente). Porém, não houve diferença estatística entre os grupos em relação a alterações no conteúdo de gordura pericárdica, epicárdica e paracárdica; teor de triglicerídeos do miocárdio; função e massa cardíaca; e metabolismo de ácidos graxos cardíacos. Mas, por outro lado, a empagliflozina apresentou efeitos superiores em biomarcadores cardiometabólicos, como ácido úrico, colesterol de lipoproteína de alta densidade, corpos cetônicos e sensibilidade à insulina, em relação ao grupo sitagliptina. Sendo assim, os autores recomendam que, ao considerar estratégias preventivas primárias para DCV, o uso precoce com inibidores de SGLT2 pode ser mais benéfico do que o de inibidores de DPP-4, mesmo em pacientes com DM2 em estágio inicial e ainda sem complicações relacionadas de DCV, agindo de forma preventiva.

Sobre a ertugliflozina, houve um grande estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, o VERTIS CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial), onde Cosentino et al.¹⁶ randomizaram 8.246 pacientes com DM2 e DCVAS para três grupos:

ertugliflozina 5 mg/dia; ertugliflozina 15 mg/dia; ou placebo (controle). Os desfechos avaliados foram os eventos de morte total (primeira+recorrente) de hospitalização por IC (ICH) e morte total de ICH/DCVAS. Os resultados indicaram que, a ertugliflozina reduziu o risco de primeira ICH e de ICH total e de óbitos totais por ICH/DCVAS, o que acrescenta um suporte adicional para o uso de SGLT2i na prevenção primária e secundária da ICH em pacientes com DM2.

Porém, no estudo de Cannon et al.¹⁷, multicêntrico e duplo-cego, utilizando a mesma população do estudo anterior (VERTIS CV) com 8.246 pacientes com DM2 e DCVAS, onde foram randomizados três grupos, sendo um para receber 5 mg/dia de ertugliflozina, outro 15 mg/dia, e o terceiro placebo, os autores se surpreenderam ao não encontrarem diferenças significativas entre os grupos em relação aos desfechos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, além de casos de amputações, que também se apresentaram similares entre os três grupos. Os autores não conseguiram encontrar uma explicação clara sobre o porquê seus resultados não alcançaram significância, indo na contramão de diversos estudos anteriores semelhantes.

Já o estudo de Lingway et al.¹⁸, que analisou uma subamostra do mesmo estudo VERTIS CV, focou nos pacientes com DM2 e DCVAS inadequadamente controlada por insulina (dose estável ≥ 20 unidades/dia), resultando em 1.065 indivíduos. Os resultados dessa avaliação demonstraram que a ertugliflozina ao ser adicionada ao tratamento com insulina melhorou significativamente o controle glicêmico, o peso corporal a pressão arterial sistêmica desses pacientes, em comparação com o grupo que recebeu placebo. Portanto, esse medicamento proporcionou melhorias clinicamente significativas no controle glicêmico dos pacientes, além de ter sido geralmente bem tolerado, se apresentando como uma opção de tratamento útil para pacientes com DM2 recebendo insulina que precisam de controle glicêmico adicional.

Entre os estudos realizados com sotagliflozina está o de Bhatt et al.⁶, denominado como SOLOIST-WHF (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure), que analisou os resultados de 1.222 pacientes. Tratou-se de um estudo multicêntrico, duplo-cego, cujos pacientes foram randomizados em dois grupos: 608 para o grupo sotagliflozina e 614 para o grupo placebo (controle). Esses pacientes com DM2 teriam sido recentemente hospitalizados por agravamento da IC. Os resultados indicaram que o tratamento com sotagliflozina, iniciado antes ou logo após a alta, resultou em um número total significativamente menor (33%) de mortes por causas cardiovasculares, hospitalizações e consultas urgentes em decorrência de IC do que nos pacientes que receberam placebo. Também se observou que possíveis riscos, como hipotensão ou lesão renal aguda, foram mínimos e semelhantes aos do grupo placebo.

Utilizando a mesma base de dados do estudo SOLOIST-WHF, Szarek et al.¹⁹ procuraram determinar se a sotagliflozina aumentou o resultado de eficácia em relação a dias vivos e fora do hospital (DAOH) dos pacientes do estudo citado. Os autores analisaram as hospitalizações e a duração das internações após a randomização, para determinar os dias vivos e fora do hospital e seu inverso (dias de óbito e dias em internação). A conclusão que chegaram foi de que a sotagliflozina aumentou o DAOH, sendo essa uma métrica interessante a ser utilizada em estudos

futuros, pois é capaz de fornecer um resultado adicional centrado no paciente para compreender melhor a totalidade da carga da doença. Dessa forma, novos estudos voltados para quantificar as consequências do aumento da DAOH podem fornecer informações importantes em termos de economia da saúde e qualidade de vida do paciente.

CONCLUSÕES

Foi possível constatar, ao longo desse estudo, respondendo ao objetivo principal, que os principais benefícios do uso de SGLT2i no tratamento do DM2 são um melhor controle dos níveis glicêmicos e a redução do risco de desenvolvimento de DCV, em especial a IC, além de reduzir o risco da insuficiência renal.

Com relação aos principais efeitos cardiovasculares no tratamento do DM2 com SGLT2i, em comparação à terapia com outros antidiabéticos orais, há estudos demonstrando que seu efeito, associado ou não a outros medicamentos, é capaz de promover melhor controle da glicemia e resultados adversos, se mostrando como um promissor tratamento de segunda linha para aqueles que não apresentam controle eficaz com os medicamentos de linha de base.

Sobre os efeitos cardiovasculares dos SGLT2i nesses pacientes, evidências tanto de estudos clínicos menores como de grandes estudos multicêntricos, com significativas amostragens de pacientes, em diversos países, têm revelado melhora em relação as taxas de internação devido a IC ou outras DCV e menores índices de óbito por causas cardiovasculares, ou seja, melhores desfechos em saúde e melhor prognóstico, além de mínimos efeitos colaterais.

Diante disso, pode-se concluir que as principais indicações para a terapia com SGLT2i são para pacientes com DM2 cujo controle glicêmico não está sendo eficaz com os tratamentos de linha de base (metformina / insulina) e, principalmente, para aqueles que já apresentam DCV.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad; 2020. 490p.
2. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors with Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148-58. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511.
3. Giorgino F, Vora J, Fenici P, Solini A. Cardiovascular protection with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: Does it apply to all patients? *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1481-95. doi: 10.1111/dom.14055.
4. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. *Circulation.* 2017;136(3):249-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
5. Hemmingsen B, Krogh J, Metzendorf MI, Richter B. Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2

- inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD012106. doi: 10.1002/14651858.CD012106.pub2
6. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
 7. Sezai A, Sekino H, Unosawa S, Taoka M, Osaka S, Tanaka M. Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):76. doi: 10.1186/s12933-019-0877-2.
 8. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, et al. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients with Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(6):1356-1359. doi: 10.2337/dc19-2187.
 9. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the CANVAS Program. *Circulation.* 2018;138(5):458-468. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
 10. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Effect of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria: Data from the CANVAS Program. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(11):2229-2242. doi: 10.1681/ASN.2019010064.
 11. Sposito AC, Breder I, Soares AAS, Kimura-Medorima ST, Munhoz DB, Cintra RMR, et al. Dapagliflozin effect on endothelial dysfunction in diabetic patients with atherosclerotic disease: a randomized active-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):74. doi: 10.1186/s12933-021-01264-z.
 12. Cahn A, Wiviott SD, Mosenzon O, Goodrich EL, Murphy SA, Yanuv I, et al. Association of Baseline HbA1c with Cardiovascular and Renal Outcomes: Analyses From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care.* 2022;45(4):938-946. doi: 10.2337/dc21-1744.
 13. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(12):949-959. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30344-2.
 14. Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, Birba D, Kalogeris A, Kousathana F, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(9):e015716. doi: 10.1161/JAHA.119.015716.
 15. Hiruma S, Shigiyama F, Hisatake S, Mizumura S, Shiraga N, Hori M, et al. A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: the ASSET study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):32. doi: 10.1186/s12933-021-01228-3.
 16. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.

- Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;142(23):2205-2215. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
17. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-1435.
 18. Lingvay I, Greenberg M, Gallo S, Shi H, Liu J, Gantz I. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(7):1640-1651. doi: 10.1111/dom.14385.
 19. Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients with Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(8):1065-1072. doi: 10.7326/M21-0651.

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E ALZHEIMER: POSSÍVEIS MECANISMOS ENVOLVIDOS

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ALZHEIMER: POSSIBLE MECHANISMS INVOLVED

Juliana de S. Mocho¹; Carlos P. Nunes²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. E-mail: julianasm260@hotmail.com. ²Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer é a principal causa de demência entre os idosos, acometendo cerca de 40% da população acima de 80 anos. Depósitos amiloidais nas paredes de vasos sanguíneos, placas senis, filamentos anormais da proteína Tau, formação de novos neurofibrilares (NFT) e inflamação levam à perda maciça neuronal e sináptica, ocasionando seu quadro clínico clássico. Já a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é caracterizada por uma obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono, diminuindo o fluxo aéreo ou suprimindo-o. Essa redução do fluxo aéreo desencadeia uma série de eventos, como a diminuição da perfusão cerebral, estresse oxidativo, e por consequência, deposição beta-amilóide. **Objetivos:** Compreender a relação entre a Apneia Obstrutiva do Sono e a Doença de Alzheimer. Descrever os mecanismos fisiopatológicos comuns às duas patologias. **Métodos:** pesquisa nas bases de dados PubMed/MEDLINE e SciELO, utilizando os descritores na língua inglesa: “Obstructive Sleep Apnea” AND “Alzheimer”, sendo selecionados 17 artigos para a confecção da presente revisão. Resultados e discussão: diversos biomarcadores ligados à DA e demência vascular mostram níveis anormais em pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono. Faz parte da patogênese da doença de Alzheimer a geração e deposição aumentada de proteína beta amiloide no cérebro, clearance da mesma diminuída para o líquido, e hiperfosforilação da proteína tau. A hipóxia intermitente e a fragmentação do sono são características da AOS que se mostram relacionadas ao depósito beta-amilóide e de proteína tau aumentado e anormal, podendo diminuir o tempo de progressão para comprometimento cognitivo moderado/Alzheimer em pacientes portadores de AOS. **Conclusão:** as evidências presentes neste estudo demonstram que a AOS e a DA possuem mecanismos fisiopatológicos em comum. Abranger estudos epidemiológicos nesta área podem promover uma manutenção da AOS como fator de risco, e assim auxiliar expectativas futuras na prevenção do declínio cognitivo e demência. **Descritores:** Apneia Obstrutiva do Sono; Doença de Alzheimer; Disfunção Cognitiva.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer’s disease is the main cause of dementia among the elderly,

affecting about 40% of the population over 80 years of age. Amyloid deposits on blood vessel walls, senile plaques, abnormal filaments of Tau protein, formation of neurofibrillary tangles (NFT) and inflammation lead to massive neuronal and synaptic loss, causing its classic clinical presentation. Obstructive Sleep Apnea (OSA) is characterized by partial or complete obstruction of the upper airways during sleep, decreasing or suppressing airflow. This reduction in airflow triggers a series of events, such as decreased brain perfusion, oxidative stress, and, consequently, beta-amyloid deposition. **Aims:** To understand the relationship between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease. Describe the pathophysiological mechanisms common to both pathologies. **Methods:** search in PubMed/MEDLINE and SciELO databases, using the descriptors in English: "Obstructive Sleep Apnea" AND "Alzheimer", 17 articles were selected for the preparation of this review. **Results and Discussion:** Several biomarkers linked to AD and vascular dementia show abnormal levels in patients with obstructive sleep apnea. Part of the pathogenesis of Alzheimer's disease is the increased generation and deposition of beta amyloid protein in the brain, decreased clearance of the same into the CSF, and hyperphosphorylation of tau protein. Intermittent hypoxia and sleep fragmentation are characteristics of OSA that are related to increased and abnormal beta-amyloid and tau protein deposits, which may decrease the time of progression to moderate cognitive impairment/Alzheimer's in patients with OSA. **Conclusion:** the evidence present in this study demonstrates that OSA and AD have pathophysiological mechanisms in common. Encompassing epidemiological studies in this area can promote the maintenance of OSA as a risk factor, and thus help future expectations in the prevention of cognitive decline and dementia. **Keywords:** Obstructive Sleep Apnea; Alzheimer Disease; Cognitive Dysfunction.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer acomete cerca de 40% da população acima de 80 anos, sendo a principal causa de demência entre os idosos. Sua fisiopatologia gira em torno de depósitos amiloidais nas paredes de vasos sanguíneos, juntamente com placas senis, filamentos anormais da proteína Tau, formação de novos neurofibrilares (NFT), inflamação e ativação glial. Esses eventos atingem áreas responsáveis pela cognição, como o córtex cerebral, o estriado ventral e entorrinal, além do hipocampo.¹

Os fenômenos promovem a perda maciça neuronal e sináptica, e consequentemente, geram manifestações clínicas como a perda de memória recente, dificuldade de atenção, de realizar cálculos, e de utilizar objetos do dia a dia. Além disso, os sintomas frequentemente são associados com transtornos de comportamento e de humor.¹

Já a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), é caracterizada por uma obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o período de sono, gerando uma diminuição do fluxo aéreo (hipopneia) ou supressão do mesmo (apneia).² Pode ser definida a partir de critérios determinados pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM), os quais exigem a presença de cinco ou mais eventos obstrutivos respiratórios por hora de sono durante a avaliação polissonográfica, associados a uma sonolência diurna excessiva que não consegue ser explicada

por outros fatores ou dois dos seguintes sintomas: engasgos durante o sono, despertares recorrentes, sono não reparador, fadiga durante o dia ou dificuldade de concentração (que também não podem ser explicados por outras causas).³

A redução do fluxo aéreo ocasionada pela AOS desencadeia uma série de eventos, como a dessaturação da oxihemoglobina e o aumento da pressão parcial de gás carbônico (PaCO²).² Outra consequência é a diminuição da perfusão cerebral e hipometabolismo de glicose, desencadeando neuroinflamação e estresse oxidativo, e por consequência, diminuição do óxido nítrico, aumento de endotelina e deposição beta-amiloide.⁴

Um estudo epidemiológico na cidade de São Paulo, encontrou uma prevalência de Apneia Obstrutiva do Sono em 32,8% dentre 1.042 voluntários submetidos à entrevista e polissonografia noturna, seguindo os critérios definidos pela AAMS, mostrando uma prevalência entre 5 à 10 vezes maior do que a encontrada em estudos anteriores.⁵

Dessa forma, o presente trabalho estabelece como propósito esclarecimento das possíveis relações entre a Apneia Obstrutiva do Sono e a Doença de Alzheimer, assim como os possíveis mecanismos fisiopatológicos comuns.

OBJETIVOS

Primário:

Compreender a relação entre a Apneia Obstrutiva do Sono e a Doença de Alzheimer.

Secundário:

Descrever os mecanismos fisiopatológicos comuns às duas patologias.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura realizada nas bases de dados indexados do PubMed/MEDLINE (US National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online).

Para melhor direcionamento da busca, foram utilizados os quatro seguintes filtros: (I) presença dos seguintes descritores na língua inglesa: “Obstructive Sleep Apnea”, “Alzheimer”, utilizando o operador booleano “AND”; (II) conter o assunto principal no título; (III) disponibilidade da versão completa do artigo; e (IV) idiomas português e inglês. Não houve restrição de período. Após aplicados os filtros, foram encontrados 202 artigos.

No intuito de selecionar o material a ser utilizado, foi realizada a leitura de seus títulos e resumos. Dentre os 202 artigos encontrados, 185 foram excluídos por não abordarem adequadamente o tema proposto. Ao fim do processo de análise inicial, 17 artigos foram selecionados, sendo todos lidos na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversos biomarcadores ligados à DA e demência vascular mostram níveis anormais

em pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono, e isto sugere que existam mecanismos em comum às duas patologias.⁶ Esses têm recebido cada vez mais atenção, por possibilitar a identificação de indivíduos sob risco, realizar rastreamento clínico com diagnóstico precoce e avaliação sobre progressão de processos neurodegenerativos.⁷

A apneia obstrutiva do sono pode contribuir diretamente para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, com seus episódios de hipóxia intermitente; ou indiretamente, a partir de seu papel na incidência de outros fatores de risco, aumentando os índices de doenças metabólicas e cardiovasculares, incluindo obesidade, hipertensão, síndrome metabólica e diabetes.⁶

Dentre as hipóteses levantadas diante dos mecanismos em comum à AOS e DA, alguns eventos particulares constituintes da AOS podem levar à disfunção cognitiva. A exposição crônica à hipóxia intermitente pode levar ao aumento do estresse oxidativo, da inflamação e dos índices de diabetes, hipertensão e doença cardiovascular, potencialmente contribuintes no desenvolvimento da DA.⁸

A fragmentação do sono também pode promover a patogênese da DA, a partir da diminuição dos estágios de sono REM e do sono de ondas lentas. Independentemente da AOS, a fragmentação do sono possui uma robusta associação com DA, com estudos apontando para aumento da incidência de DA em 50% em indivíduos saudáveis com qualidade de sono baixa e evidências laboratoriais de aumento de biomarcadores associados a DA. Esses dados corroboram para justificar um dos pilares dessa possível associação: a fragmentação do sono deturpando o provável papel fisiológico do sono nos processos de depuração de metabólitos tóxicos, como proteínas beta-amiloídes, além de outros processos como hiperfosforilação da proteína tau.^{9,10}

A AOS também está associada com variações pressóricas intratorácicas, que por sua vez alteram o sistema de trocas entre o líquido e o líquido intersticial, e podem levar ao acúmulo das substâncias envolvidas na patologia da DA.⁸

Esse sistema é chamado de glia-linfático (glinfático), que funciona com a passagem periarterial do fluido intersticial em direção aos espaços perivenosos, realizando um sistema de limpeza de resíduos metabólicos. Existem 3 hipóteses de mecanismos sobre como as variações pressóricas intratorácicas poderiam prejudicar esse sistema e facilitar a deposição beta-amiloide. A primeira seria de uma pressão intratorácica aumentada contra uma via aérea restrita, impedindo o fluxo glinfático metabólico. A segunda, uma hipótese de redução da depuração do líquido diretamente em vasos linfáticos durais, em consequência de uma pressão venosa elevada. E por fim, o acontecimento de edema cerebral secundário à hipóxia intermitente.⁸

Os três eventos citados acima (hipóxia, fragmentação do sono e variações da pressão intratorácica) são os principais mecanismos que podem levar à perda e atrofia neuronal, além de diminuição de sua plasticidade, assim contribuindo para um declínio cognitivo.⁸

A geração e deposição aumentada de proteína beta amiloide no cérebro faz parte da patogênese da doença de Alzheimer, assim como o clearance da mesma diminuída para o líquido, e hiperfosforilação da proteína tau, gerando emaranhados neurofibrilares. A hipóxia ocasionada pela AOS aumenta a produção da proteína precursora beta amiloide, e consequentemente sua clivagem.^{6,10}

Modelos animais e humanos teorizam as possíveis interações entre a AOS e DA, por mais que ainda não haja consenso sobre tais, são fortes evidências relacionadas à coexistência entre as duas patologias. Uma metanálise demonstrou que pacientes com DA possuem 5 vezes mais risco de apresentar junto AOS, sendo que metade desses pacientes experienciaram AOS após o diagnóstico de DA. Foram analisados durante a revisão, certos estudos que questionaram essas interações com outra ótica, sugerindo uma forte correlação no que se trata à AOS no agravamento e expressão clínica de DA e outras síndromes demenciais já pré-existentes. Além de que foi evidenciado que a severidade da AOS é diretamente interdependente à severidade sintomatológica da DA.^{9,11}

A revisão realizada por Fernandes, et al. encontrou evidências que consolidam a hipótese da AOS agravar um DA já pré-existente, apontando que essa nova perspectiva ainda é recente, porém já possui estudos, como revisões sistemáticas, com maior amostragem e melhor qualidade de evidências mostrando a AOS como um fator de risco plausível para AD, principalmente nos quadros mais severos de AOS. Em um estudo de coorte atual, envolvendo 19.890 pacientes, AOS foi associada, independentemente, a uma maior incidência de DA, assim como estipulou que o tempo médio entre o diagnóstico de DA após a descoberta de AOS é de 5.44 anos nos indivíduos afetados.¹¹

A revisão por Andrade et Al, mostra que existem evidências crescentes de que a hipóxia intermitente e posterior reoxigenação causada pela AOS gera produção de espécies reativas de oxigênio, sendo um fator importante para aumento de risco de declínio cognitivo e progressão da doença de Alzheimer, pelo aumento do estresse oxidativo nestes pacientes.⁹

Corroborando com as evidências, um estudo observacional de Sales et al, com análise de 14 pacientes com AOS e 13 controles mostrou o aumento do estresse oxidativo nestes pacientes, marcado pelos baixos níveis de vitamina E, da superóxido dismutase e vitamina B11, assim como o aumento da homocisteína.¹²

Ao serem submetidos a teste neuropsicométricos, no intuito de mensurar principalmente a memória de trabalho e funções executivas, componentes cognitivos comumente afetados na doença de Alzheimer, foi visualizado uma correlação entre pior desempenho nesses testes e baixa concentração de vitamina E. Quando comparados com o grupo controle, essa relação foi 3 vezes mais expressiva em pacientes portadores de AOS. A relação entre a vitamina E e o estresse oxidativo ainda é controversa, visto que estudos com metanálises já comprovam a falta de eficácia na reposição da vitamina e prevenção de síndromes demenciais em geral.¹²

Em um estudo regressivo, envolvendo 1219 de pacientes com mais de 65 anos, foram testados diversos nutrientes como vitaminas B¹², C, D e E, além de ômega-3, ômega-6 e folato e sua possível relação com proteínas beta-amiloides séricas. Ao final do estudo foi observada uma expressiva redução nos níveis séricos de A β 40 nos pacientes com dieta rica em ômega-3.¹²

Diversos biomarcadores foram estudados, dentre eles podem ser avaliados os níveis de A β 42 no líquido cefalorraquidiano (em inglês, cerebrosfínal (CSF)); na tomografia por emissão de prótons (PET), e também a dosagem dos níveis de proteína tau (total ou hiperfosforilada) no líquido cefalorraquidiano ou PET.¹³ Os depósitos amilóides também conseguem ser avaliados nos exames de imagem a partir de radiofármacos de alta afinidade, como o Florbetapir e o [11C]-

Pittsburgh compound B PET ([11C]-PiB-PET).^{14,15}

O estudo longitudinal de Bubu et al. buscou avaliar a alteração no depósito beta-amilóide cerebral, pelo aumento longitudinal na captação de Florbetapir-PET ou diminuição dos níveis de CSF-A β 42; e também mudanças na agregação da proteína tau, pelo aumento da tau-total (T-tau) e tau-fosforilada (P-tau) no líquido cefalorraquidiano.¹⁴ Indivíduos portadores de AOS cognitivamente normais e com comprometimento cognitivo leve mostraram aumento anual mais rápido na captação de Florbetapir e diminuição dos níveis de CSF-A β 42, assim como aumento de T-tau e P-tau, se comparados aos participantes sem AOS. Atribuem a estes achados a hipóxia intermitente, a fragmentação do sono (fazendo interrupção do sono de ondas lentas e do REM) e oscilação dos níveis de pressão intratorácicos e intracranianos.¹⁴

Um estudo com 57 indivíduos com comprometimento cognitivo moderado, avaliou os participantes quanto ao índice apneia-hipopneia (IAH), mostrando que os pacientes com maior IAH ou seja, com maior severidade da AOS, estavam relacionados a maiores níveis de P-tau e T-tau no líquido cefalorraquidiano, sugerindo que uma maior severidade da AOS pode estar associada ao desenvolvimento de Alzheimer a longo prazo, a partir do processo neurodegenerativo implicado. Outros biomarcadores do líquido, como A β 42, não obtiveram estatística significativa neste trabalho.¹⁰

Além disso, um artigo publicado na *Alzheimer's & Dementia*, participantes AOS+/A β + (ou seja, pacientes que autodeclararam diagnóstico médico de AOS mais achados de florbetapir acima do ponto de corte ao exame de imagem) mostraram aproximadamente 2 à 4 vezes mais chances de progressão para comprometimento cognitivo moderado/Alzheimer, se comparado aos outros grupos estudados. No grupo AOS+, tanto cognitivamente normal como com comprometimento cognitivo moderado, houve uma progressão para comprometimento cognitivo moderado/Alzheimer, respectivamente, de 6 a 8 meses antes que o grupo AOS-.¹³

Isso reflete o sinergismo existente entre a AOS, depósito beta-amilóide e proteína tau, principalmente quando o depósito dessas substâncias é aumentado e anormal, diminuindo o tempo de progressão para comprometimento cognitivo moderado/Alzheimer em pacientes portadores de AOS.¹³ Além de possivelmente possuírem mecanismo de gatilho para apresentações subclínicas e prodrômicas da DA, acelerando o quadro sintomatológico em indivíduos que desenvolveriam a doença futuramente independente da AOS.^{13,9}

A partir da captação de [11C]-PiB-PET, um marcador radioativo conhecido por sua forte ligação às placas amiloides, podemos reconhecer depósitos amilóides à imagem. Em 2021, Ylä-Herttuala et al., ao estudar pacientes um pouco mais jovens que os comumente estudados (31-50 anos), encontrou estatística significativa de aumento na absorção de [11C]-PiB, demonstrando a capacidade da AOS severa de predispor ao acúmulo beta amiloide ainda em indivíduos de meia-idade.¹⁵ Porém, em contraste a este achado, não houve evidência significativa para predispor o acúmulo beta amiloide em relação à severidade da AOS, quando mensurado por método de imagem, no estudo desenvolvido por Handa et al., onde apenas um paciente dentre os 14 estudados mostrou acúmulo anormal do marcador radioativo citado acima.¹⁶

Apesar da forte relação entre o aumento de proteínas e biomarcadores referentes a DA

e presença de AOS forneça uma possível associação lógica entre as duas, esses dados podem ser limitados e preliminares visto o insuficiente entendimento quanto os mecanismos exatos de produção e depuração desses biomarcadores, sobretudo durante o sono.¹⁷

Um estudo envolvendo o eletroencefalograma obteve resultados que indicam uma possível relação entre o padrão elétrico cerebral em síndromes demenciais, DA e AOS, apontando semelhanças entre si durante alguns estágios do sono, como no sono REM, na atividade de ondas lentas e na densidade de complexos-K durante o sono NREM. No mesmo artigo inclui regressão de tais padrões em pacientes que fazem tratamento com CPAP, corroborando para a hipótese envolvendo principalmente hipóxia intermitente e aumento da pressão intratorácica.¹⁷

CONCLUSÃO

As evidências presentes neste estudo demonstram que a Apneia Obstrutiva do Sono e a Doença de Alzheimer possuem mecanismos fisiopatológicos em comum. Isso permite avanços no entendimento de mecanismos envolvidos no processo de neurodegeneração encontrados nos pacientes portadores das patologias descritas.

Enquanto a DA não possui tratamento totalmente efetivo, vários mecanismos fisiopatológicos da AOS conseguem ser revertidos com a aplicação da terapia com uso de CPAP (pressão positiva contínua em vias aéreas). Abranger os estudos epidemiológicos nesta área pode promover uma manutenção desse fator de risco, e assim auxiliar expectativas futuras de prevenção do declínio cognitivo e demência.

Estudos envolvendo a qualidade do sono como fator de risco para DA carecem de fontes para estabelecer uma relação entre essas, necessitando de mais estudos polissonográficos e evidências de maior grau para que seja possível compreender com mais clareza o papel da fragmentação do sono na deposição de compostos beta-amiloides e o futuro desenvolvimento de DA.

REFERÊNCIAS

1. Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Rev. psiquiatr. Rio Gd Sul. 2008;30(1 Supl). Doi: 10.1590/S0101-81082008000200002.
2. Martins AB, Tufik S, Moura SMGP. Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Fisiopatologia. J bras pneumol. 2007; 33(1):93-100. Doi: 10.1590/S1806-37132007000100017
3. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. Proc Am Thorac Soc. 2008 15;5(2):154-60. Doi: 10.1513/pats.200708-118MG.
4. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. J Neurosci Res. 2017;95(4):943-972. Doi: 10.1002/jnr.23777.
5. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med. 2010;11(5):441-6. Doi: 10.1016/j.sleep.2009.10.005.
6. Baril AA, Carrier J, Lafrenière A, Warby S, Poirier J, Osorio RS, et al. Canadian Sleep and

- Circadian Network. Biomarkers of dementia in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2018 Dec;42:139-148. doi: 10.1016/j.smrv.2018.08.001.
7. Breitner JCS, Poirier J, Etienne PE, Leoutsakos JM. Rationale and structure for a new center for studies on prevention of Alzheimer's disease (StoP-AD). *J Prev Alzheim Dis* 2016;3(4):236e42.
 8. Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, Hogan MM, Turner AD, de Leon MJ, et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev.* 2020 Apr;50:101250. doi: 10.1016/j.smrv.2019.101250.
 9. Andrade AG, Bubu OM, Varga AW, Osorio RS. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(s1):S255-S270. doi: 10.3233/JAD-179936.
 10. Díaz-Román M, Pulopulos MM, Baquero M, Salvador A, Cuevas A, Ferrer I, et al. Obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease-related cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment. *Sleep.* 2021 Jan 21;44(1):zsa133. doi: 10.1093/sleep/zsa133.
 11. Fernandes M, Placidi F, Mercuri NB, Liguori C. The Importance of Diagnosing and the Clinical Potential of Treating Obstructive Sleep Apnea to Delay Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Special Focus on Cognitive Performance. *J Alzheimers Dis Rep.* 2021;5(1):515-33.
 12. Sales LV, et al. "Cognition and Biomarkers of Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea". *Clinics*, vol. 68, no 4, abril de 2013, p. 449–55. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(04\)03](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(04)03).
 13. Bubu OM, Umasabor-Bubu OQ, Turner AD, Parekh A, Mullins AE, Kam K, et al. Self-reported obstructive sleep apnea, amyloid and tau burden, and Alzheimer's disease time-dependent progression. *Alzheimers Dement.* 2020 Oct 8:10.1002/alz.12184. doi: 10.1002/alz.12184.
 14. Bubu OM, Pirraglia E, Andrade AG, Sharma RA, Gimenez-Badia S, Umasabor-Bubu OQ, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Obstructive sleep apnea and longitudinal Alzheimer's disease biomarker changes. *Sleep.* 2019 Jun 11;42(6):zsz048. doi: 10.1093/sleep/zsz048.
 15. Ylä-Herttuala S, Hakulinen M, Poutiainen P, Laitinen TM, Koivisto AM, Remes AM, et al. Severe Obstructive Sleep Apnea and Increased Cortical Amyloid- β Deposition. *J Alzheimers Dis.* 2021;79(1):153-161. doi: 10.3233/JAD-200736.
 16. Handa SS, Baba S, Yamashita K, Nishizaka M, Ando S. The severity of obstructive sleep apnea syndrome cannot predict the accumulation of brain amyloid by imaging with [11C]-Pittsburgh compound B PET computed tomography in patients with a normal cognitive function. *Ann Nucl Med.* 2019 Jul;33(7):541-544. doi: 10.1007/s12149-019-01349-6.
 17. Mullins AE, Kam K, Parekh A, Bubu OM, Osorio RS, Varga AW. Obstructive Sleep Apnea and Its Treatment in Aging: Effects on Alzheimer's disease Biomarkers, Cognition, Brain Structure and Neurophysiology. *Neurobiol Dis.* 2020 Nov;145:105054. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105054.

REPRODUÇÃO ASSISTIDA COMO TRATAMENTO DE INFERTILIDADE EM ENDOMETRIOSE

ASSISTED REPRODUCTION AS TREATMENT OF INFERTILITY IN ENDOMETRIOSIS

Beatriz Ribeiro Duarte¹; Lia Serpa Broenn²

¹Acadêmica de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. beatrizrduarte@hotmail.com.

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

RESUMO

Introdução: A endometriose é um problema comum a muitas mulheres, gerando infertilidade além de outros sintomas. Existem diferentes tratamentos para a endometriose e alguns deles são direcionados especificamente para tratar a infertilidade, como as técnicas de reprodução assistida que podem ser utilizadas sozinhas ou em combinação com outras terapias.

Objetivos: Primário: Analisar, na literatura recente, os tratamentos para fertilidade de mulheres com endometriose envolvendo técnicas de reprodução assistida (procedimentos antes, durante e depois) e seus resultados. Secundários: Descrever a fisiopatologia envolvida na endometriose e na infertilidade causada por ela. Descrever as vantagens das técnicas de reprodução assistida para mulheres com endometriose. Reunir e analisar resultados de estudos clínicos sobre técnicas de reprodução assistida como tratamento de fertilidade em mulheres com endometriose. Métodos: Revisão sistemática de literatura, realizada através das plataformas do PubMed/MEDLINE e SciELO, selecionando 10 artigos com resultados clínicos para serem avaliados. **Resultados:** Os estudos clínicos analisados apresentaram resultados positivos no tratamento da infertilidade de mulheres com endometriose, utilizando técnicas de reprodução assistida, em parceria ou não com outros tratamentos. **Conclusão:** Diante das evidências analisadas, pode-se concluir que há boas opções de combinações de terapêuticas associadas ao tratamento de reprodução assistida que podem ser utilizadas para favorecer ainda mais os bons resultados de fertilidade em pacientes com endometriose, como a aplicação prévia de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas ou similares, suplementação com vitamina C, cirurgias para remoção de endometriomas antes de realizar o tratamento e a técnica de eclosão assistida por laser, através do afinamento da zona pelúcida. **Descritores:** Endometriose. Infertilidade. Técnicas de reprodução assistida.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a common problem for many women, generating infertility in addition to other symptoms. There are different treatments for endometriosis and some of them

are specifically aimed at treating infertility, such as assisted reproduction techniques, which can be used alone or in combination with other therapies. **Aim:** Primary: Analyze, in recent literature, the fertility treatments of women with endometriosis involving assisted reproduction techniques (before, during and after procedures) and their results. Secondary: To describe the pathophysiology involved in endometriosis and the infertility caused by it. To describe the advantages of assisted reproduction techniques for women with endometriosis. Gather and analyse results from clinical trials on assisted reproduction techniques as fertility treatment in women with endometriosis. **Methods:** Systematic literature review, carried out through PubMed/MEDLINE and SciELO platforms, selecting 10 articles with clinical results to be evaluated. **Results:** The clinical studies analyzed showed positive results in the treatment of infertility in women with endometriosis, using assisted reproduction techniques, in partnership or not with other treatments. **Conclusion:** In view of the evidence analyzed, it can be concluded that there are good options for combinations of therapies associated with assisted reproduction treatment that can be used to further favor good fertility results in patients with endometriosis, such as the previous application of agonists of the gonadotropin-releasing hormone or similar, vitamin C supplementation, surgeries to remove endometriomas before performing the treatment and the technique of laser-assisted zona pellucida thinning. **Keywords:** Endometriosis. Infertility. Assisted reproduction techniques.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença que possui como característica um processo inflamatório crônico dependente de estrogênio, que afeta principalmente os tecidos pélvicos, os ligamentos uterinos e os ovários, mas que também pode estender-se ao intestino e peritônio. Sua origem se dá quando o tecido endometrial é expelido para cavidade extrauterina no processo de descamação endometrial do ciclo menstrual da mulher. Ademais, é uma das causas de dor pélvica crônica mais comum em mulheres e está associada a infertilidade feminina.¹

A patogênese da doença ainda é pouco conhecida, mas existe uma série de teorias importantes que incluem: a teoria da menstruação retrógrada, que é a mais aceita e parte do princípio que o tecido endometrial é transportado de forma retrógrada para a cavidade peritoneal; imunidade alterada, onde problemas com a imunidade impedem a retirada de células/fragmentos endometriais do refluxo presente na menstruação retrógrada, uma vez que os leucócitos são incapazes de reconhecer que o tecido endometrial não está em sua localização normal. Há ainda a questão genética, onde estudos mostram que mulheres cuja mãe é afetada pela doença, possuem sete vezes mais chances de desenvolver a endometriose. Outras teorias incluem a metaplasia celômica, a propagação metastática e o desenvolvimento de tecido endometrial através de células-tronco.²

As causas de infertilidade pela endometriose podem variar desde distorções anatômicas que envolvem a formação de aderências e fibrose de tecidos, a anormalidades endócrinas e distúrbios imunológicos. Além disso, o processo inflamatório crônico também prejudica a fertilidade, visto que o aumento da concentração de interleucina-1 β (IL-1 β), IL-8, IL-10 e fator

de necrose tumoral- α em folículos adjacentes aos endometriomas está associado à redução da resposta ovariana. Outro fator associado seria a concentração elevada de IL-6 no fluido peritoneal de mulheres com endometriose, e essa citocina pode inibir a motilidade do esperma.³

Assim, tratamentos para a fertilidade em mulheres com endometriose incluindo fertilização in vitro (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), a terapia com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) de longo prazo antes da FIV ou ICSI podem melhorar os resultados da gravidez. Outra opção seria a videolaparoscopia, visto que técnicas cirúrgicas laparoscópicas incluem ablação (destruição de uma lesão) e excisão (corte da lesão), o que aumenta as possibilidades de fertilização.⁴

Dentre essas, as técnicas de reprodução assistida, como a FIV e a ICSI, têm se destacado como as mais procuradas e utilizadas por mulheres com endometriose e problemas de fertilidade. Mas, de qualquer forma, administrar qualquer tipo de tratamento para endometriose antes da FIV/ICSI e transferência de embriões (TE) é uma estratégia importante para melhorar os resultados. Sendo assim, a associação de FIV/ICSI/TE com outros tratamentos pode ser a solução para a fertilidade de muitas mulheres com endometriose.⁵

Considerando que a prevalência global estimada de endometriose em estudos de base populacional varia de 0,8% a 6%,⁶ essa revisão sistemática da literatura busca compreender os entraves da infertilidade por endometriose em mulheres em idade reprodutiva, bem como as possibilidades de tratamento incluindo as técnicas de reprodução assistida.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Analisar, com base na literatura recente, os tratamentos para fertilidade de mulheres com endometriose envolvendo técnicas de reprodução assistida (procedimentos antes, durante e depois) e seus resultados.

Objetivos secundários:

Descrever a fisiopatologia envolvida na endometriose e na infertilidade causada por ela. Descrever as vantagens das técnicas de reprodução assistida para mulheres com endometriose. Reunir e analisar resultados de estudos clínicos sobre técnicas de reprodução assistida como tratamento de fertilidade em mulheres com endometriose.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, realizada através das plataformas do PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). A busca utilizou os seguintes descritores MeSH, associados ao operador booleano AND: “endometriosis” AND “in vitro fertilization”; OU “endometriosis” AND “intracytoplasmic sperm injection”; OU “endometriosis” AND “embryo transfer”.

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos disponíveis integralmente, escritos na língua inglesa ou portuguesa, publicados a partir de 2017, conduzidos como ensaios clínicos e/ou

randomizados. Foram excluídos artigos com texto incompleto ou com conteúdo incompatível com o tema, que tratassem de outras formas de tratamento que não incluíssem as técnicas de reprodução assistidas, artigos de revisão ou relatos de caso.

Na PubMed/MEDLINE, utilizando as três combinações de descritores, foram encontrados 18 artigos, após o descarte das duplicidades. Foi feita a análise de conteúdo desses artigos e selecionados nove para essa revisão sistemática. Os demais foram excluídos por não estarem alinhados ao objetivo do estudo. No SciELO foram encontrados dois artigos e selecionado um. Portanto, foram escolhidos 10 artigos com resultados clínicos para esse estudo.

RESULTADOS

Antes de trazer a tabela elencando os artigos selecionados, é importante explicar alguns pontos sobre a fisiopatologia da endometriose e sua relação com a infertilidade, bem como sobre as técnicas de reprodução assistida, inclusive para melhor compreensão do conteúdo desses estudos.

A endometriose é uma síndrome complexa, de etiologia multifatorial, caracterizada por um processo inflamatório crônico dependente de estrogênio que afeta principalmente os tecidos pélvicos, incluindo os ovários, e leva a formação de tecido endometrial fora da cavidade uterina.^{1,2} Os implantes geralmente ocorrem na pelve, mas também podem ser vistos no abdome superior, esqueleto periférico e axial, pulmões, diafragma e sistema nervoso central.² É a causa mais comum de dor pélvica crônica em mulheres em idade reprodutiva, estando fortemente ligada a episódios de dispareunia, dismenorreia, além de um potencial comprometimento da fertilidade atual ou futura.^{1,2,7}

Existem vários mecanismos propostos sobre às origens histológicas da endometriose, porém um dos mais aceitos é o de Sampson, de 1927, sobre a menstruação retrógrada, postulando que fragmentos de endométrio menstrual passariam retrógrados através das tubas uterinas, se implantando e persistindo nas superfícies peritoneais.¹⁻³ No entanto, a incidência de menstruação retrógrada é semelhante em mulheres com e sem endometriose, de modo que a patogênese parece ser um mecanismo multifatorial.² Nesse caso, há a hipótese de que um sistema imunológico defeituoso pode falhar na remoção dos implantes da superfície peritoneal, ou seja, não consegue limpar as células/fragmentos endometriais refluídos provenientes da menstruação retrógrada.^{1,2} Isso ajudaria a explicar por que algumas mulheres com menstruação retrógrada desenvolvem endometriose enquanto outras não.²

Uma hipótese alternativa, da metaplasia celômica, é que o peritônio, derivado do epitélio celômico, contém células indiferenciadas que podem sofrer metaplasia se diferenciando em ilhas de lesões endometrióticas dentro da cavidade peritoneal. Uma terceira hipótese sugere que o tecido menstrual da cavidade endometrial atinge a pelve ou outros locais distantes do corpo através de veias ou vasos linfáticos.^{1,2} Também há os defensores da teoria das células-tronco somáticas endometriais, que podem estar envolvidas na patogênese da endometriose pré-menarca e adolescente através do sangramento uterino neonatal retrógrado, pois a retirada da progesterona materna após o parto induz sangramento uterino na recém-nascida. Essas células-tronco somáticas

endometriais permaneceriam adormecidas sob o peritônio até o aumento dos níveis de estradiol antes da menarca ativá-las para iniciar o crescimento clonal do endométrio ectópico na cavidade peritoneal.^{8,9}

Mas seja qual for a causa, essas células podem se implantar no peritônio, ovários ou na bolsa retovaginal. Uma vez estabelecidas, essas lesões endometrióticas responsivas a hormônios e ciclicamente ativas levam a reações inflamatórias agudas e depois crônicas e formam aderências pélvicas, causando dor e infertilidade. Por outro lado, a suscetibilidade individual à endometriose é influenciada por fatores genéticos, anatômicos, endócrinos e ambientais, e a experiência clínica sugere que, pelo menos em algumas mulheres, a doença é progressiva.³

A endometriose pode se apresentar de várias formas, desde apenas alguns implantes no peritônio pélvico até extensas aderências e infiltração de órgãos e até lesões fora da pelve. Supõe-se que os resultados clínicos, incluindo dor e subfertilidade, se correlacionam com a extensão da endometriose, que geralmente é categorizada por um dos vários sistemas de classificação existentes. Uma das mais utilizadas por estudos de fertilidade é a classificação da American Society for Reproductive Medicine (ASRM), que é um sistema de pontuação com base na localização e tamanho dos implantes e extensão das aderências. Seu escore define quatro classes: endometriose mínima (grau I), leve (grau II), moderada (grau III) e grave (grau IV). Outro índice, mais recente, é o Índice de Fertilidade da Endometriose (EFI), que é baseado na pontuação do sistema ASRM combinado com informações anamnésicas e pós-cirúrgicas adicionais, fornecendo uma pontuação de zero a 10 pontos.³

A infertilidade causada pela endometriose, em alguns casos, se relaciona ao fato de distorcer a anatomia pélvica e reduzir a fecundidade por meio de interferências mecânicas, como aderências pélvicas, levando a um possível distúrbio anatômico da fertilidade.^{7,10} Essas interferências prejudicam a liberação ou captação de oócitos (foliculogênese perturbada), alteram a motilidade dos espermatozoides, causam contrações miometriais desordenadas (motilidade uterotubária disfuncional), assim como prejudicam a fertilização e o transporte de embriões.^{2,3}

Além disso, mulheres com endometriose podem apresentar alteração do estado hormonal, causando deficiência da fase lútea e foliculogênese, bem como disfunção do oócito, afetando sua fertilidade.¹¹ Mesmo naquelas que recorrem a técnicas de reprodução assistida, baixas taxas de gravidez e implantação são comuns, principalmente devido à má qualidade dos embriões. Isso porque as reações inflamatórias e alterações anatômicas que estão presentes nas mulheres com endometriose, interferem diretamente na qualidade do oócito dessas mulheres, levando a uma baixa taxa de fertilização, que por sua vez afeta a qualidade do embrião e afeta a taxa de implantação, especialmente em pacientes com endometriose grave.⁷

Também se observa a presença de inflamação intraperitoneal crônica (característica da endometriose, o que contribui para a formação de adesão peritoneal e angiogênese), defeitos da fase lútea, folículo não rompido luteinizado, resistência à progesterona e anticorpos antiendométrio.³ Além disso, existe uma relação da infertilidade com citocinas inflamatórias, fatores de crescimento e angiogênicos e genes expressos de forma aberrante, tendo efeito negativo sobre os folículos e oócitos ou levando a um ambiente inadequado para a fertilização.^{2,10} Inclusive, níveis alterados de

citocinas podem ser uma causa séria de aborto espontâneo precoce, mesmo em procedimentos de FIV.¹⁰

Há, também, evidências recentes que apontam a importância do estresse oxidativo na ocorrência e desenvolvimento da endometriose, inclusive sugerindo ser um fator responsável pela destruição tecidual local e exacerbação da doença. Afinal, a endometriose é um processo inflamatório crônico complicado, associado a marcadores de estresse oxidativo, como superóxido dismutase (SOD), capacidade antioxidante total (TAC), malondialdeído (MDA) e espécies reativas de oxigênio (ROS). Já se identificou que uma elevação significativa dos biomarcadores de estresse oxidativo endógeno leva a promoção das capacidades proliferativas das células endometrióticas, levando à progressão dos endometriomas. Além disso, pacientes com endometriose têm níveis mais baixos de vários componentes antioxidantes, como vitamina (Vit) A, VitC e VitE e SOD no fluido folicular ao redor dos oócitos maduros antes da ovulação e esses níveis mais baixos refletem o desempenho reprodutivo dos oócitos. Assim, um desequilíbrio na produção de ROS no fluido folicular ovariano pode levar a um efeito adverso na qualidade do oócito, implantação e desenvolvimento embrionário inicial.¹²

Para tentar solucionar a questão da infertilidade, há tratamentos médicos ou hormonais, porém, por si só, têm resultado em pouco ou nenhum efeito.³ Em casos de mulheres com doença avançada, a remoção cirúrgica das lesões oferece uma estratégia de tratamento alternativa eficaz para essas pacientes.¹³ Mas, seja um tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico, suas taxas de sucesso podem ser ampliadas quando utilizados em conjunto com as técnicas de reprodução assistida.^{3,13}

A fertilização *in vitro* com transferência de embriões (FIV-TE) tem sido prescrita em muitos casos de infertilidade associada à endometriose. Nessa técnica, é feito um protocolo de administração hormonal para indução e maturação da ovulação, seguida da coleta dos oócitos, fecundação com os espermatozoides do doador *in vitro*¹¹ ou por ICSI, cuja escolha da técnica geralmente está relacionada com os parâmetros do sêmen, para depois promover a transferência de embriões para o útero, juntamente com uma suplementação de progesterona.¹⁴ Além disso, acredita-se que a administração de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH-a) antes da FIV/ICSI pode melhorar a taxa de gravidez bem-sucedida nessas pacientes,^{7,10,15} ainda que haja resultados discrepantes sobre seu uso na literatura.^{6,16}

Agora que já foram explicados alguns aspectos relacionados a fisiopatologia da endometriose e sobre as técnicas de reprodução assistida que podem ser utilizadas no tratamento da infertilidade causada por ela, são trazidos os resultados dos nove estudos clínicos encontrados, utilizando essas técnicas. A Tabela 1 elenca esses artigos por autor(es) e ano de publicação, objetivo do estudo, quantidade de pacientes com endometriose (END) – sendo que essas poderiam ser divididas em mais de um grupo de tratamento, se houve grupo controle (aqui determinado como pacientes sem endometriose) e os principais resultados encontrados.

Tabela 1: Artigos clínicos sobre a utilização de técnicas de reprodução assistida aplicadas a pacientes com endometriose, publicados entre 2017 e 2021, em ordem alfabética.

Autor(es) e Ano	Objetivo	Pacientes com END*1	Grupo Controle	Resultados
Caran et al., 2021	Determinar a qualidade do embrião em pacientes inférteis com endometriose submetidas a FIV-TE*2 em comparação com pacientes inférteis sem endometriose	53	109	Resultados eficazes semelhantes entre os grupos
Guo et al., 2020	Testar diferentes tratamentos de progestágenos com hMG*3 em mulheres com endometriose avançada, mas com ovulação normal durante a FIV ou ICSI*4	450	-	Os três protocolos foram equivalentes em termos de resultados da gravidez para mulheres com endometriose avançada
Kaponis et al., 2020	Avaliar o GnRH-a*5 na fertilidade em mulheres com endometriose leve que estão sendo submetidas a procedimentos de FIV-TE	400	200	Mulheres que receberam GnRH-a tiveram concentração estatisticamente significativamente reduzida de citocinas no fluido folicular e melhor taxa de fertilidade
Khalifa et al., 2021	Avaliar o papel do pré-tratamento Dienogest para a supressão da endometriose em comparação com o GnRH-a em pacientes com endometriose em tratamento de FIV	134	-	O grupo Dienogeste teve menor custo de tratamento, menores efeitos colaterais, fertilidade mais alta e melhor tolerabilidade
Lu et al., 2018	Investigar o efeito da suplementação de vitamina C sobre os resultados da FIV-TE em pacientes com endometriose	245	132	A vitamina C oral melhorou seus níveis séricos e no fluido folicular, mas apesar de não afetar os marcadores de estresse oxidativo, melhorou a taxa de embriões de alto grau
Maged et al., 2018	Avaliar o efeito da desregulação prolongada do GnRH-a em pacientes com endometriomas de menos de 5 cm sobre o resultado de ICSI	90	-	Pacientes que receberam terapia prolongada com GnRH-a apresentaram taxas de gravidez significativamente mais altas
Nada et al., 2018	Comparar os resultados da ICSI-TE em pacientes com endometriose com ou sem eclosão assistida por laser, por afinamento da zona pelúcida	308	-	A eclosão assistida por laser melhorou os resultados da ICSI-TE em termos de implantação e taxas de gravidez

Reilly et al., 2019	Identificar se Lipiodol® pré-FIV aumenta o sucesso do tratamento em mulheres com endometriose ou falha de implantação repetida em comparação com a FIV isolada	70	-	As taxas de sucesso foram iguais entre os dois grupos, portanto não foi encontrado benefício do Lipiodol® antes da FIV-TE em mulheres com endometriose
Rodríguez-Tárrega et al., 2020	Verificar se três meses de tratamento com GnRH-a antes da FIV melhora a taxa de gravidez clínica em pacientes inférteis com endometriose	183	-	As taxas de sucesso foram iguais entre os dois grupos, portanto três meses de tratamento com GnRH-a não melhorou a taxa de gravidez clínica em mulheres com endometriose
Tamura et al., 2019	Comparar os resultados de Dienogest com os de GnRH-a, como terapia imediatamente antes da FIV-TE, para melhorar o resultado clínico em pacientes com endometriose	68	-	A administração do tratamento com Dienogest imediatamente antes da FIV não trouxe benefícios para melhorar os resultados clínicos de infertilidade em mulheres com endometriose

Legenda: *¹ END = endometriose; *² FIV-TE = fertilização in vitro – transferência de embrião; *³ hMG = gonadotrofina menopáusic humana; *⁴ ICSI = injeção intracitoplasmática de espermatozoides; *⁵ GnRH-a = agonista do hormônio liberador de gonadotropina.

Como visto, são todos estudos clínicos, apresentando resultados positivos no tratamento da infertilidade de mulheres com endometriose, utilizando técnicas de reprodução assistida, em parceria ou não com outros tratamentos, ainda que alguns dos tratamentos auxiliares não tenham trazido acréscimo de melhora nas taxas de fertilidade. Os resultados desses estudos serão detalhados em seguida, comparados e discutidos, para a compreensão do mecanismo de ação de cada um e identificar aqueles onde houve sinergia na combinação de tratamentos.

DISCUSSÃO

No estudo de Caran et al.¹¹, os autores compararam a qualidade de 706 embriões, sendo 234 embriões de 53 pacientes inférteis com endometriose e 472 embriões de 162 pacientes com infertilidade tubária, submetidas à FIV-TE. Todas utilizaram um protocolo com hormônio folículo-estimulante (FSH) recombinante para estimulação ovariana. Na análise feita, os autores verificaram que o escore médio de qualidade embrionária foi semelhante nos dois grupos, assim como a taxa de fertilização, não sendo observadas diferenças significativas nas taxas de implantação. Portanto, nesse estudo, a qualidade embrionária não sofreu influência da endometriose, assim como os desfechos reprodutivos, indo contra o que afirma a literatura^{2,3,7,10,12}, de que a endometriose costuma

afetar a qualidade dos oócitos e, conseqüentemente a dos embriões. No entanto, as pacientes do estudo em comento não apresentavam endometriose em graus elevados, o que pode ter tido influência sobre esses resultados.

No estudo de Guo et al.¹⁴, foram testados três diferentes co-tratamentos com progestágenos com gonadotrofina menopáusica humana (hMG) em 450 mulheres com endometriose avançada, porém com ovulação normal durante a FIV/ICSI. Os tratamentos foram os seguintes: acetato de medroxiprogesterona + hMG; didrogesterona + hMG; e progesterona + hMG. A ovulação foi induzida com GnRH-a e gonadotrofina coriônica humana (hCG). De acordo com os resultados, os três protocolos foram equivalentes, pois não foram observadas diferenças significativas entre os três grupos nos resultados de fertilização e gravidez, com taxas de gravidez em curso de 46,1% vs. 48,1% vs. 54,4%, respectivamente. Esses resultados indicam que o protocolo de estimulação do ovário com progesterona + hMG pode ser uma escolha alternativa para mulheres com endometriose grave e reserva ovariana normal em tratamento de FIV/ICSI.

Analisando os efeitos do GnRH-a na fertilidade de 400 mulheres com endometriose leve submetidas a procedimentos de FIV-TE, Kaponis et al.¹⁰ compararam seus resultados com os de 200 mulheres com infertilidade por fator tubário. As 400 pacientes com endometriose foram, ainda, divididas em dois grupos: Grupo A, com administração de GnRH-a por 3 meses antes de uma tentativa de FIV; e Grupo B, que não recebeu GnRH-a. Os resultados demonstraram que as pacientes do grupo A apresentaram uma taxa estatística e significativamente reduzida de citocinas no fluido folicular e melhor taxa de fertilização do que as do grupo B e naquelas sem endometriose. Sendo assim, os efeitos do GnRH-a para a fertilidade de pacientes com endometriose se mostraram positivos, melhorando as taxas de fertilização dessas pacientes.

O estudo de Maged et al.¹⁷ também investigou os efeitos GnRH-a em pacientes com endometriose. Seu foco foi naquelas com endometriomas de menos de 5 cm sobre o resultado do tratamento por meio de ICSI. O estudo contou com 90 pacientes, divididas em dois grupos: Grupo A, que recebeu o protocolo padrão; e Grupo B, que recebeu 3 injeções intramusculares consecutivas de GnRH-a 3,75 mg com 28 dias de intervalo, seguidas pelo protocolo padrão de 28 dias após a última injeção. Os resultados demonstraram que, apesar de não ter havido diferenças significativas nas características clínicas e hormonais entre os dois grupos, as pacientes que receberam terapia com GnRH-a apresentaram taxas de gravidez clínica e em curso significativamente mais altas, demonstrando sua eficácia na melhoria de fertilidade dessas pacientes.

Porém, em estudo semelhante, Rodríguez-Tárrega et al.¹⁶ também avaliaram se o tratamento com GnRH-a antes da FIV melhora a taxa de gravidez clínica em pacientes inférteis com endometriose, e encontraram resultado diverso. Seu estudo analisou os dados de 183 pacientes, mas a taxa de implantação ou de gravidez clínica não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Porém, ao comparar os dados sobre as pacientes desse grupo com as do estudo de Maged et al.¹⁷, observou-se que enquanto nesse último apenas foram incluídas pacientes com um endometrioma com menos de 5 cm, no estudo em comento foram incluídas pacientes com todos os quatro graus de endometriose, segundo a classificação ASRM, inclusive, a maioria apresentava os graus III e IV. Portanto, esse fato pode ter influenciado nos resultados diferentes entre os dois

estudos.

Khalifa et al.¹⁵ avaliaram o pré-tratamento com Dienogest para a supressão da endometriose em comparação com o GnRH-a em pacientes com endometriose em tratamento de FIV. O Dienogest é uma progestina seletiva de quarta geração, que é altamente seletiva para ligação aos receptores de progesterona no tecido endometrial. Possui uma potente atividade de progesterona oral, com pouca atividade androgênica ou estrogênica. É capaz de reduzir a atividade das lesões endometrióticas criando um efeito local de progesterona dominante enquanto suprime moderadamente o efeito do estrogênio. Além disso, acredita-se que tenha efeitos antiangiogênicos e anti-inflamatórios. Diante disso, os autores randomizaram 134 mulheres com infertilidade relacionada à endometriose em dois grupos: Grupo A (n = 67) que recebeu GnRH-a por 3 meses antes da estimulação ovariana; e Grupo B (n = 67) que recebeu Dienogest oral diariamente (2 mg/dia) por 3 meses antes de iniciar o protocolo para FIV. Os resultados demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à estimulação ovariana e resultados de gravidez, mas o grupo B teve menor custo de tratamento, menores efeitos colaterais e pontuações mais altas de tolerabilidade. Isso permitiu concluir que o Dienogest pode ser um substituto adequado e seguro para o pré-tratamento de FIV em pacientes com endometriose.

Apesar disso, ainda segundo os autores, o estudo do Dienogest foi desenvolvido principalmente para detectar se haveria uma diferença na resposta ovariana em termos do número de oócitos recuperados em comparação ao GnRH-a, o que não ocorreu.¹⁵ Isso porque em estudo anterior, de Tamura et al.⁵, o pré-tratamento com Dienogest antes da FIV, em pacientes com endometriose, foi associado a um número significativamente menor de oócitos recuperados e piores resultados de gravidez.

No estudo de Tamura et al.⁵, os autores também compararam os resultados de Dienogest com os de GnRH-a, como terapia imediatamente antes da FIV-TE, para melhorar o resultado clínico em pacientes com endometriose. Foram avaliados os resultados de 68 pacientes com endometrioses graus II e IV, divididas em dois grupos, conforme a terapia recebida. Foram analisados o número de folículos maduros e oócitos recuperados, taxas de fertilização, taxas de implantação e taxa de gravidez clínica. Nesse estudo, os resultados foram divergentes entre os grupos, com menor número de folículos em crescimento, oócitos recuperados, oócitos fertilizados e blastocistos no grupo Dienogest do que no grupo GnRH-a. Por outro lado, não houve diferença significativa na taxa de implantação entre os grupos.

Comparando-se esses dois estudos com Dienogest, observam-se diferenças. No de Tamura et al.⁵ as pacientes apresentavam endometriose graus III ou IV, enquanto no de Khalifa et al.¹⁵ havia pacientes com todos os graus de endometriose. Nesse sentido, ressalta-se que pacientes com endometriose em grau mais avançado, em especial aquelas que já submeteram a cirurgia ovariana prévia (para remoção de endometriomas), teriam reserva ovariana marcadamente comprometida.¹⁵ Portanto, há controvérsias que precisam ser melhor estudadas antes de oferecer uma conclusão sobre a eficácia ou não do Dienogest como substituto do GnRH-a.

Com relação aos fatores relacionados à influência dos fatores inflamatórios e oxidantes da endometriose na infertilidade dessas pacientes, Lu et al.¹² informam que existem evidências

de que um tratamento antioxidante, com suplementação de vitaminas antioxidantes (como VitE e VitC) leva a uma diminuição significativa nas concentrações de fatores inflamatórios no líquido peritoneal. Baseados nessa informação, esses autores investigaram o efeito da VitC na produção de ROS, capacidade antioxidante e o resultado de 245 mulheres com endometriose submetidas a FIV. Estas foram divididas em dois grupos: grupo que recebeu VitC e o que não recebeu. Além dessas, também foram analisadas 132 pacientes sem endometriose, que submetidas a FIV, que funcionaram como grupo controle. Os resultados do estudo demonstraram que o tratamento com VitC oral melhorou os níveis séricos e do fluido folicular de VitC, mas não afetou os marcadores de estresse oxidativo em pacientes com endometriose, melhorando a qualidade de oócitos e embriões, em comparação com os demais grupos. Portanto, a suplementação com VitC em pacientes com endometriose pode ser útil para melhorar suas taxas de fertilidade.

Outro produto que pode ser utilizado como auxiliar é o Lipiodol[®], um meio de contraste solúvel em óleo, a base de ésteres etílicos de ácidos graxos iodados de óleo de semente de papoula, aplicado em exames de histerossalpingogramas, mas que tem sido apontado, segundo Reilly et al.¹⁸, como uma opção para melhorar as chances de concepção em mulheres com endometriose, visto que vem sendo observado que seu uso melhora as chances de fertilidade natural. Acredita-se que seu mecanismo de ação inclua: o desalojamento de detritos nas tubas uterinas; modulação da imunobiologia peritoneal (possivelmente através da ativação de células dendríticas que absorvem o contraste solúvel em óleo, com consequente modulação de células T reguladoras); e aumento da receptividade endometrial à implantação, através da regulação da transcrição de genes e possíveis efeitos nas populações de leucócitos endometriais.

Tendo essa informação como base, Reilly et al.¹⁸ investigaram se o Lipiodol[®] pré-FIV aumentaria o sucesso do tratamento em mulheres com endometriose. O estudo randomizou 70 mulheres para um grupo que recebeu Lipiodol[®] + FIV e outro que recebeu apenas FIV. No entanto, os resultados não encontraram diferenças entre os grupos, não sendo evidenciado algum benefício do Lipiodol[®] antes da FIV em mulheres com endometriose.

Além dos hormônios e suplementos, outra técnica interessante para auxiliar pacientes com endometriose é trazida no estudo de Nada et al.¹⁹, que realizaram o afinamento da zona pelúcida assistido por laser, que é uma técnica que tem sido utilizada para auxiliar na saída do embrião da zona pelúcida e em sua implantação no útero. O estudo contou com 308 pacientes, divididas em dois grupos: Grupo A, que realizou o procedimento de afinamento da zona pelúcida assistido por laser; e o Grupo B, que não realizou. Antes da randomização, todas as pacientes receberam o mesmo preparo de estimulação ovariana, procedimentos de recuperação de oócitos e os procedimentos de ICSI. Foi constatado, com os resultados, que ambos os grupos foram comparáveis em relação às características basais, perfil hormonal, características de estimulação ovariana e de ovulação e no número médio de embriões desenvolvidos e transferidos por paciente. Porém, a taxa de implantação foi significativamente maior no grupo de estudo, consequentemente a taxa de gravidez clínica também. Em conclusão, pode-se afirmar que a eclosão assistida por laser através do afinamento da zona pelúcida pode ser um método eficaz para melhorar os resultados da ICSI-TE, em paciente com endometriose.

CONCLUSÕES

Ao compreender a fisiopatologia da endometriose, se constata que ela é causada por um processo inflamatório crônico dependente de estrogênio, que influencia na fertilidade tanto em decorrência das alterações anatômicas que provoca no sistema reprodutivo como por causar alteração do estado hormonal, influenciando na foliculogênese e na qualidade dos oócitos.

Diante disso, as técnicas de reprodução assistida para mulheres com endometriose são uma escolha interessante, pois os estudos analisados nessa revisão trouxeram resultados bastante positivos no uso da FIV/ICSI/TE. Existem diferentes protocolos de terapias hormonais que podem ser utilizadas pré (GnRH-a ou Dienogest, sendo que este último ainda necessita de mais estudos), intra (FSH, hMG, hCG, progesterona) e pós-tratamento (progesterona), que auxiliam a melhorar as taxas de fertilidade dessas mulheres. A escolha irá depender do grau de endometriose e da análise de cada caso em particular. Além disso, endometrioses de graus mais elevados podem necessitar de intervenção cirúrgica antes da realização da FIV/ICSI/TE, para remoção dos endometriomas e aderências.

Além dos tratamentos hormonais, também há evidências recentes que indicam que a suplementação com Vit C pode ajudar a melhorar as taxas de fertilidade em pacientes com endometriose submetidas a FIV/ICSI/TE, melhorando a qualidade dos oócitos recuperados. Tratamentos tecnológicos também podem melhorar esses resultados, como a eclosão assistida por laser através do afinamento da zona pelúcida, que tem tornado as taxas de implantação do embrião e de gravidez clínica mais favoráveis.

Diante dessas evidências, pode-se concluir que há boas opções de combinações de terapêuticas associadas a FIV/ICSI/TE que podem ser utilizadas para favorecer ainda mais os bons resultados de fertilidade em pacientes com endometriose.

Também foi possível concluir que, apesar de a literatura indicar que a endometriose pode levar à uma má qualidade dos oócitos, em decorrência de uma alteração do estado hormonal e relação com citocinas inflamatórias, quando em tratamento por FIV/ICSI/TE isso nem sempre ocorre, provavelmente pela administração da terapia hormonal conjunta.

REFERÊNCIAS

1. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019 1;40(4):1048-1079. doi: 10.1210/er.2018-00242
2. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):535-49. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002
3. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 ;96(6):659-67. doi: 10.1111/aogs.13082
4. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery

- for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 23;10(10):CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031
5. Tamura H, Yoshida H, Kikuchi H, Josaki M, Mihara Y, Shirafuta Y, Shinagawa M, Tamura I, Taketani T, Takasaki A, Sugino N. The clinical outcome of Dienogest treatment followed by in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with endometriosis. *J Ovarian Res.* 2019 Dec 12;12(1):123. doi: 10.1186/s13048-019-0597-y
 6. Georgiou EX, Melo P, Baker PE, Sallam HN, Arici A, Garcia-Velasco JA, Abou-Setta AM, Becker C, Granne IE. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 20;2019(11):CD013240. doi: 10.1002/14651858.CD013240.pub2
 7. Kong H, Hu L, Nie L, Yu X, Dai W, Li J, Chen C, Bu Z, Shi H, Wu Q, Guan Y, Sun Y. A multi-center, randomized controlled clinical trial of the application of a shortened protocol of long-acting Triptorelin down-regulated prior to IVF/ICSI among patients with endometriosis: A protocol. *Reprod Health.* 2018 Dec 20;15(1):213. doi: 10.1186/s12978-018-0639-8
 8. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2014 Jul;20(7):591-8. doi: 10.1093/molehr/gau025
 9. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update.* 2016 Mar-Apr;22(2):137-63. doi: 10.1093/humupd/dmv051
 10. Kaponis A, Chatzopoulos G, Paschopoulos M, Georgiou I, Paraskevaidis V, Zikopoulos K, Tsiveriotis K, Taniguchi F, Adonakis G, Harada T. Ultralong administration of gonadotropin-releasing hormone agonists before in vitro fertilization improves fertilization rate but not clinical pregnancy rate in women with mild endometriosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2020 Apr;113(4):828-835. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.018
 11. Caran J, Genro VK, Souza CAB, Cunha-Filho JS. The graduated embryo score of embryos from infertile women with and without peritoneal endometriosis. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2021;43(1):28-34. doi: 10.1055/s-0040-1721855
 12. Lu X, Wu Z, Wang M, Cheng W. Effects of vitamin C on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: A randomized controlled study. *J Int Med Res.* 2018 Nov;46(11):4624-4633. doi: 10.1177/0300060518786918
 13. Hudelist G, Aas-Eng MK, Birsan T, Berger F, Sevelde U, Kirchner L, Salama M, Dauser B. Pain and fertility outcomes of nerve-sparing, full-thickness disk or segmental bowel resection for deep infiltrating endometriosis-A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Dec;97(12):1438-1446. doi: 10.1111/aogs.13436
 14. Guo H, Li J, Shen X, Cong Y, Wang Y, Wu L, Li B, Gao H, Ma M, Zhang W, Mao X, Fu Y, Lyu Q, Chai W, Kuang Y. Efficacy of different progestins in women with advanced endometriosis undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-a single-center non-inferiority randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Mar 20;11:129. doi: 10.3389/fendo.2020.00129
 15. Khalifa E, Mohammad H, Abdullah A, Abdel-Rasheed M, Khairy M, Hosni M. Role of

- suppression of endometriosis with progestins before IVF-ET: a non-inferiority randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Mar 30;21(1):264. doi: 10.1186/s12884-021-03736-2
16. Rodríguez-Tárrega E, Monzo AM, Quiroga R, Polo-Sánchez P, Fernández-Colom P, Monterde-Estrada M, Novella-Maestre E, Pellicer A. Effect of GnRH agonist before IVF on outcomes in infertile endometriosis patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2020 Oct;41(4):653-662. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.06.020
 17. Maged AM, Rashwan H, Mahmoud M, El-Mazny A, Farouk M, Belal DS, Marie HM. Effect of prolonged GnRH agonist downregulation on ICSI outcome in patients with endometriomas of less than 5 cm: A Randomized Controlled Trial. *Reprod Sci*. 2018 Oct;25(10):1509-1514. doi: 10.1177/1933719118756753. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29439618
 18. Reilly SJ, Glanville EJ, Dhorepatil B, Prentice LR, Mol BW, Johnson NP. The IVF-LUBE trial - a randomized trial to assess Lipiodol® uterine bathing effect in women with endometriosis or repeat implantation failure undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2019 Mar;38(3):380-386. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.015
 19. Nada AM, El-Noury A, Al-Inany H, Bibars M, Taha T, Salama S, Hassan F, Zein E. Effect of laser-assisted zona thinning, during assisted reproduction, on pregnancy outcome in women with endometriosis: randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Feb;297(2):521-528. doi: 10.1007/s00404-017-4604-5

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DA PREMATURIDADE

RESPIRATORY DISORDERS OF PREMATURITY

Raquel G. C. Nogueira¹; Claudia C. D. Granito²

¹ Graduanda do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Educacional Serra dos Órgãos; ² Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Educacional Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A prematuridade é definida segundo a idade gestacional, ou seja, abaixo de 37 semanas já é considerado pré-termo. Dentro dessa condição, diversas patologias, principalmente respiratórias, têm ganhado destaque devido ao elevado número de morbimortalidade. **Objetivos:** Primário: analisar os principais distúrbios respiratórios relacionados à prematuridade. Secundários: reconhecer os principais fatores de risco para esses distúrbios; associar os possíveis prognósticos com as principais síndromes respiratórias. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura, sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, EBSCOhost, Lilacs e PubMed. Foram incluídos artigos que propuseram a relação dos principais distúrbios respiratórios da prematuridade, com os seus fatores de risco e possíveis prognósticos. Foram selecionados 16 artigos, sendo eles da língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre 2013 a 2021. **Resultados:** Apesar do avanço tecnológico, a prematuridade é uma condição comum no Brasil e que gera diversos distúrbios respiratórios neonatais como a Síndrome do Desconforto Respiratório, Síndrome da Aspiração Meconial, Hipertensão Pulmonar Persistente, Taquipneia Transitória e a Apneia da Prematuridade. Todas estas patologias precisam ser abordadas mais a fundo quanto sua fisiopatologia, fatores de risco e causas para determinar condutas terapêuticas de imediato e de longo prazo, e assim, atingir o melhor prognóstico desses pacientes. **Conclusão:** Alguns dos distúrbios respiratórios presentes na prematuridade são mais comuns que outros, assim como, existem fisiopatologias respiratórias pouco elucidadas. A terapêutica na maior parte dos casos revela resultados positivos, porém precisa de diversos cuidados distintos para ser elaborada e aplicada nos neonatos. **Descritores:** prematuridade; distúrbios respiratórios; prognóstico.

ABSTRACT:

Introduction: Prematurity is defined according to gestational age, that is, below 37 weeks is already considered preterm. Within this condition, several pathologies, mainly respiratory, have gained prominence due to the high number of morbidity and mortality. **Objectives:** Primary: to analyze the main respiratory disorders related to prematurity. Secondary: recognize the main risk factors for these disorders; to associate the possible prognoses with the main respiratory syndromes. **Methodology:** This is a literature review, systematic and observational, carried out

in the electronic databases Scielo, EBSCOhost, Lilacs and PubMed. Articles were included that proposed the relationship of the main respiratory disorders of prematurity, with their risk factors and possible prognoses. 16 articles were selected, in Portuguese, English and Spanish, published between 2013 and 2021. **Results:** Despite technological advances, prematurity is a common condition in Brazil that generates several neonatal respiratory disorders such as Discomfort Syndrome Respiratory, Meconium Aspiration Syndrome, Persistent Pulmonary Hypertension, Transient Tachypnea and Apnea of Prematurity. All these pathologies need to be addressed in more depth regarding their pathophysiology, risk factors and causes to determine immediate and long-term therapeutic approaches, and thus, achieve the best prognosis for these patients. **Conclusion:** Some of the respiratory disorders present in prematurity are more common than others, as well as there is respiratory pathophysiology that are poorly understood. The therapy in most cases reveals positive results but needs several different care to be developed and applied in neonates. **Keywords:** prematurity; respiratory disorders; prognosis.

INTRODUÇÃO

A prematuridade pode ser definida e classificada com base na idade gestacional, sendo abaixo de 37 semanas já considerado pré-termo. Mais especificamente, a prematuridade moderada está entre 32 e 36 semanas de gestação, a prematuridade acentuada entre 28 semanas a 31 semanas de idade gestacional e a prematuridade extrema inferior a 28 semanas de idade gestacional^{1,2}.

O estudo da prematuridade é de extrema importância devido ao aumento cada vez maior de casos no Brasil, além de estar relacionado às principais causas de morbimortalidade infantil³. Quando há a possibilidade de prosseguimento à vida, a manutenção e abordagem de bem-estar de vida dessas crianças demandam custos muitos elevados para a saúde pública e privada⁴. Dessa forma, além de ser importante saber a abordagem e manejo de suporte à vida desses recém-nascidos pré-termos, torna-se crucial os estudos de monitoramento e tendência da prematuridade como forma profilática⁵.

Os distúrbios respiratórios são uma frequente e importante morbidade na prematuridade. Logo após o nascimento, há diversas adaptações da vida intrauterina para a vida extrauterina do recém-nascido. Dentre elas, a respiração que precisa ser iniciada logo após o nascimento, em poucos segundos³. Estudos apontam que cerca de 10% dos recém-nascidos necessitam de suporte e/ou intervenção para iniciar o processo respiratório após o parto⁷. Para isso, o pulmão que antes era preenchido de líquido, precisa se tornar um órgão arejado e com elevado fluxo de sangue para, assim, ser capaz de realizar as trocas gasosas com o meio ambiente³. Porém, pode haver um retardo nessa adaptação pulmonar e, dessa forma, o bebê acometido apresenta, assim que nasce, um quadro clínico referente à dificuldade respiratória. Essa dificuldade respiratória pode ser benigna e facilmente revertida, porém, pode ser um sinal e/ou uma evolução de uma infecção respiratória mais grave com elevado risco de mortalidade³.

Dentre esses distúrbios, iremos destacar a Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) que está relacionado com a imaturidade pulmonar do recém-nascido, e as outras demais que está

associado a intercorrências no processo de nascimento, como a Síndrome da Aspiração Meconial (SAM), Taquipneia Transitória do RN (TTRN), Síndrome da Hipertensão Pulmonar Persistente neonatal (HPPN) e Apneia da Prematuridade.

A síndrome do desconforto respiratório é um dos distúrbios mais comuns entre os bebês e uma das principais causas de óbitos em recém-nascidos prematuros. Como exposto anteriormente, está relacionado com a imaturidade dos alvéolos pulmonares, da musculatura acessória e das vias aéreas do recém-nascido, além da insuficiente produção do surfactante endógeno. Este hormônio é de extrema importância, pois evita o colapso dos alvéolos pulmonares ao fim do processo respiratório, ou seja, dessa forma impede a atelectasia. Por isso, estudos apontam sobre a importância terapêutica com surfactantes exógenos associados à ventilação mecânica^{4,6}.

A Síndrome da Aspiração Meconial (SAM), caracteriza-se pela presença do mecônio, que se refere a uma substância esverdeada composta por água, células epiteliais, pelos e cabelo do feto, sais biliares e muco. É produzida pelo intestino do feto e costuma ser eliminada após o nascimento ou durante o processo do parto. Porém devido ao um estresse fetal -ou outras causas- esse mecônio é liberado para o líquido amniótico podendo gerar graves problemas para o RN, até morte^{8,9,10}.

Dentro desse contexto da SAM, temos a hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN). Pouco se sabe ao certo sobre a etiologia e patologia desse distúrbio, porém algumas literaturas apontam que a SAM é uma etiologia frequentemente relacionada a HPPN¹¹. Sua fisiopatologia se relaciona com o aumento da resistência vascular pulmonar, diferentemente do adulto em que a hipertensão sistêmica está relacionada com a vascularização periférica, no caso dos RN, esse distúrbio se desenvolve através da vasoconstrição das artérias pulmonares que gera um shunt direito-esquerdo por meio do canal arterial ou forame oval, e por fim, pode resultar severamente na hipoxemia sistêmica no neonato¹².

A Taquipneia Transitória do recém-nascido (TTRN), por sua vez, também denominada como Síndrome do pulmão úmido, é um distúrbio relacionado com o período neonatal. Essa patologia é caracterizada pela dificuldade respiratória do RN, devido aos níveis de oxigênio no sangue que se encontram baixos devido a um retardo na absorção do líquido pulmonar após o nascimento¹³.

Por fim, será abordado a Apneia da Prematuridade que está associada à imaturidade no sistema nervoso do neonato, gerando um déficit respiratório que é definido como a interrupção do fluxo de ar por mais de 20 segundos, associado a bradicardia, palidez, cianose, além da queda de saturação de oxigênio^{14,15,16}.

JUSTIFICATIVA

Diante do elevado índice de prematuridade no Brasil, principalmente, esse trabalho busca unir e revisar os mais importantes distúrbios respiratórios relacionados com essa condição, assim como analisar os fatores de risco, terapêutica adequada para a vida desses neonatos e prognósticos.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

Analisar os principais distúrbios respiratórios relacionados à prematuridade.

Objetivos secundários:

- Reconhecer os principais fatores de risco para esses distúrbios.
- Associar os possíveis prognósticos com as principais síndromes respiratórias.

MÉTODOS:

Trata-se de um estudo do qual consta em revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, Lilacs e PubMed. Tendo a realização de consulta feita com os termos de descritores utilizados: “prematuridade”; “distúrbios respiratórios”; “prognóstico” e seus respectivos correspondentes em inglês “prematurity”; “respiratory disorders”; “prognosis”.

Para elaboração do estudo foram percorridas as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivos da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; e, análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão consistem nos estudos e artigos que se dispuseram a propor a relação dos distúrbios respiratórios da prematuridade com os respectivos fatores de risco, explicando como ocorre o processo fisiopatológico e terapêutica e prognóstico desses recém-nascidos.

Foram selecionados ao todo 16 artigos, sendo eles da língua portuguesa, inglesa e espanhola, e que foram publicados entre os anos de 2013 a 2022. Não foram encontrados artigos suficientes no intervalo de tempo de 5 anos e que apresentassem informações relevantes para este artigo.

Foram excluídos artigos com publicações anteriores ao ano de 2013, fora do tema de prematuridade e distúrbios respiratórios, fora da área da saúde, e em outros idiomas. Cabe ressaltar que os artigos selecionados foram lidos de forma minuciosa e integral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO**Prematuridade**

O estudo da prematuridade é de extrema importância para a saúde pública, devido aos gastos hospitalares envolvendo a saúde desses recém-nascidos prematuros (RNPT) ao longo da vida. A princípio é importante definir a prematuridade como IG até 37^a semana, sendo que segundo a OMS, pode-se subdividir tal quadro em extrema, acentuada e extrema. É importante destacar que a classificação da prematuridade está diretamente relacionada com a sobrevivência do recém-nascido, assim como as morbidades adquiridas ao longo da vida. Além da idade gestacional classificada, o baixo peso ao nascer também é um fator amplamente discutido e relacionado com a qualidade de vida futura dos RNPT. Na maior parte das vezes a prematuridade é a causa do baixo peso ao nascer, por isso estão quase sempre sendo discutidas e estudadas em conjunto¹.

Nesse contexto, o baixo peso ao nascer em RNPT, apresenta um risco elevado para o desenvolvimento de complicações de curto e longo prazo. Dentre essas complicações, além dos

diversos distúrbios respiratórios neonatais, também são envolvidos os distúrbios cardiovasculares, metabólicos, neurológicos e cognitivos; sendo que alguns desses distúrbios vistos mais tardiamente (hipertensão arterial, dificuldade neurolinguística, alterações oftalmológicas, entre outros)¹.

Mesmo a prematuridade ainda apresentar alto índice no Brasil, estudos revelam o decréscimo progressivo desses números. É possível perceber que, além do desenvolvimento tecnológico e a melhoria da saúde pública, dados sociodemográficos também contribuem para essa tendência decrescente².

A ocorrência da prematuridade não está relacionada apenas com a pré-disposição genética. Dados colhidos e analisados mostram que a idade materna extrema, acompanhamento pré-natal e tipo de parto geram impactos tanto positivos quanto negativos na ocorrência da prematuridade².

Na literatura clássica, a idade ideal de gestação da mulher compreende entre os 24 e 35 anos, fora desse intervalo, a gestação já pode apresentar riscos. Porém, a prematuridade está mais intimamente associada à idade extrema acima dos 45 anos, revelando uma porcentagem maior entre as idades maternas dos nascidos vivos prematuros².

Outro fator a se mencionar é em relação ao número de consultas de pré-natal fornecidas pelo setor públicos e a adesão materna a esse acompanhamento nas unidades públicas de saúde. Mesmo com a melhora nesse índice do número de consultas pré-natais pelas mães, estudos mostram que a ocorrência da prematuridade também é mais relevante em mães que possuem menos consultas de pré-natal comparado àquelas que acompanham regularmente com o número adequado de consultas como é preconizado pelo Sistema Único de Saúde².

Por fim, dados estatísticos apontam sobre diminuição dos casos de partos vaginais prematuros, com o aumento, porém, de partos cesarianos prematuros. Isso se deve às complicações obstétricas, e até mesmo as que estão relacionadas à prematuridade, que possuem melhor desfecho quando realizadas cesarianas eletivas. Diferentemente acontece nos casos em que a prematuridade consegue ser evitada com progesteronas vaginais e cerclagem uterina, por exemplo².

Como dito anteriormente, o recém-nascido pré-termo pode apresentar diversas comorbidades ao longo da vida ou complicações imediatas, podendo ser leve a graves, apresentando até risco de óbito⁴.

Dentre essas complicações, os distúrbios respiratórios merecem atenção redobrada, pois logo após o nascimento, o sistema pulmonar do bebê sofre transformações bruscas e rápidas necessárias para sua sobrevivência. Nos RNPT essa transformação do pulmão para um órgão arejado e com intenso fluxo sanguíneo pode ser debilitada e no momento do nascimento apresentar dificuldades respiratórias que necessitam do manejo adequado e imediato³.

Síndrome do Desconforto Respiratório

O primeiro distúrbio respiratório a ser mencionado é a Síndrome do desconforto respiratório (SDR). É uma síndrome que apresenta altos índices de mortalidade neonatal e está presente em cerca de 60% dos recém-nascidos prematuros com menos de 30 semanas. Para melhor compreensão desta síndrome, é necessário entender a função do surfactante no organismo do bebê.^{4,5}

O surfactante é uma substância composta por 90% de lipídeos + proteínas que atua na

estrutura alveolar auxiliando a entrada de oxigênio com a diminuição da pressão interalveolar. Dessa forma, quando liberado de forma correta e suficiente, o surfactante atua de forma imprescindível na adaptação pulmonar do recém-nascido do meio intra para extrauterino. Caso contrário, o surfactante em deficiência, devido a imaturidade pulmonar do RNPT, gera a Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR)⁴.

Além do surfactante, outros fatores influenciam diretamente na origem dessa síndrome: a imaturidade dos alvéolos pulmonares e a imaturidade também da musculatura acessória e das vias aéreas do bebê. Para o melhor estudo desses fatores, é necessário conhecer e analisar as fases do desenvolvimento pulmonar fetal até os estágios finais que compreende o período neonatal até os 7-8 anos de idade, ao qual ainda ocorre aumento quantitativo de alvéolos pulmonares⁴. (Tabela 1)

Tabela 1: Fases do desenvolvimento pulmonar

IDADE GESTACIONAL/ IDADE	DESENVOLVIMENTO/FORMAÇÃO
3 ^a a 7 ^a semana	Primeiras estruturas a partir do tecido intestinal.
8 ^a a 16 ^a semana	Condutores aéreos; cílios epiteliais; tecido cartilaginoso da árvore brônquica
17 ^a a 26 ^a semana	Bronquíolos respiratórios; ductos alveolares; surfactante, pneumócitos I e II; aumento da luz dos brônquios e dos bronquíolos terminais
24 ^a semana até o nascimento	Novos sacos terminais; expansão do espaço respiratório; aumento dos capilares junto com o início da hematose
36 ^a semana até primeira infância (7-8 anos)	O número de alvéolos primitivos continua crescendo; alvéolos imaturos podem formar Alvéolos primitivos adicionais conforme a expansão do pulmão.

Fonte: Nascimento Júnior, 2014⁴

Alguns estudos afirmam ainda, que o dano oxidativo mais propenso em RNPT está incluído nessa fisiopatologia da SDR. Em outras palavras, o estresse oxidativo de origem até mesmo fisiológica pode ser agravado principalmente pelo mecanismo da Ventilação Mecânica (VM), gerando lesão celular e edema, alterando a fisiologia respiratória do RN, e por fim, agravando ainda mais o quadro⁶.

A terapêutica adequada para essa patologia ainda é muito analisada. A VM ainda é a mais indicada, porém o uso de surfactante exógeno e o CPAP são alternativas que, quando associados principalmente, também apresentam melhora do quadro nos RNPT, e assim, em muitos casos, torna-se dispensável o uso da VM⁴.

Porém, quando necessária, a VM, exige atenção máxima e análise minuciosa do quadro do paciente, pois trata-se de um método invasivo que pode causar danos pulmonares ao bebê. A Displasia Broncopulmonar (DBP) é um exemplo da consequência do uso irregular e/ou inadequado

da VM em bebês, principalmente no primeiro ano de vida^{4,5}. A DBP consiste em uma lesão das células epiteliais do trato respiratório causada pela alta pressão de ar associada a alta concentração de oxigênio, ou seja, o barotrauma, volutrauma, atelectrauma, e o biotrauma⁴.

Dessa forma, para diminuir os danos causados pela VM, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), recomenda o uso da VM apenas para tratamento com o surfactante exógeno por um tempo limitado: “[...] uso do CPAP nasal, intubação para administração do surfactante seguido de extubação precoce, logo após o tratamento e retorno ao CPAP nasal [...]”⁴.

Síndrome da Aspiração Meconial

Outro distúrbio também presente na prematuridade, trata-se da Síndrome da Aspiração Meconial (SAM), com uma incidência de cerca de 35% a 60% dos recém-nascidos⁷. Apesar de ser mais comum em recém-nascido termo e pós termo, a SAM também está presente em RNPT⁹. Para melhor compreensão da SAM, é necessário entender o que é e o mecanismo do mecônio. O mecônio é uma substância esverdeada escura, composta por água, sais biliares, pelos/cabelos do feto, muco e células epiteliais, produzida no intestino do feto, e fisiologicamente liberada após o nascimento^{8,9}. Porém, pode ocorrer a liberação do mecônio antes com conseqüente aspiração, que pode ser intraútero ou após o parto⁷. Quando tal evento acontece, ocorre obstrução total ou parcial das vias aéreas resultando em atelectasia alveolar^{7,8}.

A liberação do mecônio, por sua vez, pode ser influenciada por um sofrimento fetal ou compressão do cordão umbilical, ambos os processos levam à hipóxia⁹. A hipóxia então gerada, faz com que os níveis de oxigênio no sangue sejam baixos, priorizando órgãos como cérebro e coração, dessa forma, ocorre um aumento do peristaltismo intestinal e relaxamento do esfíncter anal, liberando o mecônio para o meio do líquido amniótico⁹. Ainda relacionado à hipóxia, e agora também a acidose, o neonato realiza um maior esforço respiratório, fazendo com que o líquido amniótico Meconial (LAM), atinja a árvore brônquica^{9,10}.

Após esse evento, uma resposta inflamatória é iniciada com a liberação de mediadores pró-inflamatórios como: interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8, fator de necrose tumoral α), esses, por sua vez, inativam a ação do surfactante, dificultando ainda mais a entrada de ar nos alvéolos^{8,9,10}. A vasoconstrição gerada nas artérias pulmonares devido a esse quadro inflamatório, pode levar o neonato a apresentar hipertensão pulmonar⁹. Além disso, a aspiração do LAM, pode resultar em complicações como pneumonias aspirativas, meningites, sepse e até a morte⁹.

Assim que identificado a presença de LAM, é necessário a avaliação da gravidade do quadro do neonato através do índice de Apgar que classifica, principalmente, quanto ao risco de asfixia^{9,10}. Serão avaliados, de forma sucinta, se o recém-nascido está respirando ou chorando e se o recém-nascido apresenta um tônus muscular em hipertonía flexora; caso o quadro do recém-nascido não seja grave e esteja presente tais critérios, deve-se mantê-lo seco, aquecido e com contato com a mãe⁷. Porém, se o neonato apresentar sinais de gravidade, a aspiração e reanimação deve ser considerada devido a SAM⁷.

Além do suporte de oxigênio para esse neonato com SAM, o surfactante tem-se mostrado eficaz, principalmente devido à fisiopatologia da doença⁸. Estudos avaliam também a administração do óxido nítrico em forma de gás para a melhora do quadro de hipertensão pulmonar também, pois

age como vasodilatador dos vasos pulmonares⁹.

Quando a oxigenoterapia para os neonatos dentro desse quadro de SAM e quando mais simples, a pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) pode ser considerada, porém, em casos mais graves em que o neonato começa a apresentar falência respiratória e uma hipoxemia persistente, a Ventilação Mecânica deve ser iniciada de modo controlado e aos poucos alternando a respiração espontânea e a mecânica conforme o quadro vai se estabilizando⁹.

Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal

Fazendo uma correspondência com a fisiopatologia da SAM, outro distúrbio respiratório presente na prematuridade é a Hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN). Sua fisiopatologia é pouco conhecida, porém está sempre interligada com patologias primárias que são causadoras da HPPN¹¹.

A Hipertensão pulmonar persistente consiste em um aumento da resistência vascular pulmonar e shunt direito-esquerdo pelo canal arterial e/ou forame oval, ou seja, além da importante resistência vascular pulmonar, nota-se o ventrículo direito vencendo essa resistência gerando esse shunt. Para entender um pouco de sua fisiopatologia, devemos compreender os principais fatores que levam ao aumento da resistência vascular pulmonar¹¹.

A vasoconstrição quando em desequilíbrio pode gerar esse quadro. Geralmente está relacionado ao aumento não fisiológico de substâncias vasoconstritoras que sobressaem frente às substâncias vasodilatadoras¹¹. Além da vasoconstrição, a remodelação vascular pulmonar também é fonte desse distúrbio, pois leva ao fechamento do lúmen vascular gerando maior resistência, já que gera prejuízo no fluxo sanguíneo. Essa remodelação acontece através do aumento e extensão da camada da musculatura lisa do vaso arterial, que no período fetal pode ser estimulada devido à uma hipóxia crônica, fechamento precoce do canal arterial ou exposição de drogas durante a gestação¹¹. Alterações na vasculogênese e angiogênese também estão relacionados com esse aumento da resistência vascular típica da HPPN¹¹. No entanto, quando não há agravos na quantidade ou estrutura dos vasos, deve-se investigar a viscosidade do sangue (policitemia), ou na deficiência na drenagem das veias pulmonares¹¹.

Como terapêutica para a Hipertensão pulmonar persistente neonatal, além de ser necessário corrigir os fatores que levam à vasoconstrição pulmonar, como a acidose metabólica, hipoxemia e hipercapnia, a administração de vasopressores e agentes inotrópicos mostram-se eficazes na resolução da função cardíaca reduzindo, assim, o shunt extrapulmonar¹¹.

Outras drogas estudadas para o tratamento da HPPN incluem tanto o óxido nítrico inalatório quanto drogas vasodilatadoras como a Milrinona. O óxido nítrico inalatório é considerado tratamento padrão para essa patologia, pois age seletivamente na circulação pulmonar através do aumento dos níveis de cGMP que agem causando vasodilatação na musculatura lisa das artérias pulmonares adjacentes, sem alterar, portanto, na circulação sistêmica do bebê. Já a Milrinona é um vasodilatador potente e que em muitos casos foi utilizado quando houve falha terapêutica com a o óxido nítrico, no entanto, sua dificuldade se encontra em obter a vasodilatação os vasos pulmonares sem colocar o recém-nascido em choque sistêmico^{11,12}.

Taquipneia Transitória do recém-nascido

Por fim, outro distúrbio que acomete os recém-nascidos prematuros é a taquipneia transitória do recém-nascido. Trata-se de uma síndrome onde o RN apresenta dificuldade na respiração devido aos baixos níveis de oxigênio no sangue. Clinicamente, o bebê apresenta respiração mais acelerada e essa dificuldade ao respirar associado aos baixos níveis de oxigênio no sangue são devido ao defeito na eliminação do líquido pulmonar após o nascimento¹³.

Como dito anteriormente, durante o nascimento, o sistema pulmonar fetal sofre diversas mudanças necessárias para a sobrevivência do bebê. Um aspecto dessa transição inclui a eliminação do líquido pulmonar para ser preenchido com oxigênio. No entanto, a taquipneia transitória, acomete o RN durante um período de tempo determinado, ou seja, a dificuldade respiratória é apresentada após o nascimento e a resolução do caso é entre 3 a 5 dias, por isso é nominada como transitória¹³.

Apneia da Prematuridade

Já a Apneia da Prematuridade está relacionada com déficit no controle respiratório realizado pelo sistema nervoso central que se encontra imaturo no prematuro^{15, 16}. Nessa patologia o fluxo de ar do RN é interrompido por um período de até 20 segundos associado a cianose, bradicardia e palidez; além da retração muscular, batimento de asas do nariz e taquipneia^{14,15}.

A apneia da prematuridade está sempre associada à uma patologia de base, ou seja, é uma patologia secundária, e por isso a patologia primária deve ser investigada com muita atenção para melhor prognóstico. Dentre as causas mais comuns, pode-se pontuar a oxigenação deficiente (Síndrome do Desconforto Respiratório, pneumonia, atelectasia, anemia, hipovolemia); distúrbios hidroeletrólíticos (hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipo ou hipernatremia); infecções; condições neurológicas (encefalopatias, hemorragia intracraniana, convulsões, malformação do SNC); instabilidade térmica; uso materno de drogas; pós-anestésicos; entre outras¹⁵.

Essa condição ainda pode ser subdividida em apneia central (interrupção do fluxo aéreo e respiratório); apneia obstrutiva (interrupção do fluxo de gases por obstrução das vias aéreas com movimentos respiratórios; ou apneia mista (apneia central seguida de episódio obstrutivo), sendo a última mais comum¹⁵.

Como medidas terapêuticas na apneia da prematuridade, é necessário além de diagnosticar e tratar a patologia primária, a oxigenação e monitorização dos recém-nascidos devem ser conduzidas mediatas. A oxigenação pode ser realizada com suportes ventilatórios de escolha com o objetivo de manter a saturação entre 88-92%, pois a hipóxia libera adenosina gerando depressão do SNC. Lembrando que a Ventilação Mecânica é um método mais invasivo e deve ser instituída quando houver falha dos outros suportes ventilatórios¹⁵.

Dentro da conduta terapêutica, a abordagem medicamentosa inclui as Metilxantinas que estimulam o centro respiratório, inibem a adenosina e fosfodiesterase, além de melhorar a contratilidade diafragmática¹⁵. Outros estudos apontam também como linha de tratamento medicamentoso a cafeína, pois possui efeito estimulante do centro respiratório, além de compreender menos efeitos colaterais que a medicação padrão^{15,16}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prematuridade mesmo com os avanços tecnológicos ainda é muito comum no Brasil e no mundo. Concomitante a essa condição, diversas patologias, principalmente as respiratórias, têm acarretado complicações, muitas vezes de difícil resolução, para a vida do bebê.

Dessa forma, pôde-se observar a importância do estudo dos distúrbios respiratórios nos neonatos, principalmente prematuros, onde a ocorrência desses quadros respiratórios é mais comum. Dentre os diversos fatores de risco, foi concluído que a idade materna, o tipo de parto, o uso materno de drogas pode gerar os distúrbios respiratórios mais comuns dentre eles a Síndrome do Desconforto Respiratório, a Síndrome de Aspiração Meconial, Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal, Taquipneia Transitória e a Apneia da prematuridade. Além disso, tais patologias podem acarretar diversos danos para o bebê de curto prazo, como a Displasia Broncopulmonar e óbito neonatal, e de longo prazo, como acometimentos neurológicos e distúrbios respiratórios tardios. Por isso, é necessário estudos cada vez mais elucidados e investigações mais atualizadas e profundas acerca desse assunto para que sejam alcançados prognósticos cada vez melhores e tratamentos cada vez menos invasivos e fatais.

REFERÊNCIAS

1. Almeida T, Lins R, Camelo A, Mello D. Investigação sobre os fatores de risco da prematuridade: uma revisão sistemática. Revista Brasileira de Ciências da Saúde [Internet]. 30 out 2013 [citado 22 jan 2022];17(3):301-8. Disponível em: <https://doi.org/10.4034/rbcs.2013.17.03.14>.
2. Martinelli KG. Resolve a DOI Name [Internet]. Prematuridade no brasil entre 2012 e 2019: dados do sistema de informações sobre nascidos vivos | revista brasileira de estudos de população; 6 jul 2021 [citado 22 jan 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.20947/S0102-3098a0173>
3. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Governo Federal - Governo do Brasil... — Português (Brasil) [Internet]. Protocolo clínico: manejo da apneia da prematuridade; 12 mar 2021 [citado 22 jan 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-uftm/documentos/protocolos-clinicos/apneia-na-prematuridade-final.pdf>
4. Nascimento Junior FJ. Periódicos Grupo Tiradentes [Internet]. A síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido: fisiopatologia e desafios assistenciais | Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - Alagoas; 11 nov 2014 [citado 22 jan 2022]. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/fitbiossaude/article/view/1836>
5. Leite IN. Universidade Estadual de Londrina [Internet]. Perfil epidemiológico de recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório e sua comparação com taxa de mortalidade | de Macêdo | ASSOBRAFIR Ciência; ago 2018 [citado 22 jan 2022]. Disponível em: <https://www.uel.br/revistas/uel/index.php/rebrafis/article/view/30024/26166>
6. Mendonça BT. Eventos [Internet]. Fisiopatologia da síndrome do desconforto respiratório neonatal | Onuki de Mendonça | sem pesq - semana de pesquisa da unit - Alagoas; nov 2020 [citado 24 jan 2022]. Disponível em: https://eventos.set.edu.br/al_sempeq/article/view/13635#:~:text=Introdução:%20A%20síndrome%20do%20desconforto,que%20extravasam%20para%20dentro%20dos
7. Fernandes MC. ACM | Associação Catarinense de Medicina [Internet]. Recém-nascidos

- banhados em líquido amniótico meconial: atendimento em sala de parto e ocorrência de Síndrome da Aspiração Meconial | Fernandes | Arquivos Catarinenses de Medicina; dez 2015 [citado 24 jan 2022]. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/47>
8. Guimarães PJ. Eventos [Internet]. Fisiopatologia e tratamento da Síndrome de Aspiração de Mecônio | Guimarães | sempesq - Semana de Pesquisa da Unit - Alagoas; nov 2020 [citado 24 jan 2022]. Disponível em: https://eventos.set.edu.br/al_sempesq/article/view/13709#:~:text=Conclusão:%20Dessa%20forma,%20no%20tratamento,da%20função%20pulmonar%20e%20sobrevida.
9. Bastos FS. Publicações Universo [Internet]. A Síndrome da Aspiração de Mecônio e os cuidados de enfermagem | Moita | Revista de Trabalhos Acadêmicos - Universo Salvador; 2018 [citado 24 jan 2022]. Disponível em: [http://revista.universo.edu.br/index.php?journal=1UNIVERSOSALVADOR2&page=article&op=view&path\[\]=5762](http://revista.universo.edu.br/index.php?journal=1UNIVERSOSALVADOR2&page=article&op=view&path[]=5762)
10. Simões DR. Faculdade São Francisco de Barreiras [Internet]. Síndrome de Aspiração Meconial: fatores de risco e a assistência de enfermagem | anais eletrônicos cic; 2019 [citado 24 jan 2022]. Disponível em: <http://www.fasb.edu.br/revista/index.php/cic/article/view/428#:~:text=A%20SAM%20pode%20causar%20obstrução,BASTOS%20et%20al,%202016.>
11. Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *Jornal de Pediatria (Versão em português)* [Internet]. Maio 2013 [citado 24 jan 2022];89(3):226-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2012.11.002>
12. Sezerino AD. ACM | Associação Catarinense de Medicina [Internet]. Hipertensão pulmonar persistente neonatal: análise do diagnóstico e tratamento | Sezerino | Arquivos Catarinenses de Medicina; dez 2019 [citado 24 jan 2022]. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/594>
13. Lopes ME. Eventos [Internet]. Fisiopatologia da taquipneia transitória do recém-nascido | Lopes | sempesq - semana de pesquisa da unit - alagoas; nov 2020 [citado 24 jan 2022]. Disponível em: https://eventos.set.edu.br/al_sempesq/article/view/13637/6048
14. Teixeira FF, Araújo Souza TB, Foerster ML, Alves SBL. Efeitos da estimulação cinestésica em recém-nascidos com apneia da prematuridade. *PECIBES* [Internet]. 28º de maio de 2020 [citado 24º de janeiro de 2022];5(2):16. Disponível em: <https://periodicos.ufms.br/index.php/pecibes/article/view/10212>
15. Equipe de médicos neonatologistas do Serviço de Neonatologia Hospital Universitário/UFSC. Universidade Federal de Santa Catarina Hospital Universitário Serviço de Neonatologia [Internet]. Protocolo de condutas; 2015 [citado 24 jan 2022]. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/setores/unidade-neonatal/wp-content/uploads/sites/14/2014/10/Protocolos-NEO-1.pdf>
16. Uespi UE. V simpósio multiprofissional em cuidados materno-infantis 2020. *Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí* [Internet]. 27 abr 2021 [citado 24 jan 2022];3(3). Disponível em: https://doi.org/10.26694/jcs_hu-ufpi.v3i3.12482

ATIVIDADE FÍSICA NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

PHYSICAL ACTIVITY IN CORONARY ARTERY DISEASE

Mariana C. B. Pinto¹; Rosiane F. S. Abreu²

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

RESUMO:

Introdução: A reabilitação cardíaca (RC) é definida como a soma de fatores multidisciplinares que garantem a melhora da condição física, psicológica e social de pacientes portadores de doença cardiovascular, como por exemplo a doença arterial coronariana, que é caracterizada pela diminuição do fluxo sanguíneo e consequente oxigenação para o músculo cardíaco. **Objetivos:** Definir o papel da atividade física na reabilitação cardíaca e na melhora da qualidade de vida dos pacientes coronariopatas e descrever as diferentes fases da RC na doença arterial coronariana. **Métodos:** revisão de literatura simples e observacional a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas Medline (PubMed) e SciELO, com a seguinte estratégia de busca: (“Reabilitação cardíaca” AND “coronariopatia”), filtrando artigos publicados entre 2012 e 2022. **Discussão:** A atividade física tem papel único em pacientes coronariopatas por promover o aumento do volume sistólico e da ventilação pulmonar, melhora no perfil lipídico, incremento da força e da massa muscular e diminuição da pressão arterial. A RC é dividida em 4 fases com progressão de complexidade e uma grande equipe multidisciplinar é responsável pela redução dos desfechos desfavoráveis das doenças cardiovasculares. **Conclusão:** Os artigos revisados sugerem que a RC tem um papel fundamental na reestruturação física destes pacientes, visto que a atividade física precoce age de forma a melhorar a qualidade de vida e reduzir a mortalidade. **Descritores:** Reabilitação cardíaca; Doença arterial coronariana; Infarto agudo do miocárdio; Coronariopatias; Intervenções não farmacológicas; Teste funcional.

ABSTRACT:

Introduction: Cardiac rehabilitation is defined as the sum of multidisciplinary factors that guarantee the improvement of the physical, psychological and social condition of patients with cardiovascular disease, such as coronary artery disease, which is characterized by decreased blood flow and consequent oxygenations to the heart muscle. **Objectives:** Define the role of physical activity in cardiac rehabilitation and in improving the quality of life of patients with coronary artery disease and describe the different phases of RC in coronary artery disease. **Methods:** Simple and observational literature review based on research in

the electronic databases Medline (PubMed) and SciELO, with the following search strategy: (“Cardiac rehabilitation ANDA “Coronariopathy”), filtering articles published between 2012 and 2022. **Discussion:** Physical activity has a unique role in patients with coronary as it promotes increased stroke volume and lung ventilation, improves lipid profile, increases strength and muscle mass, and decreases blood pressure. RC is divided into 4 phases with progresin os complexity and a large multidisciplinary team is responsible for the reducing of cardiovascular diseases. **Conclusion:** The review articles suggest that RC plays a key role in yhe physical restructuring of these patients, as early physical activity improves quality of life and reduces mortality. **Keywords:** Cardiac rehabilitation; Coronary artery disease; Acute myocardial infarction; Coronary hart diseases; Nonpharmacological interventions; Functional test.

INTRODUÇÃO:

A doença arterial coronariana (DAC) é dada pela diminuição da chegada de oxigênio para o músculo cardíaco devido, na maioria das vezes, à obstrução das artérias coronarianas por placas ateroscleróticas, resultando em estenose destes vasos e insuficiência de irrigação sanguínea no coração. A doença cardiovascular (DCV) vem crescendo significativamente como causa de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A DAC, dentre as DCV, é a principal causa de morte na população adulta. (1)

As mudanças no estilo de vida são de grande importância quando se trata de aumento da sobrevida destes pacientes, mesmo que a genética e idade também sejam os principais fatores de risco (FR). Hábitos alimentares saudáveis somados à prática de atividade física além de melhorar de forma significativa os FR para DCV, também são intervenções de custo moderado quando comparadas com tratamentos medicamentosos e dependentes de tecnologia. (2)

A reabilitação cardíaca (RC) pode ser definida como a soma de fatores multidisciplinares que garantem a melhora da condição física, psicológica e social de pacientes portadores de DCV agudas e crônicas, a fim de minimizar desfechos desfavoráveis. Previne reinfarto e reinternação, agindo sobre os FR modificáveis diminuindo a mortalidade (3)

Os programas de RC representam indicação classe I de tratamento, sendo uma das intervenções mais eficazes em função do custo, para reduzir a morbimortalidade após um evento cardiovascular (4) Portanto, além de acelerar a recuperação, a manutenção da atividade física regular, reduz o risco de novos eventos, melhora qualidade de vida e a capacidade funcional desses pacientes. Devem ser conhecidas, entretando, as indicações e contra-indicações para orientar os exercícios de maneira adequada e individualizada a esses pacientes (1)

Efeitos benéficos, da atividade física regular de curto e longo prazos, em pacientes com DAC estável também são cientificamente comprovados. Na fase inicial da reabilitação cardiovascular, de 8 a 12 semanas, destacou-se o aumento do limiar isquêmico, melhora da capacidade cardiorrespiratória e melhora da perfusão cintilográfica. (5)

O tema proposto para esse trabalho de revisão tem como objetivo demonstrar a importância dos benefícios da atividade física para uma melhor qualidade de vida de pacientes portadores de

coronariopatias que se dispõem a participar de programas de reabilitação e depois, à manutenção da prática regular de exercícios.

OBJETIVOS:

Primário:

Definir o papel da atividade física na reabilitação cardíaca e na melhora da qualidade de vida dos pacientes coronariopatas

Secundário:

Descrever as diferentes fases da RC na doença arterial coronariana

MÉTODOS:

Trata-se de um estudo do qual consta em revisão de literatura simples e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, EBSCOhost e PubMed. Tendo a realização de consulta feita com os termos de descritores utilizados: “reabilitação cardíaca”, “doença arterial coronariana”, “infarto agudo do miocárdio”, “coronariopatias”, “intervenções não farmacológicas”, “teste funcional”

Para elaboração do estudo percorreram-se as seguintes etapas: estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; e análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão consistem em estudos e artigos que se dispõem a propor a relação do exercício físico na reabilitação cardíaca na doença arterial coronariana, explicando os benefícios dessa intervenção. Os artigos que foram selecionados são da língua portuguesa, inglesa e espanhola, e que foram publicados entre os anos de 2012 até o presente ano.

Os critérios de exclusão foram os que diziam respeito de outros tipos de intervenção de reabilitação que não os não farmacológicos. Cabe ressaltar que os artigos selecionados foram lidos em sua íntegra.

DISCUSSÃO:

A DAC caracteriza-se pelo fluxo insuficiente de sangue nas artérias que irrigam o músculo cardíaco, proveniente de placas ateroscleróticas, e é uma das principais formas de doença crônica não transmissível (DCNT) no mundo. (6) De acordo com a OMS, uma pequena melhora nos fatores de risco modificáveis poderiam diminuir os desfechos de mortalidade nas DCNT, como o tabagismo, inatividade física e consumo de gordura. (7,16)

A atividade física é, sem dúvidas, um dos pontos de maior importância quando se trata de qualidade de vida e hábitos saudáveis, dentro dos muitos fatores benéficos físicos e psicológicos trazidos por ela, alguns deles são o aumento do volume sistólico e da ventilação pulmonar, melhora no perfil lipídico, incremento da força e da massa muscular e diminuição da pressão arterial, que está intimamente ligado à uma redução da progressão de DCV. (8)

É de grande importância lembrar que o sedentarismo é o principal fator de risco modificável para doenças cardiovasculares, e por este motivo, o programa

de reabilitação cardíaca faz-se tão importante no prognóstico desses pacientes. (9)
 As estratégias de saúde pública com intervenções comunitárias traduzem a tentativa de promoção e prevenção da saúde como enfrentamento dessas doenças, como a doença isquêmica do miocárdio. (10)

A RC como foi proposta meados do séculos passado, tinha como objetivo tentar fazer o indivíduo voltar à normalidade de sua vida após um infarto agudo do miocárdio. Na realidade, hoje a RC funciona como uma forma de tornar o paciente em condições muito melhores do que como ele se encontrava antes do evento cardíaco⁴. Segundo o Serviço de Saúde Pública dos EUA, a RC é definida como um programa que envolve avaliação médica, exercícios supervisionados, educação e orientação para pacientes com doenças cardíacas. (11)

* O programa de RC consiste de 3 a 4 fases, explicadas na tabela abaixo. (12)

FASES	DURAÇÃO	OBJETIVOS	RECOMENDAÇÕES	ALCANCE
FASE 1: Hospitalizado depois de um evento cardiovascular: síndrome coronária aguda ou pós intervenção (A C T P - angioplastia transluminal percutânea coronariana) ou uma cirurgia cardíaca de revascularização, prótese valvular ou correção de cardiopatia congênita	Inicia desde as 48 horas posteriores ao evento agudo até a alta hospitalar	<ul style="list-style-type: none"> Prevenir perda de capacidade física Evitar efeitos do repouso prolongado Evitar a depressão Evitar complicações respiratórias e tromboembólicas Facilitar a alta precoce Dar informações ao paciente e família sobre a doença e os cuidados básicos 	<ul style="list-style-type: none"> Realiza-se na cama do paciente, no quarto ou corredor do hospital Pode-se utilizar monitoramento Realiza-se uma avaliação prévia Podem-se realizar várias sessões ao dia, mas de curta duração Inicialmente, os exercícios serão passivos e progredidos gradativamente, com exercícios ativos, caminhadas e outros, até a alta hospitalar 	<ul style="list-style-type: none"> Chegar em condições de iniciar a Fase II da reabilitação cardiovascular
FASE 2: Reabilitação cardiovascular após a alta realiza-se em academia ou centro de reabilitação	Média de duração de três meses, com três a cinco sessões semanais	<ul style="list-style-type: none"> Melhorar a capacidade funcional do paciente Conseguir modificações dos fatores de risco Conseguir recuperar a autoconfiança do paciente depois do evento cardíaco 	<ul style="list-style-type: none"> Chegar em condições físicas e psicológicas adequadas para começar a fase 3 de reabilitação 	

FASE 3: Manutenção precoce	Três a cinco sessões semanais e duração de três a seis meses (podendo se estender em alguns casos)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar ou manter a capacidade funcional • Continuar com o plano de exercícios • Controle da pressão arterial • Controle da glicemia e colesterol • Controle do peso e adequada nutrição • Busca e garantir o bem-estar psicológico 	<ul style="list-style-type: none"> • O paciente ingressa nesta etapa quando atinge estabilização do quadro e evolução nos exercícios • Os pacientes controlam a intensidade do exercício realizado segundo a escala de Borg e mediante o controle da frequência cardíaca • É necessária a avaliação e seguimento da adesão ao tratamento medicamentoso e às medidas não farmacológicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Conseguir realizar atividade física de forma segura, com normas básicas de autocuidado
FASE 4: Manutenção tardia Início depois de completar Fase 2 e 3	Seu término é indefinido e sua periodicidade dependerá do estado clínico, da patologia e da evolução de cada paciente, tal como dos componentes do seguimento	<ul style="list-style-type: none"> • Ajudar o paciente a manter um estilo de vida saudável 	<ul style="list-style-type: none"> • Reforçar a educação dada • Ajudar o paciente nas dificuldades para desprender-se dos maus hábitos • Motivar e gerar estratégias para manter estilo de vida saudável 	<ul style="list-style-type: none"> • Conseguir mudanças permanentes com um estilo de vida saudável, atividade física e controle adequado dos fatores de risco

A primeira fase do programa de RC é a mais importante e envolve atividades de baixa intensidade, como exercícios de mobilidade precoce, ortostatismo, caminhada, subir escadas, assistência ativa de membros superiores e inferiores e movimento ativo livre, exercícios respiratórios, exercícios leves de resistência, relaxamento e alongamento. Tais exercícios são distribuídos em sessões diárias e/ou semanais de diferentes durações e protocolos não padronizados, cuja aplicação é proporcional à condição e estágio clínico do paciente. (13)

*Os componentes de um programa de RC são divididos da seguinte forma. (14,15)

	Intervenção	Classe (nível de evidência)	Metas/resultados
Avaliação do paciente	- História clínica - Exame físico - Exames auxiliares - ECG, Teste de exercício	I(A)	No curto prazo, documentar evidências do atendimento ao paciente que guiam o desenvolvimento de estratégias de prevenção

	<ul style="list-style-type: none"> - Teste de caminhada de 6 min - Análise de laboratório - Informe psicológico de depressão e qualidade de vida - Prescrição do exercício 	II(B)	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar complicações durante as sessões de reabilitação cardiovascular - Conseguir a adesão do paciente ao programa de reabilitação cardiovascular
Educação	- Conselho nutricional à família e ao paciente sobre:		Controle e modificação dos fatores de risco
	- Controle da diabetes	I(A)	- Abstinência de fumar a longo prazo
	<ul style="list-style-type: none"> - Controle do peso - Controle do tabagismo - Controle da pressão arterial - Manejo psicológico 	I(B)	<ul style="list-style-type: none"> - Conseguir uma PA < 130/80 - Controle da glicemia em jejum < de 100 mg/dl
	- Dieta	I(C)	- Em caso de obesidade, elaborar uma estratégia para redução de peso de no mínimo 5% a 10% do inicial

A equipe multidisciplinar envolvida na RC é dividida da seguinte forma: o papel do médico cardiologista é dirigir o programa, prescrever os limites de segurança dos exercícios, avaliar o paciente, avaliar a história clínica e realizar o teste do exercício. O enfermeiro é responsável por executar as indicações do médico e é fundamental na educação do paciente em relação à sua própria doença. O especialista em exercício deve ter um conhecimento de reanimação cardiovascular básica e avançada, ele prescreve o modo de execução dos exercícios de acordo com os limites de segurança limitado pelo médico. O nutricionista avalia e fornece para o paciente uma dieta personalizada para conter os fatores de risco. O psicólogo realiza o teste de qualidade de vida e de depressão e funciona como um apoio psicológico. A assistente social educa e aconselha o paciente e a família para enfrentar a doença e coordena os problemas relativos à sua internação e trabalho. (14)

Existem também, contraindicações absolutas à prática de exercício físico em pacientes nas fases 2,3 e 4 (extra-hospitalares), são elas: IAM muito recente (< 72 h); Angina instável (<72 h de estabilização); Valvopatias graves sintomáticas com indicação de cirurgia, HAS descontrolada com PAS >190 e/ou PAD > 120 mmHg; Insuficiência cardíaca descompensada,; Arritmias ventriculares graves; Suspeita de lesão de tronco de coronária esquerda; Endocardite infecciosa, miocardite, pericardite; Cardiopatias congênitas severas não corrigidas e sintomáticas; Tromboembolismo pulmonar e tromboflebite em fase aguda; Dissecção de aorta; Obstrução severa e sintomática do trato de saída do ventrículo esquerdo com baixo débito esforço-induzido; Diabetes mellito descontrolado e todo quadro infeccioso sistêmico agudo. (2)

A estratificação de risco para eventos agudos durante o programa de RC é dividido em baixo, moderado e alto risco. A seguir eles serão mais bem explicados:

O baixo risco compreende aqueles pacientes sem disfunção significativa do ventrículo esquerdo, sem arritmias complexas em repouso ou até induzidas pelo exercício, ausência de insuficiência cardíaca congestiva ou sinais de isquemia pós-evento, pacientes assintomáticos e pacientes com capacidade funcional igual ou maior que 7 METS. (15,16)

Os pacientes de risco moderado são aqueles que apresentam disfunção moderada do ventrículo esquerdo (Fração de ejeção entre 40-49%) e aqueles sintomáticos, incluindo angina em nível de exercício de 5-6,9 METS ou em fase de recuperação. (15,16)

O alto risco abrange pacientes com: Disfunção grave do ventrículo esquerdo (fração de ejeção menor do que 40%); Sobreviventes de parada cardíaca ou morte súbita; Arritmias ventriculares complexas durante exercício ou repouso; IAM ou cirurgia cardíaca complicada com choque cardiogênico, insuficiência cardíaca congestiva e/ou sinais e sintomas de isquemia pós-procedimento; Hemodinâmica anormal com exercício; Capacidade funcional menor do que 5 METS; Sintomas/sinais incluindo angina a baixo nível de exercício ou no período de recuperação; Supradesnivelamento de ST maior do que 2mm durante exercício. Lembrando que para preencher critério de alto risco, basta apenas a presença de algum desses fatores. (15,16)

CONCLUSÃO:

A doença arterial coronariana é uma das mais prevalentes morbidades no mundo, e, somada a outras doenças cardiovasculares, tomam conta do maior número de mortalidades anual. Os artigos revisados sugerem que a RC tem um papel fundamental na reestruturação física destes pacientes. E a atividade física precoce age de forma a melhorar a qualidade de vida, aumentar a aptidão física, o retorno breve às atividades diárias, reduzir efeitos deletérios da imobilidade durante a internação, promover evolução na capacidade funcional, melhorar a função pulmonar, reduzir a mortalidade e o tempo de internação e promover ganho nos parâmetros hemodinâmicos, fisiológicos e autônomos.

A complexidade das diferentes fases do modelo de reabilitação, atendem os diversos estágios da doença, abrangendo tanto pacientes que estão no pós-operatório de cirurgia cardíaca como aqueles que não fizeram necessidade de intervenções invasivas. Lembrando que o papel fundamental da RC, é, manter o paciente saudável e prevenir novas intercorrências cardiovasculares, principalmente coronariana.

REFERÊNCIAS:

1. Mansur A de P, Favaro D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2012 Aug;99(2):755-61
2. Carvalho T de, Milani M, Ferraz AS, Silveira AD da, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2020 May;114(5):943-87. Available from: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2020/v11405/pdf/11405022.pdf>

3. Prevalence of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Rio Grande do Sul-Brazil: A comparative Analysis between 2002 and 2014. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;
4. Araújo CGS de. Reabilitação cardíaca: muito além da doença coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2016
5. Benefícios da Reabilitação Cardíaca Ambulatorialmente em Pacientes Pós-infarto Agudo do Miocárdio- Faculdade Inspirar [Internet]. www.inspirar.com.br [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.inspirar.com.br/revista/beneficios-da-reabilitacao-cardiaca-ambulatorialmente-em-pacientes-pos-infarto-agudo-do-miocardio/>
6. Silveira EL, Cunha LM da, Pantoja M de S, Lima AVM, Cunha ANA da. Prevalência e distribuição de fatores de risco cardiovascular em portadores de doença arterial coronariana no Norte do Brasil. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba* [Internet]. 2018 Dec 3 [cited 2022 Apr 27];20(3):167–73. Available from: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/31493/pdf>
7. Correa Muniz L, Schneider B, Crochemore I, Da M, Alicia S, Iná M, et al. [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/gK3cRHZDNF4DdhLnqRMTRz/?format=pdf&lang=pt>
8. Otávio L, Assumpção T, Paulo De Moraes P. Relação entre atividade física, saúde e qualidade de vida. *Notas introdutórias* [Internet]. Available from: https://extensao.cecierj.edu.br/material_didatico/sau2201/aula08_TC01.pdf
9. Fernanda A, Bernardo B, Rossi R, Maria De Souza N, Pastre C, Carlos L, et al. Associação entre Atividade Física e Fatores de Risco Cardiovascular em Indivíduos de um Programa de Reabilitação Cardíaca Association Between Physical Activity and Cardiovascular Risk Factors in Individuals Undergoing Cardiac Rehabilitation PProgram Artigo Original *Clínica Médica do Exercício e do Esporte*. *Rev Brass Med Esporte* [Internet]. 2013 Available from: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/6TtgwyZy9DM6hW9F3Sgbck/?format=pdf&lang=pt>
10. Ribeiro AG, Cotta RMM, Ribeiro SMR. A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2012 Jan;17(1):7–17.
11. Aikawa P, Cintra ARS, Oliveira Junior AS de, Silva CTM da, Pierucci JD, Afonso M dos S, et al. Reabilitação cardíaca em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2014 Jan;20(1):55–8.
12. Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular [Internet]. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/sz9KJQgfQKsgCTCdtxbYcNb/?format=pdf&lang=pt>
13. Chagas A, Marinho, Silva, Alves Y, Alencar, Cartaxo De A. Reabilitação cardíaca fase I: uma revisão sistemática Phase I Cardiac rehabilitation: a systematic review [Internet]. Available from: <https://www.cpcrjournal.org/article/5dd535270e8825ab26c8fca6/pdf/assobrafir-7-3-51.pdf>
14. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. www.scielo.br. [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/i/2014.v103n2suppl1/>
15. Silva AKF da, Barbosa MP da C de R, Bernardo AFB, Vanderlei FM, Pacagnelli FL, Vanderlei

- LCM. Cardiac risk stratification in cardiac rehabilitation programs: a review of protocols. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 16]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389445/>
16. Bernoche C, Timerman S, Polastri TF, Giannetti NS, Siqueira AWS, Pisopo A, Soeiro AM, et al. Atualizações da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019 *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;113(3):449-663

O GRANDE QUEIMADO: ABORDAGEM INICIAL E TRATAMENTOS PROMISSORES

THE BIG BURNED: INITIAL APPROACH AND PROMISING TREATMENTS

Luiz G. P. Braga¹; Leandro Vairo²

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

RESUMO

Introdução: As queimaduras são feridas traumáticas que estão relacionadas à elevados índices de morbimortalidade no Brasil. É necessário um projeto terapêutico ideal tanto na fase aguda como na prevenção de sequelas. **Objetivos:** Primário: Elucidar o manejo do paciente vítima de queimadura de acordo com a avaliação primária do Suporte de Vida Avançado no Trauma (ATLS). Secundário: Abordar tratamentos alternativos aos convencionais que busquem melhor prognóstico e que sejam mais práticos e acessíveis a população geral. **Métodos:** Revisão de literatura narrativa, realizada nas bases de dados PubMed, Revista Brasileira de Queimaduras Scielo e LILACS. **Resultados:** As vítimas de queimaduras geram alto custo socioeconômico. O manejo inicial deve seguir as recomendações do ATLS. O tratamento disponível na rede pública é feito com a sulfadiazina de prata, ressecção e enxertia de pele autóloga parcial. Substitutos cutâneos já são realidade, porém seu uso é limitado devido ao alto custo, sendo disponibilizado apenas em redes privadas. **Conclusão:** Curativos biológicos, com ênfase na pele de tilápia, se tornam uma opção terapêutica. Dados clínicos colhidos através de estudos demonstram melhor eficácia, menor frequência na troca de curativos e fácil utilização, porém ainda não possui registrado pela ANVISA. **Descritores:** “Queimaduras”, “lesões”, “curativos”, “substitutos cutâneos” e “pele de tilápia”.

ABSTRACT

Introduction: Burns are traumatic wounds that are related to high rates of morbidity and mortality in Brazil. An optimal therapeutic design is needed both in the acute phase and in the prevention of sequelae. **Aims:** Primary: Elucidate the management of the burn victim according to the primary assessment of the Advanced trauma Life Support (ATLS). Secondary: To approach alternative treatments to conventional ones that seek better prognosis and that are more practical and accessible to the general population. **Methods:** Review of narrative literature, carried out in PubMed, Brazilian Journal of Burns, Scielo and LILACS databases. Results: Burn victims generate high socioeconomic costs. Initial management should follow ATLS recommendations. The treatment available in the public network is done with silver sulfadiazine, resection, and partial autologous skin graft. Skin substitutes are already a reality, but their use is limited due to the high

cost, being available only in private networks. **Conclusions:** Biological dressings, with emphasis on tilapia skin, become a therapeutic option. Clinical data collected through studies demonstrate better efficacy, lower frequency of dressing change and ease of use, but it is not yet registered by ANVISA. **Keywords:** “Burn”, “injuries”, “bandages”, “skin substitutes” AND “tilapia skin”.

INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira de Queimaduras (SBQ) define Queimaduras como feridas traumáticas causadas, grande parte das vezes, por agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos. Estatisticamente, ocorrem cerca de 2 milhões de acidentes por queimaduras ao ano, entre estas apenas 100 mil vítimas buscam serviços hospitalares e, em torno de 2.500 morrerão direta ou indiretamente devido às lesões traumáticas. O Sistema Único de Saúde (SUS) desembolsa aproximadamente R\$ 55 milhões/ano com recursos para tratamento dessas vítimas. (1) Além dos índices expressivos de morbimortalidade no Brasil e no mundo, os incidentes por queimaduras estão associados a sequelas, limitações funcionais e estéticas, impacto negativo na saúde mental, perda de qualidade de vida, afastamento do trabalho, interação social e atividades cotidianas. (2) É válido salientar que uma vítima de queimadura importante, o grande queimado, também se trata de um paciente vítima de trauma e sua abordagem inicial deve respeitar os conceitos atualizados do Advanced trauma Life Support (ATLS). (3)

A classificação das queimaduras vai variar de acordo com seu fator causal e profundidade acometida. Dentre as causas estão inclusas lesão por Chama/fogo (lesão pelo ar oxidado superaquecido); Escaldadura (lesão pelo contato com líquidos quentes); Contato (lesão pelo contato com materiais sólidos quentes ou frios); Químicas (contato com agentes químicos nocivos); e Eletricidade (condução de corrente elétrica através dos tecidos). A profundidade é de extrema importância para avaliação da gravidade do incidente, para as estratégias de tratamento da lesão e prognosticar os resultados funcionais e cosméticos. Desse modo, a classificação vai se basear nas estruturas acometidas. Queimaduras de primeiro grau (acometem a epiderme) são representadas por dor, eritema e ausência de bolhas, além de não haver necessidade de reposição endovenosa de fluidos e não oferecerem risco de vida. As queimaduras de segundo grau, podem ser divididas em superficiais e profundas, e, são caracterizadas por bolhas, edema e coloração avermelhada. As superficiais (acometem a epiderme e derme superficial) são úmidas e hipersensíveis, tipificadas pela dor e coloração rósea; e as profundas (acometem a epiderme até a derme profunda) são mais secas, menos dolorosas e com coloração avermelhada, além da presença de bolhas. Terceiro grau (acometem a espessura total através da epiderme e da derme até o tecido subcutâneo) habitualmente são escurecidas e aparentam ter aspecto de couro, ademais, a pele também pode estar translúcida, ou com aparência de cera, vale destacar, que sua área é indolor. Existe ainda, as queimaduras de quarto grau (que acometem a epiderme, derme, tecido subcutâneo até tecidos subjacentes, como músculos, tendões e osso) de acordo com a classificação do Sabiston. (4) Entretanto, no ATLS a queimadura de 4º grau não é utilizada, ou seja, não há um consenso entre os autores. (3)

As chamas e as escaldaduras compreendem as causas mais comuns de queimaduras.

As escaldaduras comumente acometem crianças de até cinco anos de idade. Uma quantidade expressiva desse tipo de lesão em crianças é causada por maus tratos. Há fatores de risco que podem deixar pessoas mais susceptíveis a esse tipo de acidente – especialmente idade, localização, demografia e baixo nível socioeconômico. Tais fatores revelam que a maior parte das lesões e óbitos por queimaduras podem ser evitados, o que demonstra que estratégias de intervenção e prevenção são estritamente necessárias. Cerca de 66% dos casos acontecem na casa das vítimas, e as mortes prevalecem nos extremos de idade, crianças e idosos. Os óbitos por queimaduras, assim como todas as mortes por trauma, costumam acontecer em seguida ao incidente ou semanas depois devido a falência múltipla de órgãos. (4)

No SUS, a maioria dos serviços de queimados, utiliza a pomada Sulfadiazina de Prata, com curativos diários ou intercalados, para tratamento local de lesões por queimaduras. Tratamentos realizados com pele humana (aloenxerto) ou animal (xenoenxerto) já são utilizados em alguns países da América do Sul, Europa e Estados Unidos. (5) Substitutos cutâneos têm se mostrado bastante úteis na abordagem de queimaduras superficiais, devido a redução da necessidade de troca dos curativos. Porém, apresentaram alto custo e não mostraram eficácia no tratamento de queimaduras profundas. Em consequência dos elevados custos de curativos oclusivos sintéticos ou biossintéticos, os materiais biológicos estão sendo estudados como alternativas para o tratamento local das lesões por queimaduras. Então, foi descoberto um subproduto, como alternativa terapêutica e com aplicabilidade clínica de novos biomateriais utilizáveis para bioengenharia: a pele da tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*). (6) A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não registrou nenhuma pele de animal como substituto cutâneo em vítimas de queimaduras, muito menos pelo SUS. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde (MS), deveria haver em território nacional treze bancos de pele, porém, em atividade estão apenas quatro - localizados no Rio de Janeiro, São Paulo, Rio Grande do Sul e Paraná. Juntos, estes quatro bancos, não suprem 1% da demanda do país. Isso nos mostra o quão atrasados estamos no tratamento local das queimaduras, destacando o fato de que 97% da população brasileira não possui plano de saúde e dependem do SUS. Não há pele humana suficiente para suprir as necessidades das unidades de tratamento de queimados em hospitais da rede pública, além do custo elevado para sua produção. Desde a inauguração do Banco de Pele Animal Aquático do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), até então, já processou mais de 5 mil peles de tilápia do Nilo. Isso indica que há uma alternativa acessível para suprir a demanda de pele do país no tratamento de vítimas de queimaduras. A matéria-prima em questão, o subproduto do processamento da pele de tilápia, demonstra diversas vantagens na sua aplicabilidade devido ao fato de que menos dinheiro será necessário para tratamento destas vítimas, em relação ao tratamento convencional com sulfadiazina de prata. (5)

A estratégia mais eficaz para controle dos agravos é a prevenção. Depois de ocorrido o acidente, condutas embasadas em estudos e em consenso com as diretrizes atuais, como por exemplo a edição mais recente do ATLS, devem ser adotadas para evitar desfechos piores. É fato que o Brasil, se comparados a outros países mais desenvolvidos, está muito atrasado quanto ao tratamento das queimaduras. Diante das dificuldades apresentadas, tratamentos alternativos

se tornam necessários com intuito de melhorar a recuperação dessas vítimas, permitindo que os impactos altamente danosos aos aspectos biopsicossociais causados por esse trauma sejam minimizados.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Elucidar o manejo do paciente vítima de queimadura de acordo com a avaliação primária do Suporte de Vida Avançado no Trauma (ATLS).

Objetivo secundário:

Abordar tratamentos alternativos aos convencionais que busquem melhor prognóstico e que sejam mais práticos e acessíveis a população geral.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa na qual o levantamento bibliográfico deu-se por pesquisas eletrônicas realizadas nas bases de dados: PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health); Revista Brasileira de Queimaduras (RBQ); Scielo (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) pelo Portal das Bases em Ciências da Saúde (BVS). Os Descritores em Ciência da Saúde (DECS) utilizados foram os seguintes: “Queimaduras”, “Pele” e “Tratamento” associados entre si por meio do Operador Booleano “AND”.

Para seleção dos artigos, procedeu-se à leitura minuciosa dos títulos e resumos, atentando para sua relação com o tema do trabalho e aos critérios de inclusão adotados. Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) ser um artigo publicado recentemente, de 2017 até a presente data e (V) idiomas português e inglês.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As queimaduras são traumas potencialmente severos que representam um agravo à saúde pública brasileira e estão relacionadas a elevados índices de morbimortalidade. Pacientes vítimas de queimaduras necessitam de tratamento intensivo e de longo prazo sendo necessário a realização de diversas cirurgias reconstrutivas, período de internação prolongado e diversas consultas ambulatoriais para troca de curativos que geram alto custo financeiro tanto para as vítimas quanto para o Sistema de Saúde. (2)

O manejo inicial quando feito adequadamente, seguindo os protocolos do ATLS, ajudam a diminuir as repercussões negativas causadas por essas lesões. Os princípios da abordagem da lesão térmica, as chamadas medidas salva-vidas, compreendem a interrupção do processo de queimadura, ou seja, retirar completamente toda roupa da vítima exceto se a roupa estiver aderida à pele; após o processo de queimadura cessado, deve-se cobrir a vítima com lençol quente, limpo

e seco para prevenir a hipotermia; assegurar via aérea permeável, devido às lesões por inalação e o edema subsequente, além de intoxicação por monóxido de carbono, como por exemplo, a intubação orotraqueal que deve ser realizada quando presentes as indicações para intubação precoce; garantir que a ventilação esteja sendo adequada, a fim de evitar quadros de hipóxia ou intoxicação; acessos venosos de grande calibre em veias periféricas para reanimação com fluido, pois vítimas de queimaduras importantes podem apresentar choque hipovolêmico; e detecção e abordagem de lesões mecânicas concomitantes.(3)

A reposição volêmica no tratamento de vítimas de queimadura difere da reanimação realizada em outras vítimas de trauma. Isso ocorre porque a perda de líquidos nas lesões traumáticas não decorrentes da queimadura a perda de líquidos é, em geral, secundária à hemorragia. A reanimação volêmica no grande queimado serve para substituir as perdas hídricas contínuas de extravasamento capilar devido à resposta inflamatória sistêmica ocasionada pela queimadura. O cálculo da reposição volêmica é estimado através da fórmula de Parkland que vai determinar o volume inicial a ser infundido. De acordo com a 10ª edição do ATLS, publicado em 2018, em consenso com a Associação Americana de Queimados, foi feita uma adaptação da fórmula de Parkland para modificação da quantidade inicial de fluidos a serem administrados nas vítimas de queimadura. Essa alteração foi feita pois constataram através de estudos que o volume instituído através da fórmula era excessivo e piorava o edema do paciente. A nova recomendação orienta que a reposição volêmica seja iniciada com 2mL de ringer lactato x peso do doente em Kg x Superfície Corporal Queimada (SCQ) para queimaduras de segundo e terceiro grau. A infusão de solução cristalóide isotônica, de preferência o Ringer lacto, deve ser feita através de acessos venosos periféricos com cateter de grande calibre da seguinte forma: metade do volume estimado deve ser infundido nas primeiras oito horas após a queimadura e a outra metade nas dezesseis horas seguintes. Depois de administrado essa quantidade inicial, a quantidade de volume infundido deve ser ajustada e baseada no débito urinário de 0,5 mL/kg/h em adultos e 1 mL/kg/h em crianças menores de 30 Kg. (3)

Os avanços no tratamento inicial das queimaduras têm sido eficazes em aumentar a sobrevivência dos pacientes. Dentre esses avanços, destacam-se a reposição volêmica e a excisão e enxertia precoce das áreas afetadas. No entanto, mesmo quando há sobrevivência, lesões térmicas profundas podem gerar sequelas que levam a cicatrizes, deformidades, restrição funcional e dor. Tais sequelas vão impactar negativamente na qualidade de vida do paciente. (7)

O tratamento das queimaduras requer abordagem local e sistêmica. A abordagem vai variar a depender da localização da lesão, extensão e profundidade acometida. O tratamento de escolha para as lesões é a cobertura com sulfadiazina de prata por possuir ação cicatrizante e antimicrobiana de largo espectro e com eficácia comprovada. A desvantagem é que são necessárias trocas diárias de curativo devido a oxidação da prata. Outras coberturas que possuem prata em sua composição são descritas e podem ser utilizadas, como o alginato de prata, em razão de suas propriedades antimicrobianas e por facilitarem a reepitalização. (8)

A literatura reporta que a contratatura (na presença ou não de hipertrofia) é a cicatriz patológica pós-queimadura mais comum. (9) A cicatriz patológica surge quando o tecido perde sua

capacidade de se regenerar espontaneamente e o processo cicatricial demanda de maior produção de colágeno. (7) Durante o processo de cicatrização, na fase de remodelamento, há uma contratilidade inerente do tecido cicatricial que contribui para o desenvolvimento dessas lesões. A quantidade de contraturas e a extensão da ferida estão diretamente relacionadas. As contraturas mais comuns que demandam atenção redobrada estão localizadas em áreas de dobras naturais, como pescoço, mãos, cotovelos, joelhos, cintura e axilas. A ausência de enxertia precoce e adequada das áreas lesionadas vão gerar cicatrizes mais espessas, retráteis e inestéticas. (9)

A abordagem mais utilizada na abordagem na contratura é a ressecção seguida da enxertia de pele autóloga. Após realização da ressecção da lesão, o enxerto de pele a ser utilizado pode ser parcial ou total. A enxertia de pele autóloga total causa maior dano à área doadora, mas por possuir a derme em sua totalidade há uma cobertura mais resistente da área receptora, menor recidiva de novas contraturas e resultado estético melhor. A enxertia de pele parcial causa menor dano à área doadora, porém, a menor quantidade de derme pode levar a uma maior fragilidade da área receptora, maior recidiva de contraturas e resultado estético pior. O melhor tipo de enxertia seria aquela com maior quantidade de derme possível só que, pelo tamanho da lesão exceder a capacidade de regeneração espontânea do tecido, a enxertia de pele parcial é mais utilizada. A ausência de áreas doadoras disponíveis é o fator limitante mais importante para o fechamento das feridas. Essa ausência de áreas doadoras disponíveis impulsionou o desenvolvimento de substitutos de pele. (7)

Os substitutos da pele surgem como nova possibilidade terapêutica para as queimaduras, podendo ser utilizados tanto na fase aguda como na remoção de sequelas. Esses substitutos buscam simular a pele morfológica e funcionalmente. O uso dessas técnicas é restrito devido ao custo elevado, indisponibilidade dos materiais necessários e conhecimento limitado das técnicas. (9)

Diversos estudos são realizados atualmente para que se descubra um curativo para as queimaduras que seja eficaz que favoreça o processo cicatricial, possibilite resultados estéticos mais satisfatórios e previna infecções. Lembrando que infecções atrasam a regeneração tecidual. Os materiais, produtos e as coberturas usados para o tratamento das lesões, associados ou não a agentes tópicos com a sulfadiazina de prata, podem ser primários ou secundários. As coberturas são ditas primárias quando são colocadas diretamente sobre a área lesionada e secundárias quando utilizadas para cobrir as primárias. Em decorrência do alto custo para obtenção dos curativos oclusivos sintéticos ou biossintéticos têm-se investido nos materiais biológicos como curativos. (6)

Nessa busca por tratamentos alternativos, o uso de curativos biocompatíveis e/ou biológicos vêm recebendo destaque. O uso de bolsa amniótica, pericárdio e pele de porco já são descritos e mostram boa biocompatibilidade e eficácia. (6) A pele de rã já foi utilizada como tratamento de queimaduras no Brasil, mesmo não tendo seu registro pela ANVISA e não está sendo utilizada atualmente. (10) Uma outra opção de biomaterial e de valor acessível é a pele da tilápia. No entanto, esses curativos devem ser submetidos a rigorosos protocolos, para a identificação da sua real contribuição, segurança, eficácia e biocompatibilidade antes de liberados e utilizados pelos serviços de queimados. (6)

A tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) é o peixe mais cultivado do Brasil e o quarto mais cultivado do mundo. Encontra-se amplamente disponível em território brasileiro e possui baixo custo. Foi evidenciado que a pele de tilápia, produto de descarte, apresenta microbiota não infecciosa e estrutura morfológica semelhante à pele humana, além de maior disponibilidade de colágeno tipo I. (10)

O colágeno, um dos componentes da matriz extracelular, é uma molécula que tem importante função na manutenção da integridade biológica e estrutural dos tecidos. Possui mais de vinte tipos diferentes descritos. O colágeno tipo I é responsável por formar fibras espessas e altamente resistentes, sendo mais comumente encontrado nos humanos em estruturas rígidas como tendões, ossos e cartilagens. A composição química e estrutural do colágeno permite a ele inúmeras aplicabilidades, especificamente na composição de biomateriais usados em engenharia de tecidos. O colágeno melhora a biocompatibilidade dos biomateriais e, conseqüentemente, favorecem seu sucesso terapêutico. (11)

Para utilização de pele de origem animal como curativo oclusivo (biomaterial) deve-se realizar protocolo de desinfecção e esterilização minucioso. Estudos recentes indicam o uso de esterilização química e radioesterilização para pele de tilápia. (12)

A pele de tilápia foi estudada pelo NPDM quanto à sua morfologia, histologia, tipo de colágeno e características físicas. Foi constatado semelhanças entre a pele de tilápia e a pele humana. Os estudos evidenciaram presença de colágeno na derme, principalmente tipo I, longos e organizados dispostos de forma compacta, além de elevada resistência à tração. Estes estudos permitiram que a pele de tilápia fosse usada como curativo biológico nas lesões por queimaduras. (6)

Nas lesões de segundo grau, a pele de tilápia visa a diminuição das perdas hidroeletrolíticas, prevenção de infecções e reepitelização. Nas lesões de terceiro grau, a pele de tilápia vai proporcionar a formação de tecido de granulação para enxertia subsequente. Estudos realizados com vítimas de queimaduras tratadas com pele de tilápia observaram processo cicatricial mais efetivo, por fechamento total da lesão, responsável por reduzir presença de exsudato e formação de crostas. (6)

Queimaduras em face, genitais, pescoço, axilas, fossa antecubital e região inguinal foram excluídas do estudo. A presença de dobras nestes segmentos gerou a hipótese de que a pele transplantada não aderiria de forma adequada, causando pior cicatrização. (10).

Os parâmetros hematológicos e bioquímicos dos pacientes que receberam esse curativo se mantiveram dentro dos índices de normalidade. A ureia e a glicose, que pode ser explicada pela ação hiperglicêmica do anestésico cloridrato de cetamina, se apresentaram elevadas. (6)

O tratamento das queimaduras deve se basear em tornar o local lesionado em um ambiente favorável para re-epitelização, prevenir a infecção, formar tecido de granulação e amenizar a dor. Quando infectada a lesão tem sua cicatrização prejudicada e retardada. A pele de tilápia, como curativo biológico, se torna uma possibilidade terapêutica com melhores resultados funcionais e estéticos. Em análises histomorfológicas demonstraram resultados satisfatórios em testes comparativos com a pele humana. Também demonstrou boa resistência à tração e à compressão.

A pele da Tilápia vai se moldar à área lesionada e, dessa forma, diminuir as chances de infecção e perda de líquidos corpóreos. (12) O processo cicatricial, quando utilizado o xenoenxerto com pele de tilápia, apresentou diminuição de exsudatos. (6) A troca de peles e curativos dependem da quantidade de exsudato. Vale ressaltar que a frequência maior da troca de curativos além de predispor o paciente a infecções, e conseqüentemente piora da cicatrização, também vão gerar maior desconforto e aumento das sensações dolorosas. Nos estudos vistos, os casos tratados com pele de tilápia necessitaram de menor frequência na troca de curativos. (12)

A dor em pacientes queimados é sentida diariamente, principalmente quando são realizados procedimentos feitos no local da lesão, como por exemplo, durante a troca de curativos. A abordagem da dor em vítimas de queimaduras é feita com analgesia medicamentosa com ênfase para o uso de opioides, anti-inflamatórios, antidepressivos, lidocaína e benzodiazepínicos. O quadro de dor pode afetar negativamente o processo de recuperação e reabilitação, dificultando ainda mais o avanço do quadro clínico. Esse é um dos motivos para que haja investimentos em tratamentos alternativos. (13)

Os serviços públicos do Brasil, em sua maioria, adotam a mesma conduta: em queimaduras de segundo grau, é feita a troca de curativos diária com clorexidina a 2% e sulfadiazina de prata a 1%, até o fechamento da ferida; nas queimaduras de terceiro grau, é feita a excisão do tecido necrótico (desbridamento sequencial) e curativo com sulfadiazina de prata a 1%, até a preparação do leito da ferida para a enxertia. Nos serviços privados a realidade é outra e, podendo variar de acordo com o plano de saúde e poder aquisitivo do paciente, são usados curativos biossintéticos e peles artificiais, caros e importados. (14)

Diante da realidade brasileira no tratamento de vítimas de queimadura e a necessidade de tratamento um tratamento efetivo, acessível financeiramente e que cause menos dores, o xenoenxerto com pele de tilápia surge como possibilidade terapêutica. Ainda que outras opções terapêuticas já existam no mercado, estes produtos possuem valor elevado que são incompatíveis com a renda da maioria da população. (15)

No momento presente, os resultados obtidos através de ensaios pré-clínicos e clínicos e os documentos necessários estão sendo compilados para realização e obtenção do registro da pele de tilápia como biocurativo pela ANVISA. Depois de registrado, a ideia é que ela seja comercializada e distribuída no sistema de saúde público a fim de melhorar o desfecho das vítimas de queimadura. (15)

CONCLUSÕES

É de extrema importância que o profissional de saúde se mantenha atualizado e aborde corretamente essas vítimas, seguindo o protocolo do ATLS, para que os impactos negativos gerados por essas lesões traumáticas sejam minimizados.

Diversos estudos e ensaios clínicos são realizados atualmente na procura de curativos que apresentem melhor eficácia. Algumas opções terapêuticas já são descritas e possuem bons resultados, no entanto, por apresentarem alto custo, são limitadas e disponibilizadas apenas nas

redes particulares. O xenoenxerto de pele de tilápia do Nilo surge como um biomaterial promissor e de fácil acesso. Entretanto, ainda não possui registro pela ANVISA para que seja utilizada no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Dalla-Corte LM, Fleury BAG, Huang M, Adorno J, Modelli ME dos S. Perfil epidemiológico de vítimas de queimaduras internadas em uma unidade no Distrito Federal do Brasil. Rev bras queimaduras [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 10];10–5. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1097274>
2. Malta DC, Bernal RTI, Lima CM, Cardoso LSM, Andrade FMD, Marcatto JO, et al. Perfil dos casos de queimadura atendidos em serviços hospitalares de urgência e emergência nas capitais brasileiras em 2017. Rev bras epidemiol [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 10];e200005. SUPL.1–1. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/controlecancer/resource/pt/biblio-1126070?src=similardocs>
3. American College of Surgeons. Committee on Trauma. Advanced Trauma Life Support®, ATLS®. Student Course Manual. American College of Surgeon. 2018. 420 p.
4. Jeschke MG, Herndon DN. Queimaduras. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Tratado de Cirurgia - A Base Biológica da Prática Cirúrgica Moderna. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019. p. 790-830.
5. Lima Júnior EM, Moraes-Filho MO, Rocha MBS, Silva-Júnior FR, Leontsinis CMP, Nascimento MFAD. Elaboração, desenvolvimento e instalação do primeiro banco de pele animal no Brasil para o tratamento de queimaduras e feridas. Rev bras cir plást [Internet]. 2019;349–54. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1047152>
6. Lima-Júnior EM, Picollo NS, Miranda MJB de, Ribeiro WLC, Alves APNN, Ferreira GE, et al. Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras. Rev bras queimaduras [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 10];10–8. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-915036>
7. Leonardi HCR, Francisco D. Uso da matriz de regeneração dérmica em retração cicatricial por queimadura: Relato de caso. Revista Brasileira de Queimaduras [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 30];14(3):228–32. Available from: <http://rbqueimaduras.org.br/details/267/pt-BR/uso-da-matriz-de-regeneracao-dermica-em-retracao-cicatricial-por-queimadura--relato-de-caso>
8. Tavares WS, Silva RS. Curativos utilizados no tratamento de queimaduras: uma revisão integrativa. Rev bras queimaduras [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 30];300–6. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-793083>
9. Wercka CTB, Filho AP, Haviaras AC, Leonardi DF, Janaina. Reconstrução de seqüela de queimadura: Relato de caso. Revista Brasileira de Queimaduras [Internet]. 2015;14(3):233–7. Available from: <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/268/pt-BR/reconstrucao-de-sequela-de-queimadura--relato-de-caso>

10. Lima Júnior EM, Moraes Filho MO, Costa BA, Uchôa AMDN, Martins CB, Moraes MEAD, et al. Tratamento de queimaduras de segundo grau profundo em abdômen, coxas e genitália: uso da pele de tilápia como um xenoenxerto. Rev bras cir plást [Internet]. 2020;243–8. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1103839>
11. Verde MEQL, Ferreira-Júnior AEC, de Barros-Silva PG, Miguel E de C, Mathor MB, Lima-Júnior EM, et al. Nile tilapia skin (*Oreochromis niloticus*) for burn treatment: ultrastructural analysis and quantitative assessment of collagen. Acta Histochemica [Internet]. 2021 Sep 1;123(6):151762. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34332229/>
12. De Miranda MJB, Brandt CT. Xenoenxerto (pele da Tilápia-do-Nilo) e hidrofibra com prata no tratamento das queimaduras de II grau em adultos. Rev bras cir plást [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 30];79–85. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-994550>
13. Scapin S, Echevarría-Guanilo ME, Fuculo-Junior PRB, Martins JC, Barbosa M da V, Simas C, et al. Realidade virtual no tratamento da dor em criança queimada: relato de caso. Rev bras queimaduras [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 3];45–8. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-915055>
14. Filho APNNA, Verde MEQL, Júnior AECF, Silva PG de B, Feitosa VP, Júnior EML, et al. Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo. Revista Brasileira de Queimaduras [Internet]. 2015;14(3):203–10. Available from: <http://rbqueimaduras.org.br/details/263/pt-BR/avaliacao-microscopica--estudo-histoquimico-e-analise-de-propriedades-tensiometricas-da-pele-de-tilapia-do-nilo>
15. Lima Junior EM, Morais Filho MO de, Rocha MBS, Paier CRK, Rodrigues FAR, Costa BA. Uso da pele de tilápia do Nilo em medicina regenerativa: Status atual e perspectivas futuras. Rev bras queimaduras [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 30];78–83. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1362797>

PITIRÍASE VERSICOLOR NO BRASIL: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA

PITYRIASIS VERSICOLOR IN BRAZIL: CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION

Leilane Maria M. Araujo¹; Marcel Vasconcellos²; Paula D. Granja³

¹ Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ³Docente do Curso de Medicina da UFF – Universidade Federal Fluminense. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A Pitiríase Versicolor é uma micose superficial causada por fungos do gênero *Malassezia*, evidenciada por máculas de coloração variável, de castanha a branca, e, por isso, denominada versicolor. Afeta indivíduos mundialmente; porém, é mais comum em países tropicais e subtropicais, como o Brasil, onde pode atingir até 40% a 50% da população em algumas regiões. **Objetivos:** Apresentar a Pitiríase Versicolor com ênfase nos dados clínicos e epidemiológicos do Brasil. **Métodos:** Revisão narrativa de literatura nas bases de dados SciELO, EBSCOhost, BVS, PubMed/MEDLINE e Google acadêmico, de artigos publicados a partir de 2010, através dos descritores “Pitiríase Versicolor”, “*Malassezia* spp”, “Brasil” e “Tinea Versicolor”. Foram selecionados artigos completos, sem restrição de idioma e descartados artigos que não respeitavam os descritores e não respondiam aos objetivos. Com base nos critérios selecionou-se 13 artigos. Utilizou-se, ainda, 3 livros texto e 1 trabalho apresentado em congresso. Ao final, totalizou-se 17 referências. **Resultados:** Essa micose superficial crônica, causada por leveduras do gênero *Malassezia* spp., se torna patogênica, determinando seu quadro clínico. Não há consenso na literatura sobre maior prevalência entre os sexos. O tratamento feito com de uso tópico, oral ou combinado de anti-fúngicos de várias classes. Medicamentos tópicos são considerados primeira linha. **Conclusões:** O médico deve ficar atento as diversas formas de apresentação da Pitiríase Versicolor; sobretudo para fazer o diagnóstico diferencial com outras dermatoses. A ectoscopia detalhada da pele e a manobra de Zirelí devem fazer parte da rotina do médico generalista e dermatologista. **Descritores:** Pitiríase Versicolor; *Malassezia* spp; Brasil; Tinea Versicolor.

ABSTRACT

Introduction: Pityriasis Versicolor is a superficial mycosis caused by fungi of the *Malassezia* genus, evidenced by macules of variable color, from brown to white, and therefore called versicolor. Affects individuals worldwide; however, it is more common in tropical and subtropical countries, such as Brazil, where it can reach up to 40% to 50% of the population in some regions. **Objectives:** Show the Pityriasis versicolor with emphasis on clinical and epidemiological

data from Brazil. **Methods:** Narrative literature review in the SciELO, EBSCOhost, VHL, PubMed/MEDLINE and Google academic databases, of articles published from 2010 onwards, using the descriptors “Pityriasis Versicolor”, “Malassezia spp”, “Brazil” and “Tinea Versicolor”. Full articles were selected, without language restriction, and articles that did not respect the descriptors and did not respond to the objectives were discarded. Based on the criteria, 13 articles were selected. We also used 3 textbooks and 1 paper presented at a conference. In the end, there were a total of 17 references. **Results:** This chronic superficial mycosis, caused by yeasts of the *Malassezia* spp. genus, becomes pathogenic, determining its clinical condition. There is no consensus in the literature on a higher prevalence between the sexes. Treatment made with topical, oral or combined use of antifungals of various classes. Topical medications are considered first line. **Conclusions:** The physician must be aware of the different forms of presentation of Pityriasis Versicolor; especially to make the differential diagnosis with other dermatoses. Detailed skin ectoscopy and the Zirelí maneuver should be part of the routine of the general practitioner and dermatologist. **Keywords:** Pityriasis Versicolor; *Malassezia* spp; Brazil; Tinea Versicolor.

INTRODUÇÃO

A Pitiríase versicolor (PV), também conhecida como Tinea versicolor, Dermatomicose furfurácea, Tinea flava ou, mais popularmente, como “pano branco” ou “micose de praia”, é uma micose superficial da pele, que tem como agente etiológico as leveduras de um fungo do gênero *Malassezia* spp. Essa infecção se caracteriza por alterações na pigmentação cutânea, devido à colonização do estrato córneo pelo fungo que leva ao desenvolvimento de manchas cutâneas indolores, descamativas, hipopigmentadas e, mais raramente, hiperpigmentadas ou eritematosas (Veasey et al. 2021).

As lesões, geralmente, apresentam distribuição equivalente à topografia seboreica; o que está relacionado às características lipofílicas do fungo, acometendo as regiões cervical, face e tórax. Eventualmente, são observadas localizações atípicas, podendo afetar região crural e membros inferiores, e, mais raramente, nas regiões palmares e plantares (Oliveira et al. 2014). Embora algumas vezes ocorra leve prurido, a queixa relaciona-se com a alteração da cor da pele mais do que com qualquer outro sintoma (Santana et al. 2013). É comum os pacientes se queixarem de desconforto, tipo queimação, principalmente, quando expostos ao sol ou calor.

Esta infecção acomete ambos os gêneros, e a maioria dos casos ocorre em adultos jovens e pós-púberes. Todavia, não é incomum em crianças e idosos (Heidrich et al. 2015). Diversos são os fatores predisponentes da PV, entre eles: predisposição genética, imunidade suprimida, desnutrição, hiperidrose, oleosidade cutânea, exposição ao sol e altas temperaturas, umidade, aumento dos níveis plasmáticos de cortisol e uso de contraceptivos orais. De fato, a doença é mais comum em climas tropicais do que em climas temperados (Vilaça et al. 2019).

Seu diagnóstico é usualmente realizado apenas pelo exame clínico sempre que houver um paciente com máculas coalescentes hipo ou hiperpigmentadas, na região cervical, tronco,

abdome, face e extremidades proximais, podendo ou não ser acompanhadas de prurido. Nesse contexto, o sinal de Zirelí positivo (descamação fina – esfarinhada- na superfície das lesões após distensão da pele) ou de Besnier (descamação fina após o raspar da lesão com as unhas) reforçam a suspeita. Devido à quantidade diagnósticos diferenciais, é interessante que haja confirmação através do exame micológico direto com hidróxido de potássio (presença de esporos e pseudo-hifas após a clarificação das escamas) ou pelo uso da lâmpada de Wood (fluorescência amarelo-prateada). A biópsia da pele é raramente necessária para confirmação podendo, entretanto, ser útil em alguns casos, de apresentação atípica.

O diagnóstico diferencial inclui, em particular, o vitiligo e a pitiríase alba. Nenhuma delas apresenta escamas furfuráceas ou fluorescência sob a lâmpada de Wood. Outro diagnóstico diferencial é hanseníase em sua forma indeterminada, principalmente se localizada na face, na qual a alteração de sensibilidade pode não estar presente numa fase inicial, além de psoríase, dermatite seborréica (ambas podendo coexistir com PV), papilomatose reticulada e confluenta (Gougerot-Carteaud), eritrasma e dermatofitose. A luz de Wood é útil na diferenciação da PV com o eritrasma e a dermatofitose. O eritrasma adquire tonalidade vermelho-coral com a luz de Wood, e a dermatofitose não fluoresce.

O tratamento costuma ser eficaz e podem ser usadas medicações de uso tópico, oral ou combinado. Medicamentos tópicos, considerados primeira linha, são divididos em agentes antifúngicos não específicos (sulfato + ácido salicílico, sulfeto de selênio 2,5% e zinco-piritiona) que removem tecido desvitalizado e impedem novas invasões, e antifúngicos específicos, que têm efeitos fungicidas ou fungistáticos, incluindo imidazol (clotrimazol 1%, cetoconazol 2%, econazol, isoconazol, miconazol), ciclopirox olamina 1% e alilamina. O cetoconazol é o tratamento tópico mais comum e pode ser aplicado como creme (duas vezes ao dia por 15 dias) ou em solução espumante (dose única). Medicamentos orais são vistos como segunda linha de tratamento no caso de casos generalizados, graves, recorrentes ou resistentes. As terapias sistêmicas incluem itraconazol (200 mg por dia durante sete dias) e fluconazol (dose semanal de 150 a 300 mg por 2 a 4 semanas). (Vilaça et al. 2019)

OBJETIVOS

Primário:

Descrever as características clínico-epidemiológicas da Pitiríase versicolor, com ênfase nos dados epidemiológicos do Brasil.

Secundários:

Apresentar o diagnóstico e possibilidades terapêuticas pertinentes.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura e, por isso, não foi necessária aprovação de um Comitê de Ética e Pesquisa. A busca foi realizada nas bases de dados indexados da SciELO (Scientific Electronic Library Online), EBSCOhost, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS),

PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine) e Google acadêmico. Foram utilizados os seguintes descritores na língua inglesa: “Pityriasis Versicolor”; “Malassezia spp”; “Brazil”; “Tinea Versicolor”. Como critérios de inclusão foram aceitos artigos com texto completo publicados a partir de 2010, sem restrição de idioma. A busca resultou em um total de 407 publicações. Destas, foram excluídas publicações duplicadas, assim como estudos cujo conteúdo se mostrou incompatível com o tema. Selecionou-se 13 artigos. Foram, ainda, utilizados como referência 3 livros texto e 1 trabalho apresentado em congresso. Ao final, totalizaram-se 17 referências bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A PV é uma micose superficial propriamente dita, ou seja, uma infecção fúngica da camada córnea ou cutícula do pelo, onde a resposta imune celular do hospedeiro é mínima ou até mesmo ausente. A presença do fungo raras vezes é sintomática, tornando a infecção crônica. (Zaitz et al. 2010)

O agente etiológico causador da PV foi isolado por Eichstedt em 1846, e também por Sluyter em 1847. Esses autores denominaram a doença, entretanto, não propuseram nome ao fungo. Malassez, em 1874, enfatizou a etiologia fúngica, caracterizando-o como “semelhante à levedura”, e em sua homenagem Bailion, em 1889, denominou-o *Malassezia furfur*. (Zaitz et al. 2010)

Malassezia furfur, levedura antropofílica lipodependente, apresenta-se na forma oval ou cilíndrica. A primeira é denominada *Pityrosporum*. ovale e a segunda, *Pityrosporum orbiculare* (Zaitz et al. 2010). Leveduras do gênero *Malassezia* são membros da biota normal da pele (microbioma), que colonizam a pele humana após o nascimento e devem, portanto, como comensais da biota infundibular, ser normalmente toleradas pelo sistema imunológico humano (Saunte et al. 2020). Elas passam a determinar manifestações clínicas sob certas condições que permitem sua pseudofilamentação.

Aproximadamente 97% dos indivíduos clinicamente normais são portadores do fungo no couro cabeludo e 92%, no tronco. Há fatores descritos como responsáveis pelo rompimento do equilíbrio leveduras do gênero *Malassezia*-hospedeiro (homem): idade, sexo, raça, predisposição genética, fatores geoclimáticos que favorecem a hiperoleosidade e a hiper-hidratação da pele, além de fatores sociológicos que indicam a importância dos hábitos e comportamento do homem na sociedade. Fatores predisponentes endógenos como: má nutrição, avitaminoses, gravidez, diabetes, doença de Cushing, corticoterapia prolongada, terapia parenteral, uso de contraceptivo oral e imunodeficiência também foram relatados.

Malassezia em sua forma de blastoporos passa para a forma miceliana sob a influência de fatores predisponentes. O fungo produz ácido azelaico que tem atividade antitirozinase nos melanócitos epidérmicos, inibindo a melanogênese e levando ao desenvolvimento de hipomelanose (Oliveira et al. 2014). A exposição solar ajuda a evidenciar esta micose, por isso, é popularmente chamada de “micose de praia” (Santana et al. 2013). Ao passo que, as manchas hiperpigmentadas na pele ocorrem devido a um aumento excessivo do tamanho do melanossoma e alterações em sua

distribuição na epiderme, conferindo à região afetada uma coloração de pele mais escura que o normal. (Heidrich et al. 2015)

Esse fungo, trata-se de uma levedura lipofílica que normalmente reside na queratina da pele e dos folículos pilosos de indivíduos notadamente na fase de puberdade e de adulto jovem. Microrganismo oportunista, que causa PV e foliculite por *Malassezia*, também está implicado na patogênese da dermatite seborreica. As infecções causadas por *Malassezia* não são contagiosas; ocorre proliferação excessiva da flora cutânea residente (microbioma cutâneo) em certas condições favoráveis.

A PV é uma dermatose frequente nas regiões tropicais, onde a umidade é mais baixa e a alta temperatura aumenta sua prevalência (De Moraes et al. 2010). No Brasil, não há números oficiais do governo sobre sua prevalência e sua notificação ao Sistema Único de Saúde não é obrigatória (Santana et al. 2013).

As leveduras do gênero *Malassezia* têm discreta predileção pelo sexo masculino, sendo a maior prevalência nesse gênero devido ao aumento da atividade sebácea em homens, mas alguns autores não encontraram diferença na prevalência entre os gêneros. Contudo, alguns autores relataram maior prevalência da doença em mulheres, mas isso pode ser atribuído ao fato de as mulheres procurarem atendimento médico com mais frequência do que os homens devido à atenção redobrada que as mulheres dão à beleza e à higiene da pele (Heidrich et al. 2015).

É mais comumente observada em adolescentes e adultos jovens e pode afetar algumas famílias mais do que outras, mas não é contagiosa (Hudson et al. 2018). A colonização, geralmente, inicia-se na puberdade. Através de estímulos androgênicos, as glândulas sebáceas alcançam seu ápice de funcionamento nessa fase, o que explicaria a maior incidência de PV na adolescência e idade adulta, diminuindo significativamente nos extremos de idade (Framil et al. 2011).

Contudo, o agente já foi isolado em outras faixas etárias. Nos idosos, a quantidade de levedura diminuta, talvez devido a um decréscimo dos lipídios na pele. A prevalência em idades mais precoces parece ser mais comum em regiões de clima tropical, onde o clima é quente e úmido (De Moraes et al. 2010). Em lactentes, a PV ocorre através da transferência de hormônios maternos via aleitamento.

As manifestações clínicas da PV são caracterizadas por lesões maculares múltiplas, inicialmente perifoliculares, acompanhadas de descamação fina. A cor pode variar, do branco ao acastanhado, tornando-se, mais raramente, eritematosa; o que justifica a denominação Pitiríase versicolor. As lesões crescem, coalescem e podem atingir grandes áreas. Em relação à topografia, acometem tronco, ombros, parte superior dos braços, pescoço, face e dobras flexurais. Na maioria dos casos, são assintomáticas, exceção feita às formas eritematosas, que, em geral, são pruriginosas. Outras variantes clínicas como lesões hiperpigmentadas, lesões hipocrômicas e hiperocrômicas e lesões foliculares também podem ocorrer (Zaitz et al. 2010)

A PV, geralmente, é assintomática ou oligossintomática, com prurido leve ou moderado, mas as recorrências da doença são frequentes. Embora não seja ameaçadora à função ou a vida e, na maioria das vezes, apresente boa resposta ao tratamento, a clínica das lesões e a hipocromia ou acromia residual que a doença pode causar levam a um grande estigma social. (Heidrich et al.

2015)

Têm sido descritas formas atípicas da PV, entre elas a variante com lesões atróficas (Allegue et al. 2017). A PV atrófica, é uma forma rara em que as lesões são deprimidas pelo uso prolongado de corticosteroides tópicos. Recentemente, outras variantes clínicas foram identificadas: PV rubra (máculas eritematosas), PV nigra (máculas enegrecidas) e PV alba. Vários estudos procuram explicar a variação de tonalidade das lesões, às vezes no mesmo paciente. As lesões hiperpigmentadas parecem ocorrer pelo ao aumento do tamanho dos melanossomos e a mudanças em sua distribuição. Lesões hipopigmentadas são resultantes da inibição da reação dopatirosinase por frações lipídicas (ácidos dicarboxílicos) produzidas pelo fungo quando em meio gorduroso, levando à pouca melanização.

A PV, por ser causada pela levedura lipofílica ocorre mais comumente em áreas e durante os anos de maior atividade sebácea (adolescência e idade adulta jovem). A puberdade precoce, refere-se ao aparecimento de sinais físicos e hormonais do desenvolvimento puberal mais precoce do que o normal. A PV não é uma condição comumente observada antes do início da puberdade. Seu achado em crianças antes dos 8/9 anos deve ser valorizado de alguma forma. O aumento da oleosidade da pele, causado pelo aumento dos hormônios esteróides, é a condição ideal para o seu desenvolvimento. Portanto, postulamos que a PV pode ser considerada, entre outros, um sinal presuntivo cutâneo da síndrome da puberdade precoce. (Rocha et al. 2011)

Dentre as micoses superficiais restritas à camada córnea, tais como PV, tinha negra e piedras, não se observam aumento da frequência ou aspectos clínicos atípicos em pacientes coinfectados pelo HIV. No início da pandemia de AIDS, alguns autores sugeriam que poderia haver aumento do número de casos de PV em pacientes HIV-positivos. No entanto, mesmo em pacientes gravemente imunodeprimidos, são raros os casos de PV. É possível que a xerodermia observada na maioria desses enfermos esteja relacionada com a baixa incidência dessa micose. (Zaitz et al. 2010)

O diagnóstico da PV pode ser feito por meio das manobras semioécnicas de Besnier e de Zirelí, pela observação de fluorescência típica através da lâmpada de Wood, pelo exame micológico direto (microscopia direta das escamas preparadas com KOH), ou, em casos atípicos, pela dermatopatologia. Por se tratar de uma micose, o padrão ouro para o diagnóstico da PV é a identificação de agentes fúngicos através do exame micológico direto (EMD), visualizado ao microscópio óptico, associado ao isolamento do agente em cultura de fungos, com análise macroscópica e microscópica do micélio (Veasey et al. 2017).

No EMD, o material é obtido pela raspagem das lesões ou por meio do método de fita adesiva, assim são coletadas as escamas para observação por microscopia óptica. É usada preparação com KOH (hidróxido de potássio) a 10 ou 20%, acrescido de azul de metileno a 1% ou de tinta azul ou preta Parker para melhor visualização das estruturas fúngicas. Podem ser observadas hifas filamentosas e formas leveduriformes globosas, conhecidas como “espaguete com almôndegas”, onde o espaguete seria representado pelas pseudo-hifas e as almôndegas os esporos redondos, além de presença de blastosporos agrupados em “cacho de uva” e/ou pseudo-hifas curtas e grossas e blastosporos isolados e em brotamento. (De Moraes et al. 2010).

A lâmpada de Wood também pode ser utilizada para o diagnóstico. É um instrumento pequeno, durável, barato, seguro e de fácil manuseio. Fornece rápidos resultados, que podem ser muito úteis tanto no diagnóstico de doenças quanto no seguimento – de distúrbios de pigmentação a infecções da pele e anexos cutâneos. Neste exame, evidencia-se a fluorescência das lesões; isso só acontece, entretanto, nas lesões provocadas pela espécie *Malassezia furfur*, que tem essa característica por produzir os metabólitos fluorescentes como o pityrialactone (Veasey et al. 2017).

Em pacientes com PV, as escamas se apresentam com tonalidade amarelo-prateada; o exame pode ser negativo em indivíduos que tomaram banho há pouco tempo, visto que a substância química fluorescente é hidrossolúvel. (Veasey et al. 2017)

A biópsia da pele é raramente necessária para confirmação diagnóstica, podendo, entretanto, ser útil em alguns casos. Na dermatopatologia são evidenciadas leveduras em brotamento e pseudo-hifas curtas nas camadas mais superficiais do estrato córneo, que apresenta hiperkeratose discreta, mais bem observadas com coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS). Em lesões eritematosas e pruriginosas, pode ser observado infiltrado perivascular rico em linfócitos na derme, chamada hiperplasia psoriasiforme (Zaitz et al. 2010)

No entanto, nem todos os dermatologistas têm acesso a laboratórios de diagnóstico que oferecem tais exames micológicos. Portanto, é de suma importância conhecer a propedêutica e os métodos complementares mais acessíveis para confirmar o diagnóstico (Veasey et al. 2017). Existem duas manobras semióticas que revelam a fina escama tão característica da PV: o sinal do arranhão ou sinal da unhada, também conhecido como sinal de Besnier; e o sinal de alongamento lateral, denominado sinal de Zirelí. Este último, descoberto pelo Dermatologista alagoano Dr. Zirelí de Oliveira Valença e o mais conhecido entre os dermatologistas brasileiros (Veasey et al. 2021).

Dentre esses métodos propedêuticos, o sinal de Zirelí é de extrema importância para a PV, em que o estiramento da pele afetada promove um ligeiro colapso da queratina nesta região, o que pode facilitar a visualização da lesão, pois destaca as camadas córneas que foram parasitadas por *Malassezia sp.* em sua forma patogênica. (Veasey et al. 2017)

O diagnóstico diferencial da PV inclui, em especial, o vitiligo e a pitiríase alba. Nenhuma delas mostra fluorescência ou escamas furfuráceas sob a lâmpada de Wood. Outro diagnóstico diferencial é hanseníase em sua forma indeterminada, principalmente se localizada na face, na qual a alteração de sensibilidade pode não estar presente no início, além de psoríase, dermatite seborréica (ambas podendo coexistir com PV), papilomatose reticulada e confluenta (Gougerot-Carteaud), eritrasma e dermatofitose. A luz de Wood é útil na diferenciação da PV com o eritrasma e a dermatofitose. O eritrasma, doença provocada pela infestação do *Corynebacterium minutissimum*, adquire tonalidade vermelho-coral com a luz de Wood, e a dermatofitose não fluoresce (Veasey et al. 2017). Vitiligo e cloasma são normalmente distinguíveis da PV por sua completa ausência de descamação. (Oliveira et al. 2014)

Por ser a *Malassezia* um componente da biota normal da pele, o paciente com PV deve ser orientado no sentido de evitar hábitos que possam culminar na transformação do fungo sapróbio em parasita (utilização de lubrificantes na pele, sudorese excessiva, higiene inadequada etc.) (Zaitz et al. 2010). Exposição solar lenta e gradativa deve ser recomendada para acelerar a repigmentação

da frequente hipocromia residual. (Zaitz et al. 2010)

O tratamento costuma ser eficaz e pode ser feito com medicações de uso tópico, oral ou combinado. Medicamentos tópicos, considerados primeira linha, são divididos em agentes antifúngicos não específicos (sulfato + ácido salicílico, loção ou shampoo de sulfeto de selênio 2,5% e zinco-piritiona) que removem tecido morto e impedem novas invasões, e cremes de derivados azólicos, que têm efeitos fungicidas ou fungistáticos, (clotrimazol 1%, cetoconazol 2%, econazol, isoconazol, miconazol), ciclopirox olamina 1% e alilamina (terbinafina 1%).

Os sprays ou soluções de formação de espuma em shampoo são preferíveis a cremes pois os cremes são mais oleosos e mais difíceis de aplicar, especialmente em áreas comuns. O cetoconazol é o tratamento tópico mais comum e pode ser aplicado como creme, duas vezes ao dia por 15 dias, ou em solução espumante/shampoo em dose única diária (Vilaça et al. 2019).

Há a possibilidade de utilizar terbinafina, solução a 1 % (Wolff et al. 2014). Contudo, o contrário dos antimicóticos triazólicos, a terbinafina sistêmica não é eficaz na PV (Vilaça et al. 2019).

Popularmente, algumas formulações magistrais ainda podem ser úteis para o tratamento tópico da PV: a conhecida “Fórmula 123” (Iodo Metalóide 1% + Ácido Benzóico 2% + Ácido Salicílico 3% diluídos em álcool 75° QSP 80ml) e Solução Aquosa de Hipossulfito de Sódio a 35%.

Medicamentos orais são vistos como segunda linha de tratamento no caso de casos generalizados, graves, recorrentes ou resistentes. As terapias sistêmicas incluem cetoconazol 200 mg por dia durante dez à quinze dias), itraconazol (200 mg por dia durante sete dias) e fluconazol (dose semanal de 150 a 300 mg por duas a quatro semanas). (Vilaça et al. 2019). A profilaxia secundária pode ser utilizada em casos recorrentes com agentes tópicos, semanalmente, ou agentes sistêmicos, mensalmente. (Wolff et al. 2014)

Após o tratamento bem-sucedido micologicamente, em alguns casos, pode levar meses para o corpo restaurar a cor natural das áreas que foram afetadas; esse longo tempo para restaurar o pigmento pode levar o paciente a pensar em falha no tratamento. No entanto, a persistência da escama e o achado do microscópio “espaguete e almôndega” indicam que a infecção ainda está ativa e requerem tratamento adicional. (Hudson et al. 2018)

Há doentes em que a infecção é recidivante na ausência de qualquer fator predisponente. É um quadro constitucional gerado provavelmente pela seborreia ou pela composição do sebo, que propicia o desenvolvimento da *M. furfur*. O primeiro recurso para prevenir a recidiva, pós-tratamento, é usar semanalmente shampoo anti-fúngico ou um dos tópicos citados anteriormente. Outra possibilidade é administrar itraconazol 200 mg/por mês ou cetoconazol 400 mg/mês, por seis meses. Em casos resistentes, administrar isotretinoína 0,5 a 1 mg/kg por quatro a cinco meses. (Rivitti et al. 2014)

A PV evolui por surtos, com remissões e recaídas, podendo tornar-se recidivante ou crônica (Framil et al. 2011). As recidivas ocorrem durante os meses de verão, e a retomada da terapia anteriormente eficaz geralmente é bem-sucedida (Hudson et al. 2018). Devido à presença de fatores predisponentes, a recorrência é o maior problema, sendo obrigatória a orientação aos pacientes quanto aos fatores de risco da doença e ao esquema de tratamento profilático. Ela é

recidivante quando apresenta um índice de recorrência alto após o tratamento com antifúngico adequado.

Faergemann, em 1994, observou recorrência de 60% após um ano e de 80% após dois anos de tratamento (Framil et al, 2011). Provavelmente, a recorrência ocorre tanto pela presença de leveduras no folículo pilossebáceo como por diversos fatores predisponentes que permitem a multiplicação e a pseudofilamentação da levedura. A infecção persiste por vários anos se os fatores predisponentes persistirem. A despigmentação persiste por meses após a erradicação da infecção (Wolff et al. 2014).

Os critérios de cura foram definidos como clínico e micológico. O critério clínico se baseia na ausência de lesões ativas (sinal de Zirelí negativo e ausência de descamação) e o critério micológico se faz por meio do micológico negativo em no mínimo cinco lesões (Framil et al. 2011).

Como complicação da PV pode ocorrer a foliculite pitirospórica, comum em adolescentes e homens adultos, causada por diferentes espécies de *Malassezia*, que pode provocar foliculite em algumas circunstâncias, nomeadamente se existir hiperidrose, aumento da produção de sebo, ou após tratamento prolongado com antibióticos ou corticosteróides. Tem sido interpretada como uma infecção do folículo piloso ou como um processo inflamatório onde ocorre como uma erupção acneiforme apresentando prurido leve a moderado predominantemente no tórax, parte superior do dorso, e ombros (Marques et al. 2012).

Para esta complicação, foi descrito tratamento com itraconazol 200mg/dia por dois meses com quase completo desaparecimento de todas as lesões. No entanto, havendo recaída doze meses depois, quando, mais uma vez, o itraconazol 200mg/dia mostrou-se eficaz (Marques et al. 2012).

CONCLUSÕES

As micoses são dermatoses que comumente aparecem em vários países. O conhecimento de seus aspectos clínicos, exames micológicos e métodos complementares auxiliam o médico em sua prática rotineira.

A primeira consulta do paciente com a clínica compatível com PV deve envolver exame completo do tegumento e manobra de Zirelí, que, se for positiva, já deve ser iniciado o tratamento de imediato. Nas consultas subsequentes a anamnese dirigida deverá abordar possíveis sinais e sintomas neste segmento.

Deve-se ter em mente que mesmo sem a lâmpada de Wood e sem a microscopia direta das escamas preparadas com KOH é possível fazer o correto diagnóstico pelo estiramento da pele (Sinal de Zirelí).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Veasey JV, Macedo PM, Amorim JR, Orofino-Costa R. The correct nomenclature of Zirelí sign in the propaedeutics of pityriasis versicolor (in memoriam). *An. Bras. Dermatol.* 2021; 96(5): 591-4.

2. Heidrich D, Daboit TC, Stopiglia CDO, Magagnin CM, Vetoratto G, Amaro TG, Scroferneker ML. Sixteen years of Pityriasis versicolor in metropolitan area of Porto Alegre, Southern Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop.* 2015; 57(4): 277–80.
3. Moraes PM, Cunha MGS, Frota MZM. Aspectos clínicos de pacientes com Pitiríase versicolor atendidos em um centro de referência em dermatologia tropical na cidade de Manaus (AM), Brasil. *An. bras. Dermatol.* 2010; 85(6): 797-803.
4. Santana JO, Azevedo FLA, Filho PCC. Pityriasis versicolor: clinical-epidemiological characterization of patients in the urbano of Baruaema – BA, Brazil. *An. bras. Dermatol.* 2013; 88(2): 216-21.
5. Vilaça DHV, Sousa EC, Costa MMR, Calu ECL, Brasil RRF, Sarmiento TB, Lucena PAF, Tavares AVS. Pharmacological treatment of Pitiríase versicolor: na integrating review. *Braz. J. Hea. Rev.* 2019; 2(3): 2107- 16.
6. Oliveira, BRS. Diagnóstico laboratorial de Pitiríase versicolor em hospital público de Cuité - PB. 2014. 36 fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2014. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/9272>
7. Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. Malassezia – Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2020; 10(112). Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00112/full>
8. Allegue F, et al. Pitiríasis versicolor atrófica. *Actas Dermosifiliogr.* 2017.
9. Hudson A, Esturção A, Peiris A. Tinea Versicolor. *JAMA* 2018, 320 (13): 1396.
10. Rocha CS, Silva MER, Teixeira NPP, Elian AH. Tinea versicolor as a skin sign of precocious puberty. ePoster presentation during the 20th EADV Congress EADV, 2011 October 20-24, Lisbon. Portugal.
11. Veasey JV, Ávila RB, Miguel BAF, Muramatu LH. [White piedra, black piedra, tinea versicolor, and tinea nigra: contribution to the diagnosis of superficial mycosis.](#) *An. bras. Dermatol.* Mai-Jun 2017, 92(3): 413-16.
12. Veasey, JV, Miguel BAF, Bárbara; Bedrikow RB. Lampada de Wood na dermatologia: aplicações na prática diária *Surgical & Cosmetic Dermatology.* Oct-Dec 2017; 9(4): 328-30.
13. Zaitz C, Campbell I, Marques SA, Ruiz LRB, Framil VMS. *Compêndio de Micologia Médica.* 2ªEd. Rio de Janeiro. Granabara Koogan, 2010.
14. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. *Dermatologia de Fitzpatrick: Atlas e Texto.* 7ª Ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
15. Rivitti EA. *Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti.* 1ªEd. São Paulo: Artes Médicas, 2014.
16. Framil VMS, Melhem MSC, Szeszs MW, Zaitz C. Novos aspectos na evolução clínica da pitiríase versicolor. *A Bras Dermatol.* Nov-Dez 2011; 86(6): 1135-40.
17. Marques SA, Silva SBG, Camargo RMP, Stolf HO, Marques MEA. Exuberant clinical presentation of probable Malassezia folliculitis in a young nonimmunosuppressed patient. *An Bras Dermatol.* 2012;87(3):459-62.

DIFERENTES FORMAS DE ALOPECIA RELACIONADAS À INFECÇÃO POR SARSCOV-2

DIFFERENT FORMS OF ALOPECIA RELATED TO SARSCOV-2 INFECTION

Carolina F. Luciano¹, Paula Dadalti Granja²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A pandemia causada pelo vírus COVID-19 deflagrada em 2019 teve significativa importância científica e acadêmica, com diversas comorbidades sistêmicas e diferentes níveis de gravidade associados à manifestações em todo o organismo humano. A associação dermatológica mais relacionada à pneumonia causada pelo SarsCov-2 foi com a alopecia em seus diferentes tipos e apresentações. **Objetivos:** O objetivo deste estudo é revisar a bibliografia existente relacionando a alopecia e o COVID-19, caracterizando-a como fator de risco e/ou sequela da infecção. **Métodos:** A revisão bibliográfica foi realizada a partir da leitura de artigos publicados sobre o assunto na plataforma PubMed entre os anos de 2019 e 2021. **Resultados:** A alopecia areata, a alopecia androgenética e o eflúvio telógeno foram as formas de alopecia mais relacionadas à infecção pelo COVID-19, sendo o eflúvio telógeno a afecção dermatológica mais comumente encontrada após a infecção e a alopecia androgenética entendida como fator de risco para manifestações mais graves da pneumonia. **Conclusões:** Apesar da carência de estudos relacionando aspectos dermatológicos à infecção pelo SarsCov-2, essas correlações seguem em debate, sendo importante ressaltar o aspecto psico-emocional agregado à pandemia e à quarentena ao se levar essas associações em consideração. **Descritores:** Eflúvio telógeno; Alopecia areata; Alopecia androgenética; COVID-19; SarsCov-2

ABSTRACT

Introduction: The outbreak caused by the COVID-19 virus in 2019 had significant scientific and academic importance with several systemic comorbidities and different levels of severity being associated with manifestations in the human body. The dermatological association most related to the pneumonia caused by SarCov-2 was the alopecia in its different types and presentations. **Aims:** The aim of this study is to review the medical literature relating alopecia and COVID-19, characterizing it as a risk factor and/or sequelae of the infection. **Methods:** The literature review was carried out by reading articles published on the subject on the PubMed platform between the years of 2019 to 2021. **Results:** Alopecia areata, androgenetic alopecia and telogen effluvium were the forms of alopecia most related to the infection by COVID-19, with the telogen effluvium being the most common dermatological condition found after infection and androgenetic alopecia understood as a risk factor for more severe manifestations of the pneumonia.

Conclusions: Despite the lack of studies relating dermatological aspects to SarsCov-2 infection, these correlations are still under debate, and it is important to emphasize the psycho-emotional aspect added to the pandemic and quarantine when taking these associations into account.

Keywords: Telogen effluvium; Alopecia areata; Androgenetic alopecia; COVID-19; SarsCov-2

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus SarsCov-2, responsável pela pandemia de COVID-19 vivenciada a partir do ano de 2019, tem sido tema de muitas discussões científico-acadêmicas, dada sua alta taxa de transmissibilidade e mortalidade. Diante de tal fato, muitas comorbidades foram associadas à gravidade das manifestações da nova doença, assim como fatores de risco. Além disso, muitos pacientes evoluíram com complicações após a fase aguda da doença.

A alopecia foi uma das condições relacionadas à infecção, assim como ao estresse psicológico gerado pela quarentena (estipulada mundialmente durante o período de pandemia) e o constante estado de alerta e medo das pessoas de contrair o vírus.

Por outro lado, um dos fatos observados a respeito da infecção por Sars-Cov2 foi que pacientes do sexo masculino teriam mais chance de desenvolver sintomas mais graves e maior necessidade de hospitalização. Esse fato foi relacionado a hormônios androgênicos – como, por exemplo, a testosterona. Isso motivou estudos que evidenciaram que pacientes que apresentam alopecia androgenética seriam mais vulneráveis ao desenvolvimento de sintomas graves de COVID-19.^{1,2}

Além disso, pacientes que se recuperaram da infecção relataram outras manifestações dermatológicas relacionadas à doença. Dentre essas manifestações, a queixa de queda de cabelos mostrou-se frequente nos ambulatórios de dermatologia mundialmente, afetando principalmente a autoestima desses pacientes.^{3,4}

O eflúvio telógeno é o fenômeno que provoca uma queda de cabelos difusa desencadeada por algum fator estressante – tal como uma infecção sistêmica – no qual é observada uma transição precoce do folículo da fase anágena para a telógena.¹ O estresse ao qual o organismo é submetido, portanto, durante o curso de uma doença como a COVID-19, pode ser relacionado com esse efeito tardio da infecção.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Realizar revisão sobre a relação existente entre as diferentes formas de alopecia e a infecção pelo vírus SarsCov-2.

Objetivos secundários:

- Entender o mecanismo da alopecia como complicação da infecção pelo COVID-19, em princípio eflúvio telógeno.
- Discutir relação entre a infecção por SarsCov-2 e a presença de alopecia androgenética

diagnosticada previamente ao COVID-19.

MÉTODOS

Este estudo de revisão bibliográfica aborda artigos científicos publicados entre os anos de 2019 e 2021. Através de uma busca não sistemática na base de dados Pubmed.

Os termos utilizados para a pesquisa foram: (I) COVID-19, (II) alopecia, e (III) eflúvio telógeno.

Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal abordado neste estudo, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) idiomas português e inglês. A escolha do material a ser utilizado foi realizada a partir da leitura dos artigos que abordaram os temas procurados de forma adequada. Seguindo esses critérios, foram selecionados 16 artigos.

Após a leitura e seleção dos artigos utilizados, o livro-texto Azulay Dermatologia 7ª edição foi consultado para edificação de conceitos sobre os assuntos abordados no estudo.

DISCUSSÃO

Alopecia:

As alopecias são afecções dermatológicas que acometem os pêlos dos pacientes, podendo ser classificadas em difusas, circunscritas, cicatriciais e não cicatriciais. Neste artigo, serão abordadas principalmente algumas alopecias classificadas como não cicatriciais (Alopecia areata, eflúvio telógeno e alopecia androgenética).⁵

O diagnóstico das alopecias é feito com base principalmente no exame físico do paciente, levando em conta o resultado de técnicas semiológicas como o teste de tração e exames como o tricograma e a tricoscopia e, nos casos em que esses não são suficientes, lança-se mão do estudo histopatológico, realizando a biopsia do couro cabeludo, que é o padrão-ouro para o diagnóstico das alopecias.⁵

A alopecia areata (AA) é uma condição que afeta igualmente homens e mulheres, principalmente jovens, e se caracteriza pela perda dos pêlos de forma rápida e completa, fazendo com que, no exame físico, sejam encontradas placas de pele lisa ou desnuda, podendo estar associada a outros sintomas como prurido e hipersensibilidade do couro cabeludo. Em muitos casos, há uma repilação espontânea em alguns meses. Etiologicamente, agentes infecciosos, vacinação e fatores hormonais e genéticos podem estar relacionados ao desenvolvimento da alopecia areata, sendo a causa exata ainda desconhecida. A teoria patogênica mais aceita atualmente, no entanto, é a teoria autoimune, explicada pelo processo inflamatório que força os folículos pilosos a passarem precocemente para a fase telógena. Além disso, o estresse emocional também tem sido responsabilizado por desencadear esse fenômeno nos pacientes.⁵

O eflúvio telógeno (ET) é caracterizado pelo aumento da queda de cabelos por consequência de uma grande quantidade de folículos com reentrada precoce em uma fase anágena, podendo ser provocado por estresses físicos ou psíquicos. Apesar das queixas vindas das pacientes serem muitas e o teste de tração poder apresentar mais de 10% do total de fios tracionados, histologicamente, não

existem alterações relevantes. Dentre os mecanismos descritos para o acontecimento desse tipo de alopecia, o que chama atenção para os estudos trazidos neste artigo é o de liberação anágena tardia, que representa um evento agudo responsável pela conversão prematura do folículo anágeno em telógeno, no qual a queda dos fios ocorre depois de 2 a 3 meses, fato que costuma ser relatado por pacientes previamente infectados pelo SarsCov-2. Nesses casos, normalmente o eflúvio ocorre após doenças consumptivas ou doenças sistêmicas graves. O prognóstico costuma ser bom, com recuperação espontânea em 95% dos casos em até 12 meses.⁵

A alopecia androgenética (AGA) é mediada por fatores genéticos e hormonais, relacionados principalmente à presença de androgênios, seus receptores e co-ativadores. Nessa condição, os androgênios são responsáveis pela transformação de folículos terminais geneticamente determinados em folículos miniaturizados. Além disso, os próprios folículos pilosos sintetizam hormônios que podem afetar sua maturação fisiológica. O hormônio di-hidrotestosterona (DHT), quando atua nas células da papila dérmica, causa uma redução da duração da fase anágena em cada ciclo folicular, sendo, assim, responsável pela alopecia. Além dessa condição, a DHT também é responsável por outros processos fisiológicos que acontecem principalmente no homem, como o crescimento dos pelos terminais da barba e a hiperplasia prostática benigna.⁵

COVID-19

Em dezembro de 2019 foi relatada na China uma nova pneumonia, cujo vírus responsável foi identificado e nomeado como SARS-CoV-2 ou COVID-19. Até janeiro de 2021, cerca de 98 milhões de casos e 2 milhões de mortes relacionadas à essa nova doença foram identificadas em todo o mundo. Epidemiologicamente, a infecção pelo COVID-19 mostra-se igualmente possível de acontecer em todas as idades. A transmissão ocorre de pessoa para pessoa, através do contato com secreções da mucosa nasal, oral e ocular do paciente infectado, além de inalação de gotículas expelidas. Dentre as manifestações clínicas, os sintomas mais comumente relatados são febre, calafrios, cefaleia, mialgia, tosse e dispneia, podendo variar em grau e intensidade.⁶

O principal alvo do COVID-19 são as vias aéreas superiores, sendo que a enzima conversora de angiotensina (ECA2) atua como principal receptor viral para sua entrada nas células.⁷ A ECA2 pode ser encontrada em diferentes órgãos e tecidos do organismo humano, entre eles, a pele está incluída.⁸

O mecanismo de infecção envolve duas etapas, a partir de proteínas de membrana que garantem sua entrada na célula humana. A primeira etapa de infecção envolve a ação da ACE2, que se liga ao receptor do vírus, permitindo-o entrar na célula. Na segunda etapa, a proteína celular TMPRSS2, expressa pelas células epiteliais de diferentes partes do organismo humano, permite a ativação intracelular do vírus, além de também facilitar sua penetração nas células.^{9,10}

TMPRSS2

A protease transmembrana 2 (TMPRSS2) é uma proteína celular sabidamente presente em pacientes que apresentam condições de saúde relacionadas à hormônios andrógenos, como é o exemplo do Câncer de próstata e a alopecia androgênica. Nesses casos, essa proteína se liga ao fator de transcrição ERG, que, por sua vez, é regulado por hormônios andrógenos, como a testosterona e a diidrotestosterona. Sendo assim, a expressão da TMPRSS2 é estimulada na presença destes

hormônios, facilitando a entrada do vírus SarsCov2 e sua ativação celular.¹⁰

Relações dermatológicas com a infecção por SarsCov-2

Apesar de uma síndrome infecciosa primariamente conhecida pela afecção pulmonar, a infecção pelo SarsCov-2 acomete o indivíduo de forma sistêmica, gerando sintomas também na pele e em anexos cutâneos. De acordo com estudos realizados na Itália, de 88 pacientes positivos para infecção por COVID-19, 20,4% apresentaram sinais cutâneos relacionados à doença. Entre esses pacientes, 8 desenvolveram esses sinais durante o curso da infecção e 10 de forma pós-infecciosa. Manifestações dermatológicas têm auxiliado o diagnóstico precoce da infecção.^{11,12} Inicialmente, a correlação cutânea com o vírus responsável pela pandemia não se mostraram de grande importância, entretanto, com o envolvimento de equipes multidisciplinares no manejo da pandemia, essa correlação tornou-se evidente, assim como o fato de que alguns sinais apresentados cursam com sintomas clínicos leves a moderados, enquanto outros podem cursar com quadros mais graves da infecção. Com a progressão desses estudos, mais recentemente foram reportados estudos na Tailândia indicando que praticamente todos os pacientes infectados apresentam lesões dermatológicas de alguma forma.¹²

Mesmo após a recuperação do quadro infeccioso, alguns pacientes relataram sintomas prolongados e sequelas da doença, como tosse, dispneia, fadiga e também a queda de cabelo alguns meses após a recuperação. Dos 58 pacientes estudados por Miyazato et. al em outubro de 2021, 24,1% reportaram o surgimento de alopecia após a infecção por SarsCov-2. A média de tempo entre o quadro respiratório e o surgimento das queixas de queda de cabelos nos pacientes relatados neste estudo foi de 58.6 dias. Apesar da causa ainda ser desconhecida, a alopecia androgenética e o eflúvio telógeno têm sido apontadas como possíveis responsáveis por essas queixas.¹³

Em 2021, o International Journal of Dermatology realizou um estudo com três pacientes diagnosticados com COVID-19 e surgimento recente de quadros de alopecia areata com desenvolvimento progressivo e rápido do mesmo desde o início da quarentena. Os três casos estudados apresentaram-se como refratários à tratamentos tópicos por mais de 2 meses, além de tratamentos intralésionais e nutricionais. Assim, a alopecia areata foi uma condição que se mostrou mais prevalente neste período, relacionada à fatores de infecção, sendo o stress relacionado ao período de isolamento importante em seu desenvolvimento, visto que fatores psicológicos são sabidamente responsáveis pelo aparecimento de doenças autoimunes, incluindo a AA.³

A infecção por COVID-19 foi apontada como fator de risco para o desenvolvimento de eflúvio telógeno. Através de estudo com pacientes diagnosticados clinicamente e de parâmetros compatíveis com eflúvio telógeno à tricoscopia, realizado entre março e agosto de 2020, Moreno-Arrones et. al constata que 89,7% dos pacientes foram infectados previamente pelo SarsCov-2.¹⁴

A associação dessas condições seria a responsável pela indução de folículos ao fim da fase anágena, entrando precipitadamente na fase telógena, sendo as citocinas pró-inflamatórias liberadas durante a infecção o gatilho responsável pelo desenvolvimento da queda de cabelos, uma vez que o corpo responde à infecção através de um estado pró-inflamatório que pode levar à dano tecidual e outras sequelas.^{14,16} Alguns estudos foram capazes de relacionar ao COVID tanto casos de exacerbação e persistência do eflúvio em pacientes previamente diagnosticados, quanto

ao surgimento da comorbidade em pacientes que não tinham o diagnóstico prévio à infecção.¹⁵

Além do estado pró-inflamatório sistêmico, outra possível correlação entre a infecção pelo SarsCov-2 e o surgimento do eflúvio telógeno é dada pelo fato que, em resposta à inflamação, fatores de coagulação são mais consumidos e menos produzidos do que quando o corpo se encontra em homeostase, o que pode levar à formação de microtrombos responsáveis pela oclusão do suporte sanguíneo dos folículos, causando queda de cabelos.¹⁶

Mais uma importante relação destacada entre a alopecia e o COVID-19, foi dada pela observação do fato de muitos pacientes em internação hospitalar devido à síndrome pulmonar apresentavam alopecia androgenética. O estudo pioneiro que relatou essa associação foi realizado na Índia e teve como resultado o fato que de 44 pacientes do sexo masculino internados por sintomas pulmonares graves causados pelo COVID-19, todos apresentavam alopecia androgenética em algum grau, sendo que aqueles que necessitaram de ventilação invasiva e/ou tiveram óbito como desfecho da infecção apresentavam classificação maior que 2 na escala de Norwood-Hamilton (escala responsável pela classificação do grau de alopecia androgenética). Dessa forma, foi criado um ponto de associação, estabelecido através do exame dermatológico, entre o grau de calvice e a gravidade da COVID-19, sendo os pacientes que apresentam marcas entre 3 e 7 na Escala de Norwood-Hamilton, definidos como portadores do Sinal de Gabrin.¹⁷ Com isso, há indícios de que homens sejam mais afetados pelo vírus, uma vez que hormônios sexuais tipicamente masculinos podem estar envolvidos no processo de infecção viral.²

Alguns estudos foram responsáveis pela relação do número de internações por COVID-19 e outras condições relacionadas à receptores andrógenos. Estes, são responsáveis pela modulação da protease transmembrana 2 (TMPRSS2), que é a enzima responsável pela ligação do SarsCov-2 às células humanas, permitindo sua entrada no organismo. Variações nos receptores andrógenos já foram apontados em doenças como a alopecia e o câncer de próstata, por isso, a relação entre a alopecia androgenética e a infecção por COVID-19 é apresentada, mostrando que pacientes previamente diagnosticados com doenças relacionadas com a testosterona e/ou a DHT aparentemente têm maiores chances de desenvolver formas graves da infecção respiratória, necessitando de internação hospitalar.²

CONCLUSÃO

Até o presente momento, muitas alterações dermatológicas associadas com a infecção por SarsCov-2 têm sido pesquisadas, mas ainda há carência de estudos que comprovem essas correlações, uma vez que a COVID-19 ainda é uma doença que foi descrita há pouco tempo. Com isso, teorias sobre a relação entre diferentes tipos de alopecia e a gravidade da doença, bem como a alopecia como forma de seqüela da infecção surgiram e estão sendo estudadas. Apesar das incertezas características da nova pandemia pelo coronavírus, foi possível observar a relação causal da queda de cabelo com a clínica da doença.

A alopecia areata é a forma de alopecia que parece estar mais associada à fatores emocionais e psicológicos da pandemia. O eflúvio telógeno, por sua vez, apresenta-se como seqüela

da infecção, sendo queixa frequente de pacientes previamente infectados pelo SarsCov-2. Por fim, a alopecia androgenética parece representar risco para formas mais graves da infecção pulmonar, uma vez que é geneticamente determinada por fatores que auxiliam na entrada e ativação do vírus no organismo humano.

Além das teorias genéticas de progressão da queda de cabelo em suas diferentes formas clínicas, é fato que um fator agravante para o início e evolução da alopecia seja o estresse emocional e psicológico. Assim sendo, deve-se levar em consideração a questão da quarentena e do isolamento social nos casos estudados entre os anos de 2019-2021, uma vez que a maior parte do mundo se encontrava em um momento pandêmico que necessitava que as pessoas permanecessem em suas casas.

A quarentena afetou a vida da população em diversos aspectos, como com a ansiedade à respeito de adquirir a doença, a solidão vinda do isolamento, além do luto e da melancolia associada à perda de amigos e familiares para a COVID-19. Todos esses fatores indicam um risco elevado para o desenvolvimento dos diferentes tipos de alopecia e devem ser considerados.

De todas as alterações dermatológicas relacionadas com a infecção pelo vírus SarsCov-2, a que mais demonstrou associação clínica, foi o eflúvio telógeno pós infeccioso. Nesses casos, o prognóstico mostrou-se satisfatório, com recuperação completa dos fios.

REFERÊNCIAS

1. McCoy J, Wambier CG, Vano-Galvan S, Shapiro J, Sinclair R, Ramos PM, Washenik K, Andrade M, Herrera S, Goren A. Racial variations in COVID-19 deaths may be due to androgen receptor genetic variants associated with prostate cancer and androgenetic alopecia. Are anti-androgens a potential treatment for COVID-19? *J Cosmet Dermatol*. 2020 Jul;19(7):1542-1543. doi: 10.1111/jocd.13455. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32333494; PMCID: PMC7267367.
2. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 2021 Jan;71(1):3-8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33179220; PMCID: PMC7657570.
3. FIVenson D. COVID-19: association with rapidly progressive forms of alopecia areata. *International Journal of Dermatology*. 2020;
4. Mieczkowska K, Deutsch A, Borok K, Guzman A, Fruchter R, Patel P, Wind O, McLellan B, Mann R, Halverstam C. Telogen effluvium: a sequela of COVID-19. *International Journal of Dermatology*. 2020.
5. Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. *Dermatologia Azulay*. 7th rev. ed. [place unknown]: Guanabara; 2017. 62, Afecções dos pelos; p. 1416-1458.
6. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021 Jan 21;10(2):206. doi: 10.3390/cells10020206. PMID: 33494237; PMCID: PMC7909801.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
8. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in

- a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.
9. Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, Nelson PS, Kantoff PW. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? *Cancer Discov*. 2020 Jun;10(6):779-782. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0451. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32276929; PMCID: PMC7437472.
 10. Mjaess G, Karam A, Aoun F, Albisinni S, Roumeguère T. COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor. *Progres en Urologie : Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie*. 2020 Sep;30(10):484-487. DOI: 10.1016/j.purol.2020.05.007. PMID: 32620366; PMCID: PMC7242948.
 11. Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, Panahi P, Mozafarpour S, Almasi S, Goodarzi A. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e13986. doi: 10.1111/dth.13986. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32639077; PMCID: PMC7362033.
 12. Wollina U, Serap Karadag A, Rowland-Payne C, Chiriack A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. Wiley. 2020.
 13. Miyazato Y, Morioka S, Tsuzuki S, Akashi M, Osanai Y, Tanaka K, Terada M, Suzuki M, Kutsuna S, Saito S, Hayakawa K, Ohmagari N. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases Brief Report*. 2020.
 14. Moreno-Arrones OM, Lobato-Berezo A, Gomez-Zubiaur A, Arias-Santiago S, Saceda-Corralo D, Bernardez-Guerra C, Grimalt R, Fernandez-Crehuet P, Ferrando J, Gil R, Hermosa-Gelbard A, Rodrigues-Barata R, Fernandez-Nieto D, Merlos-Navarro S, Vaño-Galván S. SARS-CoV-2-induced telogen effluvium: a multicentric study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Mar;35(3):e181-e183. doi: 10.1111/jdv.17045. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33220124; PMCID: PMC7753386.
 15. Rizzetto G, Diotallevi F, Campanati A, Radi G, Bianchelli T, Molinelli E, Manzzanti S, Offdani A. Telogen effluvium related to post severe Sars-Cov-2 infection: clinical aspects and our management experience. Wiley. 2020;
 16. Olds H, Liu J, Luk K, W Lim H, Ozog D, V Rambhatla P. Telogen effluvium associated with COVID-19 infection. Wiley. 2020.
 17. Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Dburat R, Goren A. Androgenetic alopecia in COVID-19: Compared to age- matched epidemiologic studies and hospital outcomes with or without the Gabrin sign. *J Am Acad Dermatol*. Dez 2020;

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA

HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN MENOPAUSE

Mariana D. S. Belon¹; Claudia C. D. Granito²

¹Graduanda do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Educacional Serra dos Órgãos. marianaso; ²Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Educacional Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A transição menopausal e os anos subsequentes podem estar associados a um declínio significativo na qualidade de vida da mulher decorrente da diminuição dos níveis hormonais. Assim, com o aumento da expectativa de vida e viver com mais qualidade significa passar pelo período da perimenopausa até a menopausa de forma mais agradável e com redução dos sintomas. **Objetivos:** Analisar a Terapia de Reposição Hormonal na menopausa (TRHM) sob o enfoque da melhoria da qualidade de vida da mulher, aliviando os sintomas e as consequências advindas das flutuações hormonais da transição menopausal. **Metodologia:** O estudo é uma revisão de literatura sistemática e observacional, realizada a partir das bases de dados eletrônicas, PubMed, Google Acadêmico e Scielo. Foram incluídos artigos que propuseram a relação entre o risco e o benefício da TRHM, vias de administração e a melhoria dos sintomas do período menopausal, tratamento e grupo alvo beneficiado pela TRHM. Foram selecionados artigos nas línguas portuguesa, inglesa no período de 2002 a 2022. **Resultados:** Embora o manejo da TRHM seja rodeado de questionamentos, esta vem sendo considerada um importante aliado no alívio dos sintomas e consequentemente na melhor qualidade de vida da mulher sempre individualizando os riscos/benefícios. **Conclusão:** Quando a TRHM é iniciada entre 50 e 59 anos e com menos de 10 anos de menopausa, fundamentalmente no período de perimenopausa, os benefícios tendem a superar os riscos da instituição do tratamento. Após os 60 anos de idade, em geral, não é mais indicada. **Descritores:** Terapia de Reposição Hormonal na menopausa, menopausa, terapia hormonal, saúde da mulher.

ABSTRACT

Introduction: The menopausal transition and subsequent years may be associated with a significant decline in women's quality of life due to decreased hormone levels. Thus, with the increase in life expectancy and living with more quality means going through the period from perimenopause to menopause in a more pleasant way and with reduced symptoms. **Objectives:** To evaluate the Hormone Replacement Therapy in menopause (HRRT) from the perspective of improving women's quality of life, alleviating the symptoms and consequences arising from

the hormonal fluctuations of the menopausal transition. **Methodology:** This is a systematic and observational literature review, carried out in electronic databases, PubMed, Google Scholar and Scielo. Articles were included that proposed the relationship between the risk and benefit of HRT, routes of administration and the improvement of menopausal symptoms, treatment and target group that would most benefit from HRT. Articles in Portuguese and English were selected in the period from 2002 to 2022. **Results:** Although the management of HRT is surrounded by questions, it is increasingly being considered as an important ally in the relief of symptoms and consequently in the better quality of life for women, always individualizing the risks/benefits. **Conclusion:** When HRT is initiated between the ages of 50 and 59 and with less than 10 years of menopause, fundamentally in the perimenopause period, the benefits tend to outweigh the risks of instituting treatment. After 60 years of age, in general, it is no longer indicated. **Keywords:** Hormone replacement Therapy in menopause, menopause, hormone therapy, woman's health.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS), define a menopausa como a ausência permanente dos ciclos menstruais, decorrente da perda da função ovulatória. Considera-se uma mulher em menopausa após 12 meses de amenorreia. Ela pode ser natural ou induzida por cirurgia, quimioterapia ou radiação. ¹

A transição menopausal e os anos subsequentes podem estar associados a um declínio considerável na qualidade de vida, haja vista a diminuição dos níveis de estrógeno circulantes no organismo feminino. ²

Desta forma, com o aumento da expectativa de vida, viver mais e com mais qualidade significa passar pelo período da perimenopausa até a menopausa de forma mais agradável e com a redução dos sintomas. As mulheres devem informadas / orientadas sobre as alterações naturais que ocorrem no organismo e, por conseguinte, nas suas vidas. Embora, se caracterize por apresentar sinais físicos pois se aproxima o fim da capacidade reprodutiva da mulher, e também por alterações no corpo e estado emocional das mulheres — já que as transformações físicas influenciam funções do cérebro —, é preciso esclarecer certos pontos que costumam ser alvo de conjecturas e geram grandes inseguranças nas mulheres. Além disso, é importante ressaltar que os sintomas variam de mulher para mulher. Alguns dos sintomas desse período podem ser bastante desconfortáveis, mas esse desconforto será maior quanto maior for o grau de desconhecimento que as acompanha. ³

A partir desta temática, desde meados de 1960 a Terapia de reposição hormonal na menopausa vem sendo objeto de grandes discussões e estudos com diferentes graus de evidência científica, trazendo em voga discussões sobre os riscos versus benefício e o seu impacto nos mais diversos sistemas tais como: sistema cardiovascular, urogenital, ósseo, neurológico dentre outros, assim como vias de administração, doses, contraindicações, características dos hormônios, a fim de se refinar esta pesquisa visando a saúde e a qualidade de vida da mulher. ⁴

Deste modo, a segurança e os benefícios da escolha da TRH estão totalmente atrelados

no perfil do paciente e fundamentalmente na individualização da prescrição, na monitorização do tratamento, nas vias de administração e do esquema terapêutico que melhor irá atendê-lo, associado ao tempo de menopausa, visando proporcionar a mulher uma transição hormonal de forma mais confortável. Aliada sempre a orientações gerais quanto aos hábitos de vida como dieta, exercícios físicos, cessação do tabagismo. ⁵

JUSTIFICATIVA

Ao longo dos últimos anos e em decorrência da evolução científica e da produção de estudos técnicos, a terapia de reposição hormonal passou por grandes discussões. Assim, discorrer sobre o que a literatura mais atual traz, em relação aos princípios da terapia hormonal, abordando o tema sob vários enfoques do tratamento hormonal, neste momento da vida da mulher com o maior rigor das evidências científicas trazendo a discussão sobre risco benefício de forma simples e clara, se faz extremamente necessário, uma vez que irá contribuir para a saúde da mulher de forma integral.

OBJETIVOS

Objetivo Primário

Analisar a Terapia de reposição Hormonal na menopausa (THM) sob o enfoque da melhoria da qualidade de vida da mulher, aliviando os sintomas e as consequências advindas das flutuações hormonais da transição menopausal.

MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão bibliográfica sistemática e observacional, que versa sobre a temática da Terapia de Reposição hormonal na menopausa, cujas buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde – BVS DATA SUS, EBSCOhost, Sucupira Capes, PubMed, Google Acadêmico e Scielo. As palavras-chaves utilizadas como descritores foram “Terapia de Reposição Hormonal na menopausa”, “menopausa”, “terapia hormonal”, “saúde da mulher” e seus respectivos correspondentes em inglês “Hormone replacement Therapy in menopause”, “menopause”, “hormone therapy”, “woman’s health”.

Para elaboração do estudo percorreram-se as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivo da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos, análise dos resultados e discussão. Foram empregados, além dos artigos lidos na íntegra, manuais, resoluções, norma técnica e os livro-texto de Endocrinologia como elemento complementar do levantamento bibliográfico.

Os critérios de inclusão consistem em artigos que se dispuseram a propor a relação entre o risco e o benefício da Terapia de Reposição Hormonal, vias de administração e a melhoria dos sintomas associados ao período menopausal, explicando como ocorre o processo de transição fisiopatológico da menopausa. Além disso, também foram incluídos artigos que discutissem os

critérios para tratamento e o grupo alvo que mais se beneficiaria da terapia de reposição hormonal. Foram selecionados artigos de língua portuguesa e inglesa. No período de 2002 a 2022.

Os critérios de exclusão foram os artigos que diziam respeito a outros tipos de reposição hormonal. Não houve definição de períodos específicos para a busca das informações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Menopausa

A menopausa, a interrupção permanente da menstruação, ocorre, em média, aos 51 anos de idade.⁶ A idade da menopausa parece ser determinada geneticamente e não é afetada por etnia, condição socioeconômica, idade da menarca ou número de ovulações prévias.⁶

Embora esteja associada a alterações dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários que controlam o ciclo menstrual, a menopausa não é um evento central, mas sim uma insuficiência ovariana primária. No ovário, há esgotamento de folículos ovarianos, provavelmente secundário à apoptose ou à morte celular programada. Portanto, o ovário perde a capacidade de responder aos hormônios hipofisários, hormônio foliculoestimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), o que faz cessar a produção ovariana de estrogênio e progesterona. O eixo ovariano-hipotalâmico-hipofisário mantém-se intacto durante a transição da menopausa; assim, os níveis de FSH aumentam em resposta à insuficiência ovariana e à ausência de feedback negativo do ovário. A atresia do complexo folicular, sobretudo das células da granulosa, diminui a produção de estrogênio e inibina, com consequente elevação dos níveis de FSH, um importante sinal de menopausa.⁶

A transição menopáusicas é uma progressão endocrinológica gradual que leva mulheres em idade reprodutiva de menstruações regulares, cíclicas e previsíveis, características dos ciclos ovulatórios, para o fim dos períodos menstruais associado a senescência ovariana.⁷ É evidenciada por altos níveis de FSH associados à duração variável do ciclo e ausência da menstruação. Essa transição começa com a alteração do ciclo menstrual, acompanhada por níveis crescentes de FSH e termina com o último período menstrual.⁶

A menopausa é definida retrospectivamente como o último período menstrual seguido por 12 meses de amenorreia. A pós-menopausa é o período após a última menstruação, indicado por amenorreia. É justamente dentro desses períodos que a mulher poderá começar a ter flutuações hormonais desencadeando os sintomas característicos desse período de transição.⁶

A produção científica a respeito do tema passou por grandes transformações e questionamento sobre risco e benefício, grau de evidência científica e até mesmo interpretações errôneas a partir dos dados obtidos nos estudos.

Em 1998 foi publicado o Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS).⁸ Em 2002 e atualizado posteriormente em 2004 foi publicado o Women's Health Initiative (WHI)^{9 10}, nos quais foram obtidos dados relacionando os resultados negativos ao início da terapia em paciente com idade avançada, via de administração, doses altas e tempo de menopausa, o que levou ao aparecimento do conceito de individualização, passando-se a valorizar a idade da paciente, tempo de menopausa, sintomas, dose, vias de administração, comorbidades, entre outros, para se

instituir a terapia hormonal na menopausa.⁴

Diagnóstico

Além do parâmetro idade cronológica de 40 e 65 anos, o climatério pode ser identificado pelos sintomas (critérios clínicos) e exames laboratoriais (critérios hormonais). A menopausa tem sido diagnosticada retrospectivamente por amenorréia no período de pelo menos um ano, após os 40 anos, associada a baixas concentrações de estrogênios (estradiol) no sangue, aumento dos níveis séricos de hormônio folículo-estimulante (FSH), acima de 40 UI/ml, e/ou baseada em estudos de estímulos, como o teste de supressão com progesterona.^{11 12}

No entanto a dosagem de hormônios não é absolutamente necessária para o diagnóstico de climatério, não sendo rotineira diante do quadro clínico. Porém, em alguns casos como pacientes que ainda menstruam, apresentando sintomas vasomotores e irritabilidade sem estar relacionada a outras causas, a dosagem apenas do FSH pode contribuir com o diagnóstico.^{12 13}

Pode-se lançar mão de outros exames complementares para se definir se a mesma provém da falência ovariana ou outras causas como tumores hipotalâmicos, hipotireoidismo etc. Destacando-se os exames de imagem como: mamografia, ultrassonografia pélvica, e densitometria óssea; exames laboratoriais: hemograma, glicemia, fosfatase alcalina, lipidograma, cálcio e fósforo séricos, calciúria de 24; teste da progesterona e demais exames como a colposcopia e colpocitologia oncológica. Sendo essencial realizar ao menos a mamografia, a citologia oncótica e o teste provocativo de progestagênios na impossibilidade dos demais.^{11 12}

Sintomas Vasomotores

Os fogachos e/ou sudorese noturna são achados menopausais comuns nas mulheres.

Tratamentos combinados não diferiram significativamente do uso de estrógenos isolados, demonstrando que a associação desses a progestógenos não conferiu maior alívio dos sintomas vasomotores.¹⁴

Foi encontrada redução de 77% (IC 95%: 58,2-87,5) na frequência de fogachos no grupo tratado em comparação ao placebo. A intensidade dos sintomas também foi significativamente menor com a reposição hormonal (RR: 0,13; IC 95%: 0,08-0,22). Observou-se redução de 50,8% nos sintomas vasomotores do grupo controle, em relação aos valores basais, após três anos. Progestógenos isolados também se mostraram benéficos no tratamento dos sintomas vasomotores. Os cinco ensaios clínicos randomizados disponíveis (257 pacientes, com seguimento inferior a um ano) encontraram redução significativa desses sintomas, quando comparados ao placebo, com NNT que variou de 2 a 4.^{15 16}

Sintomas Urogenitais

Os sintomas urogenitais envolvem a bexiga hiperativa (BHA), incontinência urinária (IU), infecção recorrente do trato urinário (IRTU) e atrofia vaginal, pois há uma diminuição da elasticidade do epitélio local.⁴

Os estrógenos têm-se mostrado úteis no controle de ressecamento da mucosa vaginal e dispareunia associados à deficiência hormonal na menopausa. Assim, há evidência de melhora significativa da lubrificação vaginal com a administração de estrógenos, independentemente da via empregada. A administração vaginal de estrogênio é eficaz e acarreta menos efeitos adversos.^{14 17}

Doenças Cardiovasculares

Estudos científicos experimentais são claros em demonstrar o efeito benéfico dos estrogênios sobre os vasos sanguíneos, reduzindo o risco de doença cardiovascular em aproximadamente 50%.^{12 18}

Os efeitos negativos da TH em relação a DCV têm sido relacionados ao início da terapia com mulheres com idade avançada, uso de doses altas de estrógeno, via de administração e intervalo de tempo após a menopausa. De fato, há evidências de que, quando o TH é iniciado precocemente (até 10 anos após a menopausa ou após a histerectomia), ele pode realmente diminuir o risco cardiovascular.^{4 12}

Câncer de Mama

O hipoestrogenismo leva a hipotrofia das mamas com diminuição de tamanho, tornando-as flácidas, havendo substituição gradual do parênquima por gordura.^{12 13}. Existem evidências controversas da relação da TH com o câncer de mama, no entanto, pode-se afirmar com grau de evidência A é que a administração de estrógeno isolado ou associado à progesterona aumenta a porcentagem de densidade mamária (PMD), sendo este um forte indicador de risco de câncer de mama.^{4 11 12}

Uma observação bastante atual e que o uso de estrógeno isolado por menos de cinco anos pode reduzir o risco de câncer de mama em pacientes que iniciaram a reposição muitos anos após a menopausa, fenômeno denominado “gap time”.⁴

A justificativa é a indução do apoptose pelo estrógeno. As células cancerígenas da mama em decorrência da deficiência de estrogênio por longo período em meio de cultura (mimetizando o “gap time”) se adaptariam e se tornariam sensíveis aos efeitos pro-apoptóticos do estradiol. Em mulheres, o efeito pro-apoptótico paradoxal poderia reduzir o tamanho de tumores ocultos existentes e além, de diminuir a taxa de detecção clínica tardia dos cânceres. Entretanto, não há dados suficientes para avaliar as diferenças na incidência do câncer de mama utilizando os diferentes tipos e vias de administração de progesterona natural, estrogênio, androgênios e progestagênios.⁴

Câncer de Endométrio

A administração do estrogênio sem oposição induz a estímulo do endométrio, aumentando risco de câncer e hiperplasia endometrial. Considera-se que a associação estroprogestativa confere proteção endometrial. A saber que as mulheres com útero deverão receber a associação com progestagênio por, no mínimo, 12 dias por mês em esquemas sequenciais. Contudo, os esquemas combinados e contínuos conferem uma proteção endometrial maior quando comparados aos esquemas cíclicos.^{2 4}

A atividade do progestagênio é transformar o endométrio de sua forma proliferativa em secretora e, portanto, conferindo proteção endometrial contra hiperplasia celular e possível evolução para câncer.

Câncer Colorretal

Foi identificado uma diminuição da incidência de câncer colorretal.^{11 12}. O modo de ação ainda permanece desconhecido.²

Na prática clínica, a terapia de reposição hormonal não deve ser considerada para

prevenção do câncer colorretal, mas não deve ser excluída naquelas mulheres sintomáticas com alto risco para a patologia.²

Diabetes

O risco de desenvolver DMII aumenta com a maturidade da mulher, evidentemente associado a outros fatores, como obesidade central e sedentarismo. No entanto, esse risco pode ser diminuído com o uso da terapia de estrogênio isolado ou associado à progesterona.⁴

Tromboembolismo Venoso

O risco de trombose venosa está aumentado próximo de duas vezes mais no uso de terapia hormonal, principalmente se associado a fatores relativos à paciente como obesidade, idade maior que 60 anos, trombofilia, e a fatores referentes à dosagem, via de administração e associação do estrogênio com progestagênio, quando comparado a monoterapia.^{4 12}

A reposição estrogênica por via transdérmica tem se mostrado mais segura quanto aos fenômenos tromboembólicos que a via oral.²

Alterações Ósseas

A terapia hormonal reduz a incidência de fraturas em estudos observacionais e em ensaios clínicos controlados e randomizados. A taxa de fratura clínica é reduzida, assim como as chamadas fraturas associadas à osteoporose.^{12 19}

O estrógeno associado à progesterona ou isolado é eficaz na prevenção de perda óssea, quando esta vem associada à menopausa, com redução na incidência de fratura vertebral e não vertebral, incluindo os pacientes de baixo risco.⁴ Após a suspensão da terapia hormonal, se observa a interrupção do seu efeito protetor.^{12 19}

Alterações de Humor e de Cognição

Não se pode associar diretamente a menopausa com a depressão ou sintomas depressivos por carência nos estudos.

Entretanto, pacientes na perimenopausa referem maior cansaço, irritação e depressão, o que poderia ser explicado pelas flutuações do estrogênio, que causam impacto negativo sobre a atividade dos neurotransmissores cerebrais. É importante ressaltar que os quadros de depressão no período da perimenopausa e após a menopausa, podem ser decorrentes das ondas de calor não tratadas, que ao gerarem sono de má qualidade propiciam irritabilidade, perda da sensação de bem-estar, e distúrbios cognitivos.²⁰

Durante a transição menopausal a terapia de reposição hormonal acarreta melhora da qualidade de vida, uma vez que diminui os sintomas vasomotores, a insônia e a labilidade de humor. Após a menopausa, a terapia de reposição hormonal não tem um papel definido na função cognitiva; porém, se iniciada após os 65 anos, aumenta o risco de demência.¹⁹

Classificação dos Estrógenos

Quando se fala em classificação dos estrógenos com a finalidade de utilização para TRH tem-se duas classes, os sintéticos e os naturais.⁴

Sobre os sintéticos os principais são o etinilestradiol, mestranol, quinestrol e dietilestilbestrol. Devido ao fato de não serem oxidados pela desidrogenase que oxida o 17-β estradiol, seu efeito no fígado é acentuado, levando-o a produção de proteínas como SHBG,

substrato de renina e outras, as vezes indesejáveis, independentemente da via de administração. Por esse motivo, embora exerça efeito no osso, seu uso é restrito aos anticoncepcionais orais. ⁴

Já os estrógenos naturais são os mais frequentemente utilizados na TRH que são os estrogênios conjugados e o estradiol transdérmico ou percutâneo, seguidos pelo valerianato de estradiol e o estradiol micronizado. Quando administrados por via oral, todos resultam em níveis mais elevados de estrona e seus conjugados do que de estradiol, sendo que essa transformação se processa na mucosa gastrointestinal e no fígado. Ainda que provoque poucos efeitos colaterais o estradiol, não previne a perda de massa óssea. Contudo, tanto os estrogênios sintéticos quanto os naturais têm se mostrado úteis na preservação da massa óssea, bem como, na melhora da sintomatologia, embora na terapia de reposição hormonal do climatério e menopausa, os naturais estão mais indicados. ⁴

Vias de Administração

Em relação às vias de administração temos: a via oral que precisa de doses hormonais aumentadas, devido o seu efeito de primeira passagem pelo fígado e metabolização na parede intestinal, porém por ser uma via de baixo custo e de possível reajuste ou interrupção na dose, torna-se uma via de uso prático, além de produzir maior efeito no aumento do HDL, diminuição do LDL, aumento nos triglicérides, e estimula a produção de angiotensinogênio que pode elevar a pressão arterial, e de proteínas transportadoras de hormônios sexuais. A via transdérmica (sob a forma de gel e adesivos), que possui uma absorção elevada, não estando sujeita à inativação hepática, precisando assim baixas doses. A via vaginal que mais utilizada no tratamento de sintomas vulvovaginais ou urinários. ^{11 12}. Uso vaginal de estradiol é preferencial no tratamento isolado das queixas urogenitais. ⁴

Além das demais vias como a intramuscular, parenteral, intranasal, intrauterina (DIU) e os implantes subcutâneos. ^{11 12}

O estradiol e o progestagênio, quando administrados por via não oral, impedem o metabolismo de primeira passagem pelo fígado, resultando em menor potencial para estímulo das proteínas hepáticas, perfil metabólico neutro e fatores de coagulação, o que pode ser mais favorável em termos de fenômenos tromboembólicos e risco cardiovascular. O risco de tromboembolismo venoso se mostra menor quando o estradiol é administrado por via transdérmica, quando comparado com o estradiol por via oral. Entretanto, não foi confirmado se isso se deveu ao impacto diferencial do estradiol sobre os fatores de coagulação sintetizados no fígado. Por outro lado, a administração por via oral acarreta um maior impacto na redução dos níveis do colesterol LDL, o que é uma vantagem na mulher com hipercolesterolemia e triglicérides normais, levando-se em conta que o último pode elevar-se com a medicação. A primeira passagem uterina da administração vaginal de progestagênios acarreta concentrações locais adequadas e boa proteção endometrial com níveis sistêmicos do progestagênio menores. A combinação do uso não oral do estradiol combinado ao progestagênio intrauterino pode melhorar a aderência e minimizar os riscos da THM. Entretanto, ainda são necessários estudos de boa qualidade para confirmar essa hipótese. ⁴

Tudo deixa claro que a TH pode ser um método eficaz para tratar sintomas climatéricos. A decisão de dar ou não a TH oral ou parenteral depende em grande parte do estado de saúde do

paciente individual. A meticulosa anamnese é necessária em qualquer caso antes do início do tratamento. ¹²

Indicação da TRH

A terapia hormonal no climatério possui indicações pontuais, que dependem da fase que a mulher se encontra, pré, peri e pós-menopausa. Na pré e perimenopausa, a terapia hormonal é recomendada para corrigir as disfunções menstruais decorrentes dos distúrbios da fase lútea ou dos ciclos anovulatórios. O tratamento preconizado para diminuir os sintomas vasomotores que possivelmente ocorram nesse período. No período de pós-menopausa, a hormonioterapia é utilizada para minimizar os sintomas e sinais decorrentes do hipoestrogenismo, como sintomas como: atrofia urogenital, distúrbios urinários, vasomotores e neuropsíquicos, disfunção sexual, alterações da pele e das mucosas, sintomas osteoarticulares, entre outros. Também muito importante na prevenção e até mesmo na terapêutica da osteoporose. A terapia hormonal é indicada, ainda, nos casos em que há alterações atróficas das mucosas oral e nasal, da conjuntiva ocular e do aparelho auditivo. ^{11 21}

Contraindicação para TRH

Atualmente as contraindicações são muito poucas, entretanto, ainda são consideradas: câncer de mama; câncer de endométrio; tromboembolismo agudo; hepatopatia aguda e/ou grave; cardiopatia grave; e sangramento uterino sem causa diagnosticada. ⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia de reposição hormonal se mostrou efetiva para alívio e controle dos sintomas menopausais, onde os benefícios incluem o alívio dos fogachos, redução de fraturas, melhora dos sintomas urogenitais, prevenção de diabetes, proteção cardiovascular contribuindo assim, para uma melhor qualidade de vida da mulher, seja em sua rotina, no sono, na labilidade do humor como também em suas relações interpessoais. A terapia com estrogênio quando prescrita e usada de forma isolada, ao contrário da terapia estrogênio e progesterona, não parece aumentar o risco relativo de câncer de mama e doença coronariana, salvo para aquelas pacientes sabidamente alvos das contraindicações.

Quando a terapia de reposição hormonal é iniciada entre a faixa etária de 50 a 59 anos e com menos de 10 anos de menopausa, fundamentalmente no período de perimenopausa, os benefícios tendem a superar os riscos da instituição do tratamento. Após os 60 anos de idade, em geral, não é indicado iniciar a terapia hormonal.

A segurança do tratamento depende de uma terapêutica otimizada levando sempre em consideração os dados clínicos, as queixas e preferências da paciente, aliado a uma boa indicação, monitoramento adequado e individualização da prescrição.

Assim, os esquemas terapêuticos, os hormônios a serem utilizados, a via de administração, a dose e a composição devem ser adaptadas às necessidades e características específicas de cada mulher, devendo através de um diálogo claro informá-las sobre risco, benefícios, efeitos colaterais e qualquer contraindicação, se houver, a terapia hormonal não deverá ser instituída.

REFERÊNCIAS

1. Zain A, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril*. 2014; 101:905-15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24613533/> . Acesso em: 17 maio de 2022.
2. Rozenberg, S., Vandromme, J. & Antoine, C. Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol* 9, 216–227 (2013). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.17>. Acesso em: 17 de maio de 2022
3. Lorenzi de D R S. Avaliação da qualidade de vida no climatério. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. v.30, n.3. Rio de Janeiro, março/2008.
4. Pardini D. Terapia de reposição Hormonal na Menopausa. *Revisões Arq Bras. Endocrinol Metab* 58(2). Mar 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/bnhD8LVvNT9P5yWFvzhzfvBc/?lang=pt>. Acesso em: 17 de maio de 2022.
5. Sprague B.L, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. *Obstet Gynecol*. 2012; 120:595-603. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914469/>. Acesso em: 20 de maio de 2022.
6. Shifren Jan L, Schiff I. Menopausa.”In”: Jonathan S. Berek, Tratado de Ginecologia Berek & Novak. 15ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA. 2014. p 1821-1846.
7. Hoffman, Schorge, Schaffer, Halvorson, Bradshaw, Cunningham, *Ginecologia de Williams*. 2ª edição. Porto Alegre: AMGH Editora LTDA; 2014. p 554-580.
8. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA*. 1998; 280:605-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9718051/> . Acesso em: 27 de maio de 2022.
9. Rossouw J.E, Anderson GL, Prentice RL et al; Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits from the Women’s Health Initiative in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002; 288:321-33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117397/> . Acesso em 27 de maio de 2022.
10. Anderson G.L, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:1701-12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082697/> . Acesso em: 28 de maio de 2022.
11. Giacomini, D.R, Mella, E.A.C. Reposição Hormonal: vantagens e desvantagens. *Semina: Ciências Biológicas e Saúde, Londrina*, v. 27, n. 1, p.71-92, jan./jun. 2006. Disponível em: <https://www.uel.br/revistas/uel/index.php/semnabio/article/download/3530/2857>. Acesso em: 28 de maio de 2022.
12. Belém G.L.S, Adorno SS, Neves DBS, et al. Riscos e benefícios da terapia hormonal no climatério. Jan 2019. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/>

- [download/244/202](#). Acesso em 28 maio 2022.
13. Sanches TR, et al. Avaliação dos sintomas climatéricos na mulher em menopausa e pós menopausa em uso de proteína isolada de soja. *J Health Sci Inst*, v. 28, n. 2, p. 169-73, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/kcCXLyfrzwjw5Vr44Cj9j7n/?lang=pt>. Acesso em: 28 de maio de 2022.
 14. Lenita Wannmacher, L. Lubianca J.N. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº 6. Brasília, maio de 2004.
 15. Rymer, J; Morris, E. P. Extracts from “Clinical Evidence” - Menopausal symptoms. *BMJ*, London, v. 321, p. 1516-1519, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1119220/> . Acesso em: 28 de maio de 2022.
 16. Morris, E. P.; Rymer, J. Menopausal symptoms. *Clinical Evidence*, [S.l.], p. 1706-1715, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11118182/> . Acesso em 28 de maio de 2022.
 17. Cardoso, L. et. al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol*, Hargenstown, v. 2, p. 722-727, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9764689/> . Acesso em: 28 de maio de 2022.
 18. Lomônaco C, et al. O impacto da menopausa nas relações e nos papéis sociais estabelecidos na família e no trabalho. Outubro 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413208715000412>. Acesso em 28 maio 2022.
 19. Santen RJ, et al. Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2010. Disponível em: https://academic.oup.com/jcem/article/95/7_supplement_1/s1/2835479. Acesso em 28 maio 2022.
 20. Aldringui, J. M.; Faludi, A. A.; Mansur, A. de P. Doença cardiovascular no climatério. In: Aldringui, J.M.; Cardoso Junior, R. Climatério e menopausa. São Paulo: Atheneu, 2005.
 21. Chuery, A. C. S.; Bagnoli, V. R.; Fonseca, A. M.; Parellada, C. I. Hormonioterapia na menopausa. Disponível em: < <http://www.portaldeginecologia.com.br> > Acesso em: 28 maio. 2022.

USO DO CANABIDIOL PARA TRATAMENTO DE SÍNDROMES EPILÉPTICAS EM CRIANÇAS

CANNABIDIOL USE ON EPILEPTIC SYNDROMES' TREATMENT IN CHILDREN

Lucas V. de P. Hobaik¹, Andreia S. S. Moreira²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: O primeiro uso de Cannabis em epilepsia pediátrica é datado na Babilônia entre 718 e 612 a.C. Seu uso foi popularizado em 1840 na Índia pelo Dr. William Brook O'Shauhnessy's. São 2 principais substâncias: delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), com propriedades anticonvulsivantes. No Brasil o uso foi introduzido através da lei RDC nº3/2015, em epilepsia refratária à medicação em indivíduos de até 18 anos de idade.

Objetivos: Entender os possíveis benefícios da Cannabis na epilepsia refratária em crianças, comparando com o tratamento convencional; descrever o mecanismo químico do canabidiol no Sistema Nervoso Central e fisiopatologia de síndromes epiléticas. **Métodos:** É uma revisão de literatura sistemática e observacional, com busca de artigos científicos nas plataformas SciElo, Google Acadêmico e PUBMED. Foram encontrados 2065 artigos em português, espanhol e inglês, sendo selecionados artigos entre 2013 e 2022. **Resultados:** Os estudos abrangeram indivíduos de até 18 anos de idade com epilepsia de difícil controle com medicações, utilizando de CBD por pelo menos 12 semanas, com etiologia epilética variada entre diversas síndromes - Doose, Dravet, Rett, Lennox-Gastaut, dentre outras. Estudos realizados em Israel, Reino Unido, Brasil e EUA, encontraram resultados de 80-90% dos indivíduos com melhora das crises com pelo menos 50% das mesmas com frequência diminuída. Conclusão: O uso de canabidiol se mostra benéfico quando associado com alguma droga antiepilética, não sendo milagroso em uso isolado, proporcionando diminuição ou cessação das crises e melhora sistemática geral.

Descritores: canabidiol, epilepsia, crianças, pediatria.

ABSTRACT:

Introduction: The first use of Cannabis in pediatric epilepsy is dated in Babylon between 718 and 612 BC, its use was popularized in 1840 in India by Dr. William Brook O'Shauhnessy's. There are 2 main substances: delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), with anticonvulsant properties. In Brazil, the use was introduced through law RDC nº3/2015, in medication-refractory epilepsy in individuals up to 18 years of age. Objectives: Understand the possible benefits of Cannabis in refractory epilepsy in children, compared to conventional

treatment; to describe the chemical mechanism of cannabidiol in the CNS and pathophysiology of epileptic syndromes. **Methods:** This is a systematic and observational literature review, the search for scientific articles were on SciELO, Google Scholar and PUBMED platforms. A total of 2065 articles were found in Portuguese, Spanish and English, with articles selected between years 2013 and 2022. **Results:** The individuals included are up to 18 years of age with hard-to-control with medication epilepsy, using CBD for at least 12 weeks, with diverse epileptic etiology between several syndromes - Doose, Dravet, Rett, Lennox-Gastaut, among others. Studies carried out in Israel, United Kingdom, Brazil and the USA, found that 80-90% of individuals had less seizures with at least 50% of them with reduced frequency. **Conclusion:** The use of cannabidiol is beneficial when associated with an antiepileptic drug, not being miraculous in isolated use, providing reduction or cessation of seizures and general systematic improvement. **Keywords:** cannabidiol, epilepsy, children, pediatrics.

INTRODUÇÃO:

A epilepsia é uma doença crônica neurológica que tem prevalência mundial, com pelo menos 65 milhões de pessoas com esse diagnóstico, sendo 25% desse número, crianças com menos de 15 anos de idade.¹ É caracterizada por uma alteração elétrica no Sistema Nervoso Central causando sinais e sintomas como perda da consciência e movimentos rápidos e repetitivos por todo o corpo, com duração de 1 a 2 minutos.² De acordo com Huntsman e seus colaboradores (2020)³, fechamos como diagnóstico de epilepsia a ocorrência de 2 ou mais crises epiléticas não provocadas com intervalo de mais de 24 horas entre elas ou uma única crise não provocada com análise da possibilidade de recorrência em mais de 60%. Em crianças, fatores como traumas, isquemia, genética, anormalidades inflamatórias e metabólicas³ – como a febre alta - podem desencadear uma crise epilética que necessita de intervenção farmacológica momentânea ou duradoura, dependendo da etiologia.

O dado mais antigo que temos registrado sobre o uso da Cannabis sativa é entre 718 e 612 a.C no território da Babilônia, para tratamento objetivado em convulsões em indivíduos de idade pediátrica.³ Porém, somente em 1840, o uso da Cannabis foi considerado popularmente conhecido e amplamente usado, através do Dr. William Brook O'Shaughnessy's que servia como médico responsável na Companhia Britânica do Leste da Índia, obtendo, com sucesso, o feito de tratar convulsões em um neonato de 40 dias de idade em Calcutá, Índia. ³ Após esse acontecimento, Dr. William compartilhou seus descobrimentos com colegas da área médica e, nos próximos anos, o uso da Cannabis foi amplamente difundido para uso em diversas patologias, com inclusão da epilepsia.

Alguns estudos propõem que o uso medicinal de Cannabis sativa pode ser benéfico devido a duas substâncias em específico, de várias existentes no sistema endocanabinoide: delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), com propriedades anticonvulsivantes⁴, ainda que o THC seja considerado menos benéfico que o CBD por ter mais efeitos colaterais psicotrópicos. (Zaheer, 2018)⁴ Júnior e seus colaboradores (2021)⁵ descrevem esse sistema citando seus receptores

CB1 e CB2 em conjunto com agonistas endocanabinoides (2-araquidonoilglicerol e N-araquidonoil etanolamina), como fatores importantes na estruturação química das vias cerebrais. Ainda ressalta, de forma mais minuciosa, “A ativação do receptor CB1, acoplado à proteína G, no espaço terminal do axônio pré-sináptico, ocasiona uma hiperpolarização transitória por meio da supressão de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, suprimindo a liberação de alguns neurotransmissores.”.⁵ Sabendo que na fisiopatologia da epilepsia existe uma descarga elétrica anormal neurológica que causam os episódios epiléticos, o receptor CB1 desse sistema realiza um feedback negativo, o que impede o curso de uma crise.

Um estudo realizado em 2017 pelo Dr. Orrin Devinsky, médico neurologista responsável pelo Centro de Epilepsia da Universidade de Nova York (NYU), juntou 120 crianças e adolescentes com síndrome de Dravet, uma patologia epilética mais resistente a medicamentos comuns, administrando 20mg/kg/dia de CBD oral (Epidiolex®) por 14 semanas. Como conclusão desse experimento, ele obteve eficácia em 26 pacientes com redução de mais de 50% das crises epiléticas diárias e somente 3 pacientes obtiveram 100% de liberdade das convulsões.⁵

Nos Estados Unidos, a FDA (Food and Drugs Administration) que regulamenta o uso de medicamentos, liberou o uso de Canabidiol em 2018 – Epidiolex®, um óleo de CBD purificado - após estudos realizados com parâmetro para duas síndromes epiléticas importantes: Dravet e Lennox-Gastaut. Já no Brasil, de acordo com a lei RDC nº3/2015, o uso de Canabidiol fica liberado para uso em epilepsia refratária à medicação em indivíduos de até 18 anos de idade, fazendo parte das medicações de controle especial – C1.⁶

OBJETIVOS:

Entender se existe algum grau de benefício no uso de Cannabis sativa para o tratamento alternativo de epilepsia em crianças e quais são esses benefícios, para concluir se a eficácia do uso se sobressai em relação ao tratamento convencional.

MÉTODOS:

Esse trabalho se trata de uma revisão de literatura narrativa sobre o tema em questão, tendo sido realizado uma busca por artigos científicos nas plataformas SciElo, Google Acadêmico e PUBMED. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: cannabis, canabidiol, epilepsia, criança, pediátrica, e seus respectivos correspondentes em inglês, sendo canabidiol, epilepsy, children, pediatric. Resultante dessa pesquisa foram encontrados, em suma, 2.065 artigos nos idiomas português, espanhol e inglês; para compor essa revisão, foram selecionados artigos datados entre 2013 e 2022. Para elegibilidade dos estudos, foram considerados alguns critérios de inclusão (publicações em livros e documentos, artigos científicos, ensaios clínicos e revisões sistemáticas nos últimos 10 anos, nos idiomas português e inglês, abrangência igualitária entre gêneros e idade entre 1 e 18 anos) e critérios de exclusão (publicações que abordassem o tratamento com Cannabis em indivíduos acima de 18 anos). Os resultados serão avaliados e discutidos de acordo com as abordagens que demonstrem a maior eficácia comprovada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O estudo realizado por Rosenberg (2017) inclui crianças com diversos tipos de crises epiléticas, sendo todas com algum componente motor e de difícil controle, tratadas com óleo-base de CBD, obtendo melhora de fatores humorais, comportamentais, motores e de linguagem, além de melhora na atenção e no sono.⁷

Uma grande parte dos estudos analisados, levam em consideração o uso de CBD por pelo menos 12 semanas para entender a total eficácia da substância em crianças com epilepsia refratária. A dose inicial considerada é 2-5 mg/kg/dia, aumentando semanalmente a dose para 25 ou 50 mg/kg/dia.⁷

Foi realizado um estudo em Israel com 74 indivíduos em idade pediátrica – sendo metade abaixo de 10 anos de idade – com epilepsia refratária a pelo menos 7 medicamentos antiepiléticos, usando de 1-20mg/kg/dia de CBD purificado por 3 a 12 meses. A resolução foi de 89% dos pacientes com alguma porcentagem de redução das crises epiléticas, variando de <25% até 100%; somente 7% teve piora do quadro epilético, tendo que abandonar o tratamento. (Tzadok, 2016)⁸

Um estudo realizado no Brasil pelo Dr. Elisaldo Carlini reuniu 15 pacientes com pelo menos uma crise epilética generalizada por semana, em uso de alguma droga antiepilética, para iniciar tratamento adjunto com CBD durante 8 semanas. Como resultado, foi notado melhora clínica em 7 pacientes e, ainda, 4 tiveram suas crises totalmente anuladas durante o tratamento. (Carvalho, 2017)⁹

No que tange o declínio de crises epiléticas com o uso de CBD, Arzimanoglou e seus colaboradores (2020), mencionam uma criança do sexo feminino, 5 anos de idade, com síndrome de Dravet - uma síndrome epilética mioclônica grave própria da infância – em uso de extrato de CBD concentrado durante 3 meses, obtendo redução de mais de 90% de suas crises; ainda citam que há redução de pelo menos 50% das crises em, pelo menos, 30-40% dos pacientes com síndromes epiléticas na infância.¹⁰

É importante ressaltar que o uso de CBD é um tratamento concomitante e não isolado. Arzimanoglou e seus colaboradores (2020), manifestam a ideia sobre o uso do CBD não ser uma “silver bullet”, uma expressão que denota algo milagroso, negando este fato. O autor cita “pelos ensaios controlados, o CBD não supera a eficácia de outras drogas e não representa uma silver bullet para todo mundo”. Essa ideia reforça que o tratamento não é único, somente serve como adicional benéfico.¹⁰

Uma das drogas mais comumente relatadas com alto grau de interação com o CBD é o Clobazam, um benzodiazepínico útil como droga antiepilética. De acordo com alguns testes clínicos, algo não totalmente concreto, sugere que o uso concomitante das duas substâncias pode ser tóxica e gerar algum grau de sedação, mesmo em dose baixa de CBD (1mg/kg/dia). Todavia, foi compreendido que essa interação também pode agir em um metabólito do CBD (7-hidroxi-canabidiol), tornando mais eficaz o controle das crises.¹⁰

Um estudo realizado por Geffrey (2015) reuniu 25 indivíduos com idade entre 4 e 19 anos com epilepsia refratária de etiologias variadas para analisar e comparar os diferentes efeitos adversos e frequência das crises em uso de drogas antiepiléticas concomitantes. 13 desses

indivíduos utilizavam de Clobazam em monoterapia ou em associação com outra AED (droga antiepiléptica). Foi iniciado CBD em dose de 5mg/kg/dia com aumento semanal constante até chegar no objetivo de 25mg/kg/dia. Além disso, conforme análise dos efeitos adversos, a dose do Clobazam era modificada em conjunto – aumentando de forma constante ou diminuindo, caso necessário. ¹¹ Vemos os resultados desse estudo com mais detalhes na tabela 1.

Tabela 1: indivíduos demográficos, etiologia, AEDs, variação das crises e efeitos adversos.

Indivíduo	Idade	Sexo	Etiologia	AEDs Concomitantes	Mudança Na Frequência De Crises (%)	Efeitos Adversos
1*	16	M	Síndrome de Dravet	Clobazam, Ácido Valpróico	-81	Sono inquieto
2*	7	F	Síndrome de Doose	Clobazam, Ácido Valpróico, Rufinamida	-54	Nenhum
5	14	M	Cromossomo 15q13 com duplicação isodicêntrica	Clobazam, Ácido Valpróico, Levetiracetam	-26	Ataxia, tremor, perda de apetite
6	8	F	Síndrome de Dravet	Clobazam, Felbamato	-68	Sonolência, irritabilidade
8	13	M	Disgenesia cortical	Clobazam, Levetiracetam, Lacosamida	+99	Sonolência
10	16	M	Disgenesia cortical	Clobazam, Zonisamida	-74	Sonolência
11	6	F	Mutação CDKL5	Clobazam, Vigabatrina	-100	Sonolência
12	12	M	Complexo da Esclerose Tuberosa	Clobazam, Lamotrigina	-58	Nenhum
13	5	M	Complexo da Esclerose Tuberosa	Clobazam, Lacosamida	-93	Irritabilidade

14	8	F	Lisencefalia	Clobazam, Levetiracetam, Rufinamida	-94	Nenhum
16	12	F	Síndrome de Doose	Clobazam, Lacosamida, Lamotrigina	-100	Sonolência
19*	4	F	Síndrome de Dravet	Clobazam	-30	Sonolência
*Não modificou a dose do Clobazam.						

Adaptada de Geffrey (2015) ¹¹

Na universidade de Stanford, foi guiado um estudo com 150 pais de crianças com epilepsia refratária a medicamentos, apresentando a possibilidade do uso concomitante de CBD. Além de boa parte ter apresentado melhora clínica, após um período de 1 ano, consideramos relevante o fato de que 12 pais conseguiram realizar reduzir gradativamente o uso de drogas antiepilépticas após o uso do CBD, obtendo resultados positivos. Ainda cita, em ordem de maior relevância, do menor para o maior, alguns benefícios sistêmicos como melhora do humor, aumento da atenção, melhor sono e diminuição da autoestimulação. (Lima, 2021) ¹²

Lima e seus colaboradores (2021) ainda citam um estudo usando de placebo para análise da eficácia do tratamento com CBD. Foi realizado em indivíduos com idade entre 2 e 18 anos com síndrome de Dravet – já previamente citada como sendo uma epilepsia mioclônica grave, tendo pelo menos 4 crises convulsivas num período de 14 semanas. Num total de 198 pacientes, 65 receberam placebo e 133 receberam CBD em dose variada de 10-20mg/kg/dia. Após 14 semanas, foi notada uma diminuição de 29,6% da frequência de crises no grupo placebo em detrimento de 94,4% do grupo que recebem a dose variada de CBD. ¹²

Outro estudo que incluiu placebo, por Devinsky (2020), reuniu 108 crianças com síndrome de Dravet, sendo 52% delas do sexo masculino, para tratamento durando 14 semanas. 52 das 108 usaram 20mg/kg/dia de CBD e as outras 56, o placebo. Após esse período, houve uma variação de 12.9% para 5.9% convulsões/mês para aqueles que se beneficiaram do CBD e 14.9% para 14.1% convulsões/mês para os que usaram placebo. Além disso, a porcentagem de pacientes que teve uma queda de pelo menos 50% de suas crises foi de 43% do grupo CBD e 27% do grupo placebo.

13

Na literatura, existem casos citados por Crippa (2016), em que 2 crianças utilizaram por 3 meses CBD associado com THC – ao invés de CBD puro como na maioria dos relatos. Inicialmente apresentaram diminuição das convulsões e melhora comportamental, porém, após 3 meses, começaram a cursar com ataxia, aumento das convulsões, comportamentos agressivos e desatenção. Logo, o tratamento foi modificado para CBD purificado (99%), obtendo remissão dos

efeitos adversos em 1 semana e cessação das crises epiléticas em 3 semanas.¹⁴

Apesar de existirem diversos estudos demonstrando a eficácia do uso de CBD em conjunto com drogas antiepiléticas, promovendo diminuição das crises pela metade ou até totalmente, Porter (2013) relata uma preocupação em relação à procedência da substância. Muitos indivíduos, pais de crianças com epilepsia refratária, por exemplo, não adquirem CBD de fontes totalmente confiáveis. Em razão disso, a substância pode não estar totalmente padronizada e conter níveis variados de CBD e THC, podendo haver contaminação. Com isso, há a possibilidade desses indivíduos cursarem com lesão de órgãos a longo prazo, como cita o autor.¹⁵

Pereira e seus colaboradores (2018) reforçam que o principal motivo pelo abandono do tratamento com CBD são os efeitos adversos que podem ocorrer como a sonolência, diarreia, alterações no comportamento e apetite e, ainda, elevação das transaminases, principalmente quando em uso concomitante de valproato – um anticonvulsivante também usado no transtorno bipolar.¹⁶

Sarafyan e seus colaboradores (2021) discutiram sobre os efeitos adversos do uso de CBD em pacientes pediátricos com epilepsia refratária, levando em consideração 8 diferentes estudos. A conclusão foi que, em ordem de maior prevalência, os sintomas mais comuns foram: sonolência, vômitos e náuseas, distúrbios do sistema gastrointestinal, irritabilidade, fadiga, diminuição do apetite, agressividade, perda de peso, ganho de peso e aumento de apetite.¹⁷

Um estudo conduzido no Reino Unido reuniu 10 crianças em idade de 1 a 13 anos com epilepsia refratária, usando de CBD purificado – uma média de 171.8mg/dia - por 12 semanas. A origem etiológica da epilepsia desses pacientes circundavam várias síndromes, como exemplo a de Doose, Dravet, West, Rett e outras. Após o tratamento, foi datado que todos os 10 pacientes tiveram uma redução das crises epiléticas em 86%. Além disso, houve melhora na qualidade do sono, comportamento, cognição e na alimentação; todos os pacientes ainda conseguiram diminuir o uso de drogas antiepiléticas após o início do CBD.¹⁸

CONCLUSÃO:

A variedade de estudos encontrados relatam diferentes parâmetros de avaliação do benefício do canabidiol na epilepsia refratária em indivíduos em idade pediátrica. A variedade, basicamente, é em razão de idade e etiologia epilética, mas sempre circundando os 1-18 anos de idade e as principais síndromes conhecidas, como Lennox-Gastaut e Dravet. Nada digno de nota sobre a diferença da terapêutica em gêneros ou etnias distintas.

Mesmo que os estudos variem em quantidade de indivíduos presentes, percebemos que a maioria desses indivíduos com epilepsia sem controle em associação com várias AEDs, fizeram uso de CBD por pelo menos 12 semanas e obtiveram o resultado esperado: controle parcial ou total das crises. Em adição a isso, conseguiram benefícios extras como melhora do sono, linguagem, atenção, comportamento, humor e evolução cognitiva, além de diminuição no grau de autoestimulação. Alguns relatam que, após 12 semanas de tratamento, ainda conseguiram diminuir a dosagem de AEDs de forma parcial ou quase ao máximo, mantendo o CBD como tratamento principal. Além disso, é importante ressaltar que alguns estudos usaram do efeito placebo para

testar se haveriam grau de evolução e benefícios, em contrapartida ao uso do CBD, e conclui-se que o fator psicológico também é importante já que, com o placebo, alguns indivíduos também obtiveram melhora, mesmo que não tenha sido tão grandiosa quanto com o uso prolongado do canabidiol.

Alguns estudos ainda citam a interação medicamentosa entre algumas drogas antiepilépticas e o CBD, dando foco principal no Clobazam, um benzodiazepínico útil como anticonvulsivante, que pode causar algum grau de sedação em uso conjunto.

Vale a pena ressaltar que alguns efeitos adversos podem ocorrer, não sendo relatados em maioria, como irritabilidade, sonolência excessiva, náuseas, vômitos, alteração de peso, dentre outros, que podem ou não estarem relacionados ao contato inicial da substância com o organismo – ainda se sensibilizando – porém, há relatos reforçando que esses efeitos adversos foram prejudiciais o suficiente para abandono de tratamento em alguns casos.

Por conseguinte, o uso do Canabidiol nos casos de epilepsia refratária as AEDs, é de extremo benefício por agirem em concomitância para alcançar a meta terapêutica dentro dessa patologia, além de melhora geral sistêmica; lembrando que o uso isolado não tem grande valia e não é miraculoso.

REFERÊNCIAS:

1. Costa J. Canabinóides no Tratamento da Epilepsia em Idade Pediátrica: Uma Revisão Sistemática. *Sinapse*. 2021 Oct 14;21(3):170–9.
2. Bola Adamolekun. Transtornos convulsivos [Internet]. *Manuais MSD edição para profissionais*. Manuais MSD; 2020 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-neuro%C3%B3gicos/transtornos-convulsivos/transtornos-convulsivos?query=Transtornos%20convulsivos>
3. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Shackelford AE. Cannabis for Pediatric Epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Nov 20];37(1):2–8. Available from: https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Abstract/2020/01000/Cannabis_for_Pediatric_Epilepsy.2.asp
4. Zaheer S, Kumar D, Khan MT, Giyanwani PR, Kiran F. Epilepsy and Cannabis: A Literature Review. *Cureus* [Internet]. 2018 Sep 10;10(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6235654/>
5. Júnior W de SP, Farias MR. A eficácia terapêutica da Cannabis no tratamento da Epilepsia: uma revisão sistemática/ The therapeutic efficacy of Cannabis in the treatment of Epilepsy: a systematic review. *Brazilian Journal of Development*. 2021 Jul 13;7(7):70956–63.
6. Silva GD da, Sousa LR, Alves RV de S, Lopes T de O, Teixeira D de O, Oliveira LJJ de, et al. O uso de Cannabis sativa no tratamento de crianças com epilepsia refratária ao tratamento / The use of Cannabis sativa in the treatment of children with treatment-refractory epilepsy. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022 Apr 26;5(2):7653–60.
7. Rosenberg EC, Louik J, Conway E, Devinsky O, Friedman D. Quality of Life in Childhood

- Epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia*. 2017 Jun 15;58(8):e96–100.
8. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2016 Feb;35:41–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131116000054>
 9. Carvalho CR, Franco PLC, Eidt I, Hoeller AA, Walz R. Canabinoides E Epilepsia: Potencial Terapêutico Do Canabidiol. VITTALLE, ISSN 1413-3563, Rio Grande, Brasil [Internet]. 26º de março de 2017 [citado 28º de maio de 2022];29(1):54-63. Disponível em: <https://seer.furg.br/vittalle/article/view/6292>
 10. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape* [Internet]. 2020 Feb 1;22(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096470/>
 11. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Jun 26;56(8):1246–51.
 12. Lima HLV, Santos J da S, Silva JE de S. Uso da Cannabis sativa do tratamento da epilepsia – uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*. 2021 Nov 24;10(15):e170101522553.
 13. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2017;376(21):2011–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538134>
 14. Crippa JAS, Crippa ACS, Hallak JEC, Martín-Santos R, Zuardi AW. Δ^9 -THC Intoxication by Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol. *Frontiers in Pharmacology*. 2016 Sep 30;7.
 15. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013 Dec;29(3):574–7.
 16. Pereira FA, Torres AC, Philadelpho VO, Ornellas LI, Veloso CR, Viana GPM, et al. Efeitos do canabidiol na frequência das crises epilépticas: uma revisão sistemática. *Rev Neuro Psiq*. 2018;22(1)
 17. Sarafyan AHM, Batista CHR, Poletto MB, Marciano ND, Sawamura LS, Faria JCP. O uso do cannabis no tratamento de epilepsia pediátrica refratária ao tratamento convencional: uma revisão narrativa da literatura / Cannabis use in the treatment of pediatric epilepsy refractory to conventional treatment: a narrative review of the literature. *Brazilian Journal of Development*. 2021 Jun 29;7(6):64327–40.
 18. Zafar R, Schlag A, Phillips L, Nutt DJ. Medical cannabis for severe treatment resistant epilepsy in children: a case-series of 10 patients. *BMJ Paediatrics Open* [Internet]. 2021 Dec 1;5(1):e001234. Available from: https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/5/1/e001234?int_source=trendmd&int_medium=cpc&int_campaign=usage-042019

ÚLCERA GÁSTRICA E SUA RELAÇÃO DIRETA COM A FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA

GASTRIC ULCER AND ITS DIRECT RELATION WITH PEDRIATRIC AGE.

Marcelli C. A. Costa¹; Thais D. Ramos²

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

RESUMO

Introdução: A úlcera péptica é uma doença multifatorial, decorrido de desequilíbrios na fisiologia da secreção de hormônios gástricos, gastrina e somatostatina induzidos pelo *H. pylori* e devido ao uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) o que prejudica a defesa e a capacidade de reparação da mucosa, tornando-a mais suscetível ao ácido gástrico. O principal meio de transmissão no ambiente familiar seja a mãe, sendo que a bactéria tem sido isolada de fezes, vômito, saliva e placa dentária dos pacientes infectados por *H. pylori*, sugerindo que as vias gastro-oral e/o fecal estejam diretamente relacionadas à transmissibilidade. Em crianças em idades mais extremas e que se encontrem em situações hospitalares, existe um risco maior do desenvolvimento da úlcera de estresse, causando sangramento gastrointestinal. O sangramento gastrintestinal relacionado às úlceras de estresse é uma potencial complicação da doença crítica. **Objetivo:** Analisar as principais características da úlcera gástrica envolvendo a faixa etária pediátrica. **Métodos:** Foram consultados na base de dados da MEDLINE e Google acadêmico os descritores de saúde em inglês relacionados ao tema com publicação entre 2004 e 2022. Foram selecionadas pesquisas com as propostas “Clinical Trial”; “Meta-Analysis”; “Randomized Controlled Trial”; “Systematic Review” e aplicados critérios de exclusão nos resultados, restando 15 artigos no total. **Conclusões:** Considerando os resultados das pesquisas, pode-se afirmar que assunto estudado não é de grande discussão na sociedade, sendo de extrema importância que sejam desenvolvidas novas pesquisas para o avanço da prevenção da doença nos países. **Descritores:** “Úlcera”; “Gástrica”; “Pediatria”

ABSTRACT

Introduction: Peptic ulcer is a multifactorial disease, resulting from imbalances in the physiology of secretion of gastric hormones, gastrin and somatostatin induced by *H. pylori* and due to the chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which impairs the defense and the ability to repair of the mucosa, making it more susceptible to gastric acid. The main means of transmission in the family environment is the mother, and the bacterium has been isolated from feces, vomit, saliva and dental plaque of patients infected with *H. pylori*, suggesting

that the gastro-oral and/or fecal routes are directly related. to transmissibility. In children of more extreme ages and who are in hospital situations, there is a greater risk of developing a stress ulcer, causing gastrointestinal bleeding. Gastrointestinal bleeding related to stress ulcers is a potential complication of critical illness. **Objectives:** analyze the main characteristics of gastric ulcer involving the pediatric age group. **Methods:** Health descriptors in English related to the topic published between 2004 and 2022 were consulted in the MEDLINE and Academic Google databases. Studies with the proposals “Clinical Trial” were selected; “Meta-Analysis”; “Randomized Controlled Trial”; “Systematic Review” and exclusion criteria were applied to the results, leaving 15 articles in total. **Conclusions:** Research, it can be said that the results of studies are not of great discussion in society, it can be said that the study results are not of great importance in the discussion of new countries the advancement of disease prevention in countries **Keywords:** “Ulcer”; Gastric”; “Pediatric”,

INTRODUÇÃO

A úlcera péptica é uma doença multifatorial, decorrido de desequilíbrios na fisiologia da secreção de hormônios gástricos, gastrina e somatostatina induzidos pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e devido ao uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) o que prejudica a defesa e a capacidade de reparação da mucosa, tornando-a mais suscetível ao ácido gástrico. É considerada uma erosão em um segmento da mucosa gástrica (estômago) ou nos primeiros centímetros do duodeno, que penetra a mucosa muscular. A úlcera gástrica é uma importante questão de saúde pública, sendo associada a perda da qualidade de vida, uma vez que é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo.^{1,2}

O *H. pylori* é um microrganismo Gram-negativo, espiralado adaptado para sobreviver em ambientes ácidos e em geral é adquirido durante a infância e aumenta sua prevalência com a idade e se não tratada persiste ao longo da vida. A maioria dos infectados são assintomáticos e podem desenvolver a úlcera péptica ao longo da vida. A partir de evidências, sugere-se que a associação do humano com *H. pylori* tenha se originado na África há milhares de anos. Apesar disso, ainda sabemos pouco em relação ao impacto clínico na pediatria e não há respostas sobre algumas questões em relação à epidemiologia da infecção e etiopatogênese da doença gastrointestinal.^{1,2,7}

Acredita-se que o principal meio de transmissão no ambiente familiar seja a mãe, sendo que a bactéria tem sido isolada de fezes, vômito, saliva e placa dentária dos pacientes infectados por *H. pylori*, sugerindo que as vias gastro-oral e/o fecal estejam diretamente relacionadas à transmissibilidade.^{7,10}

Em crianças em idades mais extremas e que se encontrem em situações hospitalares, existe um risco maior dos mesmos desenvolverem úlcera de estresse, o que causa sangramento gastrointestinal. O sangramento gastrintestinal relacionado às úlceras de estresse é uma potencial complicação da doença crítica. A mucosa gástrica é sensível a alterações hemodinâmicas e sinais inflamatórios, o que resulta em comprometimento do fluxo sanguíneo local, com subsequente lesão isquêmica da mucosa. O sangramento gastrointestinal superior é tipicamente uma condição leve e

autolimitada que pode afetar crianças e recém-nascidos a termo e prematuros, e pode ser agravado em face de outras comorbidades. . Os principais fatores de risco para sangramento são: falência respiratória e uso de ventilação mecânica, distúrbios de coagulação, pediatric risk of mortality >10 (escore utilizado para prognosticar mortalidade em unidades de terapia intensiva pediátrica que avalia parâmetros clínicos e laboratoriais).^{2, 10, 11}

OBJETIVOS

Analisar as principais características da úlcera gástrica envolvendo a faixa etária pediátrica, sendo considerados os dados epidemiológicos, quadro clínico, diagnóstico e tratamento. Além de complicações que a doença pode causar, uma vez que permanecer a presença do *H. pylori* no organismo no infectado.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura descritiva e observacional realizada nas bases de dados indexados da EBSCOhos, SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed/MEDLINE(National Library of Medicine) e Google acadêmico. A busca foi realizada a partir dos seguintes descritores na língua inglesa: “ulcer”; “gastric”; “pediatric”, “epidemiology”; “prevalence.”; “Child”. “*Helicobacter pylori*”.

Os critérios de inclusão abrangeram: estudos com texto completo, conteúdo compatível com o tema publicado a partir de 2004 a 2022. Para uma maior seleção, visando encontrar os dados com maior evidência científica, foram filtrados os artigos com as seguintes propostas de estudo: Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Review.

A busca resultou em aproximadamente 11000 publicações, e destas, foram selecionadas 15 referências para o presente estudo.

RESULTADOS

Epidemiologia:

Dados sugerem que crianças abaixo de 10 anos tem média de 3,5 a 10% de prevalência, adultos 15 a 33% e em idosos estima-se que 40 a 60% são portadoras do microrganismo e a ocorrência da bactéria na infância é influenciada pelas condições sociais, econômicas e ambientais. Estima-se que aproximadamente 50% da população mundial estejam contaminadas pelo *H. pylori*, o qual o fator etiológico mais comumente associado à úlcera péptica em todo o mundo. Na América Latina, a prevalência da infecção em crianças ainda é alta e varia de 25 a 74%.^{1,2,7}

Sintomatologia:

No geral, este quadro se baseia em dor abdominal localizada principalmente em região epigástrica ou periumbilical com característica de queimação ou corrosão ou sensação de fome. Na faixa etária neonatal e pediátrica a perfuração, hemorragia, vômitos, anorexia, perda de peso e halitose podem ser manifestações sugestivas da úlcera. As manifestações clínicas estão diretamente

relacionadas com a gravidade das lesões gástricas. A dor da úlcera péptica gástrica ocorre, na maioria das vezes na região epigástrica, caracterizada como “dor de fome” que persiste, intensa quando o paciente ainda não se alimentou e aliviada após a ingestão de alimentos. Na úlcera penetrada em fígado e pâncreas a dor é considerada mais intensa com irradiação dorsal. Os sinais e sintomas da úlcera gástrica são individualizados, sendo que cada paciente pode apresentar um quadro clínico e dependem da localização da úlcera. Na criança menor é observado irritabilidade, vômito, redução de apetite e perda de peso, halitose e achado clínico de distensão abdominal e desconforto à palpação. Até 25% das crianças com úlcera duodenal apresentam curso silencioso e o sangramento digestivo como primeira manifestação. Alterações hemodinâmicas podem estar presentes, sendo necessário rápido diagnóstico e tratamento.^{2, 4, 6}

Diagnóstico:

A investigação para o diagnóstico de úlcera péptica relacionado a infecção por *H. pylori* visa esclarecer os mecanismos causadores da doença, grau de extensão da lesão presente e suas possíveis complicações. Sendo assim, o diagnóstico inicia-se necessariamente através da análise detalhada dos sinais e sintomas definidos pela anamnese completa e exame físico completo, pesquisa de anticorpos anti-*H. pylori* no sangue, exames específicos invasivos e não invasivos. O exame de endoscopia digestiva é o método de escolha para a investigação de doenças pépticas gastroduodenais realizado com sedação profunda ou anestésica, devendo ser indicada com critério. O teste respiratório com ureia demonstra um paciente infectado, o organismo metaboliza a ureia, libera CO₂ marcado que é exalado e pode ser medido em amostras do ar expirado obtidas 20 a 30 minutos após a ingestão da ureia e teste antígeno fecal. Além disso, o exame invasivo mais comum é a biópsia por endoscopia digestiva.^{1, 10}

Tratamento:

O tratamento da úlcera péptica é feito através da erradicação do *H. pylori* no organismo e utilizações de fármacos supressores de ácido. Um modelo terapêutico utilizado na infância é associação de um inibidor da bomba de prótons (IBP) e antimicrobianos por 7 a 14 dias, sendo exemplo de tratamento.⁶

O esquema utilizado é o de terapia tríplice com IBP + amoxicilina + claritromicina ou metronidazol ou furazolidona.⁶

Após o término da terapia, deve ser realizado um teste não invasivo para controle da erradicação por 4 a 8 semanas através do teste respiratório com ureia. Os principais medicamentos da classe inibidores da bomba de prótons utilizados são: Omeprazol e Esomeprazol.⁶

DISCUSSÃO

Foram analisadas uma serie de estudos com objetivo de dissertar sobre as características da úlcera gástrica. Dentre essas características foram observados: etiologia, quadro clínico da patologia, tratamento e complicações majoritariamente em crianças. Para levantamento dos dados, foram selecionados estudos que poderiam possibilitar a avaliação de pacientes com *H. pylori* e o desenvolvimento da patologia gástrica. Para isso, um acompanhamento seriado e a longo prazo dos

pacientes, com suas individualidades de tratamento, foi necessário para um grau de confiabilidade e evidência. Contudo, a escolha dos pacientes a ingressarem nos estudos foi baseada, em geral, na faixa etária infantil que desenvolveram úlcera péptica através da contaminação por *H. pylori*.

No estudo realizado para o Estudo de Carga de Doença no Brasil no ano de 2008, utilizada a metodologia de cálculo do componente YLL, considerou com a aplicação dos fatores de correção de sub-registro ajustados, o número de óbitos por úlcera péptica no país foi de 5.714. De acordo com o SIH/SUS, ocorreram 22.756 internações por úlcera péptica durante o período sob estudo. Considerando-se que essas internações representariam 10% do total de casos no país, foram estimados 227.560 casos de úlcera no Brasil em 2008. Após ajuste para a cobertura da doença pelo SUS, foram estimados 289.222 casos prevalentes de úlcera no Brasil, distribuídos segundo as grandes regiões do país, por sexo e faixa etária e além disso, as prevalências mostraram-se crescentes segundo a evolução das faixas de idade e os resultados refletem uma redução mundial da prevalência de úlcera nos últimos anos. No entanto, apesar dos avanços no tratamento, as complicações advindas da doença permanecem como um problema importante para o sistema de saúde, aumentando sua ocorrência nas faixas de idade mais avançadas. A ocorrência do agravo da doença, não é possível concluir baseado apenas em mudanças nas taxas de infecção pelo *H. pylori*, uma vez que importantes fatores de risco ambientais relacionados a coorte de nascimento influenciam a ocorrência dessa doença digestiva.³

A infecção pelo *H. pylori* é considerada a principal causa de gastrite crônica ativa. Os estudos sugerem que esse agente desempenha um papel importante úlcera péptica. Após a constatação de que a erradicação do *H. pylori* acarreta a cicatrização da doença ulcerativa péptica, estabeleceu-se que todos os pacientes com doença ulcerativa péptica relacionada ao *H. pylori* deveriam receber tratamento específico para o agente. Em crianças, o *H. pylori* também está relacionado a dor abdominal recorrente, diarreia crônica e baixa estatura. Acredita-se que a bactéria seja adquirido principalmente na infância e, a menos que tratada, pode permanecer por décadas e provavelmente por toda a vida dos indivíduos. Além disso, estudos demonstram que o tempo de duração da infecção está diretamente relacionado ao desenvolvimento de patologias associadas, particularmente a doença ulcerativa péptica e o carcinoma gástrico, considerando a importância do tratamento precoce.⁴

Em um dos principais estudos, observou-se que, na infância, ocorre rápido aumento da taxa de prevalência da infecção, principalmente nos primeiros cinco anos de vida e a partir dos 15 anos de idade, houve o aumento da prevalência passando a ser lento e constante. Em indivíduos com idade superior a 60 anos, a curva de prevalência atinge um patamar ou entra em leve declínio.

⁴ Em relação aos lactentes até os terceiro mês de vida, estudos sugerem que a prevalência da infecção pelo *H. pylori* não segue uma progressão contínua em relação à idade. Anticorpos anti-*H. pylori* maternos podem ser detectados no sangue de cordão umbilical e em recém-nascidos e lactentes até aproximadamente o terceiro mês de vida, em especial no primeiro mês de idade. . Sendo assim, a infecção iniciada na infância, pode predispor o desenvolvimento de afecções, como carcinoma gástrico e doença ulcerativa péptica em adultos.⁴

No estudo em que foi realizado endoscopia com biópsia gástrica em 129 pacientes,

variando de 2,1 a 19 anos, sendo que a principal indicação para avaliação endoscópica foi dispepsia (54,3% em adolescentes) ou suspeita de síndrome de má absorção intestinal. Como resultado, foi constatado que a prevalência de infecção *por H pylori* foi de 41,1% (53/129), sendo 66% (35/53) meninas. A idade dos 53 pacientes infectados variou de 2,1 a 18,9 anos, enquanto a idade dos pacientes não infectados variou de 3,4 a 19 anos. Resultados endoscópicos normais foram obtidos em 73 dos 129 pacientes (56,6%): 14 deles (19,2%) estavam infectados versus 59/73 (80,8%) não infectados ($P < 0,001$). A endoscopia não foi conclusiva devido a resíduos alimentares no lúmen gástrico em 1 paciente. Anormalidades endoscópicas foram encontradas em 55 de 129 (42,6%): nodularidade antral em 42 de 55 (76,4%; 36/42 infectados, $P < 0,001$); esofagite em 6 de 55 (10,9%; 2 infectados); úlcera duodenal em 5 de 55 (9,1%; 4 infectados); gastrite erosiva em 4 (7,3%); e outras anormalidades não erosivas em 3 (5,5%). No entanto, a ampla faixa etária no grupo de estudo pode afetar a validade externa do estudo. Essa limitação está enraizada em uma dificuldade metodológica de matricular crianças menores, pois os exames endoscópicos são realizados com menor frequência nessa faixa etária.⁶

Um outro estudo em que foi realizado uma revisão integrativa de literatura com pacientes pediátricos internados, chegou a conclusão que o sangramento gastrointestinal superior é uma condição leve e autolimitada que pode afetar crianças e recém-nascidos a termo e prematuros e são fatores de risco para esse acontecimento: falência respiratória e uso de ventilação mecânica, distúrbios de coagulação e que a profilaxia para isso é feita de forma empírica com inibidores da bomba de prótons, inibidores do receptor de H₂ e sucralfato, sem indicações precisas contemplando a maioria dos pacientes pediátricos hospitalizados, independentemente de sua patologia. Um estudo observacional prospectivo com 398 crianças de cinco unidades de terapia intensiva pediátricas no Brasil demonstrou que 78% das crianças receberam profilaxia de úlceras de estresse com os medicamentos descritos. A nutrição enteral é uma alternativa ao uso de fármacos supressores da acidez gástrica; seu uso está associado à redução do risco da doença da mucosa relacionada ao estresse (SRMD) e complicações subsequentes. A nutrição enteral proporciona a manutenção da homeostase gástrica e intestinal, bem como o aumento da imunidade celular, a integridade da barreira intestinal, a alteração do pH intragástrico e o aumento da motilidade intraluminal. Esses mecanismos podem ser benéficos para pacientes críticos e representam uma opção não farmacológica para a profilaxia.¹⁰

Já em outra avaliação foi realizado um estudo prospectivo, transversal, observacional, em cinco UTIP de Porto Alegre, em 398 pacientes analisados com idade de 16 meses que apresentavam quadro crítico e corriam o risco de desenvolver lesão da mucosa relacionada ao estresse levando a um aumento de morbidade e mortalidade em unidades de terapia intensiva. Nos pacientes pediátricos, a prevalência de sangramento relacionado com a úlcera de estresse (UE) varia de 6 a 43%, e os sangramentos clinicamente importantes variam de 1,6 a 5,3%. Foram utilizadas as seguintes drogas para profilaxia da úlcera por estresse: antiácidos, sucralfato, antagonistas de receptor H-2 e inibidores da bomba de prótons. A prevalência de uso de profilaxia para UE nas UTIP avaliadas foi de 77,5%. No momento da avaliação, 68% dos pacientes estavam em uso de medicamento profilático para UE, e 9,5% tinham feito uso de medicamento profilático em algum

momento da internação.¹¹

Em outro ensaio clínico randomizado pacientes com úlcera péptica ou dispepsia funcional infectados por *H. pylori* foram estudados recebendo como tratamento esquema de furazolidona, tetraciclina e lansoprazol, duas vezes ao dia por 7 dias. Em um estudo duplo-cego, os pacientes receberam placebo ou um composto probiótico (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* e *Streptococcus faecium*) em cápsulas, duas vezes ao dia por 30 dias. Sendo assim, Cento e sete pacientes foram inscritos: 21 homens com probiótico ativo e 19 com placebo mais 34 mulheres com probiótico ativo e 33 com placebo compreendendo um total de 55 pacientes com probiótico ativo e 52 com placebo. Cinquenta e um pacientes apresentaram úlcera péptica e 56 foram diagnosticados como dispepsia funcional. A taxa de erradicação por protocolo com probiótico ativo foi de 89,8% e com placebo, 85,1% ($p = 0,49$); por intenção de tratar, 81,8% e 79,6%, respectivamente ($p = 0,53$). A taxa de efeitos adversos em 7 dias com o probiótico ativo foi de 59,3% e 71,2% com placebo ($p = 0,20$). Aos 30 dias, foi de 44,9% e 60,4%, respectivamente ($p = 0,08$). Concluiu-se que o uso deste composto probiótico comparado ao placebo no esquema proposto em pacientes brasileiros com úlcera péptica ou dispepsia funcional não mostrou diferença significativa na eficácia ou efeitos adversos.

CONCLUSÃO

Com a revisão dos artigos sobre úlcera gástrica na população pediátrica, é possível afirmar que ainda não existem contribuições significativas relacionadas ao estudo da úlcera péptica em pacientes na faixa etária infantil. Tendo em vista que o *H. pylori* é uma bactéria de distribuição universal que acomete mais da metade da humanidade e é transmitido primeiramente na fase da infância e o principal meio de desenvolvimento da úlcera péptica, ele é considerado um importante problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento que é aonde se localiza maior parte da sua prevalência. A úlcera péptica é uma doença potencialmente prevenível. Seus principais fatores de risco são o *H. pylori*, o fumo e o uso excessivo de álcool, drogas, fatores psicológicos e emocionais. Fatores socioeconômicos e de estilo de vida também estão relacionados ao desenvolvimento da doença. Além disso, vale ressaltar o tamanho da importância no estudo da doença a faixa etária pediátrica, devido ao fato de que é na infância que ocorre a maior parte das infecções.

Foi observado um padrão de pacientes que desenvolveram a Úlcera Péptica, sendo que a maioria dos pacientes que apresentam a infecção pela bactéria, tem idade maior de 50 anos e estão residindo em países em desenvolvimento. Sendo assim, torna-se mais importante a investigação dos contaminados para diminuição da transmissibilidade através de medidas que visam diminuir a transmissão direta de *H. pylori*. Considerando os resultados das pesquisas, pode-se afirmar que assunto estudado não é de grande discussão na sociedade, sendo de extrema importância que sejam desenvolvidas novas pesquisas para o avanço da prevenção da doença nos países.

BIBLIOGRAFIA

1. Vakil N. Infecção por *Helicobacter pylori* [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2021. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/gastrite-e-doen%C3%A7a-ulcerosa-p%C3%A9ptica/infec%C3%A7%C3%A3o-por-helicobacter-pylori>
2. Vakil N. Doença ulcerosa péptica [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2021. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/gastrite-e-doen%C3%A7a-ulcerosa-p%C3%A9ptica/doen%C3%A7a-ulcerosa-p%C3%A9ptica>
3. Oliveira AF de, Carvalho JR de, Costa M de F dos S, Lobato LC da P, Silva RS da, Schramm JM de A. Estimativa da prevalência e da mortalidade por complicações da úlcera péptica, Brasil, 2008: uma proposta metodológica. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Jul 6];24(1):145–54. Available from: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000100016
4. Kodaira MS, Escobar AM de U, Grisi S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. *Revista de Saúde Pública*. 2002 Jun;36(3):356–69.
5. Científico P, Secção E, De, Pereira F. Março 2010 Publicações SPED [Internet]. [cited 2022 Apr 18]. Available from: https://www.sped.pt/images/Publicacoes_SPED/LivroGastroPediatria_Jul10.
6. Pacheco SLM, Ogata SK, Machado RS, Patrício FR da S, Pardo MLE, Kawakami E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by means of reduced-dose ¹³C-urea breath test and early sampling of exhaled breath. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2022 Jul 6];57(5):607–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23783010/>
7. Barbosa J, Schinonni M, De Revisão A, Antonio J, Avenida B. *Helicobacter pylori*: Association with gastric cancer and new insights into the virulence factors. *med biol* [Internet]. (3):254–62. Available from: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/5710/1/5886-16316-1-PB%5b1%5d.pdf>
8. Libanez Bessa L, Braga C, Aguiar G, Andréia R, Camargos M, Dulciene R, et al. Fundamentos Da Fisiopatologia Da Úlcera Péptica E Do Câncer Gástrico [Internet]. [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://openaccess.blucher.com.br/download-pdf/317/20136>
9. Diretrizes mundiais da Organización Mundial de Gastroenterologia *Helicobacter pylori* Maio de 2021 [Internet]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-portuguese-2021.pdf>
10. Freitas D, Araújo K, Gonçalves M, Nascimento G, Kassar S. Indications of gastric ulcer prophylaxis in hospitalized pediatric patients: an integrative review. *Residência Pediátrica* [Internet]. 2021;11(3). Available from: <https://residenciapediatria.com.br/detalhes/1067/as%20indicacoes%20da%20profilaxia%20de%20ulceras%20gastricas%20em%20pacientes%20pediatricos%20hospitalizados-%20uma%20revisao%20integrativa>
11. Araujo TE, Vieira SMG, Carvalho PRA. Profilaxia para úlcera de estresse em pacientes

- internados em UTI pediátrica. *Jornal de Pediatria*. 2010 Dec;86(6):525–30.
12. Ortiz M, Jaime F, Ortiz L, Carrasco R, Orellana MJ, Torres J, et al. Valores de normalidad de eosinófilos en mucosa gástrica y duodenal de niños referidos a endoscopia digestiva alta. *Andes Pediatrica*. 2021 Nov 2;92(5):683.
 13. Rajindrajith S, Devanarayana N, de Silva H. Helicobacter pylori infection in children. *Saudi Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2009;15(2):86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702974/>
 14. Amorim LS de, Passos XS, Silva AMTC, Marques JM de S, Camplesi Júnior M, Oliveira AKS, et al. Uso De Lactobacillus Na Erradicação De Helicobacter Pylori E Na Redução De Reações Adversas Ao Tratamento Convencional: Uma Revisão Integrativa. *Revista Brasileira Militar de Ciências*. 2020 Jul 1;6(15).
 15. Richard Elliot Behrman, Kliegman RM, Nelson WE, Jenson HB. *Tratado de pediatria*. México: McGraw-Hill Interamericana; 1997.

DIAGNÓSTICO DE MORTE ENCEFÁLICA – REVISÃO DE LITERATURA

DIAGNOSIS OF BRAIN DEATH - LITERATURE REVIEW

Renzo C. Felix¹; Mário C. A. Perez²

¹Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. renzo@predialnet.com.br.

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

RESUMO

Introdução: No Brasil, os critérios para o diagnóstico de morte encefálica (ME) são definidos pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) de acordo com a resolução 2.173/2017, que define a condição como a cessação completa e irreversível das funções corticais cerebrais e do tronco encefálico, além da inviabilidade de manter a vida sem recursos artificiais. **Objetivos:** Apresentar os critérios diagnósticos atuais da ME e discutir a importância do diagnóstico exato da condição. **Métodos:** Revisão de literatura baseada em artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, entre os anos de 2016 e 2021, das bases de dados LILACS, SciELO e PUBMED. **Resultados:** Os procedimentos para determinação da ME devem ser iniciados em todos os pacientes que apresentem coma não perceptivo, ausência de reatividade supraespinhal e apneia persistente, além de atenderem a determinados pré-requisitos. É obrigatória a realização dos seguintes procedimentos para determinação da ME: dois exames clínicos, que confirmem coma não perceptivo e ausência de função do tronco encefálico; teste de apneia, que confirme ausência de movimentos respiratórios após estimulação máxima dos centros respiratórios; exame complementar que comprove ausência de atividade encefálica. **Conclusão:** A resolução do CFM confere grande segurança para estabelecer-se o diagnóstico da ME ao exigir que sejam seguidos criteriosamente os passos requisitados, além de determinar que a avaliação seja realizada por profissionais qualificados e experientes, pois não podem persistir dúvidas nem ocorrer erros quanto à determinação da ME. Importante salientar que os exames complementares são operador-dependentes, o que reforça a importância de o laudo nessas situações ser feito por um médico especialista no método. **Descritores:** “diagnóstico”; “morte”; “encefálica”.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, the protocols applied for the diagnosis brain death (BD) are regulated by Conselho Federal de Medicina (CFM). According to Resolution 2173/2017, BD is defined as the complete and irreversible cessation of cortical and brainstem functions, along with the impossibility of maintaining life without artificial resources. **Objectives:** To present the current diagnostic criteria for BD and to discuss the importance of accurately diagnosing the condition.

Methods: Literature review based on articles written in Portuguese, English, or Spanish. We searched LILACS, SciELO and PUBMED databases, looking for papers published between 2016 and 2021. **Results:** The procedures for determining BD should be initiated in all patients who present with non-perceptive coma, absence of supraspinal reactivity, and persistent apnea, also meeting certain prerequisites. It is mandatory to perform the following procedures to determine BD presence: two clinical exams that confirm non-perceptive coma and absence of brainstem function; apnea test confirming absence of respiratory movements after maximal stimulation of respiratory centers; complementary exam that proves the absence of brain activity. **Conclusion:** The CFM Resolution confers great security concerning the diagnosis of BD since it demands that the requested steps be carefully followed, in addition to determining that the evaluation be performed by qualified and experienced professionals, as there can be no doubts or errors regarding the determination of BD. It is important to emphasize that complementary tests are operator-dependent, which reinforces the importance of the report in these situations being made by a physician specialized in the method. **Keywords:** “diagnosis”; “death”; “brain”.

INTRODUÇÃO

No Brasil, os critérios para o diagnóstico de morte encefálica (ME) são definidos pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), que publicou, em dezembro de 2017, a resolução 2.173/2017,¹ que define a condição como a cessação completa e irreversível das funções corticais cerebrais e do tronco encefálico, além da inviabilidade de manter a vida sem recursos artificiais.²

Os critérios para se determinar a presença de ME devem ser realizados em todos os pacientes que, desde que atendam a alguns pré-requisitos, tenham a junção dos seguintes sinais sugestivos: coma não perceptivo; ausência de reatividade supraespinal; e apneia persistente.³

O diagnóstico é difícil, necessitando ser feito de forma rigorosa, pois é um momento de angústia dos familiares, que não possuem conhecimento acerca do assunto,⁴ além de ser fundamental que se garanta um diagnóstico inequívoco, já que envolve princípios médicos, éticos e legais que estão ligados à doação de órgãos para transplante.^{1,5}

Para a confirmação do diagnóstico, é necessária a falta de resposta do tronco cerebral, sendo mandatória a realização, no Brasil, de dois exames físicos do sistema nervoso para se estabelecer o diagnóstico de ME. O teste de apneia é um exame obrigatório para tanto, sendo confirmatório caso haja ausência de movimentos respiratórios espontâneos após estimulação do centro respiratório através da hipercapnia em valor superior a 55mmHg.⁵

Vale destacar que o diagnóstico de ME não tem utilidade apenas para fim de realização de transplante de órgãos, sendo, em verdade, necessário para todo paciente terminal, independente da doação de órgãos,⁶ pois como afirmado antes, envolve princípios médicos, éticos e legais que se aplicam também à possível retirada desse paciente do leito de internação, liberando o uso de aparelhos que poderiam servir para outro paciente que ainda pode ter sua vida preservada.

JUSTIFICATIVA

É fundamental um melhor conhecimento dos critérios diagnósticos de morte encefálica, com o intuito de saber empregá-los de forma correta, evitando, assim, falhas em futuros diagnósticos e conseqüentemente a morte de pacientes que ainda poderiam ser salvos, se fosse descartada a condição, além de, alternativamente, se liberarem novos leitos, após confirmada a ME, para atendimento a novos pacientes que necessitem de cuidados médicos intensivos.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Realizar ampla revisão sobre a temática morte encefálica.

Objetivos secundários:

Apresentar os critérios diagnósticos atuais da morte encefálica;

Discutir a importância do diagnóstico exato da condição, em termos éticos e legais.

MÉTODOS

Este é um estudo do tipo revisão de literatura, que versa sobre a temática “diagnóstico de morte encefálica”. A discussão centra-se em torno dos aspectos técnicos que sustentam a Resolução do CFM 2.173/2017, dispositivo que normatiza o diagnóstico da morte encefálica no Brasil. Para tanto, foi realizada busca de artigos na literatura específica. As buscas foram realizadas nas bases de dados LILACS, SciELO e PUBMED.

Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2016 e 2021, escritos nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram “diagnóstico”, “morte” e “encefálica”, sendo utilizado o operador booleano AND para reunir os descritores no título e resumo. Foram excluídos artigos que não tinham relação direta com a temática proposta e que não se encontravam dentro dos parâmetros temporais e de idioma acima mencionados.

RESULTADOS

A resolução do CFM 2.173/2017 ressalta o compromisso ético e legal que a equipe de saúde, principalmente os médicos, devem ter na identificação de pacientes com critérios clínicos de ME, para que esse diagnóstico possa ser estabelecido o mais rápido possível. Salienta-se que a avaliação neurológica de pacientes que se apresentam potencialmente em ME é sustentada por uma série de critérios clínicos, estando implicadas questões legais de serem iniciados os procedimentos para o diagnóstico de ME nos pacientes que se encontram em coma não perceptivo, ausência de reatividade supraespinhal e apneia persistente, mesmo em se tratando do contexto da possível doação de órgãos.^{7,8}

A ME é definida como uma perda permanente e irreversível da função cerebral devido a causa conhecida e comprovada, capaz de causar determinadas manifestações clínicas. O diagnóstico de ME deve ser absolutamente certo e realizado de forma padronizada, com 100% de

especificidade, não podendo restar dúvidas. Qualquer incerteza durante o processo impossibilita o diagnóstico, devendo o processo de avaliação ser interrompido.⁸

Para se alcançar o diagnóstico de ME, devem ser cumpridas quatro etapas que serão descritas individualmente, sendo elas: pré-requisitos; exame físico; teste de apneia; e exames complementares.⁸

Pré-requisitos

Presença de lesão encefálica de causa conhecida, irreversível e capaz de provocar quadro clínico.

O diagnóstico da lesão que provocou o coma deve ser estipulado pelo exame clínico e confirmado por exames complementares. A dúvida quanto à presença de uma lesão irreversível ou da sua causa impede a determinação de ME. Antes de se iniciarem os exames para a determinação de ME, deverá ser respeitado um tempo mínimo de seis horas de observação, em ambiente hospitalar, após estabelecido o coma, e um mínimo de 24 horas, quando a causa primária do quadro for encefalopatia hipóxico-isquêmica após a parada cardiorrespiratória ou reaquecimento na hipotermia terapêutica.⁸

Ausência de fatores que possam confundir o quadro clínico.

Distúrbio hidroeletrólítico, ácido-básico ou endócrino e intoxicação exógena graves:

A equipe responsável pelo diagnóstico da ME é quem define se essas anormalidades são capazes de causar ou agravar o quadro clínico, levando a quadro sugestivo de ME.⁸

Hipotermia (temperatura retal, vesical ou esofágica inferior a 35°C):

Reflexos do tronco encefálico podem ser abolidos quando há hipotermia grave, tornando-se um fator de confusão para a determinação de ME. Sendo assim, a temperatura corporal deve ser corrigida e mantida acima de 35°C.⁸

Fármacos com ação depressora do sistema nervoso central (FDSNC) e bloqueadores neuromusculares (BNM):

Esses fármacos não provocam coma não perceptivo quando são utilizados nas doses terapêuticas, não alterando os procedimentos para determinação de ME;

Quando utilizados em infusão contínua, nas doses usuais para sedação e analgesia, em pacientes com função renal e hepática normais e que não estão submetidos à hipotermia, é necessário esperar de quatro a cinco meias-vidas após suspendê-los;

É necessário aguardar mais do que cinco meias-vidas desses fármacos, após suspendê-los, em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal e naqueles submetidos a hipotermia, bem como se utilizadas doses maiores do que as convencionais. É necessário que se tenha certeza de que os fármacos foram metabolizados/eliminados e não possuem mais ação terapêutica, de acordo com cálculos ou pela verificação de seus níveis séricos;

Nas situações citadas acima, é preferencial o uso de exames complementares que avaliam o fluxo cerebral, visto que o eletroencefalograma (EEG) tem seu resultado alterado com o uso desses fármacos.⁸

Exame clínico

Coma não perceptivo.

Condição caracterizada por inconsciência definitiva, com privação de resposta motora supraespinhal a estímulos dolorosos intensos em região supraorbitária, sobre os trapézios e no leito ungueal dos quatro membros. Respostas comportamentais como descerebração (extensão de membros) ou decorticação (flexão espástica dos membros superiores) anulam o diagnóstico de ME.⁸

Ocasionalmente, pode-se notar a presença de reflexos tendinosos profundos, movimentos de membros, atitude em opistótono ou flexão do tronco, adução/elevação de ombros, sudorese, rubor ou taquicardia durante a estimulação ou espontaneamente. Esses sinais significam que ainda há atividade medular – por liberação medular! –, não anulando o diagnóstico de ME.⁸

Movimentos cadavéricos após o diagnóstico de ME podem ocasionar dúvidas aos familiares a respeito do óbito do paciente. Estudos eletrofisiológicos constataram a presença e o aumento de reflexos medulares após a ME, sendo importante reforçar que a sua presença não invalida o diagnóstico. A explicação para esses fenômenos é que se desenvolve a perda da inibição medular normal que ocorre em repouso pelo tronco encefálico, telencéfalo e diencefalo, liberando então a medula espinhal para reagir reflexamente. Portanto, na ME reflexos medulares são comuns, já que não há inibição central.⁶

Um exemplo clássico é o sinal de Lázaro, em que ocorre uma flexão súbita de ambos os membros superiores sobre o tórax, podendo ocorrer até mesmo a flexão do tronco. Esse movimento reflexo é produzido ao nível de medula espinhal, sem qualquer relação com atividade de tronco encefálico ou atividade cerebral. Esse movimento não deve ser confundido com postura de decorticação.⁶

Ausência de reflexos do tronco cerebral.

Ausência do reflexo fotomotor: Ao se realizar estímulo luminoso com o auxílio de uma lanterna, as pupilas não devem apresentar resposta, permanecendo fixas. No entanto, podem apresentar contornos irregulares e diâmetros variáveis e assimétricos.⁸

Ausência de reflexo córneo-palpebral: Ao se estimular diretamente o canto lateral inferior da córnea, gotejando soro fisiológico gelado ou utilizando um algodão embebido em soro fisiológico ou água destilada, não será observado o reflexo normal, isto é, não ocorrerá a resposta normal de piscar os olhos.⁸

Ausência do reflexo óculo-cefálico (“olhos de boneca”): Ao se realizar uma movimentação rápida da cabeça no sentido lateral e vertical, não ocorrerá o desvio normal dos olhos, ou seja, os olhos acompanharão o movimento da cabeça. Esse teste não deve ser realizado em pacientes com suspeita ou confirmação de lesão da coluna cervical.⁸

Ausência do reflexo vestibulo-calórico: Neste exame, deve-se primeiramente realizar otoscopia para constatar ausência de perfuração timpânica ou de oclusão do conduto auditivo externo por cerume. O teste é realizado com a cabeça em posição supina, elevada a 30°, irrigando o conduto auditivo externo com 50 a 100ml de água fria (em torno de 5°C) com o auxílio de uma seringa. Deve-se observar por um minuto a ausência de desvio dos olhos. Deve-se aguardar um intervalo mínimo de três minutos da realização do teste entre cada conduto auditivo.⁸

Ausência do reflexo de tosse: Ao se estimular a traqueia com o auxílio de uma cânula de

aspiração, deve haver ausência de tosse ou bradicardia reflexa.⁸

Teste de apneia

É mandatória a execução do teste de apneia para o diagnóstico da ME, sendo a mesma determinada pela ausência de movimentos respiratórios espontâneos após o estímulo máximo do centro respiratório (localizado no tronco cerebral) através de hipercapnia, estando o valor da PaCO₂ superior a 55mmHg.⁸

Os pacientes adultos devem estar com temperatura corporal (esofagiana, vesical ou retal) superior a 35°C, saturação arterial de oxigênio acima de 94% e pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 100 mmHg ou pressão arterial média (PAM) maior ou igual a 65 mmHg. Menores de 16 anos devem ter os valores de PAS e PAM descritos na Tabela 1.⁸

Tabela 1. Valores de PAS e PAM exigidos para o diagnóstico de ME em menores de 16 anos.

Idade	Pressão Arterial (PA)	
	PA Sistólica (mmHg)	PA Média (mmHg)
Até 5 meses incompletos	60	43
De 5 meses a 2 anos incompletos	80	60
De 2 a 7 anos incompletos	85	62
De 7 a 15 anos	90	65

Técnica

Ventilação com FiO₂ a 100% por, no mínimo, 10 minutos para se alcançar idealmente uma PaO₂ igual ou maior que 200 mmHg e PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg);

Colocar oxímetro digital e colher gasometria arterial inicial (por cateterismo arterial);

Desconectar o paciente da ventilação mecânica;

Estabelecer fluxo contínuo de O₂ por um cateter intratraqueal, localizado ao nível da carina (6L/min), ou tubo T (12L/min) ou através de CPAP (até 12 L/min + até 10 cm H₂O de pressão);

Observar a presença de qualquer movimento respiratório por oito a dez minutos. Prever elevação da PaCO₂ de 3 mmHg/min em adultos e de 5 mmHg/min em crianças, para estimar o tempo de desconexão da ventilação necessário;

Colher gasometria arterial ao final desse tempo;

Reconectar a ventilação mecânica.⁸

Interrupção do teste.

O teste deve ser interrompido caso ocorra hipotensão arterial (PAS menor que 100mmHg ou PAM menor que 65mmHg), arritmia cardíaca ou hipoxemia significativa, necessitando colher gasometria arterial e reconectar o paciente ao respirador. Caso a PaCO₂ final seja inferior a 56mmHg, deve-se refazer o teste, após alcançar-se a estabilidade hemodinâmica.⁸

Interpretação dos resultados

Teste positivo (presença de apneia): ausência de movimentos respiratórios, estando a PaCO₂ final superior a 55mmHg;

Teste inconclusivo: ausência de movimentos respiratórios, com PaCO₂ final menor que 56 mmHg;

Teste negativo (ausência de apneia): existência de movimentos respiratórios, com qualquer valor obtido na PaCO₂.⁸

Formas alternativas de realização do teste de apneia.

Há alguns pacientes em que não é possível obter uma elevação persistente da PaCO₂ sem hipóxia concomitante. Nestes casos, é permitida a realização de um teste de apneia com outro método, para pacientes que não suportam a desconexão do ventilador:

Conectar uma peça em “T” ao tubo orotraqueal e acoplar o paciente a CPAP (válvula de pressão positiva contínua em vias aéreas) com pressão de 10cm de H₂O e fluxo de O₂ a 12L/minuto;

Efetuar o teste de apneia em equipamento específico para ventilação não invasiva (VNI), e que disponha de conexão com fluxo de oxigênio suplementar. Ajustar o aparelho em modo CPAP, com pressão de 10cm de H₂O e fluxo de O₂ entre 10-12L/minuto. Não devem ser utilizados ventiladores que não disponham do modo CPAP, pois podem causar hipoxemia.⁸

Um estudo de revisão demonstrou que é possível a realização do teste de apneia em adultos sob oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), em casos de suspeita de ME. O controle é realizado por ajustes do sweep flow e, em casos de instabilidade hemodinâmica, manutenção do valor do fluxo sanguíneo na ECMO.^{9,10}

Exames complementares

É mandatória a execução de exames complementares, para dessa forma, comprovar de forma incontestável, a ausência de perfusão sanguínea encefálica, atividade elétrica ou atividade metabólica cerebral, dispondo assim de uma confirmação diagnóstica da ME. Os exames que podem ser realizados são explicados abaixo:

Angiografia cerebral: deve revelar ausência de fluxo intracraniano, analisadas as artérias carótidas internas e vertebrais. Tecnicamente, tal falha é definida pela ausência de opacificação das artérias carótidas internas, no mínimo, acima da artéria oftálmica, e da artéria basilar;

Eletroencefalograma: comprova a inatividade elétrica cortical ou silêncio elétrico cerebral (ausência de atividade elétrica cerebral com potencial superior a 2 µV);

Ultrassonografia com Doppler transcraniano: demonstra a inexistência de fluxo sanguíneo encefálico, através da presença de fluxo diastólico reverberante e pequenos picos sistólicos na fase inicial da sístole;

Cintilografia cerebral por SPECT: É uma tomografia computadorizada por emissão de fóton único associada com material radioisótopo, em que se constata a ausência de perfusão ou de metabolismo encefálico.⁸

Os exames complementares mais indicados são aqueles que avaliam a presença de perfusão cerebral, como a angiografia cerebral e a ultrassonografia com Doppler transcraniano, pois esses exames não sofrem alterações decorrentes do uso prévio de drogas depressoras do SNC. Pode ocorrer a situação de haver presença de perfusão sanguínea ou atividade elétrica cerebral em decorrência da persistência de alguma atividade cerebral focal residual; nesses casos, havendo evolução para ME, a repetição dos exames algumas horas ou dias após demonstrará a ausência da

atividade residual. De qualquer forma, é importante destacar que é possível lançar mão de apenas um exame complementar compatível com ME para a sua determinação.⁸

A ultrassonografia com Doppler transcraniano destaca-se por ser um método aplicável à beira do leito, portátil, não invasivo, facilmente reproduzível pelo operador, que não necessita de contrastes, é mais econômico, e não é afetado por drogas que agem no SNC, sendo inevitável que os intensivistas aumentem gradativamente o seu uso para o diagnóstico de ME num futuro próximo, exatamente devido a essas vantagens.¹¹

Estudos demonstram que a tomografia computadorizada cerebral apresenta 100% de sensibilidade para o diagnóstico da ME, o que se revela superior em comparação com a angiotomografia computadorizada, que teve acurácia de 86% e 96,3% em dois estudos distintos, ambos comparados com a tomografia computadorizada cerebral. Para o diagnóstico de ME, os resultados da angiotomografia podem, em alguns casos, mostrar enchimento intracraniano, levando a equívoco diagnóstico.¹²⁻¹⁴

Segundo exame clínico

Deverá ser realizado por outro médico, empregando as mesmas técnicas utilizadas no primeiro exame clínico, sendo dispensável a repetição do teste de apneia, caso tenha sido positivo (ausência de movimentos respiratórios na permanência de hipercapnia).⁸

O intervalo entre os dois exames clínicos deve ser, no mínimo, de uma hora em pacientes com 2 anos ou mais de idade. Nos pacientes de 2 a 24 meses incompletos, o intervalo é de 12 horas. Já nos pacientes com 7 dias até 2 meses incompletos, o intervalo é de 24 horas.⁸

Equipe médica

Para ser capacitado a avaliar pacientes com suspeita de ME, o médico deve ter no mínimo um ano de experiência em assistência a pacientes em coma, ter acompanhado ou realizado pelo menos dez diagnósticos de ME e ter realizado treinamento específico que atenda às normas determinadas pelo Conselho Federal de Medicina.⁸

Cada hospital é responsável por indicar a equipe capacitada à realização dos exames clínicos e exames complementares para determinação da ME, e encaminhar as informações à Central Estadual de Transplantes (CET). Na ausência de um médico indicado pelo hospital, caberá à CET de sua Unidade Federativa indicar esse profissional.⁸

Cabe ressaltar que os exames clínicos e complementares são operador-dependentes. Assim, para que sejam evitadas falhas, o segundo exame clínico deve ser realizado por outro médico, que não pertença à equipe local de transplante, além de, obrigatoriamente, um dos médicos avaliadores deve ser especialista na área de medicina intensiva, medicina de emergência, neurologia ou neurocirurgia.⁶

Comunicação aos familiares

Os familiares do paciente ou seu responsável legal deverão ser comunicados de forma clara e evidente, sem que persistam dúvidas a respeito do cenário grave do paciente, explicando o que é a morte encefálica e quais são os exames necessários para se diagnosticá-la.⁸

É permitido o acompanhamento de um médico íntimo da família do paciente para observar os procedimentos da determinação da ME, desde que não implique em retardo dos horários dos

exames necessários.⁸

Sabe-se que ainda há contrariedade para se compreender o conceito de morte encefálica, pois há falta de entendimento por parte dos familiares, inexperiência das equipes para realização dos exames complementares e abordagens incorretas, reprimindo os familiares em autorizarem um possível doador.¹⁵

Deve-se fornecer os esclarecimentos necessários aos familiares, diferenciando o estado de morte encefálica do estado de coma, ajudando-os a entender a diferença, explicando que a ME é um dano cerebral irreversível, em que não há chance de retorno à vida.¹⁵

Ao receber a notícia da ME, os familiares apresentam diversos sentimentos, como tristeza, choro, revolta, insegurança, dor. Portanto, é muito importante que os profissionais envolvidos saibam abordar a família durante o momento de luto, ajudando na aceitação e adaptação do sentimento de perda, principalmente através de uma boa comunicação.¹⁵

Transplante de órgãos

Somente os familiares ou responsáveis legais podem tomar decisões a respeito da doação de órgãos.⁸

A maioria dos potenciais doadores de órgãos são jovens vítimas de traumas por causas externas, sendo o traumatismo crânio-encefálico uma das principais causas da evolução do paciente crítico para a morte encefálica.¹⁶

Como é notório, o diagnóstico de ME é fundamental para se iniciar todo o processo implícito à possível realização de transplante de órgãos e tecidos. Sua demora leva a uma menor efetividade e qualidade do transplante, além de manter a ocupação de leitos na unidade de terapia intensiva por pacientes sem possibilidades terapêuticas.¹⁶

CONCLUSÃO

A Resolução do CFM em que se baseia o presente trabalho confere grande segurança para estabelecer-se o diagnóstico da morte encefálica, ao exigir que sejam seguidos criteriosamente os passos requisitados, além de determinar que a avaliação seja realizada por profissionais qualificados e experientes, pois não podem persistir dúvidas nem ocorrer erros quanto à determinação da ME. Importante salientar que os exames complementares são operador-dependentes, o que reforça a importância de o laudo nessas situações ser feito por um médico especialista no método.

O protocolo é complexo, mas fundamental para diagnósticos corretos, o que ajuda na abordagem médica junto à família do paciente quanto à aceitação da morte e no possível consentimento da doação de órgãos, visto que o momento de se dar a notícia da morte do ente querido e ainda abordar a questão da doação de órgãos é algo muito delicado, muitas vezes não sendo bem aceito pelos familiares devido ao momento de dor e sofrimento.

REFERÊNCIAS

1. Wagner LS, Souza RL de, Magajewski FRL. Novos procedimentos de confirmação da morte encefálica no Brasil: resultados da Central Estadual de Transplantes de Santa Catarina. Revista

- Brasileira de Terapia Intensiva [Internet]. 2021 Jul 5 [cited 2022 Jan 6];33:290–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2021000200290
2. Chehuen Neto JA, Ferreira RE, Assad IM, Santos IA, Santos JLCT, Paula LC, et al. Update of the diagnostic criteria of brain death: application and training of physicians. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 31];31(3). Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rbti/v31n3/0103-507X-rbti-31-03-0303.pdf>
 3. Westphal GA, Veiga VC, Franke CA. Diagnosis of brain death in Brazil. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 2];31(3). Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rbti/v31n3/0103-507X-rbti-31-03-0403.pdf>
 4. Carneiro BV, Garcia GH, Isensee LP, Besen BAMP. Otimização de condições para teste de apneia em paciente hipoxêmico com morte encefálica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 6];31:106–10. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2019000100106
 5. Paixão JTC, Nascimento VHN, Alves MC, Rodrigues MFA, Sousa EJS, Santos-Lobato BL. Analysis of brain death declaration process and its impact on organ donation in a reference trauma center. *Einstein (São Paulo)*. 2020;18.
 6. *Revista médica do paraná. Órgão oficial da associação médica do paraná - AMP filiada à associação médica brasileira. Artigo especial. Movimentos cadavéricos: o diagnóstico de morte encefálica falhou?* 2020 [cited 2022 Jan 6];78:1. Available from: https://www.amp.org.br/site/arquivos/revistasarquivos/revista-medica-do-parana-volume-78-n-1-janeiro-junho-2020_1596733284.pdf
 7. Knihs NDS, Magalhães ALP, Semeão MCP, Santos RL, Lanzoni GMM, Barra DCC. Ferramenta De Avaliação Da Qualidade: Mapeamento De Sinais Clínicos De Morte Encefálica. *Cogitare Enfermagem*. 2021 Jun 22;26.
 8. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2173, de 23 de novembro de 2017. Define os critérios do diagnóstico de morte encefálica [Internet]. Brasília (DF): CFM; 2017. [citado 2022 Jun 30]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2017/2173>
 9. Veiga VC, Silva LMCJ, Sady ERR, Fernandes PV, Rojas SSO. Apnea test for the diagnosis of brain death in a patient undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2020;32(3).
 10. Sady ERR, Junqueira L, Veiga VC, Rojas SSO. Apnea test for brain death diagnosis in adults on extracorporeal membrane oxygenation: a review. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2020;32(2).
 11. Kasapoglu US, Haliloglu M, Bilgili B, Cinel I. The Role of Transcranial Doppler Ultrasonography in the Diagnosis of Brain Death. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*. 2019 Sep 27;47(5):367–74.
 12. Sawicki M, Sołek-Pastuszka J, Chamier-Ciemińska K, Walecka A, Bohatyrewicz R. Accuracy of Computed Tomographic Perfusion in Diagnosis of Brain Death: A Prospective Cohort Study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* [Internet]. 2018 May 4 [cited 2022 Jul 1];24:2777–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29727439/>

13. Sawicki M, Sołek-Pastuszka J, Chamier-Ciemińska K, Walecka A, Walecki J, Bohatyrewicz R. Computed Tomography Perfusion is a Useful Adjunct to Computed Tomography Angiography in the Diagnosis of Brain Death. *Clinical Neuroradiology*. 2017 Nov 17;29(1):101–8.
14. Bohatyrewicz R, Pastuszka J, Walas W, Chamier-Ciemińska K, Poncyłjusz W, Dabrowski W, et al. Implementation of Computed Tomography Angiography (CTA) and Computed Tomography Perfusion (CTP) in Polish Guidelines for Determination of Cerebral Circulatory Arrest (CCA) during Brain Death/Death by Neurological Criteria (BD/DNC) Diagnosis Procedure. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 Sep 18 [cited 2022 Jul 1];10(18):4237. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575352/>
15. Ribeiro KRA, Prado LS, Santos FR, Gonçalves FAF, Borges MM, Abreu EP de. Brain death and the process of donation of organs: a family care. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*. 2020 Jan 10;190–6.
16. Freitas RA, Dell’-Agnolo CM, Benguella EA, Blanco Donoso LM, Ferreira ÉC, Pelloso SM, et al. Diagnóstico de muerte encefálica en víctimas de accidentes: análisis del proceso. *Enfermería Global* [Internet]. 2018 Mar 27 [cited 2022 Jul 1];17(2):107–30. Available from: https://scielo.isciii.es/pdf/eg/v17n50/pt_1695-6141-eg-17-50-107.pdf

COMPLICAÇÕES APRESENTADAS POR FILHOS DE GESTANTES TABAGISTAS

COMPLICATIONS PRESENTED BY CHILDREN OF PREGNANT SMOKERS

Carolina M. M. Bastos¹; Marcel Vasconcellos²

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

RESUMO

Introdução: Segundo o Ministério da Saúde, mulheres tabagistas desenvolvem uma gestação de alto risco, merecendo especial atenção devido às possíveis complicações materno-fetais-neonatais que a substância pode ocasionar. Tais consequências envolvem uma maior taxa de abortamento e prematuridade nos filhos, assim como crise hipertensiva materna. Nesse sentido, estudos que visem maior compreensão do tema e estimulem políticas públicas de saúde direcionadas para a gestante tabagista, se mostram relevantes e oportunos. **Objetivos:** Identificar possíveis complicações apresentadas por fetos e recém-nascidos, filhos de gestantes tabagistas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada por meio da busca de artigos publicados entre dezembro de 2012 a maio de 2022, nas bases de dados indexados da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde do MS) e do MEDLINE/PubMed® (National Library of Medicine). A busca utilizou os seguintes descritores no idioma inglês associados ao operador booleano “AND”: ((pregnant) AND (smoking)). **Resultados:** Foi encontrado um total de 161 artigos, dos quais 34 foram excluídos por não apresentarem compatibilidade de conteúdo com o tema proposto, sendo selecionadas 17 publicações. **Conclusões:** Torna-se necessário o esforço continuado de médicos e governo no fomento de campanhas que estimulem a cessação do tabagismo na gravidez, assim como ensaios clínicos robustos acerca do tabagismo passivo, intensidade, duração da exposição e métodos padronizados de notificação. **Descritores:** Gravidez; Fumar; Nicotina; Recém-Nascido; Feto.

ABSTRACT

Background: According to the Brazilian Health Ministry, smoking women develop a high-risk pregnancy, deserving special attention due to the possible maternal-fetal-neonatal complications that the substance can cause. Such consequences involve a higher rate of abortion and prematurity in children, as well as maternal hypertensive crisis. In this sense, studies aimed at greater understanding of the subject and encouraging public health policies aimed at pregnant smokers are relevant and timely. **Aims:** To identify possible complications presented by fetuses and newborns, children

of pregnant smokers. **Methods:** This is a narrative literature review, carried out by searching for articles published between December 2012 and May 2022, in the indexed databases of the Virtual Health Library of the Brazilian Health Ministry and MEDLINE/PubMed® (National Library of Medicine). The search used the following descriptors associated with the Boolean operator “AND”: ((pregnant)AND (smoking)). **Results:** A total of 161 articles were found, of which 34 were excluded because they did not present content compatibility with the proposed theme, and 17 publications were selected. **Conclusions:** The continued effort of physicians and the government is necessary to promote campaigns that encourage smoking cessation in pregnancy, as well as robust clinical trials on passive smoking, intensity, duration of exposure and standardized reporting methods. **Keywords:** Pregnancy; Smoking; Nicotine; Infant-Newborn; Fetus.

INTRODUÇÃO

Atualmente o consumo de drogas lícitas e ilícitas é considerado um problema de saúde pública mundial. Segundo o Ministério da Saúde (MS), gestantes usuárias e/ou dependentes de substâncias psicoativas, dentre elas o tabaco, se enquadram no grupo de gestação de alto risco e merecem especial atenção devido aos possíveis desfechos desfavoráveis à saúde materno-fetal-neonatal.¹

Nesse contexto, muito se tem discutido acerca do crescimento mundial do uso de drogas durante a gestação e sua relação, em alguns casos, à danos irreversíveis ao binômio mãe-feto. Tal fato ocorre, pois a substância é capaz de ultrapassar a barreira placentária e hematoencefálica, sem metabolização, agindo essencialmente no sistema nervoso central (SNC) do feto.²

O uso de tabaco durante a gestação, é o principal fator de risco prevenível para tais consequências, sendo responsável por 13 a 19% do baixo peso em recém-nascidos, 5 a 8% de prematuridade e 5 a 7% da Síndrome da Morte Súbita do Lactente (SMSL)³. Ademais, aumenta o risco de retardo do crescimento fetal, abortamento, lesões orgânicas e neurológicas, déficit de atenção, desordem no comportamento e hiperatividade. Em neonatos nascidos de mulheres tabagistas, os principais impactos estão relacionados à Síndrome de Abstinência Neonatal (SAN) e suas repercussões vasoconstritoras, como natimortalidade e malformação óssea. Já para a mãe, o uso do tabaco durante a gravidez aumenta o risco de descolamento prematuro da placenta, crises hipertensivas e Síndrome de Abstinência.¹

Entre os fatores de risco indutores do tabagismo durante a gestação, encontram-se mulheres solteiras, não brancas, com baixa escolaridade, baixa renda, desempregadas, adolescentes e jovens, com antecedentes de uso de drogas, prostituição e com precárias relações comunitárias e familiares^{4,5}. O Brasil, assim como outros países em desenvolvimento, possuem características que corroboram para a incidência dos riscos teratogênicos, como a livre comercialização do tabaco sem restrição nos estabelecimentos e seu consumo imponderado⁶.

O período gestacional, entre todos os momentos em que se deve desestimular o tabagismo, é o que apresenta maior potencial de resultado. O contato regular da grávida com o serviço de saúde e o esclarecimento sobre a possibilidade de causar consequências fetais são alguns dos fatores que

contribuem para a redução da carga tabágica e cessação do tabagismo. Todavia, a adesão precoce e eficaz às consultas do pré-natal e, conseqüentemente, a redução dos danos materno-infantil, continua sendo um desafio para os órgãos de saúde.³

Considerando as repercussões negativas no desenvolvimento e crescimento sadio dessas crianças, estudos que visem uma maior compreensão do tema e auxiliem na elaboração de políticas públicas de saúde direcionadas para a gestante tabagista, se mostram relevantes e oportunos.

OBJETIVOS

Identificar possíveis complicações apresentadas por fetos e recém-nascidos, filhos de gestantes tabagistas.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada por meio da busca de artigos científicos publicados na base de dados indexados da Biblioteca Virtual em Saúde – BVS do Ministério da Saúde (MS) e do MEDLINE/PubMed® (National Library of Medicine).

A busca abrangeu artigos publicados no período de 1º de dezembro de 2012 a 31 de maio de 2022. Foram utilizados os seguintes descritores na língua inglesa associados ao operador booleano “AND”: ((pregnant) AND (smoking)).

Utilizaram-se filtros adicionais como texto completo e revisões sistemáticas. A busca totalizou 161 artigos, dos quais 34 foram excluídos por não apresentarem compatibilidade de conteúdo com o tema proposto. Ao final, selecionou-se 17 artigos.

RESULTADOS

No quadro 1, encontra-se a síntese dos estudos selecionados.

Quadro 1: Estudos elegíveis

Autor / data	Título	Descrição
Ferreira BRM e cols. (2016)	As complicações causadas pelo consumo de drogas lícitas e ilícitas durante a gestação: um desafio para a equipe de enfermagem.	O artigo aborda as complicações maternas e fetais, muitas vezes irreversíveis, decorrentes do consumo de drogas durante a gestação, como o tabaco, além da importância de um diagnóstico prévio durante as consultas de pré-natal.
De Lima RE e cols. (2018)	Neuropsychomotor development characteristics of the infants who born from women who abused drugs during pregnancy.	O artigo analisa as características e o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor de lactentes de mães usuárias de droga durante o período gestacional, incluindo o tabaco.

Dias-Damé JL e cols. (2018)	Cessação do tabagismo na gestação: estudo de base populacional.	O artigo reforça a necessidade de contínuas intervenções pautadas na cessação do tabagismo durante a gestação, já que o tabagismo é o principal fator de risco prevenível de complicações materno-fetais-neonatais.
Siqueira LQ e cols. (2017)	Possible damages arising out of tobacco and alcohol use during pregnancy.	O artigo relaciona a elevada associação entre o uso de tabaco e álcool durante o período gestacional e as possíveis complicações às mães e aos filhos.
Siqueira LD e cols. (2019)	Influência do contexto social na manutenção do tabagismo em gestantes.	O artigo relaciona a influência do meio social, como gestantes com baixa escolaridade, baixa inserção no mercado de trabalho e relações de extrema dependência familiar, à dificuldade de cessação do tabagismo durante a gestação.
Andrade TO (2019)	Influência do consumo de álcool, tabaco e medicamentos durante o período gestacional e avaliação dos riscos teratogênicos.	O artigo aborda os efeitos teratogênicos do uso de tabaco, medicamentos e álcool durante a gestação, além da importância da realização de novos estudos voltados a essa temática.
Da Silva Pinto S e cols. (2019)	Causas de origem obstétrica ou materna relacionadas ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças avaliadas pela escala CAT/CLAMS.	O artigo discute as principais causas maternas ou obstétricas de diferentes formas de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças, dentre elas, o uso de tabaco durante a gestação.
Monteiro JRS e cols. (2020)	Fatores associados à interrupção precoce do aleitamento materno exclusivo em prematuros.	O artigo aborda a importância do Aleitamento Materno Exclusivo (AME) em prematuros e os fatores de risco associados à sua interrupção precoce.
De Carvalho EN e cols. (2020)	A restrição do crescimento fetal como consequência do consumo de álcool e outras drogas na gestação: um estudo transversal.	O artigo trata da relação do uso de substâncias psicoativas durante a gestação, restrição do crescimento fetal e suas implicações.

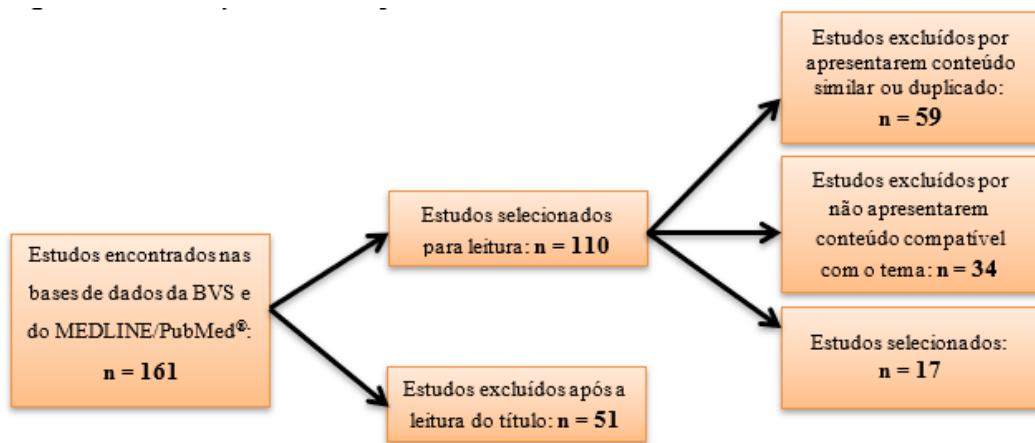
Dos Santos Oliveira R e cols. (2019)	Uma análise integral do trabalho de parto prematuro.	O artigo explana a importância do diagnóstico precoce e tratamento do parto prematuro, a fim de evitar consequências desfavoráveis. Os autores discorrem, também, acerca da epidemiologia, etiopatogenia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da prematuridade.
Vilela AC e cols. (2019)	A comparative study of maternal and neonatal outcomes between elective and emergency cesarean section.	O artigo compara as repercussões clínicas de mães e filhos durante cesarianas de emergência e eletivas e avalia as elevadas repercussões negativas neonatais por cesarianas eletivas.
Feitosa ME e cols. (2019)	Toxicodependência na gestação em adolescentes e o desenvolvimento da síndrome de abstinência neonatal.	O artigo informa sobre a marginalização de gestantes com transtornos por uso de substâncias psicoativas e discorre acerca da Síndrome de Abstinência Neonatal (SAN) e seus danos ao binômio por toda a vida.
Delgado DA e cols. (2020)	Avaliação do desenvolvimento motor infantil e sua associação com a vulnerabilidade social.	O artigo identifica possíveis fatores de vulnerabilidade social, como o convívio com indivíduos tabagistas na residência, com o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças de quatro a dezessete meses de idade.
DiFranza JR e cols. (2012)	Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children.	O artigo trata da elevada gravidade de doenças causadas pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) apresentada por crianças menores de cinco anos de idade expostas à fumaça do tabaco.
Pintican D e cols. (2019)	Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review.	O artigo traz as diferentes consequências do tabagismo materno na vascularização placentária da mulher, como insuficiência placentária, estresse oxidativo, menor troca de nutrientes, hipóxia, hipertensão gestacional, restrição do crescimento uterino e parto prematuro.
Fell M e cols. (2021)	Maternal Cigarette Smoking and Cleft Lip and Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis.	O artigo retrata a fissura lábio-palatina, uma moderada associação entre o tabagismo materno e fissura orofacial e os possíveis fisiopatologias.

Sabbagh HJ e cols. (2015)	Passive smoking in the etiology of non-syndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis.	O artigo associa o tabagismo passivo ao surgimento de fissuras orofaciais não síndromicas em filhos de gestantes expostas passivamente ao tabaco.
---------------------------	---	---

Fonte: Autores, 2022.

O fluxograma a seguir, revela os critérios utilizados para a seleção dos artigos na elaboração do presente estudo.

Figura 1. Identificação de estudos por meio de banco de dados



Fonte: Autores, 2022.

DISCUSSÃO

Tabagismo gestacional e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor infantil

Da Silva Pinto e cols.⁷ relacionaram o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor infantil a possíveis fatores de risco maternos, dentre eles, a ingestão de tabaco durante o período gestacional. O estudo identificou que a nicotina e as mais diversas substâncias contidas no cigarro, encurtam o período gestacional, elevando a taxa de prematuridade e baixo peso ao nascer, além de ocasionar continuamente alterações expressivas no sistema nervoso central (SNC) do feto, o qual ainda se encontra em desenvolvimento. Dentre as áreas cerebrais mais afetadas, cita-se a área motora exclusiva, a área global e a de linguagem.⁷

Por sua vez, Delgado e cols.⁸ avaliaram cem crianças com média de oito meses de idade, sendo trinta e nove meninas e sessenta e um meninos. Destas, aproximadamente 49% conviviam com o tabagismo na residência, 29% das mães dessas crianças fumaram durante a gravidez e 29% das mulheres não realizaram o mínimo de seis consultas de pré-natal. Entre as crianças com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, cerca de 30% possuíam mães que fumaram durante a gestação. O estudo também evidenciou importante relação entre a exposição pré e pós-natal, tanto ativa quanto passiva pelas mães, e o atraso no desenvolvimento global dos infantes. Ao investigar-se crianças entre oito e nove anos de idade, nascidas de tabagistas, percebeu-se que elas possuíam mais dificuldades motoras que aquelas nascidas de mulheres não tabagistas, corroborando à ideia

de que as complicações da exposição ao tabaco podem persistir por anos, e não se restringir apenas à primeira infância.⁸

Tabagismo gestacional e Aleitamento Materno Exclusivo (AME)

Monteiro e cols.⁹ avaliaram a interferência do tabagismo materno na manutenção e início do aleitamento materno exclusivo (AME), sendo este responsável pela redução da morbimortalidade infantil, melhora do vínculo afetivo entre o binômio e do desenvolvimento neurocognitivo e físico da população pediátrica. Apesar dos notórios e difundidos benefícios, mundialmente apenas 40% dos recém-nascidos (RN) permanecem em AME até seis meses de vida. Os autores apontam tal fato à falta de encorajamento para o abandono dos hábitos tabagistas durante a amamentação, apesar da ação ser reconhecida pela grande maioria das mães como nociva ao filho.⁹

Tabagismo gestacional e Etilismo

De Carvalho e cols.¹⁰ realizaram uma análise sobre a relação entre o tabagismo e o etilismo no período gestacional e concluíram que 54,5% das grávidas fumantes fizeram uso concomitante de tabaco e álcool. Além disso, identificaram que o hábito tabagista predispõe o nascimento de bebês PIG (Pequenos para a Idade Gestacional), assim como abortamentos e prematuridade, mas não influencia no peso para a idade gestacional e no peso isolado do RN.¹⁰

Tabagismo gestacional, prematuridade e suas complicações

Dos Santos Oliveira e cols.¹¹ também apontaram o tabagismo materno como um dos principais fatores de risco para a prematuridade, responsável por frequentes complicações neonatais, como desconforto respiratório precoce e hipóxia, sendo responsável por 70% da mortalidade neonatal e 75% da morbidade neonatal. Ademais, evidenciou-se que a nicotina, por desencadear estresse materno e/ou fetal, ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e libera tanto hormônios adrenais, como o cortisol e a adrenalina, quanto hormônios hipofisários, como o Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH).¹¹

DiFranza e cols.¹² relacionaram a exposição à fumaça do tabaco como fator de risco para as formas graves de doenças ocasionadas pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR). De acordo com o grau de hipóxia observado entre as crianças hospitalizadas pelo vírus, os autores encontraram evidências para estabelecer uma relação entre VSR e exposição à fumaça. Entretanto, a análise foi realizada em crianças menores de cinco anos, e não apenas em neonatos, além de não abordar a relação do tabagismo durante a gestação ao VSR.¹²

Eventos inflamatórios e efeito vasoconstrictor

Dos Santos Oliveira e cols.¹¹ ressaltaram a relação do tabaco com a liberação de endotoxinas e citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e as interleucinas. Por serem consideradas substâncias irritativas, desencadeiam eventos inflamatórios no feto e na gestante. A nicotina, no presente estudo, ainda fora associada a um efeito vasoconstrictor e consequente isquemia uteroplacentária, com redução do fluxo sanguíneo ao feto, Crescimento Fetal Intrauterino Restrito (CIUR), produção de radicais livres, dano tecidual, sofrimento fetal e contratilidade uterina precoce.¹¹

Pintican e cols.¹³ realizaram análise similar. Os autores aventaram o fato da nicotina ultrapassar rapidamente a barreira placentária e atingir o feto em concentrações 15% maiores

que na gestante. Segundo eles, a exposição placentária à fumaça do cigarro altera os fatores de crescimento placentário e os fatores anti-angiogênicos placentários, como a tirosina quinase 1. Tal desenvolvimento anormal da circulação placentária causa insuficiência placentária, menor aporte nutricional e de oxigênio ao feto, maior resistência das artérias uterinas e umbilicais, assim como repercussões maternas e fetais, dentre elas a hipertensão gestacional e a CIUR. Além disso, observou-se que o índice de resistência da artéria cerebral média fetal foi consideravelmente maior em mães tabagistas com consumo acima de dez cigarros por dia.¹³

Cesariana eletiva e suas complicações

Vilela e cols.¹⁴ mostraram que os hábitos comportamentais maternos estão associados ao maior número de parto cesariano eletivo, o qual estaria relacionado às consequências negativas ao RN, como maior tempo de internação em Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) e a necessidade de ventilação em ar ambiente. Eles ainda identificaram em uma pesquisa realizada pelo National Survey on Drug Use and Health (NSDUH – EUA), que 21,7% das grávidas submetidas a cesarianas eletivas usaram cigarro, álcool ou substâncias ilícitas na gestação, apesar de não exporem a prevalência apenas para o tabagismo. No Brasil, a análise de 395 gestantes, identificou uma prevalência de 9,1% para o tabagismo.¹⁴

Tabagismo gestacional e Síndrome de Abstinência Neonatal (SAN)

Feitosa e cols.¹⁵ observaram as consequências fetais e neonatais do consumo de substâncias psicoativas por gestantes adolescentes e mulheres em idade fértil, mas não especificamente sobre o consumo de tabaco. Além das repercussões citadas, como abortamento e parto prematuro, os autores relacionaram o consumo de drogas lícitas e ilícitas à Placenta Prévia (PP), risco de má formação fetal, problemas neurocomportamentais, maior risco de morte súbita e Síndrome de Abstinência Neonatal (SAN). Esta, por sua vez, é considerada uma condição aguda e multissistêmica, que requer hospitalizações prolongadas, e que ocorre nos primeiros dias de nascimento sendo desencadeada pela interrupção abrupta da exposição in utero, a qual ocorria cronicamente via placentária ao feto.¹⁵

Os autores aduziram que tais repercussões materno-fetais-neonatais dependem do tipo de substância psicoativa utilizada pela gestante, a via de administração, a duração e a quantidade de uso das mesmas. O tabagismo encontra-se na quarta colocação como principal causador de SAN, precedida, em ordem decrescente de maior prevalência, apenas por opióides, álcool e psicotrópicos não opióides.¹⁵

Tabagismo gestacional e fissura labiopalatina (FLP)

Fell M e cols.¹⁶ abordaram especificamente a fissura labiopalatina (FLP) como má formação decorrente do tabagismo gestacional. Apesar da FLP não possuir mecanismo etiológico conhecido, os autores abordaram a possibilidade de uma relação direta das substâncias do cigarro com o tecido placentário e do feto, com prejuízo da angiogênese, vasoconstrição por meio da nicotina e consequente hipóxia. Outra teoria mencionada envolveu uma danificação da metilação do DNA fetal e posterior impacto na expressão gênica incumbida pela formação labial e palatina. Identificaram, ainda, que o surgimento da FLP estaria relacionado com a quantidade de cigarros fumados por dia, havendo maior probabilidade quando a gestante fumasse mais que vinte cigarros

por dia.¹⁶

Já Sabbagh e cols.¹⁷ discutiram o impacto ao neonato do tabagismo passivo por mães. Este, por sua vez, foi considerado de três formas: o primeiro, como a exposição de gestantes não tabagistas a no mínimo um cigarro por semana de um fumante, independentemente do lugar, o segundo como gestante não fumante que mora, trabalha ou frequenta regiões onde outros indivíduos fumam nas proximidades, e o terceiro especificamente a uma distância de até dois metros por ao menos duas horas por dia. Os três avaliaram as gestantes expostas por três meses e observaram que o risco neonatal de FLP duplicou quando a gestante era exposta ao tabagismo passivo, principalmente durante o primeiro trimestre gestacional. Entretanto, durante a exposição no período pré-gestacional, as relações entre tabagismo passivo e FLP não foram significativas.¹⁷

Cessação do tabagismo

No que concerne ao estudo perinatal de Dias-Damé e cols.³, os autores elegeram 2.724 parturientes e entrevistaram 2.653 delas, havendo uma perda de setenta e um integrantes (2,6%). Dentre as 2.653 mulheres, 749 parturientes (28,2%) apresentaram histórico de tabagismo prévio ou atual, mas 151 foram excluídas porque 148 haviam cessado o consumo de tabaco antes dos seis meses antes da gestação atual e três haviam iniciado o tabagismo durante a gestação. Logo, o estudo envolveu 598 puérperas. Em relação à tentativa de cessação do tabagismo, 56% das mulheres aderiram à proposta, sendo que 78% delas permaneceram por pelo menos sete dias seguidos sem fumar, e a primeira tentativa ocorreu, principalmente (44%), no primeiro trimestre da gestação. Os autores observaram ainda, que 77% fez apenas uma tentativa de parar de fumar, sendo a prevalência geral de cessação do tabagismo de 24,9%. A cessação associou-se à menor idade e maior escolaridade maternas, maior renda familiar, maior número de consultas de pré-natal, particularmente no setor privado, e ausência de tabagismo em gestação anterior.³

Limitações do estudo

Entre as limitações, podemos citar a reduzida quantidade de trabalhos encontrada na literatura pesquisada, que tratam da etiologia das complicações de fetos e recém-nascidos, filhos de mães tabagistas.

Além disso, uma gama de análises relacionou não só o uso de tabaco durante o período gestacional, mas também o uso de álcool e drogas, dificultando a análise específica de gestantes tabagistas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo identificou as diversas complicações apresentadas por fetos e recém-nascidos, filhos de gestantes tabagistas, tanto ativas quanto passivas.

Vale ressaltar a importância do esforço continuado de médicos e do governo no fomento de campanhas que estimulem a cessação do tabagismo na gravidez, assim como ensaios clínicos robustos acerca do tabagismo passivo, intensidade, duração da exposição e métodos padronizados de notificação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira BRM, Miranda JKS. As complicações causadas pelo consumo de drogas lícitas e ilícitas durante a gestação: um desafio para a equipe de enfermagem. São Paulo: Rev Recien. 2016;6(18):36-43. Disponível em: https://cetadobserva.ufba.br/sites/cetadobserva.ufba.br/files/as_complicacoes_causadas_pelo_consumo_de_drogas_licitas_e_ilicitas_durante_a_gestacao.pdf
2. De Lima RE, Aleixo AA, De Araújo LB, Nascimento CP, De Oliveira Azevedo G. Neuropsychomotor development characteristics of the infants who born from women who abused drugs during pregnancy. J Hum Growth Dev. 2018;28(1):27-34. doi: 10.7322/jhgd.134374.
3. Dias-Damé JL, Lindsay AC, Cesar JAL. Smoking cessation during pregnancy: a population-based study. Rev Saúde Pública. 2019;53:3. doi: 10.11606/S1518%2D8787.2019053000619.
4. Siqueira LQ, Baldicera CR, Daronco LSE, Balsan LAG. Possíveis prejuízos decorrentes do uso de tabaco e álcool durante a gestação. Rev. Salusvita (Online). 2017;36(2):587-99. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1016312>
5. Siqueira LD, Fracolli LA, Maeda ST. Influência do contexto social na manutenção do tabagismo em gestantes. Rev Bras Enferm. 2019;72 (suppl 3):259-65. doi:10.1590/0034-7167-2018-0619.
6. Andrade TO. Influência do consumo de álcool, tabaco e medicamentos durante o período gestacional e avaliação dos riscos teratogênicos [Trabalho de Conclusão de Curso]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto, Curso de Farmácia. 2019. 66 f. [Internet]. Disponível em: https://www.monografias.ufop.br/bitstream/35400000/1854/1/MONOGRAFIA_Influ%caanciaConsumo%81lcool.pdf
7. Pinto SS, Muller JE, Medeiros CAA. Causas de origem obstétrica ou materna relacionadas ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças avaliadas pela escala CAT/CLAMS. Arq Catarin Med. 2019;48(3):2-13. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/410>
8. Delgado DA, Michelon TC, Gerzon LR, Almeida CS, Graça Alexandre M. Evaluation of child motor development and its association with social vulnerability. Fisioter. Pesqui. 2020;27(1):48-56. doi: 10.1590/1809-2950/18047027012020.
9. Monteiro JRS, Dutra TA, Santos Tenório MC, Silva DAV, Mello CS, Oliveira ACM. Associated factors with early interruption of exclusive breastfeeding in preterm infants. Arq Catarin Med. 2020;49(1):50-65. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/643/405>
10. Carvalho EN, Moreira KS, Carvalho ENC, Oliveira PHB, Alamy AHB. A restrição do crescimento fetal como consequência do consumo de álcool e outras drogas na gestação: um estudo transversal. Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas. 2020; 4(1): 44-9. Disponível em: <http://revista.fcmmg.br/ojs/index.php/ricm/article/view/302>
11. Santos Oliveira R, Brito MLS, Costa Neto DB. Uma análise integral do trabalho de parto prematuro. Revista de Patologia do Tocantins. 2019;6(1):54-7. doi: 10.20873/uft.2446-

6492.2019v6n1p54.

12. DiFranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr.* 2012;21(12):81. doi: 10.1186/1471-2431-12-81.
13. Pintican D, Poienar AA, Strilciuc S, Miha D. Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(4):454-9. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.004.
14. Vilela AC, Nazário NO, Nunes RD. A comparative study of maternal and neonatal outcomes between elective and emergency cesarean section. *Arq Catarin Med.* 2019;48(4): 140-51. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/01/1048224/587-2158-2-rv.pdf>
15. Feitosa ME, Silva TA. Toxicodependência Na GestaçãO Em Adolescentes E O Desenvolvimento Da Síndrome De Abstinência Neonatal [Trabalho De Conclusão De Curso]. Maceió: Centro Universitário CESMAC, Curso De Enfermagem. 2019. [Internet]. Disponível Em: <https://ri.cesmac.edu.br/bitstream/tede/533/1/toxicodepend%20na%20gesta%20em%20adolescentes%20e%20o%20desenvolvimento%20da%20s%20ndrome%20de%20abstin%20neonatal.pdf>
16. Fell M, Dack K, Chummun S, Sandy J, Wren Y, Lewis S. Maternal Cigarette Smoking and Cleft Lip and Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2021;10556656211040015. doi: 10.1177/10556656211040015.
17. Sabbagh HJ, Hassan MH, Innes NP, Elkodary HM, Little J, Mossey PA. Passive smoking in the etiology of non-syndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0116963. doi: 10.1371/journal.pone.0116963.

USO DE ANTIDEPRESSIVOS E ALÍVIO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL

USE OF ANTIDEPRESSANTS TO RELIEF THE SYMPTOMS OF PREMENSTRUAL SYNDROME

Paula Regina T. Amiti¹; Marcel Vasconcellos²

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

RESUMO

Introdução: É importante discernir o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) e outras doenças clínicas e psiquiátricas da Síndrome Pré-Menstrual (SPM), haja vista que muitas afecções apresentam quadro clínico semelhante. Por tratar-se de um problema exclusivamente feminino, na maioria das vezes este não é compreendido no meio social. Desse modo, o presente estudo buscou uma melhor compreensão sobre o uso de inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) na melhora da qualidade de vida dessas pacientes. **Objetivos:** Avaliar a eficácia dos ISRS para o alívio dos sintomas na Síndrome Pré-Menstrual (SPM) e no Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM). **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada nas bases de dados indexados da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e MEDLINE/ PubMed® (National Library of Medicine). A busca utilizou os seguintes descritores: “premenstrual syndrome”, “Premenstrual Dysphoric Disorder”, “selective serotonin reuptake inhibitor”. **Resultados:** Foram encontradas trinta e oito publicações, das quais vinte foram excluídas por incompatibilidade de conteúdo com o tema. Dezoito artigos foram selecionados para a elaboração do trabalho. **Conclusões:** A utilização de antidepressivos como os inibidores de recaptação da serotonina deve ser considerada como terapêutica de primeira linha em mulheres diagnosticadas com SPM e TDPM por ser relativamente tolerada pelas pacientes. **Descritores:** Síndrome Pré-Menstrual; Transtorno Disfórico Pré-Menstrual; Inibidores de Captação de Serotonina.

ABSTRACT

Background: It is important to discern Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) and other clinical and psychiatric diseases of Premenstrual Syndrome (PMS), given that many conditions have a similar clinical picture. Because it is an exclusively female problem, most of the time it is not understood in the social environment. Thus, the present study sought a greater understanding of the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) to improve the quality of life

of these patients. **Aims:** To evaluate the effectiveness of SSRIs for symptom relief in Premenstrual Syndrome (PMS) and Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD). **Methods:** This is a narrative literature review, carried out in the indexed databases of the BVS (Brazilian Virtual Health Library), SciELO (Scientific Electronic Library Online) and MEDLINE/PubMed® (National Library of Medicine). The search used the following descriptors: “premenstrual syndrome”, “Premenstrual Dysphoric Disorder” and “selective serotonin reuptake inhibitor”. **Results:** Thirty-eight publications were found, of which twenty were excluded due to content incompatibility with the theme. Eighteen articles were selected for the elaboration of the work. **Conclusions:** The use of antidepressants such as serotonin reuptake inhibitors should be considered as first-line therapy in women diagnosed with PMS and PMDD because it is relatively tolerated by patients. **Keywords:** Premenstrual Syndrome; Premenstrual Dysphoric Disorder; Serotonin Uptake Inhibitors.

INTRODUÇÃO

Segundo o American College of Obstetricians and Gynecologists (Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia- EUA), a Síndrome Pré-Menstrual (SPM) ocorre quando a mulher apresenta sinais e sintomas físicos, comportamentais ou psicológicos, que começam até cinco dias antes do início da menstruação e cessam completamente após o quarto dia de menstruação, presentes por no mínimo três ciclos menstruais consecutivos.¹

Assim como os sinais e sintomas, que varia entre as mulheres, a intensidade pode ser maior ou menor a cada ciclo. Dentre a vasta lista de sinais e sintomas da SPM, encontra-se a mastodínia, cólicas, diarreia, poliúria, aumento de peso, náusea, acne, irritabilidade, ansiedade, descuido da aparência, tristeza, labilidade emocional, agressividade, crises de choro e autoconfiança diminuída.²

Dessa forma a SPM apresenta-se com muitas manifestações, não havendo casos em que os sinais e sintomas apareçam isolados. Não há um critério a ser seguido e nem mesmo os exames laboratoriais são confiáveis para concluir a investigação, podendo o diagnóstico definitivo levar meses ou anos para ser concluído. Posto isto, a sintomatologia apresentada e o grau de interferência dessas manifestações clínicas nas atividades cotidianas e laborais são essenciais para a análise e diagnóstico individual em cada paciente.^{1,2}

Além disso, é de extrema importância discernir o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) e outras doenças clínicas e psiquiátricas da SPM, haja vista que muitas afecções apresentam quadro clínico semelhante. Vale ressaltar que o TDPM é um transtorno psiquiátrico caracterizado pelo agravamento e maior intensidade dos sintomas da SPM, a qual ocorre na fase lútea do ciclo menstrual, acometendo cerca de 80% das pacientes.³

De acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, 2013), o TDPM começou a incorporar a divisão dos Transtornos Depressivos. Assim sendo, o TDPM é formado por sintomas psicológicos e orgânicos variando entre as mulheres, tanto em intensidade quanto em quantidade, afetando as pacientes em quase todas as fases da vida. Por ser um problema unicamente feminino, na maioria das vezes ele não é compreendido no meio

social de forma justa.⁴

No decorrer da fase lútea, há um considerável aumento de progesterona, o qual possui a alopregnanolona como um de seus metabólitos. A alopregnanolona é o neuroesteróide inibitório endógeno mais eficiente na modulação positiva dos receptores ácido gama-aminobutírico tipo A (GABAA), principal neurotransmissor (NT) inibitório no cérebro. Nesse sentido, a progesterona controla o humor e o comportamento do sexo feminino. Naquelas com TDPM, há menor concentração de GABA durante a fase lútea devido à diminuição de progesterona e, conseqüentemente de alopregnanolona, o que justifica o surgimento de sintomas negativos como raiva, impulsividade e ansiedade. Os diminuídos níveis GABAérgico, assim como em indivíduos com transtornos de humor, podem decorrer de disfunções relacionadas à formação de GABA.³

O uso dos inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) é eficaz para o tratamento do TDPM, podendo ser administrado durante a fase lútea do ciclo menstrual, diariamente ou desde o início dos sintomas até o início da menstruação⁵. Nesse sentido, devido à escassez de trabalhos encontrados na literatura, o presente estudo buscou uma maior compreensão sobre o uso de ISRS na melhora da qualidade de vida dessas pacientes, além de contribuir na conscientização da população acerca da SPM e do TDPM.

OBJETIVOS

Avaliar a eficácia dos inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) para o alívio dos sintomas na Síndrome Pré-Menstrual (SPM) e no Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM).

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa realizada nas bases de dados indexados da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), da SciELO (ScientificElectronic Library Online) e do MEDLINE/PubMed® (National Library of Medicine).

A busca utilizou os descritores: “síndrome pré-menstrual”, “transtorno disfórico pré-menstrual” e “inibidores de captação de serotonina”, além de seus respectivos correspondentes em inglês: “premenstrual syndrome”, “Premenstrual Dysphoric Disorder” e “selective serotonin reuptake inhibitor”.

Para a elaboração do estudo, percorreram-se as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivo da revisão; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; e análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão consistiram em estudos com texto completo e artigos sobre a relação entre os benefícios da utilização dos ISRS para alívio dos sintomas da SPM e do TDPM, explicando o processo fisiopatológico e como os sintomas interferem na qualidade de vida das pacientes. Selecionaram-se artigos publicados entre 1º de janeiro de 2000 a 30 de junho de 2022.

Foram excluídos artigos sobre outros tipos de transtornos depressivos ou mentais, com texto incompleto ou que não se relacionavam com os objetivos da pesquisa.

RESULTADOS

No total, foram encontradas 38 publicações, das quais 20 foram excluídas por incompatibilidade de conteúdo com o tema e 18 selecionadas para a elaboração do trabalho.

No quadro1, encontra-se a síntese dos estudos elegíveis.

Quadro1. Estudos elegíveis

Autor/data	Título	Descrição
De Oliveira BRG e cols. (2020)	Premenstrual syndrome and its influences on quality of life.	O artigo avalia a qualidade de vida de estudantes da Faculdade Pernambucana de Saúde, diagnosticadas com SPM, durante o período compreendido entre agosto de 2016 e julho de 2017.
Muramatsu CH e cols. (2001)	Consequências da síndrome da tensão pré-menstrual na vida da mulher.	O estudo aborda algumas das consequências mais comuns da SPM, como alterações físicas, emocionais, interpessoais e laborais.
Mourão MO e cols. (2020)	A desregulação de progesterona e seu efeito nos receptores GABA-A no transtorno disfórico pré-menstrual.	O artigo aborda as teorias fisiopatológicas do TDPM, com enfoque no envolvimento gabaérgico, além de seu tratamento com o uso de progesterona.
Costa MF e cols. (2020)	Transtorno disfórico pré-menstrual: entendendo um adoecimento exclusivamente feminino.	O estudo explica o TDPM e aborda as suas causas e características principais, além de suas implicações durante o cotidiano.
Yonkers KA e cols. (2015)	Symptom-Onset Dosing of Sertraline for the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder.	O artigo analisa a eficácia dos ISRSs no alívio dos sintomas do TDPM. Para tanto, os autores realizam uma intervenção com o uso diário, por seis meses consecutivos, de sertralina e placebo, durante o intervalo sintomático de mulheres diagnosticadas com o transtorno, entre os anos de 2007 e 2012.
Da Silva Marinho D. (2019)	Lidando com um fenômeno natural e que ficará para sempre: a menstruação e suas influências na vida da mulher.	O estudo aborda o ciclo menstrual como fenômeno natural, sua fisiologia e consequentes desafios no cotidiano de mulheres.
Coswig CS e cols. (2018)	Efeitos das fases do ciclo menstrual e da síndrome pré-menstrual sobre a aptidão física e percepção subjetiva de esforço em mulheres jovens.	O artigo relaciona a aptidão física de mulheres nas diferentes fases do ciclo menstrual, ou seja, fases folicular, ovulatória e lútea, por meio da realização de testes de potência e de força dos membros superiores e inferiores e de aptidão aeróbia, em 11 mulheres universitárias.

Kami AT e cols. (2017)	Influência das fases do ciclo menstrual no desempenho funcional de mulheres jovens e saudáveis.	O estudo relaciona o desempenho funcional de 13 mulheres saudáveis, com ciclo menstrual regular e que não utilizam anticoncepcional oral, durante as fases do ciclo menstrual.
Neis C e cols. (2018)	Menstrual cycle influences on athlete performance: a systematic review.	O artigo relaciona a performance de mulheres atletas durante as fases do ciclo menstrual.
Rezende APR e cols. (2022)	Prevalence of Premenstrual Syndrome and Associated Factors Among Academics of a University in Midwest Brazil.	O estudo investiga a prevalência da SPM e do TDPM em alunas de pelo menos 18 anos da Universidade de Rio Verde, em Goiás, assim como os fatores associados à síndrome, os sintomas mais comuns e a sua influência nas atividades rotineiras, como faculdade, trabalho e relações interpessoais.
Meng Y e cols. (2022)	Menstrual attitude and social cognitive stress influence autonomic nervous system in women with premenstrual syndrome.	O artigo relaciona as atitudes femininas durante o ciclo menstrual, sua influência no sistema nervoso autônomo e o surgimento da SPM.
Eshetu N e cols. (2022)	Premenstrual syndrome, coping mechanisms and associated factors among Wolkite university female regular students, Ethiopia, 2021.	O estudo avalia a complexidade da SPM, os fatores associados e as dificuldades de enfrentamento entre as estudantes da universidade Wolkite, na Etiópia.
Branecka-Wozniak D e cols. (2022)	The impact of premenstrual syndrome on women's quality of life - a myth or a fact?	O artigo analisa se o impacto da SPM na qualidade de vida de mulheres é verdadeiro, por meio da realização de questionários pessoais.
Schroll JB e cols. (2022)	Premenstrual dysphoric disorder: A controversial new diagnosis.	O estudo aborda o TDPM e as diferentes vertentes na área da saúde sobre a sua importância e diagnóstico.
Wilkman A e cols. (2022)	Prevalence and correlates of current suicidal ideation in women with premenstrual dysphoric disorder.	O artigo aborda a relação do diagnóstico de TDPM com o surgimento de pensamento, ideação suicida e tentativa de suicídio.
Gao M e cols. (2022)	Global and regional prevalence and burden for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: A study protocol for systematic review and meta-analysis.	O estudo analisa a prevalência global e regional da SPM e do TDPM.

Marjoribanks J e cols. (2013)	Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome.	O artigo avalia a eficácia do tratamento da SPM com ISRS, através da utilização de diferentes dosagens, ou seja, baixa, moderada e alta.
Cheniaux E. (2006)	Treatment of premenstrual dysphoria with antidepressants: review of controlled clinical trials.	O estudo analisa a eficácia do uso de antidepressivos, como tricíclicos e ISRS no tratamento de mulheres diagnosticadas com SPM e TDPM.

Fonte: Autores, 2022.

DISCUSSÃO

Menstruação e qualidade de vida

Da Silva Marinho⁶ abordou as influências da menstruação na vida social, sexual, pessoal, profissional e familiar da mulher. Segundo a autora, apesar de ser um evento natural que muitas vezes não interfere no cotidiano das mulheres, existem aquelas que sofrem com sintomas psicológicos, como nervosismo, irritabilidade, insegurança, depressão, ansiedade e insônia, seja devido à questão hormonal ou devido à privação de determinados lazeres e à utilização de absorventes. Tais emoções negativas também afetam os indivíduos do convívio da mulher, interferindo no âmbito domiciliar, aumentando os conflitos interpessoais, e do trabalho, diminuindo o desempenho funcional e acadêmico.⁶

Coswig e cols.⁷, por sua vez, avaliaram os efeitos da SPM e das fases do ciclo menstrual (CM) com a aptidão física das mulheres. Segundo os autores, mulheres sedentárias possuem mais sintomas da SPM comparado àquelas que praticam exercício físico, o que se deve, sobretudo, à pior circulação sanguínea. Entretanto, diferenças significativas na aptidão física não foram evidenciadas entre as fases do CM, não havendo necessidade de alterar o protocolo de treino de acordo com o ciclo.⁷

Já o estudo realizado por Kami e cols.⁸, analisou o desempenho esportivo em jovens e mulheres saudáveis por meio de testes funcionais. Em contrapartida ao apresentado, os autores observaram lentificação e pior coordenação motora em mulheres, principalmente na fase lútea, quando há queda da concentração de estrogênio, mas não observaram relação com o equilíbrio dinâmico, apesar de haverem estudos que relacionam a progesterona como moduladora da função de receptores de GABA e glutamato no cerebelo.⁸

Neis e cols.⁹ também evidenciaram interferência do CM no eixo hormonal e nos sintomas emocionais e físicos de atletas, em especial durante a fase pré-menstrual. Os autores sugeriram uma possível relação entre o surgimento da SPM e um pior desempenho físico por essas mulheres.⁹

Síndrome pré-menstrual

Segundo Rezende e cols.¹⁰, a SPM engloba diversos sintomas, tanto psicológicos quanto físicos, recorrentes e cíclicos, que começam de 1 a 2 semanas antes do fluxo menstrual e terminam com o início da menstruação e que provavelmente estão relacionados à suscetibilidade de certas

mulheres às variações hormonais do ciclo menstrual. Os autores referiram associação entre a melhora sintomatológica da SPM com o uso de anticoncepcionais orais e a utilização de ansiolíticos e drogas antidepressivas, esses últimos por estabilizarem alguns NT, como a serotonina, e alterarem o efeito de outros, como o GABA.¹⁰

Meng e cols.¹¹ evidenciaram que o fato de mulheres reconhecerem o fluxo menstrual como algo previsível e incômodo, é capaz de alterar a resposta do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e se tornar uma possível etiologia do surgimento da SPM. Quando as pacientes analisadas foram submetidas a uma pressão social cognitiva forte, como vivências emocionais e situações estressantes, o SNA mostrou uma recuperação simpática tardia, ou seja, ação prolongada do Sistema Nervoso Simpático (SNS), e hipo-despertar, embora estes, não indiquem variações entre IMC, idade, duração do ciclo e do fluxo menstrual.¹¹

Coswig e cols.⁷, também fizeram um breve apanhado acerca das fases do ciclo menstrual. A fase folicular é caracterizada por baixos níveis de progesterona e estrogênio e inicia no primeiro dia de menstruação e termina no nono dia do ciclo menstrual. A fase ovulatória acontece entre o décimo e décimo quarto dia do ciclo menstrual, com altos níveis de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), estrogênio e, principalmente, progesterona. Já a fase lútea, inicia com o fim da ovulação e termina com a menstruação devido à queda de estrogênio e progesterona. Assim como os estudos citados anteriormente, os autores abordaram a presença dos sintomas psicológicos em mulheres durante o ciclo, além da presença de mudanças somáticas, como sensibilidade nas mamas, cefaleia, aumento do peso e retenção de líquidos, sintomas estes decorrentes da SPM.⁷

Eshetu e cols.¹² discutiram acerca de fatores preditores de SPM, a qual afeta mais de 50% das mulheres em idade fértil em todo mundo, sendo assemelhada a uma doença crônica, como diabetes mellitus, e considerada um problema de saúde pública, ainda que a sua prevalência varie de acordo com a localidade. Entre os fatores de risco para o surgimento de SPM, os autores identificaram o histórico familiar de SPM, solteiras, intensa dismenorreia, menor escolaridade, menarca precoce, desemprego, ausência de relação sexual, tabagismo, ciclo menstrual precoce e de longa duração.¹²

No que concerne ao estudo de Rezende e cols.¹⁰, os autores identificaram novos fatores preditores para o surgimento de SPM, como o diagnóstico de transtorno depressivo maior, idade mais jovem, ingestão de álcool no último mês, obesidade e raça negra. Entretanto, não encontraram relação da SPM com tabagismo, sedentarismo e alimentação. Observaram ainda, que praticamente 50-11% das jovens universitárias analisadas, apresentavam SPM e TDPM, respectivamente. Além disso, aproximadamente 30% delas apresentavam sintomas de SPM, principalmente físicos, que impactavam de forma moderada a grave os âmbitos acadêmico e social.¹⁰

Já a análise de Branecka-Woźniak e cols.¹³ acrescentou aos estudos supracitados a identificação de que não apenas os sintomas emocionais revelam-se os mais graves, mas também a população jovem é a mais acometida por esses sintomas, havendo a necessidade substancial de cuidado com meninas e sintomatologia ansiosa e/ou depressiva¹³.

Transtorno disfórico pré-menstrual

Schroll e cols.¹⁴, por sua vez, abordaram o TDPM, um transtorno de humor que afeta cerca de 6% das mulheres em idade fértil. Segundo os autores, o diagnóstico desse transtorno pode ser um desafio para a área da saúde, principalmente quando o indivíduo possui sobreposição da sintomatologia do TDPM com transtornos mentais, como o transtorno depressivo maior e o transtorno afetivo bipolar. Entretanto, para a realização de um diagnóstico eficaz, é necessário que a mulher tenha os sintomas durante a fase lútea da maioria dos ciclos nos últimos 12 meses, com a presença de pelo menos um sintoma cognitivo ou somático, como dificuldade de concentração e letargia, e pelo menos um sintoma afetivo ou psicológico, como humor deprimido e labilidade emocional, que por sua vez, podem ocasionar importante sofrimento e interferência na qualidade de vida. Os autores também perceberam uma relação entre as oscilações dos hormônios sexuais durante o CM e o surgimento de sintomas depressivos, tendo essas mulheres importante benefício clínico com o tratamento por meio da utilização de antidepressivos.¹⁴

Segundo Wikman e cols.¹⁵ o TDPM é uma configuração grave e incapacitante da SPM, com grande associação à transtornos psiquiátricos concomitantes e responsável por causar grande sofrimento na vida da mulher. Os autores relataram, ainda, grande associação entre TDPM com ideação, planejamento e tentativa de suicídio, principalmente entre as mulheres com sintomas depressivos na fase lútea e naquelas com tratamento psicológico anterior. Na pesquisa, de cento e dez mulheres com TDPM analisadas, grande parte possuía trinta e cinco anos de idade, era casada, empregada e com curso superior. Cerca de 80% realizaram tratamento psicológico anterior para TDPM, dessas, um terço apresentou quadro depressivo na fase lútea, sendo aproximadamente 42% moderado e 18% grave, e em média, 40% relataram ideação suicida. Considerando o exposto, é capaz de haver, mundialmente, certa subestimação diagnóstica de TDPM, tendo em vista a presença de transtornos psiquiátricos comórbidos em grande parte dessa população.¹⁵

Gao e cols.¹⁶ identificaram importante relação entre o transtorno afetivo bipolar e o transtorno de ansiedade generalizada com o diagnóstico de TDPM, sendo um grupo de mulheres com grande risco suicida. No que diz respeito à questão epidemiológica da TDPM, os autores referiram variação na prevalência de acordo com a cultura e grupo étnico. Na região sul do Brasil, essa prevalência encontra-se na faixa de 18% em adultas jovens, enquanto na Coreia é de cerca de 2% e na Jordânia, 7,7%.¹⁶

Uso de ISRS na SPM e no TDPM

No estudo de Marjoribanks e cols.¹⁷, foi analisada a utilização de ISRS como tratamento da SPM. Para isso, inicialmente, os autores discutiram acerca dos ISRS, responsáveis por inibir a absorção do neurotransmissor serotonina, o qual oscila durante o CM por interferência dos níveis de progesterona e estrogênio, e com eficácia clínica após 4 a 8 semanas de uso. Entretanto, observou-se que tais fármacos são eficazes em questão de dias no tratamento da SPM em doses baixas, provavelmente devido aos metabólitos (neuroesteróides) da progesterona, refletindo a possibilidade de haver um mecanismo de ação desigual do tratamento do transtorno depressivo maior. Esses medicamentos, na SPM, podem ser ingeridos em uso contínuo (todos os dias durante todo o CM), semi-intermitente (todos os dias, mas com doses baixas na fase folicular e doses moderadas a alta na fase lútea), apenas na fase lútea (inicia cerca de duas semanas antes da

menstruação, ou seja, da data estimada da ovulação até o início do fluxo menstrual) ou conforme necessário (inicia com o surgimento dos sintomas da SPM até a menstruação).¹⁷

Posteriormente, os autores selecionaram 4.372 mulheres diagnosticadas com SPM ou TDPM, principalmente entre 18 e 45 anos de idade. Nenhuma dessas pacientes estava grávida ou pretendia engravidar, tinham diagnóstico psiquiátrico atual ou recente, alguma doença significativa e nenhuma delas usavam medicação concomitante, como medicamentos psicotrópicos e anticoncepcionais recentes. Durante a análise, eles compararam o uso de sertralina 50 a 150 miligramas (mg), escitalopram 10 a 20mg, paroxetina 5 a 25mg, fluoxetina 10 a 20mg e citalopram 10 a 30mg, com o uso de placebo nas diferentes formas de administração. Percebeu-se que os ISRS foram mais eficientes no alívio sintomatológico da SPM quando tomados continuamente ou somente na fase lútea, apesar de não identificarem as alterações entre as duas formas de administração. Segundo eles, não houve grande diferença no surgimento de efeitos adversos durante a administração de tais medicamentos durante a fase lútea ou de forma contínua. Comparativamente, as mulheres que administraram os antidepressivos de maneira intermitente obtiveram respostas significativamente mais baixas, comparado às mulheres que utilizaram durante a fase lútea. Nesse sentido, aduziu-se que apesar do uso intermitente de ISRS ser igualmente eficaz para o controle de irritabilidade e variações de humor, este possui menor eficácia no controle de sintomas somáticos.¹⁷

Finalmente, Marjoribanks e cols.¹⁷ relataram uma alta probabilidade de recaída com a interrupção do uso dos ISRS, principalmente entre as mulheres que não alcançam a remissão e naquelas com sintomas graves no início do quadro de SPM. Para que isso não ocorra, os autores sugeriram que o tipo de administração do medicamento, assim como a sua posologia sejam escolhidos de maneira individual, de acordo com as necessidades e preferências da mulher, e alterados de acordo com a tolerabilidade e a eficácia encontrada naquele indivíduo.¹⁷

Complicações do uso de ISRS

Schroll e cols.¹⁴ também abordaram a problemática que um diagnóstico errôneo de TDPM pode ocasionar. Como o transtorno foi incluído apenas no dia um de janeiro de 2022, na décima primeira Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) e havendo opiniões controversas sobre o seu diagnóstico e sua inclusão na CID-11, profissionais da saúde podem não estar devidamente capacitados para a realização do diagnóstico de TDPM, que por sua vez possui uma gama de diagnósticos diferenciais. Segundo os autores, a utilização dispensável de antidepressivos podem ocasionar efeitos adversos das medicações que poderiam ser evitados, como a toxicod dependência e a disfunção sexual. Ademais, a introdução do TDPM na CID-11, por instigar o marketing das indústrias farmacêuticas, pode influenciar o excesso de diagnósticos com tratamentos prescindíveis e, conseqüentemente, aumentar o número desses efeitos.¹⁴

Marjoribanks e cols.¹⁷ aventaram que, apesar de ser considerada uma das terapêuticas de primeira linha para SPM e TDPM, os ISRS, por serem utilizados de forma crônica, muitas vezes por mais de vinte anos, podem causar efeitos adversos, principalmente quando administrados em doses moderadas e podem torna-se intoleráveis em doses altas. Entre os efeitos mais associados, a fadiga, a sudorese, a diminuição da libido, a sonolência, a astenia e náusea foram os sintomas mais relatados pelos pacientes, assim como ansiedade, insônia, sedação, tontura, distúrbios

gastrointestinais, cefaleia e anorgasmia.¹⁷

Cheniaux¹⁸ observou que indivíduos com TDPM são portadores de uma disfunção de serotoninérgica, provavelmente relacionado à sensibilidade dos receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT1A) e à recaptação plaquetária do NT. O autor percebeu que, apesar da eficácia de antidepressivos para o alívio de sintomas do transtorno, como a fluoxetina, a sertralina, a clomipramina, a venlafaxina e a paroxetina, alguns desses medicamentos possuem maior taxa de efeitos adversos. A clomipramina, por pertencer à classe dos antidepressivos tricíclicos, possui menor tolerabilidade comparada aos antidepressivos modernos e ao ISRS. A nefazodona, por sua vez, não apresentou eficácia na terapêutica do TDPM, diferente dos outros antidepressivos. Ademais, percebeu-se a necessidade da realização de estudos que comparem a eficácia de ISRS com outros medicamentos, como aqueles que não são psiquiátricos e outros psicofármacos, além da importância da confecção de estudos que avaliem mulheres diagnosticadas com TDPM em tratamento com ISRS por pelo menos doze meses, já que a maioria das análises compreendem um tempo de no máximo seis meses.¹⁸

Benefícios do uso de ISRS

Marjoribanks e cols.¹⁷ também avaliaram a eficácia e benefícios do uso de ISRS no tratamento de SPM e TDPM. Segundo os autores os ISRSs são capazes de controlar e tratar tanto os sintomas gerais da SPM e do TDPM, quanto os tipos específicos de sintomas, como os funcionais, os físicos e, principalmente, os psicológicos. Tais fármacos, quando administrados em doses moderadas, continuamente e durante a fase lútea do CM apresentam maior resposta e efeito desejados.¹⁷

Limitações do estudo

Uma limitação do presente trabalho refere-se à quantidade reduzida de estudos encontrados na literatura pesquisada, acerca do uso ISRS na SPM e no TDPM.

CONCLUSÕES

A utilização de antidepressivos como os inibidores de recaptação da serotonina deve ser considerada como terapêutica de primeira linha em mulheres diagnosticadas com SPM e TDPM por ser relativamente tolerada pelas pacientes, apesar de seus efeitos colaterais quando administrado em doses moderadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Oliveira BRG, Seabra CAM, Vieira AG, Freires MAL, Tavares de Macêdo C de M, Feitosa A do NA. Síndrome Pré-Menstrual e suas influências na qualidade de vida. *Premenstrual syndrome and its influences on quality of life*. FSM Cajazeiras-PB. 2020; (2447-2131):204-25. doi: 10.29327/216797.1.1-10.
2. Muramatsu CH, Vieira OCS, Simões CC, Katayama DA, Nakagawa FH. Consequências da síndrome da tensão pré-menstrual na vida da mulher. *RevEscEnferm USP*. 2001; 35:205–13. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/re USP/a/>

b6DfLwJdQqMqgQhPfNvp49M/?format=pdf&lang=pt

3. Mourão MO, De Oliveira Zanini E. A desregulação de progesterona e seu efeito nos receptores GABA-A no transtorno disfórico pré-menstrual. *FAG Journal of Health*.2020;2(2):293–9.doi: 10.35984/fjh.v2i2.169.
4. Costa MF, Costa KS, Silva SO, Lima VLC, Leite TSA. Transtorno disfórico pré-menstrual: entendendo um adoecimento exclusivamente feminino. *Humanidades & Inovação*. 2020; 7(4):361–9. Disponível em: <https://revista.unitins.br/index.php/humanidadeseinovacao/article/view/2173>
5. Yonkers KA, Kornstein SG, Gueorguieva R, Merry B, Van Steenburgh K, Altemus M. Symptom-Onset Dosing of Sertraline for the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(10):1037.doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1472.
6. Da Silva Marinho D. Lidando com um fenômeno natural e que ficará para sempre: a menstruação e suas influências na vida da mulher [Tese de Mestrado UERJ]. *BDENF – Enfermagem*; 2019. [Internet]. 78 f. Disponível em: https://www.bdtd.uerj.br:8443/bitstream/1/11191/1/DISSERTACAO%20FINAL_DIANA%20DA%20SILVA%20MARINHO.pdf
7. Coswig CS, Da Silva JD, Farias DA, De Azevedo Raiol R, Estevam ECM. Efeitos das fases do ciclo menstrual e da síndrome pré-menstrual sobre a aptidão física e percepção subjetiva de esforço em mulheres jovens. *Pensar práct. (Impr.)*. 2018;21(3):645-57.doi: 10.5216/rpp.v21i3.49976.
8. Kami AT, Vidigal CB, Macedo C de SG. Influência das fases do ciclo menstrual no desempenho funcional de mulheres jovens e saudáveis. *FisioterPesqui*. 2017;24(4).doi: 10.1590/1809-2950/16081424042017.
9. Neis C, Pizzi J. Menstrual cycle influences on athlete performance: a systematic review. *ArqCiências Saúde UNIPAR*. 2018;22(2):123-28.doi: 10.25110/arqsaude.v22i2.2018.6260.
10. Rezende APR, Alvarenga FR, Ramos D, Franken DL, Da Costa JSD, Pattussi MP, et al. Prevalence of Premenstrual Syndrome and Associated Factors Among Academics of a University in Midwest Brazil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*.2022;44(02).doi: 10.1055/s-0041-1741456.
11. Meng Y, Chang L, Hou L, Zhou R. Menstrual attitude and social cognitive stress influence autonomic nervous system in women with premenstrual syndrome. *Stress*. 2022;25(1):87-96. doi: 10.1080/10253890.2021.2024163.
12. Eshetu N, Abebe H, Fikadu E, Getaye S, Jemal S, Geze S, et al. Premenstrual syndrome, coping mechanisms and associated factors among Wolkite university female regular students, Ethiopia, 2021. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):88.doi: 10.1186/s12905-022-01658-5.
13. Branecka-Wozniak D, Cymbaluk-Ploska A, Kurzawa, R. The impact of premenstrual syndrome on women’s quality of life - a myth or a fact? *EurRevMedPharmacolSci*.2022;26(2):598-609. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/598-609.pdf>
14. Schroll JB, Lauritsen MP. Premenstrual dysphoric disorder: A controversial new diagnosis. *Acta ObstetGynecolScand*.2022;101(5):482-3. doi: 10.1111/aogs.14360.
15. correlates of current suicidal ideation in women with premenstrual dysphoric disorder. *BMC*

- Womens Health. 2022;22(1):35.doi: 10.1186/s12905-022-01612-5.
16. Gao M, Zhang H, Gao Z, Cheng X, Sun Y, Qiao M, et al. Global and regional prevalence and burden for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: A study protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*.2022;101(1):e28528.doi: 10.1097/MD.00000000000028528.
 17. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PMS, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*.2013;7;CD001396. doi: 10.1002/14651858.CD001396.pub3.
 18. Cheniaux E. Treatment of premenstrual dysphoria with antidepressants: review of controlled clinical trials. *J bras psiquiatr*.2006;55(2). doi: 10.1590/S0047-20852006000200008.

TUBERCULOSE: COMO OS ASPECTOS SOCIAIS INFLUENCIAM NO MANEJO DA DOENÇA?

*TUBERCULOSIS: HOW DO SOCIAL ASPECTS INFLUENCE THE
MANAGEMENT OF THE DISEASE?*

Lorena Helena R. Leal¹; Marcel Vasconcellos²

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

RESUMO

Introdução: A tuberculose é uma doença infectocontagiosa associada a condições socioeconômicas condições de vulnerabilidade social. O conhecimento dos fatores socioeconômicos relacionados a adesão ao tratamento podem consubstanciar políticas públicas de assistência à essa população. **Objetivos:** Estudar a influência dos aspectos sociais no manejo da tuberculose, seu contexto clínico e suas consequências; Identificar aspectos socioeconômicos relacionados ao abandono do tratamento e como as políticas públicas nacionais impactam no aumento da adesão ao tratamento. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura a partir do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil e de pesquisas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e EBSCOhost, onde foram utilizados os termos MeSH associados ao operador booleano “AND”: “Tuberculosis”; “Social aspects”; “Treatment”; “Drugs”. **Resultados:** Considerada uma doença negligenciada por sua grande prevalência em países subdesenvolvidos, a Tuberculose está associada com alta proporção de morbimortalidade no Brasil, visto que, em 2017 ocorreram 4.500 óbitos relacionados à mesma, representado um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100.000 habitantes, e em 2018, 72.788 novos casos de da doença foram registrados. **Conclusões:** A tuberculose representa um grave problema de saúde pública mundial, cuja incidência associa-se a fatores multicausais sociais, políticos e econômicos. A adesão ao tratamento medicamentoso é essencial para o controle da transmissão e cura da doença, e se relaciona com à acessibilidade do paciente, inserção social e organização do sistema de assistência à saúde. Políticas de incentivo ao tratamento e esclarecimento sobre a doença, mostram-se importantes para o aumento nas taxas de adesão e queda nas taxas de abandono. **Descritores:** Tuberculose; Aspectos Sociais; Tratamento; Drogas.

ABSTRACT

Background: Tuberculosis is an infectious disease associated with socioeconomic conditions and social vulnerability. Knowledge of the socioeconomic factors related to adherence

to treatment can substantiate public policies to assist this population. **Aims:** To study the influence of social aspects in the management of tuberculosis, its clinical context, and its consequences; To identify socioeconomic aspects related to treatment abandonment and how national public policies impact on increasing adherence to treatment. **Methods:** Integrative literature review based on the Manual of Recommendations for Tuberculosis Control in Brazil and research in the electronic databases MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online) and EBSCOhost, where the MeSH terms associated with the Boolean operator “AND” were used: “Tuberculosis”; “Social aspects”; “Treatment”; “Drugs”. Results: Considered a neglected disease due to its high prevalence in underdeveloped countries, Tuberculosis is associated with a high proportion of morbidity and mortality in Brazil, since in 2017 there were 4,500 deaths related to it, representing a mortality rate of 2.2 deaths/100,000 inhabitants, and in 2018, 72,788 new cases of the disease were recorded. **Conclusions:** Tuberculosis represents a serious public health problem worldwide, whose incidence is associated with social, political, and economic multicausal factors. Adherence to drug treatment is essential to control the transmission and cure of the disease, and is related to patient accessibility, social inclusion, and organization of the health care system. Policies to encourage treatment and information about the disease are shown to be important for increasing adherence rates and decreasing dropout rates. **Keywords:** Tuberculosis; Social aspects; Treatment; drugs.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa retratada ao longo da história como algo que “vem do outro” estando associada a comportamentos inadequados, ambientes de pouca higiene e apesar dos avanços da Medicina em relação à sua cura, essas concepções ainda estão atreladas ao mau prognóstico da doença¹. A doença está associada a condições socioeconômicas condições desfavoráveis de vida como desnutrição, situação de rua, privação de liberdade, uso de álcool e drogas, além de barreiras de acesso aos serviços de saúde, as quais colocam o indivíduo em maior vulnerabilidade de adoecimento.^{1,2}

A doença é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* cuja transmissão é direta, de pessoa a pessoa, por gotículas de saliva, sendo, portanto, a aglomeração um dos principais fatores de transmissão. Os sintomas da doença incluem tosse intensa e contínua com escarro sanguinolento, “fraqueza” devido ao emagrecimento, cansaço extremo, febre vespertina com sudorese noturna, perda de apetite, palidez e rouquidão.¹

É de grande importância conhecer as perspectivas do doente diante da TB, pois muitos são os obstáculos que aumentam o risco da não adesão ou abandono do tratamento. Portanto, para estabelecer quais são esses obstáculos não se deve apenas considerar o contexto individual, mas o contexto social, e condições de acessibilidade a programas e serviços de controle de doenças infecciosas.³

Nesse cenário, cabe ressaltar a dificuldade do paciente em seguir com o tratamento devido aos efeitos colaterais desencadeados durante o uso do protocolo terapêutico e por este ser feito por

período prolongado. Dessa forma, observa-se que os sintomas provocados pelos medicamentos no paciente em tratamento, aparentam ser mais deletérios que os da própria doença. São relatadas repercussões gastrointestinais (dor e ardor no estômago, fortes náuseas e vômitos), e sistêmicas como dor em todo o corpo. Outrossim, o profissional de saúde tem papel fundamental no incentivo da continuidade no tratamento, visto que este não deve preocupar-se apenas em observar a ingestão do medicamento, mas também oferecer apoio multifatorial buscando conhecer o indivíduo e seu contexto social, a fim de criar um vínculo entre doente e profissional, considerando que essa relação contribui na redução do abandono ao tratamento.⁴

Os principais fatores associados à baixa adesão ao tratamento são os sociais, e segundo Tola et al. (2015)⁵, o custo do transporte, falta de apoio social e má comunicação paciente-profissional de saúde foram os principais responsáveis pelo não seguimento no tratamento da TB. Portanto, é importante conhecer e reduzir o impacto desses fatores para melhorar a adesão e conclusão do tratamento nos países em desenvolvimento.⁵

Dentro do conceito social relacionado a tuberculose, também é preciso observar fatores geográficos de urbanização os quais estão intimamente ligados aos fatores socioeconômicos descritos. Marlow et al. (2015)⁶, desenvolveram um estudo comparativo sobre a carga da doença em favelas urbanas e outros setores. Nesse trabalho, os autores observaram que apesar da redução do número global de casos de TB ao longo dos anos na cidade do Rio de Janeiro, a incidência em setores carentes aumentou, indicando persistência ou agravamento dos fatores estruturais que contribuem para uma maior carga de TB nas comunidades informais do Rio. Além disso, a maior carga de TB foi encontrada nos setores censitários com renda mensal abaixo de um salário-mínimo, independentemente de ser um setor favelado ou não, porém os dois grupos de renda mais baixa, contribuíram com 94,1% para a carga total de TB entre moradores de favelas, e 33,4% entre moradores de setores censitários não favelados.⁶

O conhecimento dos fatores socioeconômicos relacionados a adesão ao tratamento da TB, podem consubstanciar políticas públicas de assistência à essa população, visto que a forma como a sociedade se organiza e os perfis de reprodução social irão determinar os perfis de saúde-doença.

OBJETIVOS

Primário:

Descrever a influência dos aspectos sociais no manejo da tuberculose.

Secundários:

- Apresentar a doença, seu contexto clínico e suas consequências;
- Identificar os aspectos socioeconômicos relacionados ao abandono do tratamento;
- Descrever o impacto das políticas nacionais de saúde no aumento da adesão ao tratamento.
-

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão integrativa de literatura com busca de artigos nas bases de

dados indexadas do PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine), e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Na estratégia de busca foram utilizados os descritores na língua inglesa: “Tuberculosis”; “Social aspects”, associados ao operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão abrangeram estudos publicados a partir de 1º de janeiro de 2000 até 30 de julho de 2022, sem restrição de idioma.

Foram excluídos artigos sobre a doença em países desenvolvidos, com texto incompleto ou cujo conteúdo se mostrou incompatível com o tema.

A busca resultou em 123 artigos, sendo excluídos 109 artigos após leitura de seus títulos e resumos. Ao final, foram selecionados 15 estudos para a elaboração desta revisão.

A plataforma EBSCOhost também foi utilizada. Na estratégia de busca foram utilizados os descritores na língua inglesa: “Tuberculosis”; “Treatment”; “Drugs”, associados ao operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão abrangeram disponibilidade de texto completo, estudos publicados a partir de 1º de janeiro de 2015 até 30 de julho de 2022, sem restrição de idioma.

Foram excluídos artigos que não abrangiam o tratamento medicamentoso da tuberculose em seu conteúdo. Foram encontrados sete artigos, sendo descartados seis após a leitura de seus títulos e resumos, restando 1 artigo.

Na presente revisão, também se utilizou o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, publicado pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2011)⁹.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A TB é uma doença infectocontagiosa, transmissível de pessoa a pessoa por contato direto e considerada um grave problema de saúde pública. A doença se encontra entre as 10 principais causas de óbito no mundo.

Apesar de possuir prevenção, como a vacina BCG, e tratamento capaz de levar à cura, ainda apresenta alta incidência em condições de vulnerabilidade social, contribuindo para manutenção da desigualdade social⁷.

O Brasil se encontra entre os 22 países com alta carga de tuberculose. No entanto, em 2015 a taxa de novos casos reduziu de 51,8 para 33,2/100.000 habitantes, demonstrando queda na taxa de mortalidade pela doença. No entanto, as taxas de cura de 2007 a 2013 caíram de 86% para 68%, bem como o abandono ao tratamento também se elevou de 7,5% para 11,4%.⁸ Dessa, forma, considerada uma doença negligenciada por sua grande prevalência em países subdesenvolvidos, está associada com alta proporção de morbimortalidade no Brasil, visto que, em 2017 ocorreram 4.500 óbitos relacionados à Tuberculose, representado um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100.000 habitantes, e em 2018, 72.788 novos casos de da doença foram registrados.⁷

O tratamento da TB é oferecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com duração mínima de seis meses, devendo ser feito através do Regime de Tratamento Diretamente Observado (TDO).^{7,9}

O TDO é uma estratégia criada pelo Ministério da Saúde (MS), em que um profissional

da saúde observa o paciente ingerir os medicamentos, com a finalidade de confirmar adesão ao tratamento. Essa estratégia necessitou ser adotada pois as taxas de cura de 85% preconizadas pelo MS, não foram atingidas e taxas de abandono ao tratamento tem se mostrado superiores a 5%⁹. Sobre o local onde é feita a observação da tomada do medicamento, este deve acordado entre paciente e profissional de saúde, podendo ser domiciliar, em regime prisional ou na unidade de saúde. É de grande importância que o TDO seja realizado de segunda a sexta-feira, de modo que na impossibilidade desta ser realizada de forma diária deve ser feita ao menos três vezes na semana. Deve ser explicado enfaticamente ao paciente a necessidade e importância da tomada de medicação nos dias em que o profissional de saúde não estiver presente, o que vale também para os finais de semana. Em casos de impossibilidade da observação ser feita pelo profissional de saúde, essa função poderá ser desempenhada por um familiar do paciente ou alguém próximo, que será supervisionado. Para fins de notificação e registro, ao fim do tratamento, o paciente necessitará ter obtido no mínimo 24 tomadas observadas na fase de ataque, e de 48 na fase de manutenção da doença.⁹

Em relação ao tratamento medicamentoso, este tem como princípio a associação ideal do medicamento, com as doses certas e período adequado de tratamento para evitar a resistência bacteriana aos antibióticos. Dessa forma, a escolha do tratamento implica na escolha de fármacos com atividade esterilizante, bactericida precoce e que impeçam que bacilos se tornem resistentes. Para tanto, faz-se necessária a associação de fármacos distintos anti-tuberculose, como o uso de comprimidos em doses fixas combinadas de Rifampicina – 150 mg (R), Isoniazida – 75 mg (H), Pirazinamida – 400 mg (Z) e Etambutol – 275 mg (E) nos dois primeiros meses do tratamento, seguidos de Rinfampicina (R) e Isoniazida (H) pelos próximos 4 meses⁹.

Os princípios empregados no tratamento levam à rápida remissão dos sintomas, o que faz com que muitos pacientes acreditem que estão curados, pois a carga de bacilos cai drasticamente no começo da manutenção da doença, levando ao abandono do tratamento e o aparecimento de formar resistentes do *Mycobacterium tuberculosis*. O fato, aumenta o custo do tratamento, bem como a taxa de recidiva e mortalidade pela tuberculose.⁷

Além disso, outros fatores também estão associados ao abandono do tratamento. De 2012 a 2016 foi realizado um estudo de caso-controle em Sapucaia (RS, Brasil) para avaliar a prevalência da doença e sua incidência, pela base de dados do Sistema de Informação de Agravos e Notificações da Secretaria Municipal de Saúde (SINAN- SMS), ao longo dos anos com o objetivo de identificar as fragilidades que levavam a esse desfecho. Diante disso, notou-se que houve um aumento nas taxas de incidência da tuberculose juntamente com o crescimento dos casos de coinfeção HIV/TB não só em Sapucaia, mas em todo território nacional, apesar da implementação do TDO em todo país. No ano de 2016, cerca de 8% das pessoas infectadas pelos vírus HIV também tinham TB, e destes, 11,6% abandonaram o tratamento e 17,8% vieram a óbito. Outrossim, uma população jovem, a maioria homens adultos, de baixa escolaridade e que fazem uso de drogas são os mais envolvidos nesses desfechos.⁷

Em Fortaleza (CE, Brasil), de 2007 a 2014 foi analisada a incidência de casos de Tuberculose notificados ao SINAN. Foi possível observar 12.338 novos casos nesse período. O

estudo calculou as taxas de incidência por bairros, sendo 117 bairros no total, e aglomeração dentro desse território. Assim sendo, foi observado que a incidência de tuberculose esteve maior em bairros com menores índices de escolaridade e saneamento básico, maiores taxas de assassinatos e presença predominante de pessoas autodeclaradas negras. Ademais, o estudo permitiu observar as circunstâncias que estão diretamente associadas ao abandono do tratamento e dentre elas foram elencadas: idade entre 20 e 29 anos, sexo masculino, HIV positivo, amarelos ou pardos autodeclarados, uso de álcool/drogas e a presença de doenças prévias. Foram observados fatores de mau prognóstico para o tratamento, além de fatores protetores em relação ao abandono do tratamento, os quais incluíram: ensino médio completo ou mais, gravidez, morar próximo a unidades de saúde, melhor saneamento básico e menores taxas de homicídio⁸. Logo, com o abandono do tratamento, ocorre a manutenção da transmissão, pois aqueles que não fazem o uso das medicações pelo tempo determinado ou de forma errônea acabam aumentando as taxas de incidência dentro de seu círculo social e contribuindo para a multirresistência dentro desta comunidade, o que leva ao aumento do custo e tempo de tratamento.^{7,10}

No Mato Grosso do Sul (Brasil), foi analisada a taxa de incidência e prevalência da tuberculose por 8 anos, de 2001 a 2009, com base nas notificações documentadas pelo Sistema de Informação de Agravos e Notificações do estado. Nesse período foram registrados 6.962 novos casos, com maior acometimento de adultos entre 20 e 44 anos do sexo masculino. As variáveis utilizadas incluíram idade, sexo, local de moradia, forma diagnóstica e clínica, TDO, raça/cor e forma de finalização/abandono do tratamento. As taxas de incidência mais altas encontram-se entre moradores de rua, minorias étnicas e presidiários. A chance de interrupção do tratamento se fez maior naqueles com idade entre 20 e 44 anos, uma taxa 13,3 vezes maior quando comparados à crianças de 0 a 9 anos de idade, fato que pode estar associado ao tabagismo, uso de bebidas alcoólicas/drogas, baixa escolaridade, coinfeção TB/HIV, desvantagens socioeconômicas, bem como o abandono prévio ao tratamento. O mau acompanhamento da doença elevou a taxa de abandono maior em 12,4 vezes quando comparado àqueles que tiveram bom acompanhamento. A cor/raça parda e preta, quando comparada ao restante da população demonstrou chance de abandono 2 vezes maior, e o sexo masculino apresentou uma chance maior de desistência do tratamento (1,6 vezes). Vale ressaltar que a prevalência da tuberculose em homens e adultos jovens mostrou concentração maior em todas as categorias de raça.¹⁰

Diante do contexto atual, o abandono ao tratamento da tuberculose merece destaque por ter impacto negativo no manejo da doença. A OMS estabeleceu que ao menos 85% dos casos de TB atinjam a cura e no máximo 5% seja a taxa de abandono^{9,11}. Dessa maneira, para que estratégias de adesão sejam criadas é importante saber quais situações tem maior relação com o abandono ao tratamento. Fatores fortemente associados a esse desfecho incluem o retorno pós-abandono ou recidiva e ser HIV-positivo, tendo em vista que a coinfeção TB/HIV aumenta por volta de duas vezes a prevalência do abandono ao tratamento. Esse dado mostra o quão frágil tem estado a atenção à saúde quando se trata das doenças infecciosas. Além disso, o alcoolismo mostrou-se um fator de grande importância no abandono da doença, uma vez que representou taxas de 50% de abandono. Não obstante, a urbanização tem grande influência na cadeia dos desfechos

da tuberculose, visto que quando observada a localização geográfica, precisam ser examinadas em maiores detalhes as regiões com maior população e suas condições de acesso aos serviços de saúde, uma vez que indicadores do ano de 2018 mostraram taxas de abandono no tratamento maiores naqueles que vivem em zonas urbanas sendo essas de 14,01% quando comparados aos que vivem nas áreas periurbanas e rurais que apresentaram taxas de abandono de 6,53% e 4,88% respectivamente. Outrossim, o aumento da prevalência da doença no meio urbano aponta para a falta de vínculo do com os profissionais de saúde, uma vez que estes devem atentar-se para as questões psicológicas destes pacientes, além de lidarem com a saúde física¹¹.

Além do contexto social de vulnerabilidade que alguns pacientes se encontram é importante observar o desempenho do serviço de saúde no Brasil como o enfoque nas ações específicas e no serviço oferecido à população. São Paulo é um estado importante para acompanhamento do controle da TB por possuir grande população, corresponder a 20% do total da carga da doença no país e 6º lugar em incidência da tuberculose. Dessa forma, observou-se que tanto em grandes quanto em pequenos centros, a falta de autonomia nas decisões executivas, a descontinuidade administrativa, o conflito de interesses e a política local afetam a cooperação entre as gestões, problemas recorrentes encontrados para o controle da TB. Dados insatisfatórios são um alerta importante quanto a qualidade da assistência e aos modelos assistenciais vigentes, uma vez que são os pacientes adoecidos que presenciam as fragilidades da saúde pública com maior frequência e intensidade¹².

Assim, embora o Programa Nacional de Controle de Tuberculose (PNCT) estabelecer diretrizes únicas, a instrumentalização dos Programas de Controle da Tuberculose (PCT) no campo municipal desenvolve-se em resultados e formatos diferenciados devido à especificidades geográficas locais, políticas e administrativas.

Analisando as características socioeconômicas e culturais dos infectados pela TB p foi possível observar que a maioria reside em bairros pobres ou favelas distantes, são uma populações de baixa renda onde predomina o desemprego e mercado de trabalho informal, o analfabetismo total ou funcional, falta de saneamento básico e alta densidade populacional. Além disso, hábitos de vida também contribuem para dificuldades no manejo da doença e pioram o prognóstico da mesma, como o álcool, o fumo e o uso de drogas ilícitas.¹³

Também é importante compreender como o paciente se sente dentro do cenário de “viver com tuberculose”. Em entrevistas realizadas em Fortaleza com grupos restritos de pessoas, a maioria julgava a saúde como “boa” e razoável”, embora apresentassem alguns sintomas gripais. Logo, foi possível perceber que o conceito de doença só advém quando ocorre a incapacitação física do indivíduo. A respeito do agente causal da tuberculose e sobre sua transmissão, cerca de metade dos entrevistados não sabiam dizer como contraíram a doença. Uma minoria de apenas duas pessoas referiu se tratar de “um bacilo” e três enfatizaram que a tuberculose está ligada a “farras e/ou falta de alimentação e esgotamento físico”. Doze indivíduos souberam explicar a TB, como uma doença infecciosa de comprometia o pulmão. Houve ainda, aqueles que disseram que a doença poderia acontecer pela “inalação de produtos químicos, banho de lagoa, exposição ao sol e à chuva e da transmissão genética”. Alguns entrevistados, referiram que a doença pode

ser evitada caso a pessoa não fume ou beba, nem use drogas, e duas pessoas afirmaram não saber como se proteger da tuberculose. Todos os entrevistados não conheciam os medicamentos necessários para tratamento. Ademais, outros foram os fatores que contribuíram para o abandono do tratamento como: comprimidos grandes de engolir, efeitos adversos da medicação (prurido, diarreia, náuseas, tontura, sono, queda de pressão arterial), exames radiográficos e de baciloscopia negativos, redução ou desaparecimento dos sintomas, falta de recurso financeiro para o transporte, grande carga horária de trabalho que coincidia com o funcionamento da unidade de saúde, medo do profissional e da discriminação, crença relacionada que a cura se dará pelo poder divino e uma visão da doença como herança genética. O estudo concluiu que a tomada da medicação é considerada uma experiência ruim atrelada aos efeitos colaterais das drogas utilizadas, uma vez que alguns destes sintomas chegam a ser mais intensos do que os sintomas da própria doença.¹³

Em muitos casos, a preocupação do profissional de saúde com o enfermo se restringe à ingesta de comprimidos, sem oferecer apoio psicológico/emocional, muito importante para o relacionamento profissional-paciente que interfere diretamente na adesão ao tratamento, uma vez que esta é um fenômeno multidimensional. Deve-se, portanto, priorizar a pessoa e seu contexto, sua dinâmica familiar, seus hábitos de vida, suas crenças, opiniões e sua concepção do que é a doença e seu entendimento sobre a importância do tratamento⁴. Além disso, alguns problemas a respeito do tratamento também foram pontuados dentro das unidades de saúde como longo tempo de espera, horários impertinentes para a consulta, filas e má estrutura das unidades. Não obstante, muitos pacientes ainda escondem a doença por medo de que seu patrões lhe demitam do emprego e pela dificuldade em obter afastamento médico da atividade laboral¹⁴.

Também foi observado impactos do TDO em setores Favelas e Não-Favelas no Rio de Janeiro em 2010, através de dados coletado pelo SINAN, com o objetivo de identificar os impactos dessa medida no manejo da doença. Nesse ano, a carga de tuberculose (medida em anos de vida ajustados por incapacidade) mostrou-se maior entre os habitantes das favelas cariocas. Aspectos definidores de favelas, com acesso restrito a saneamento básico, superlotação, pobreza e dificuldade de acesso a serviços de saúde mostraram-se associados a pior conclusão do tratamento e prognóstico da doença. Ao longo do ano foi possível observar que nesta população, o TDO reduziu a chance de abandono do tratamento bem como o risco de morte pela doença, aumentando a chance de cura. No entanto, no setores Não-Favelas, esse tipo de intervenção não demonstrou melhora no controle da comorbidade. O Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Brasil, enfatiza a priorização do TDO em populações vulneráveis, com a necessidade de adaptação das políticas aos moradores das favelas, corroborando a hipótese de que esta população é vulnerável¹⁵. Ademais, de julho de 2003 até junho de 2008 foi realizada uma busca ativa de casos de TB, na favela da Rocinha-RJ, para implementação do tratamento, objetivando avaliar o impacto de uma abrangente intervenção no controle da doença, com dados obtidos através do SINAN. Após a intervenção, houve aumento nas taxas de sucesso do tratamento (67,6% para 83,2%) e queda nas taxas de abandono do tratamento (17,8% para 5,5%)¹⁶. Diante dos resultados, foi possível aventar que em ambos os estudos realizados, houve melhoria o manejo da doença com a assistência adequada. Os resultados mostraram que com planejamento e apoio afetivo em determinado local é possível

alcançar melhorias no manejo da doença^{15,16}.

Ainda que o tratamento para a tuberculose seja oferecido gratuitamente no Brasil, existem despesas indiretas para a realização do tratamento como o deslocamento até a unidade de saúde e a alimentação. Desse modo, se faz de grande importância a implementação de políticas públicas que incentivem o início e continuidade do tratamento da tuberculose. Ações como o oferecimento de vale-transporte, lanches e auxílio-alimentação são recomendados pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, e podem contribuir para redução das carências mais imediatas do paciente em situação vulnerável às condições de vida, pois boa parte dos acometidos pela tuberculose demonstram considerável fragilidade nos modos de vida e trabalho. Ademais, o oferecimento de lanches na unidade proporciona um momento para estreitamento e aproximação do vínculo entre os profissionais e pacientes, relação de extrema importância para melhoria do cuidado. O TDO precisa ir além da observação da tomada de medicação, esse tipo de intervenção permite a entrada do profissional de saúde na vida do paciente. Nesse contexto, vai-se à casa da pessoa, conhece-se o meio familiar em que ela está inserida, pode-se conversar com sobre a importância do tratamento e conscientizar a todos que estão em volta do doente. O vínculo entre profissional e paciente permite entender as necessidades individuais de cada paciente, além de gerar um sentimento de valorização, inclusão social e acolhimento.

Vale ressaltar, que os incentivos contribuem apenas para potencializar a adesão a tratamento, e que a tuberculose se encontra atrelada às desigualdades sociais, devendo portanto, serem desenvolvidas políticas nacionais efetivas para construção de uma sociedade mais justa e igualitária.¹⁷

CONCLUSÕES

A tuberculose representa um grave problema de saúde pública mundial, cuja incidência associa-se a fatores multicausais sociais, políticos e econômicos.

A adesão ao tratamento medicamentoso mostra-se essencial para o controle da transmissão e cura da doença, e se relaciona com a acessibilidade do paciente, inserção social e organização do sistema de assistência à saúde. Políticas de incentivo ao tratamento e esclarecimento sobre a doença, mostram-se importantes para o aumento nas taxas de adesão e queda nas taxas de abandono.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gonçalves H. “A tuberculose ao longo dos tempos”. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*. 2000; 7 (2): 305-27.
2. Alecrim TF de A, Mitano F, dos Reis AA, Roos CM, Palha PF, Protti-Zanatta ST. “Experiência de Profissionais de Saúde no Cuidado à População em Situação de Rua com Tuberculose.” *Rev. esc. enferm. USP*. 2016; 50(05): 808–15.
3. da Silva RD, de Luna FDT, de Araújo AJ, Camêlo ELS, Bertolozzi MR, Hino P, Lacerda SNB, Fook SML, de Figueiredo TMRM. Patients’ perception regarding the influence of individual and social vulnerabilities on the adherence to tuberculosis treatment: a qualitative study. *BMC*

Public Health. 2017; 17(1): 725.

4. Chirinos NEC, Meirelles BHS, Bousfield ABS. “Representações Sociais Das Pessoas Com Tuberculose Sobre O Abandono Do Tratamento.” *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2015; 36: 207–14. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rgenf/v36nspe/0102-6933-rgenf-36-spe-0207.pdf>.
5. Tola HH, Tol A, Shojaeizadeh D, Garmaroudi G. Tuberculosis Treatment Non-Adherence and Lost to Follow Up among TB Patients with or without HIV in Developing Countries: A Systematic Review. *Iran J Public Health*. 2015 ;44(1): 1-11.
6. Marlow M, Maciel E, Sales C, Gomes T, Snyder R, Daumas R, Riley L. Tuberculosis DALY-Gap: Spatial and Quantitative Comparison of Disease Burden Across Urban Slum and Non-slum Census Tracts. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2015; 92(4): 622-34.
7. Poersch K, Soares Dias da Costa J. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: estudo de casos e controles. *Cadernos Saúde Coletiva [Internet]*. 2021 Oct [cited 2022 Jun 28]; 29(4): 485–95. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=155478440&lang=pt-br&site=ehost-live>
8. Harling G, Lima Neto AS, Sousa GS, Machado MMT, Castro MC. Determinants of tuberculosis transmission and treatment abandonment in Fortaleza, Brazil. *BMC Public Health*. 2017 May 25;17(1).
9. Arakaki-Sanchez D, Rossana Coimbra Brito, Brazil. Departamento De Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, Df: Ministério Da Saúde, Secretaria De Vigilância Em Saúde, Departamento De Vigilância Epidemiológica; 2011.
10. Basta PC, Marques M, Oliveira RL de, Cunha EAT, Resendes AP da C, Souza-Santos R. Desigualdades sociais e tuberculose: análise segundo raça/cor, Mato Grosso do Sul. *Revista de Saúde Pública*. 2013 Oct; 47(5): 854–64.
11. Sousa GJB, Maranhão TA, Leitão T do MJS, Souza JT de, Moreira TMM, Pereira MLD. Prevalência e fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2021; 55.
12. Arakawa T, Magnabosco GT, Andrade RL de P, Brunello MEF, Monroe AA, Ruffino-Netto A, et al. Tuberculosis control program in the municipal context: performance evaluation. *Revista de Saúde Pública*. 2017; 51.
13. Lima MB de, Mello DA, Morais APP, Silva WC da. Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes (Fortaleza, Ceará, Brasil). *Cadernos de Saúde Pública*. 2001 Aug; 17(4): 877–85.
14. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient Adherence to Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Qualitative Research. Rylko-Bauer B, editor. *PLoS Medicine*. 2007 Jul 24; 4(7): e238.
15. Snyder RE, Marlow MA, Phuphanich ME, Riley LW, Maciel ELN. Risk factors for differential outcome following directly observed treatment (DOT) of slum and non-slum

- tuberculosis patients: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2016 Sep 20; 16(1).
16. Soares ECC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, Silva JS, et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Jul 2]; 17(12): 1581–6.
17. Orlandi G, Gomes Pereira É, Elaine R, Biagolini M, Oscar De Siqueira França F, Bertolozzi M. Incentivos sociais na adesão ao tratamento da tuberculose Social incentives for adherence to tuberculosis treatment Incentivos sociales en la adhesión al tratamiento de la tuberculosis ARTIGO ORIGINAL. *Rev Bras Enferm* [Internet] [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 24]; 72(5): 1182–90.

RELAÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS NA PEDIATRIA E RESISTÊNCIA BACTERIANA

RELATIONSHIP OF ANTIBIOTIC USE IN PEDIATRICS AND BACTERIAL RESISTANCE

Laís A. Rodrigues¹; Leandro Vairo²

¹ Discente do curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos -UNIFESO; ² Docente Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: O uso de antibióticos é cada vez mais recorrente, sobretudo na pediatria, e em muitos dos casos é feito de forma incorreta ou desnecessária. Por isso, se faz necessário uma discussão a fim de anemizar esses erros e evitar a evolução da resistência bacteriana, sendo essa a principal consequência. **Objetivos:** Discutir a prescrição de antibioticoterapia sem distinção na pediatria, pontuando a resistência bacteriana como sua principal consequência e demais problemas **Métodos:** Foi feita uma revisão de Literatura, com pesquisa nas bases de dados eletrônicas: Scielo, PubMed, Bvs. **Resultados:** A principal causa da resistência aos antibióticos, é o seu uso inadequado. Quando se refere a pediatria esses números aumentam, devido à dificuldade em se realizar um exame confirmatório, associada a demora dos resultados, faz com que aumente a quantidade de tratamentos empíricos e errados. **Conclusão:** Dessa forma, vale reforçar que o uso indiscriminado de antimicrobianos aumenta o surgimento de cepas resistentes, sendo necessário discussão e conscientização tanto dos profissionais quanto da população, e assim reduzir a antibioticoterapia indevida. **Descritores:** “Infecção infantil”, “farmacodinâmica”, “antimicrobianos.

ABSTRACT:

Introduction: The use of antibiotics is increasingly recurrent, especially in pediatrics, and in many cases it is done incorrectly or unnecessary. Therefore, a discussion is necessary in order to anemize these errors and avoid the evolution of bacterial resistance, which is the main consequence. Aims: Discuss the prescription of antibiotic therapy without distinction in pediatrics, punctuating bacterial resistance as its main consequence and other problems. **Methods:** A literature review was carried out, with research in electronic databases: Scielo, PubMed, Bvs. **Results:** The main cause of antibiotic resistance is its inappropriate use. When referring to pediatrics, these numbers increase, due to the difficulty in performing a confirmatory test, associated with the delay in results, which increases the number of empirical and erroneous treatments. **Conclusions:** Thus, it is worth emphasizing that the indiscriminate use of antimicrobials increases the emergence of resistant strains, requiring discussion and

awareness of both professionals and the population, and thus reducing undue antibiotic therapy.

Keywords: “Child infection”, “pharmacodynamics”, “antimicrobials”

INTRODUÇÃO:

A descoberta dos antibióticos alterou toda a medicina e expectativa de vida da população, tornando-se a principal terapêutica contra doenças infecciosas. Além de influenciar em outros tipos de tratamento, como por exemplo o oncológico.¹ Ao longo dos anos, diversas classes foram descobertas, porém com o seu uso indiscriminado surgiram cepas resistentes, culminando na dificuldade de desenvolver uma nova classe de antimicrobianos. A resistência a antibióticos foi definida pela OMS como a resistência de micro-organismos ao antibiótico que antes era sensível. E é considerada pela mesma uma das 10 maiores ameaças à saúde, por isso tem sido tema de importantes discussões como na ONU, em 2016, onde líderes mundiais discutiram estratégias e analisaram as principais causas desse problema.²

Estudos apontam que o principal motivo da resistência bacteriana, é o uso indiscriminado e indevido de antibióticos. Um dos exemplos é o ambiente hospitalar, que por ter prescrição frequente de antibióticos, torna suscetível a presença de cepas resistentes, afetando o tratamento e o prognóstico dos pacientes³. Ainda fatores como a dificuldade em diferenciar infecções bacterianas de virais e a grande quantidade de farmácias que dificulta a supervisão, contribuindo para a venda irregular.⁴ Além disso, vale mencionar que a diferença econômica dos países pode influenciar na resistência á antimicrobianos como por exemplo, nos países em desenvolvimento em que podemos citar a má fiscalização na qualidade dos fármacos, enquanto nos países desenvolvidos o consumo excessivo de alimentos de origem animal produzidos com antibióticos.⁵

A antibioticoterapia é frequentemente utilizada na Pediatria, e em muitos casos de forma desnecessária. Por isso, a implementação de programas que visam melhorar sua prescrição, orientando quanto à dose do medicamento, tempo de terapia, via e classe ideal ao patógeno a ser combatido; tem sido usado como estratégia a fim de minimizar os efeitos negativos dos antimicrobianos.⁶

O uso constante de antibióticos de amplo espectro, também contribui para aumento de cepas resistentes aos antibióticos. Uma vez que esse tipo de medicamento atua tanto em bactérias gram-positivas quanto gram-negativas, sua não especificidade quanto ao agente patológico, reforça a importância da realização do isolamento da bactéria e correta análise do antibiograma, na finalidade que se obter o melhor tratamento e assim evitar prescrições desnecessárias.⁷

Sabe-se que o uso indiscriminado de antibióticos está diretamente relacionado ao desenvolvimento da resistência bacteriana. Por isso, no âmbito da pediatria essa discussão se torna pertinente já que a prescrição desnecessária e incorreta desse medicamento é recorrente, o que resulta não apenas no surgimento de cepas resistentes, como também outros malefícios.

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Discutir a prescrição de antibioticoterapia sem distinção na pediatria, pontuando a resistência bacteriana como sua principal consequência e demais problemas;

Objetivo secundário:

- 1- Descrever os tipos de antibióticos e sua farmacodinâmica;
- 2- Apresentar mecanismo do desenvolvimento da resistência bacteriana;
- 3- Abordar o impacto da resistência bacteriana na saúde mundial e pontuar estratégias usadas no intuito de reduzir sua evolução;

MÉTODOS:

Esta é uma revisão bibliográfica no qual foi utilizado como método de pesquisa eletrônica através de bases de dados como: PubMed (Us National Libery of Medicine National Institutes oh Health); Scielo (Scientific Eletronic Library Online); BVS (Portal das Bases em Ciência da Saúde; LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde (DECS): ‘‘Pediatria’’, ‘‘antibiótico’’, ‘‘Resistência Bacteriana’’, ‘‘Antibioticoterapia’’, associados entre si pelo Operador Booleano ‘‘AND’’. A seleção dos artigos se deu pela leitura minuciosa dos Títulos e resumos, em busca da correlação com o tema do trabalho. Para melhor direcionamento foram utilizados os seguintes filtros: I) Publicado nos últimos 7 anos (de 2015 até presente data); II) Ter a presença dos Descritores; III) Conter o assunto principal; IV) Idiomas em Português, Inglês e Espanhol; V) Disponibilidade da versão completa do artigo. A busca resultou em 142 artigos, sendo excluídos aqueles que não correspondiam ao estudo. Depois da leitura foram selecionados 16 artigos além de 1 livro, totalizando no final 17 referências para a realização do trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Farmacodinâmica dos Antibióticos:

Os antibióticos são fármacos compostos de material natural ou sintéticos, com ações bacteriostático, quando agem impedindo o desenvolvimento da bactéria; ou bactericida cuja ação consiste na morte do microrganismo. Além disso, é dividido em diversas classes de acordo com a sua farmacocinética e composição, como as Sulfonamidas, considerada a primeira classe de antibióticos, que tem ação defensiva contra Streptococcus, porém é de baixo espectro. A implementação da Penicilina no mercado, foi um grande marco no desenvolvimento de antibióticos, este consiste em um fármaco natural, com maior espectro de ação que as sulfas, e seu consumo foi revolucionário na redução de mortalidades como por exemplo de soldados durante a guerra e puérperas. Contudo, seu uso indiscriminado resultou em cepas resistentes, influenciando na busca por novos antimicrobianos. ⁴

Quanto seu mecanismo de ação, os antibióticos podem ser divididos em três grupos: no primeiro grupo estão aqueles que agem prejudicando na formação e integridade das bactérias, ao inibir enzimas específicas desses processos; no segundo grupo são os fármacos que influenciam a transcrição de tradução do RNA e proteínas, inibindo-os. No terceiro grupo agem bloqueando a formação da parede celular microbiana. ⁸

Os beta-lactâmicos são os fármacos mais comumente prescritos devido sua alta efetividade, sendo a penicilina, cefalosporina, carbapenems, monobactâmicos e alguns inibidores das β -lactama, os que compõe essa classe. Sua ação consiste em inibir as ligações peptídicas das membranas bacterianas, diminuindo sua força.⁸ Convém dizer que todos os fármacos desse grupo possuem o anel Beta-Lactâmico responsável pelo mecanismo de ação dos mesmos, porém com diferentes configurações ao depender de sua classe. As Sulfonamidas e Trimetoprima geralmente são consumidas em conjunto. Ambas são bacteriostáticas e agem de forma sinérgica ao bloquearem a síntese do Folato, de formas diferentes, e assim inibir a formação do DNA bacteriano. As Quinolonas tem ação de amplo espectro, atuando tanto nos Gram-positivo quanto nos Gram-negativo. Também são bacteriostáticos, pois inibe sua síntese através de sua ação contra sobre duas enzimas importantes para a replicação do DNA, a DNA girase e Topoisomerase IV. Por acreditar ser um antibiótico ideal, devido suas características, ele tem sido alvo de grande interesse na medicina. As tetraciclina tem como ação a inibição da ligação aminoacil-tRNA ao Ribossomo, impedindo assim a síntese de proteínas necessárias para a formação do DNA bacteriano. Por se tratar de um antibiótico de amplo espectro, com baixa toxicidade e custo, favoreceu o seu uso indiscriminado o que resultou na sua resistência a vários patógenos, sendo assim, hoje já não é mais considerada de primeira escolha. Os Macrolídeos são considerados a segunda classe mais prescrita, principalmente na Pediatria, devido sua segurança. É de amplo espectro e sua ação consiste em impedir a formação das proteínas bacterianas, ao se ligar no RNA-ribossomal 23S.⁹

Os aminoglicosídeos geralmente são prescritos em infecções por gram-negativo aeróbica, inibem a síntese proteica causando uma leitura errada interrompendo a tradução do RNAmensageiro, caracterizando assim, uma ação bactericida. Sua resistência tem sido de grande relevância e se dá principalmente diante de sua inativação por enzimas microbianas. Os glicopeptídeos são de ação bactericida contra os gram-positivo, formado pelos fármacos Vancomicina e Teicoplanina. Atua impedindo a utilização do peptidoglicano na síntese da parede celular. As polimixinas são bactericidas de gram-negativos, contudo não é absorvido pelo trato gastrointestinal sendo seu uso restrito há infecções intestinais e de uso tópico como olho, pele e ouvidos. As Oxazolidinonas tem como principal representante a linezolida, possui ação bacteriostático especialmente sobre as bactérias gram-positivo. Atua inibindo o início da síntese proteica, e é de grande eficácia frente a bactérias resistentes a outros fármacos com mesmo mecanismo, porém apresenta muitos efeitos colaterais. A clindamicina, do grupo dos Lincosamidas, é um possível substituto a penicilina, cobre bactérias Gram-positivo e anaeróbicas. E por fim, a Rifampicina que age inibindo o RNA polimerase. Contudo, sua prescrição é restrita a aquelas infecções que não responde a tratamentos com outros antimicrobianos, isso ocorre na tentativa de evitar o desenvolvimento de cepas resistentes.⁸

Mecanismo de Desenvolvimento da Resistência bacteriana:

Para o melhor entendimento acerca do mecanismo de desenvolvimento da resistência bacteriana, vale se atentar quanto a influência das paredes celulares nesse processo. Uma vez que essas são responsáveis pela proteção da bactéria, e contribuem para o nível de patogenicidade, se tornando o principal alvo dos fármacos. Além disso, ela atua diferenciando as bactérias em Gram-

positivas e Gram-negativas, afetando assim nos tipos ação antimicrobiana.⁴

A propagação das bactérias resistentes se dá através de dois mecanismos, podendo ser por infecção cruzada ou obtém através de cepas já suscetíveis à resistência. Sendo assim, o uso indiscriminado e inadequado de antimicrobianos, é o principal fator contribuinte ao surgimento de superbactérias e cepas resistentes.¹⁰

No que tange a resistência aos Beta-Lactâmicos, sabe-se que sua ação é limitada pois essas bactérias possuem diversos mecanismo contra seu funcionamento. Como por exemplo, o microorganismo pode apresentar proteínas de ligação de alto peso molecular, inibindo a ação do fármaco, uma vez que essa ocorre através dessas estruturas. Ou em outros casos, a resistência pode ocorrer pela dificuldade de penetração da substância à bactéria, especialmente as gram-negativas, justificada pelos diferentes tamanhos e quantidade de porinas existentes nesses tipos de bactérias. As bombas de efluxo também influenciam na resistência, já que exercem a saída do fármaco antes de realizar sua atividade. Por fim, a ação das enzimas Beta-Lactamases, que são sobretudo penicilinases. Essas estão presentes nos dois tipos de bactérias, causando sua hidrolise e consequentemente proporciona a resistência bacteriana. Dessa forma, usualmente esses fármacos são associados a outros antimicrobianos com ação inibidora a Beta-Lactamase, conferindo-lhe maior espectro.¹¹

A resistência bacteriana às Sulfonamidas possivelmente ocorre por mutação, seleção aleatória ou por meio de plasmídeos. Vale dizer, que dificilmente será por cruzamento a outros antibióticos, e uma vez que ela ocorre é irreversível. Já nos Aminoglicosídeos a resistência ocorre por: inabilidade do fármaco de entrar na célula; baixa afinidade do antibiótico ao ribossomo da bactéria; e devido a inativação da substância pelas enzimas locais.¹¹ Além disso, por ser dependente de oxigênio para seu transporte, essa característica pode gerar sua resistência, e sua ausência pode ser causado diante de defeitos na adenilato ciclase ou na adenosina monofosfato cíclica.⁹ De modo geral, os antibióticos desenvolvem resistência através de três formas: mutações que afetam seu mecanismo de ação ao modificar seu alvo terapêutico; ou por alteração das substâncias das paredes bacterianas, impedindo sua entrada ou aumento do efluxo do fármaco; e por fim, pela capacidade da bactéria de inibir ou deteriorar o antimicrobiano.⁴

Antibioticoterapia na pediatria:

Em um estudo realizado em um hospital de Belém do Pará, foram isolados alguns patógenos de infecção no trato urinário (ITU) infantil, afim de observar o perfil de resistência aos antibióticos. Foi constatado que bactérias como E. coli e K. pneumoniae tiveram grande resistência contra ampicilina e ampicilina/sulbactam, enquanto as bactérias gram-positivo foram resistentes à clindamicina. Nas colônias de bactérias não fermentadoras, foi observado resistência à ampicilina, ampicilina/subactam, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, tigeciclina e colistina. Sendo esses últimos fármacos, exemplos de que o uso indiscriminado de antibióticos culmina no aparecimento de cepas resistentes, uma vez que são usados para diversos tipos de patologias. Diante desses resultados, nota-se a importância do isolamento de bactérias para conhecer a natureza do patógeno e assim dar seguimento com a melhor antibioticoterapia.¹²

No caso de pacientes menores de três anos, geralmente sua sintomatologia é inespecífica

o que dificulta um tratamento adequado se considerado apenas a clínica. Dessa forma, a prova laboratorial através da urino cultura é essencial para a confirmação diagnóstica, porém devido à demora de sair o resultado muitos profissionais acabam por optar iniciar o tratamento empírico. Kuster e colaboradores apresentaram um estudo descritivo, retrospectivo, em que avaliaram 80 crianças de 1 mês a 3 anos, constatando que 68,8% desses pacientes receberam tratamento empírico para ITU, antes de sua confirmação e apenas 20% teve o diagnóstico confirmado posteriormente. Reforçando a necessidade de uma melhor avaliação quanto a decisão de se iniciar tratamento empírico sem certeza do diagnóstico, evitando o uso desnecessário de antimicrobianos.¹³

Ainda a respeito de infecções do trato urinário, foi realizado um trabalho com crianças maiores de seis anos, em um hospital de emergência infantil, no intuito de avaliar o tratamento da patologia com a Fosfomicina, mesmo essa não sendo protocolo de tratamento para ITU. Todavia, a pesquisa buscou apresentar uma nova estratégia para a prescrição de antibioticoterapia que apresentasse uma menor resistência bacteriana. Tendo em vista que, pela falta de surgimento de novos antibióticos, uma alternativa seria voltar a usar, de forma coerente, os medicamentos ditos como antigos e que hoje já não são mais escolhas de primeira linha. Seu resultado foi favorável e mostrou que o tratamento com fosfomicina foi efetivo e sem desenvolvimento de cepas resistentes ao fármaco.¹⁴

As infecções de vias aéreas superiores (IVAS) são patologias bem presentes na pediatria, sendo essa uma das principais razões para consultas e internações de crianças. Nessa vertente, um dos principais medicamentos prescritos para esses quadros é o antibiótico, que muitas das vezes é utilizado erroneamente. Isso porque, esse tipo de infecção pode ser de etiologia bacteriana ou viral, reforçando a importância do profissional em saber distinguir os dois tipos afim de evitar o uso inadequado de antibióticos. Além disso, em alguns casos como por exemplo no resfriado comum, existem evidências que apontam que o antibiótico não terá nenhum efeito no quadro inicial, corroborando a ideia de que a antibioticoterapia deve ser prescrita de forma consciente, no intuito de evitar o surgimento de novas cepas resistentes.¹⁵

Sabe-se que a antibioticoterapia deve ser feita seguindo alguns cuidados como por exemplo: a dosagem correta, não se automedicar e principalmente completar o tratamento com o tempo correto. Ou seja, cabe ao profissional prescritor esclarecer que mesmo com a regressão dos sintomas o paciente não deve interromper o tratamento, e fazer as demais orientações. Na pediatria esses fatores se agravam, uma vez que além da resistência bacteriana, o uso de antibiótico pode afetar na formação da imunidade e do sistema metabólico. Estudos afirmam que metade das prescrições antibacterianas na pediatria, tem erros quanto à sua necessidade, escolha de classe e duração do tratamento. No tocante as crianças menores de dois anos com IVAS, vale mencionar que em sua maioria se dá por etiologia viral, sendo descartado a necessidade do uso de antibióticos. Corroborando a ideia de que informações assim, são imprescindíveis aos pediatras.²

No Hospital Santa Casa de Belo-Horizonte/MG, foi realizado uma análise quanto o uso de Ceftriaxona na ala pediátrica. Por se tratar de um antibiótico de amplo espectro, sua prescrição está indicada em diversos tipos de patologias, o que fortalece a importância do seu uso racional. Por isso, o estudo buscou avaliar a prevalência do uso desse fármaco, uma vez que sua resistência

tem crescido nos últimos anos. Sendo assim, constataram que durante o período avaliado, de 2015 à 2017, apenas 0,12% foram tratados com a Ceftriaxona, porém ao isolar os microrganismos desses pacientes, encontraram *Enterobacter cloacae* em 8,3% das amostras, o que confirma dados de outros estudos que apontam essa bactéria como um dos que apresenta resistência a Ceftriaxona. Contudo, observaram que sua prescrição foi reduzindo com o decorrer dos anos analisados, enfatizando que a conscientização dos profissionais junto a uma assídua fiscalização do Hospital junto ao Serviço de Controle de Infecções Hospitalares, influenciam quanto ao uso correto dos antibióticos.¹⁰

Uma das principais consequências do desenvolvimento de superbactérias, está na infecção intra-hospitalar, sobretudo nas Unidades de Tratamento intensivo (UTI). Nesse contexto, vale destacar as bactérias gram-negativas multirresistentes (BGN-MR) que estão entre as principais etiologias de infecções hospitalares, e contribuem para taxa de mortalidade. Ademais, seu tratamento é escasso sendo o Carbapenem a escolha predominante, contudo ela apresenta uma crescente resistência contra bactérias como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*.¹⁶

Um estudo realizado na UTIP (Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica) do INCA (Instituto Nacional do Câncer) afirma que a BGN-MR é um fator predisponente para o aumento da mortalidade em pacientes oncológicos pediátricos, estando envolvido no desenvolvimento de sepse. Ao analisarem os casos de infecção por bactérias gram-negativas, observaram que nos casos por *Morganella morganii* e *Citrobacter spp* 100% eram de BGN-MR, seguido da *Enterobacter spp* com 87,5%, *E. coli* com 50%, *K. pneumoniae* com 46,6%, *A. baumannii* com 36,4% e *P. aeruginosa* com 18,5%, comprovando a alta incidência de cepas resistentes nesse grupo de pacientes. Sobre uma outra vertente, esse estudo pontuou quanto a relevância de se iniciar um tratamento adequado quanto sua etiopatogenia, o mais precoce possível. Apesar de não ser fidedigno, acredita-se que para não afetar a mortalidade de pacientes pediátricos com infecção por BGN-MR, o manejo quimioterápico de antibacteriano deve ocorrer em dois dias, enquanto nos adultos esse intervalo tem pouca influência sobre seu prognóstico.¹⁶

Para se considerar um consumo adequado de antibióticos, devem se atentar a fatores como via de administração, escolha adequada quanto a classe medicamentosa e o período do tratamento que juntos vão influenciar na eficácia terapêutica e em contrapartida evitar prejuízos como efeitos colaterais e o desenvolvimento de cepas resistentes. Nessa perspectiva, EmyInumaru E. e colaboradores desenvolveram um estudo epidemiológico transversal, no setor pediátrico de um Hospital no sul do Brasil, e evidenciaram que 38,4% dos pacientes tiveram erro quanto a posologia de seu tratamento, com ênfase nos pacientes da cirurgia. Cerca de 14,6% foi de superdosagem, enquanto 11,7% corresponde a porcentagem de subdosagem.¹⁷

Conclusões como essas, fomentam a importância da aplicabilidade de protocolos e orientações sobre a prescrição de medicamentos em dosagem pediátricas. Que em sua maioria deve ter sua posologia fracionada, para isso vale destacar a relevância do conhecimento do profissional quanto a meia-vida de cada substância, para seguir corretamente o tempo de intervalo de uma dose a outra. Um outro ponto a ser destacado, é sobre o descalonamento de antibiótico caracterizado pela diminuição do espectro bacteriano ao confirmar ou limitar o patógeno, ou até mesmo a

suspensão da medicação diante de seu uso em patologias não bacterianas. Convém ressaltar, que essas medidas vão atuar tanto na eficácia do tratamento, quanto na prevenção do surgimento de bactérias resistentes.¹⁷

Vale dizer, que os aspectos epidemiológicos variam de acordo com o território em que está inserido, sendo importante o profissional ter conhecimento sobre as principais etiologias e suas resistências. Dessa forma, terá um melhor direcionamento quanto a escolha da antibioticoterapia a ser prescrita.^{12,16}

CONCLUSÃO:

Portanto, a resistência bacteriana é bem assídua na pediatria e já vem causando transtornos, por dificultar o manejo de algumas doenças. Diante disso, a discussão e conscientização entre profissionais da saúde, assim como campanhas de educação para a população, visam amenizar os prejuízos do uso indevido de antibióticos, visto que esse é principal fator de risco. Além disso, vale ressaltar que a antibioticoterapia incorreta na pediatria, não propicia apenas o desenvolvimento de cepas resistentes, mas também pode causar malefícios nas crianças, que não são observadas nos adultos, como por exemplo na maturidade do sistema imunológico.

REFERÊNCIAS:

1. Cabral LG, Meneses JP, Pinto PF, Furtado GH. Racionalização de antimicrobianos em ambiente hospitalar. Rev Soc Bras Clinica Medica. 2018 jan-mar;16(1):59-63 https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/884999/dezesseis_cinquenta_nove.pdf
2. Miguélez SA, Garcia-Marcos L. Rational use of antimicrobials in the treatment of upper airway infections. J Pediatría (Rio J). 2020;96(S1):111-9 <https://www.scielo.br/j/jped/a/R88T8szYZBGGcjHHgRsTdVM/abstract/?lang=en>
3. Duarte GEG, Mereles SMB, Bogado MEV. Perfil de resistencia de microorganismos aislados en el Servicio de Microbiología del Hospital Nacional en el año 2017. Rev. Nac. (Itauguá) 2018;10(2): 021-038 <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v10n2/2072-8174-hn-10-02-21.pdf>
4. LimaCC, BenjamimSCC, SantoRFS. Mecanismo de Resistência Bacteriana frente aos Fármacos: Uma revisão. CuidArte, Enferm; 11(1): 105-113, jan.2017 http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/15%20Artigo_Mecanismo%20resist%C3%Aancia%20bacteriana%20a%20antibi%C3%B3ticos_27-07-17.pdf
5. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global Contributors to Antibiotic Resistance. Journal of Global Infectious Diseases. 2019 janeiro-mar; 11(1): 36–42 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380099/pdf/JGID-11-36.pdf>
6. Gerber JS, Jackson MA, Tamma PD, et al.; AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES SOCIETY. Antibiotic Stewardship in Pediatrics. Pediatrics. 2021;147(1):e202004029 http://www.publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/147/1/e202004029/1082104/peds_2020040295.pdf
7. Shukla PJ, Behnam-Terneus M, Sautu BC, Perez GF. Antibiotic Use by Pediatric

- Residents: Identifying Opportunities and Strategies for Antimicrobial Stewardship. HOSPITAL PEDIATRICS Volume 7, Issue 9, September 2017 http://publications.aap.org/hospitalpediatrics/article-pdf/7/9/553/810819/hpeds_2017-0059.pdf
8. Duarte SMS, Faria FV, Lima RMS, Sampaio JS, Maia TMB, Guimarães GR, et al. Revisão Sistemática da Resistência e Farmacodinâmica de Antibióticos. Braz. J. of Develop., Curitiba, v. 5, n. 10, p. 21476-21489 oct. 2019 <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/4068/3852>
 9. Costa BS. Super Bactérias e o Desenvolvimento de Mecanismos de Resistência aos Antimicrobianos [Trabalho de Conclusão de curso]. São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie; 2019 <https://dspace.mackenzie.br/bitstream/handle/10899/20064/Beatriz%20Sabbo%20Costa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 10. Souza MGC, Silva SD, Oliveira CM, Portela ASB. Ceftriaxona: uso racional pelo departamento de Pediatria do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte/MG. Residência Pediátrica; 2020: Ahead of Print. <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatria.com.br/pdf/rp280121a04.pdf>
 11. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. As Bases Farmacológica da Terapêutica de Goodman&Gilman. 12 ed. AMGH Editora Ltda; 2012.
 12. Brígido HPC, Araújo ACMD, Rios MM, Boettger BC, Prado LP, Silva CM, et al. Perfil de resistência de agentes de infecção urinária em crianças internadas em um hospital de pediatria em Belém do Pará. Brazilian Journal of Health Review. 2020;3(4):9808–18. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-212>
 13. Kuster N, Robino L. Interpretación de los Tests de Sospecha e Inicio de la Terapia Antibiótica Empírica em Infecciones Urinarias. Archivos de Pediatría del Uruguay 2020;91(1) <https://doi.org/10.31134/ap.91.1.4>
 14. Robino L, et al. Fosfomicina el Tratamiento de la Infección Urinaria Baja em Niños Mayores de 6 Años. Evolución clínico-microbiológica. Arch Pediatr Urug 2020; 91(S2). <https://doi.org/10.31134/ap.91.s2.3>
 15. Winter DEA, Oliveira LH. Recomendações quanto ao uso de antimicrobianos em infecções de vias aéreas superiores em pediatria. Residência Pediátrica; 2019: Ahead of Print <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatria.com.br/pdf/aop457.pdf>
 16. Costa PO, Atta EH, Silva ARA. Infection with multidrug-resistant gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes. J Pediatr (Rio J). 2015;91:435--41. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.11.009>
 17. EmyInumaru F, Silva AS, Soares AS, Trevisol FS. Perfil e adequação do uso de antibacterianos em crianças internadas em hospital geral no sul do Brasil. Rev Paul Pediatr. 2019;37(1):27-3 <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2019;37;1;00011>

USO DE TELAS E SUA RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

USE OF SCREENS AND THEIR RELATIONSHIP WITH NEUROPSYCHOMOTOR DEVELOPMENT

Maria Carolina O. R. Gomes¹; Andreia Moreira²

¹Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professora do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: Na infância é quando há a maior capacidade de neuroplasticidade, processo responsável pelo cérebro de se adaptar e formar conexões neurais, o uso de telas na infância quando excessivo tem sido relacionado a atrasos no desenvolvimento, cognição e na comunicação, além de problemas no sono. **Objetivos:** Definir a relação do uso excessivo de telas na infância com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e informar sobre a forma adequada do uso de telas para que seja um uso saudável. **Métodos:** O estudo consiste em uma revisão de literatura narrativa, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, BVS, EbscoHost e PubMed. **Discussão:** Foi notado um aumento exagerado no número de crianças expostas a telas nos últimos anos. A exposição inadequada a telas foi relacionada com atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, causando problemas de linguagem, cognição, sintomas no humor e no comportamento, no aprendizado e problemas no sono, além de poder causar déficit de transferência em crianças e bebês. Para que o uso seja saudável é necessário que as diretrizes sejam respeitadas, de acordo com as Sociedades de Pediatria e a Organização Mundial da Saúde, crianças até 2 anos não devem ter tempo de tela, crianças entre 2 e 5 anos podem ter no máximo duas horas de tela e crianças maiores que 5 anos até duas horas diárias. É importante também que sejam criadas ações públicas que conscientizem as escolas e famílias quanto ao uso saudável de mídias. **Conclusão:** Ao que parece, há uma relação entre o uso exagerado de telas na infância com o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, associado a um déficit de transferência, diminuição das interações interpessoais, conteúdo acelerado ou violento e diminuição do tempo e da qualidade do sono, o que causa problemas no aprendizado, no comportamento e sintomas no humor. **Descritores:** “Tela” “Crianças” “Desenvolvimento”

ABSTRACT:

Introduction: In childhood, when there is a capacity for neuroplasticity, a process responsible for adapting and forming the neural brain, the use of screens when limited in childhood has been related to delays in development, cognition and communication, in addition to greater problems in the then not. **Objectives:** To define the relationship between excessive use of screens

in childhood and delay in neuropsychomotor development and to inform about the appropriate way to use screens so that it is a healthy use. **Methods:** The narrative study consists of a literature review, carried out in the electronic databases Scielo, VHL, EbscoHost and PubMed. Discussion: There has been an increase in the number of children exposed to screens in recent years. Attempted sleep development, screens function was related to delays in children's development and behavior, there were no mood and behavior development problems, and there were no transfer problems in children and infants. For healthy use it is necessary that the guidelines are respected, according to the Pediatric Societies and the World Health Organization, children up to 2 years old should not have screen time, children between 2 and 5 can have a maximum of two hours of screen time and Over 5 years up to two hours children. It is also important to create public actions that raise awareness as families and about the healthy use of the media. **Conclusion:** It seems that there is a relationship between the use of screen repetition with the delay in neuropsychomotor development, associated with a download, increase in interpersonal childhoods, progressive or violent content and increase in time and quality of time, which causes problems in learning, behavior and mood symptoms. **Descriptors:** "Screen" "Children" "Development"

INTRODUÇÃO:

O desenvolvimento neuropsicomotor infantil compreende um processo multidimensional e integral, que se inicia com a concepção e que envolve o crescimento físico, o desenvolvimento neurológico e comportamental, além da área sensorial, cognitiva e de linguagem, assim como as relações socioafetivas. Esse desenvolvimento se inicia antes mesmo do nascimento, com a mielinização, que é o processo responsável pelo desenvolvimento cerebral e pela condução de impulsos nervosos, a mielinização do córtex se inicia aos 8 meses de gestação e encontra-se quase completo com 2 anos de vida, processo quase todo ocorrido na infância. É na infância também que ocorrem modificações relacionadas a neuroplasticidade ou plasticidade neural. A neuroplasticidade é a capacidade do sistema nervoso de se adaptar a interações ou mudanças ambientais, um conceito amplo que engloba resultados de processos de aprendizagem e memória.^{1,2}

Na infância, a plasticidade neural é maior, e é caracterizada por uma diminuição gradativa, ocorrendo de diversas formas, por exemplo: regenerativa, axônica, sináptica, dendrítica, somática e habituação. A neuroplasticidade é a capacidade do cérebro de estabelecer conexões neurais ou sinapses novas, o cérebro infantil tem uma quantidade excessiva de sinapses e essa quantidade começa a ser reduzida na adolescência. O aprendizado é diretamente ligado as sinapses, ou seja, a maior parte do conhecimento se cria na infância, sendo essencial que os neurônios se conectem entre si, para ocorrer o desenvolvimento das redes neurais e o aprendizado se tornar possível.^{1,2}

Os marcos infantis são usados como um instrumento pelos médicos pediatras para avaliar o desenvolvimento infantil. É feito através da análise das características biológicas, neurológicas e psíquicas de acordo com o período pré-natal, neonatal, primeira infância e infância; sendo categorizado nos setores de coordenação motora ampla e fina, autoajuda, resolução de problemas, desenvolvimento socioemocional, linguagem compreensiva e expressiva.³

O tempo de tela excessivo foi associado ao atraso no desenvolvimento, através da piora da resolução de problemas, no desenvolvimento pessoal-social e na comunicação. Com o avanço tecnológico, o uso de telas na infância tem se tornado cada vez mais comum; entre os meios de exposição das crianças as telas, a televisão foi a principal responsável, esse tempo de tela foi associado ao nível econômico e desenvolvimento da linguagem.^{4,5,6}

A prevalência no uso de telas de forma excessiva entre as crianças é alta e há uma ampliação desse uso em todas as faixas etárias, sendo responsável pela dificuldade dos cuidadores de limitar esse tempo de tela, uma vez que o tempo de tela dos tutores também está aumentada. As mídias são apresentadas as crianças principalmente durante refeições e enquanto os pais realizam tarefas, o que implica que o tempo de tela dessas crianças pode não ser educativo, atrapalhando seu desenvolvimento.^{4,5,7}

É recomendado aos pais limitar e supervisionar o uso, para que as crianças tenham um desenvolvimento saudável. Quando usada de forma adequada, por menos de 2 horas por dia, foi notado que o uso de telas e de mídias de forma interativa e acompanhada pelos cuidadores, pode se tornar benéfica para o desenvolvimento na infância e na idade pré-escolar.

Também foi notado que o uso de mídias tem relação com a diminuição do tempo e a má qualidade do sono infantil, essa privação do sono pode resultar em problemas na saúde mental das crianças, além de estar relacionado com o comprometimento do desenvolvimento e da cognição, problemas de memória e obesidade.⁸

Com o avanço tecnológico e o aumento das mídias portáteis em todo o mundo, cada vez mais crianças vêm sendo expostas a um tempo de tela superior ao recomendado. A presente revisão de literatura busca relacionar o uso excessivo de telas com atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor infantil, uso esse que na maior parte do tempo é para distração e não supervisionado. Essa exposição de crianças a telas vem gerando efeitos nocivos na cognição e na linguagem, além de problemas no sono e no comportamento. Para que haja uma interação saudável, é necessário que os pais estejam cientes e sigam as recomendações das diretrizes quanto a exposição de telas aos seus filhos.

JUSTIFICATIVA:

Diante do aumento no número de crianças com atraso no desenvolvimento cognitivo e comportamental, o trabalho procura compreender melhor a relação entre esse atraso com o uso inadequado de telas na infância e também suas causas, visando promover conscientização e estratégias para que o uso de telas seja feito de forma adequada e proveitosa para as crianças.

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Definir a relação do uso excessivo de telas na infância com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Objetivo secundário:

Informar sobre a forma adequada do uso de telas para que seja um uso saudável.

MÉTODOS:

Trata-se de um estudo do qual consta em revisão de literatura narrativa, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, BVS, EbscoHost e PubMed. Os artigos selecionados foram filtrados entre os anos 2015 e 2021 e encontrados através dos descritores: “tela”, “crianças”, “desenvolvimento”, e seus respectivos correspondentes em inglês “screen”, “children”, “development”.

Os critérios de inclusão consistem em artigos que relacionam o uso excessivo e inadequado de telas com o atraso comportamental e cognitivo em crianças, e que relatem seus malefícios. Os critérios de exclusão foram não condizer com os descritores escolhidos e com o tema proposto.

DISCUSSÃO:

A plasticidade cerebral é a habilidade do sistema nervoso de se adaptar e realizar mudanças, estabelecendo novas conexões, recriando novas células e se preparando para receber novos estímulos. A modulação cerebral é um fenômeno da plasticidade cerebral e é responsável por processos como o da adaptação da aprendizagem, tal modulação ocorre através de estímulos externos ou circunstanciais. Coexistem fatores que limitam a aquisição de novas competências funcionais como o déficit cognitivo, a falta de motivação e ausência da ativação do estímulo, o que dificulta a retenção de informações na memória e problemas de linguagem e compreensão.²

A interação física, o ambiente e as tarefas a serem aprendidas são determinantes na aquisição e refinamento das habilidades motoras, podendo aumentar ou diminuir o número de conexões com células subjacentes. A aprendizagem motora, implica de estímulos de experiências sensório-motoras como mecanismos responsáveis pela reorganização estrutural e funcional do sistema nervoso. Para que a aprendizagem motora e cognitiva seja avaliada é necessário que seja dividida por marcos do desenvolvimento neuropsicomotor.²

A divisão dos marcos do desenvolvimento se inicia com o período neonatal, que apresenta duração entre o nascimento e o primeiro mês de vida. Durante esse período, são presentes mudanças fisiológicas em todos os sistemas e órgãos, o recém-nascido aprende a reagir a estímulos externos. Nessa fase é de extrema importância descrever que é necessário um contexto social estimulante para que o lactente se desenvolva física e psicologicamente.¹

Nos primeiros 2 meses de idade, os lactentes diferenciam padrões, cores e consoantes, reconhecem sorrisos, diferenciam propriedades abstratas de estímulos, distinguem padrões rítmicos de linguagem, apontando uma interação do sistema nervoso central com estímulos sensoriais. Entre o 2º e o 6º mês de idade o controle social, motor e cognitivo aumentam exorbitantemente. Nessa idade, os bebês inspecionam tudo ao seu redor e exploram seu próprio corpo, representando o início do aprendizado de causa e efeito e de personalidade. Com o aumento da interação há o aumento do desenvolvimento social, sendo a primeira etapa da comunicação.¹

Durante o primeiro ano ocorre uma parte importante do aprendizado sobre ferramentas básicas de linguagem. Esse processamento da fala em pessoas mais velhas exige redes neuronais

mais precisas e definidas. Alguns fatores podem prejudicar o desenvolvimento estrutural do cérebro e seu funcionamento, como a ingestão alimentar inadequada e menos interações entre o bebê e seus tutores. Devido aos processos de plasticidades se encerrarem durante o desenvolvimento na infância, essas deficiências podem ser permanentes. Dos 6 aos 12 meses, há um aumento da mobilidade e das habilidades, na cognição e na comunicação. Esses lactentes são tentados a cumprir desafios, sugerindo a presença de um impulso intrínseco da motivação e uma maior necessidade de autonomia, se comunicam de forma não verbal, balbuciam com mais sílabas e dividem suas emoções com outras pessoas.¹

A partir do segundo ano de vida surgem habilidades que moldam o senso da criança sobre os outros e sobre si mesma. Com em média 18 meses de idade, a grande necessidade da linguagem simbólica e do pensamento define uma nova organização do comportamento refletindo sobre diversas áreas do desenvolvimento.¹

Na pré-escola, os marcos de desenvolvimento entre crianças de 2 a 5 anos são a necessidade de linguagem e o aumento da esfera social. Nessa idade, as crianças são desafiadas a conviver na escola e se adaptar a relacionamentos e novas regras. Já durante o período escolar (6-11 anos), há uma separação progressiva dos pais, buscando aceitação de outros adultos e crianças, a criança começa a desenvolver uma capacidade de se autoavaliar e perceber como os outros a veem, o que pode afetar sua autoestima.¹

Houve um aumento exorbitante dos dispositivos móveis acessíveis nos últimos anos e, conseqüentemente, as mídias interativas passaram a fazer parte do cotidiano das crianças. Foi analisado em uma meta-análise por McArthur BA Et al. (2022) que em 95 amostras (89.163 crianças) apenas 24,7% das crianças com menos de 2 anos e 35,6% das crianças entre 2 a 5 anos seguem as diretrizes de não usar mais de 1 hora por dia de tempo de tela, ou seja, uma em cada quatro crianças menores de 2 anos e 1 em cada 3 crianças de 2 a 5 anos estão cumprindo as diretrizes de tempo de tela. A maioria das amostras foi da América do Norte (47,6%) com menos estudos da Austrália/Nova Zelândia (20,6%), Europa (17,5%), Ásia (11,1%), África (1,6%) e Oriente Médio (1,6%).⁹

No estudo feito por Hadders-Algra M. et al. (2020) nos Estados Unidos e França, foi evidenciado uma inversão do uso das mídias interativas, no qual houve um aumento de 95% de crianças com celular em casa em comparação a um aumento de apenas 41% em 2011. Contudo o uso de telas continuou em média maior que 2 horas por dia, mas o uso em dispositivos móveis aumentou de 4% para 35% do tempo total de tela, evidenciando que essa mudança fez com que novas crianças passassem a usar smartphones. Além disso, foi demonstrado que crianças cada vez mais jovens estão utilizando os dispositivos, visto que entre 2013 e 2014, 30 a 44% das crianças menores de 1 ano usavam celular e 77 a 90% das crianças de 2 anos.⁶

No estudo feito por Nobre JNP et al. (2019), através da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (Brasil), foram avaliadas 180 crianças na faixa etária de 24 a 42 meses e 15 dias, divididas em dois grupos, no quais o grupo 1 (G1) foi exposto a uso de tela inferior a duas horas /dia e o grupo dois (G2) a uso de tela igual ou superior a duas horas/dia, incluindo variáveis. Foi observado que entre os grupos, o G2 está diretamente relacionado com os recursos familiares

e principalmente ao desenvolvimento da linguagem (aumento de 3,57 vezes mais chances de exposição) e ao nível socioeconômico (aumento de 3,5 vezes mais as chances de exposição).⁵

Foi associado o uso excessivo de televisão durante a infância com atraso no desenvolvimento físico, social, cognitivo e emocional, para entender essa relação é necessário entender primeiro sobre o início do desenvolvimento infantil.^{1,6}

Em relação entre os marcos de desenvolvimento com o tempo de tela excessivo, foi percebido que bebês de até 15 meses não tem capacidade de aprender palavras com vídeos mesmo com interação ou tutores interagindo durante o vídeo, sendo o uso de mídias interativas irrelevante para o desenvolvimento da linguagem nessa faixa etária.⁶

Crianças com muito tempo de telas podem sofrer com déficit de transferência, ou seja, têm mais dificuldade em reconhecer palavras relatadas em livros, televisão ou outras telas sem interação com um tutor, do que palavras faladas face a face. Em bebês, esse déficit de transferência pode ter relação a falta de percepção entre imagens em uma tela, a partir dos 2 anos, esse déficit pode ser relacionado a dificuldade de distinguir o conteúdo da tela.⁶

O aumento de exposição de crianças a telas foi associado a um maior risco de problemas de atenção, hiperatividade, efeitos negativos no sono, obesidade, além de resultados insatisfatórios no desenvolvimento cognitivo e motor precoce. O tempo de uso excessivo de telas reduz o tempo de interação familiar e social, interação essa que, como relatado, é relacionado a neuroplasticidade e é de extrema importância para o desenvolvimento na primeira infância e pode estar relacionado a atrasos nos domínios de linguagem e habilidade motora, além de expor as crianças a conteúdos impróprios.^{4,5}

Foi notada relação entre a exposição a telas no início da vida com comportamentos do tipo autista em crianças. Fatores como um tempo diário maior de tela, idade de exposição mais jovem e anos cumulativos de uso de mídias eletrônicas foram relacionados com comportamentos autistas em pré-escolares. Comportamentos relacionados ao TDAH também tiveram associação com distúrbios do sono, tempo excessivo de tela e conteúdo acelerado ou violento, esse tipo de conteúdo ativa as vias de recompensa e a liberação de dopamina.^{10,11}

O sono das crianças expostas excessivamente a telas tem sido prejudicado, podendo acarretar em inúmeros problemas no aprendizado e desenvolvimento. Um dos princípios básicos da fisiologia do sono tem relação com as consequências do tempo de sono diminuído ou de má qualidade, sendo chamado de sono perdido. Para uma aprendizagem satisfatória, é necessário que tenham quantidades suficientes de todos os estágios do sono, caso contrário, o desempenho pode ficar prejudicado. Durante o sono profundo é que há a formação da rede neural no cérebro durante a infância, também há secreção de melatonina. Em crianças e adolescentes esse sono perdido resulta em sonolência aumentada durante o dia e diminuição dos níveis de alerta. Essa falta de sono pode se manifestar em comportamentos sonolentos, ou em sintomas no humor e irritabilidade, além de dores de cabeça, problemas de atenção, memória, concentração, hiperatividade e falta de obediência durante o dia.^{1,8}

As principais mídias associadas a diminuição do sono foram os smartphones, dispositivos eletrônicos portáteis e a televisão. As crianças que são expostas a mais tempo a essas mídias foram

mais propensas a ter dificuldade para dormir, ter uma má qualidade do sono e a ficarem cansadas durante o dia, em crianças pequenas esse tempo excessivo foi associado a efeitos prejudiciais nas habilidades de memória de curto prazo, desempenho na escola e desenvolvimento da linguagem. Na juventude, o sono inadequado e a exposição excessiva as telas tem sido associados a uma saúde mental mais precária, podendo afetar a duração, o tempo e a eficiência do sono. Também foi notado sintomas depressivos e suicidas relacionados com distúrbios do sono associados ao uso excessivo e dependência de telas, esse vício em mídias digitais tem relação a mudanças cerebrais e associação com o controle cognitivo e emocional.^{10,12,13,14}

Sociedades pediátricas incluindo a Sociedade Americana de Pediatria e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), concluíram que os tutores devem supervisionar o tempo do uso de telas. Com a ascensão a exposição de telas as crianças pequenas, foram criadas diretrizes que recomendam o tempo de tela diário. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a SBP, crianças menores que 2 anos não devem ser expostas a nenhum tempo de tela, crianças entre 2 a 5 anos não devem ter o tempo de exposição superior a uma hora diária e para crianças maiores de 5 anos, até duas horas diárias.^{4,6,9}

Para que as crianças consigam usufruir das mídias de forma saudável, além de seguir as diretrizes recomendadas pelas instituições citadas, são necessárias atitudes de alfabetização midiática e interferência dos pais, além de intervenções públicas e campanhas sobre o assunto direcionadas as famílias e as escolas. Foi percebido no contexto familiar das crianças com maior exposição de telas fatores como falta de afeto e abandono, falta de limites, violência familiar, família disfuncional, episódios recorrentes de estresse tóxico e falta de suporte e apoio. Já nas famílias onde há presença de diálogo e respeito, regras claras de convivência, alternativas e oportunidades mais saudáveis, apoio e resiliência familiar, foi notado que as crianças são expostas a menos tempo de tela e a conteúdos menos nocivos.¹⁵

CONCLUSÃO:

Cada vez mais crianças estão sendo expostas a telas, isso se deu devido a ascensão tecnológica e ao aumento de mídias interativas em todos os âmbitos. O uso exagerado de telas tem acarretado diversos problemas no desenvolvimento e crescimento de crianças. Na infância é quando a plasticidade neural é maior sendo relacionada aos marcos no desenvolvimento, esses marcos ocorrem entre o nascimento e a infância e compreendem alterações fisiológicas, motoras, neurológicas e psíquicas, incluindo coordenação motora, desenvolvimento socioemocional, cognição e linguagem.

Ao analisar os artigos utilizados para o presente estudo, fica clara a relação do uso inadequado de telas com atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor nas crianças, as principais áreas afetadas por essa relação foram as áreas de cognição, linguagem e do sono. A exposição a telas mesmo de forma passiva, não traz benefício para bebês de até 15 meses, visto que nessa idade os bebês não conseguem aprender palavras faladas em telas devido à falta de percepção nessa idade. Crianças com tempo excessivo de tela podem ser atingidos pelo que foi chamado de déficit

de transferência, tendo mais dificuldade de reconhecer palavras relatadas que não tenham sido faladas face a face, a partir dos 2 anos de idade, as crianças podem confundir os conteúdos da tela.

Quando expostas a conteúdos acelerados, as crianças podem sofrer de agitação e hiperatividade devido a ativação das vias de recompensa e a liberação de dopamina, refletindo no tempo e na qualidade do sono. É durante o sono profundo que é formada a rede neural do cérebro e que a melatonina é secretada, quando essas crianças tem seu sono prejudicado elas podem ter diversos problemas no aprendizado, oscilações no humor e sonolência durante o dia; também foi notada relação entre problemas no sono com sintomas na saúde mental e depressão. O tempo de tela superior ao recomendado também tem relação com comportamentos relacionados ao TDAH e ao autismo.

As diretrizes relatadas no presente estudo, recomendam que os pais limitem e supervisionem o tempo e o conteúdo das mídias expostas a seus filhos, o recomendado é que antes dos 2 anos de idade a criança não tenha tempo de tela, entre 2 e 5 anos o tempo é de até uma hora diária e a partir dos 5 anos no máximo duas horas diárias. Além de seguir as diretrizes, é necessário que as famílias estejam atentas aos fatores de risco e proteção a esse exagero do tempo de tela.

Além de seguir as diretrizes, é importante que sejam implementadas ações de alfabetização midiática, intervenções públicas e campanhas que mostrem os malefícios da exposição exagerada às mídias causam nas crianças e como usufruir de forma que seja benéfico para a criança. A família também precisa ter participação e interagir junto quando houver uso de tela, assim, conseguindo usar o avanço tecnológico a favor das crianças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NELSON. Tratado de Pediatria - Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Robert Kliegman. 19ª Edição. Elsevier. 2013.
2. Von Bernhardt R, Bernhardt LE, Eugenín J. What Is Neural Plasticity? *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. 2017;1015:1–15. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-62817-2_1
3. Desenvolvimento infantil: Caderneta do Ministério da Saúde - SBP [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://pt.slideshare.net/Marcusrenato/desenvolvimento-infantil-caderneta-do-ministrio-da-sade-sbp>
4. Rocha HAL, Correia LL, Leite ÁJM, Machado MMT, Lindsay AC, Rocha SGMO, et al. Screen time and early childhood development in Ceará, Brazil: a population-based study. *BMC Public Health*. 2021 Nov 11;21(1).
5. Nobre JNP, Santos JN, Santos LR, Guedes S da C, Pereira L, Costa JM, et al. Fatores determinantes no tempo de tela de crianças na primeira infância. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2021 Mar;26(3):1127–36. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/GmStpKgyqGTtLwgCdQx8NMR/?format=pdf&lang=pt>.
6. Hadders-Algra M. Interactive media use and early childhood development. *Jornal de Pediatria*. 2019 May.

7. Varadarajan S, Govindarajan Venguidesvarane, Akila, Ramaswamy KN, Rajamohan M, Krupa M, Christadoss W. Prevalence of excessive screen time and its association with developmental delay in children aged <5 years: A population-based cross-sectional study in India. PLoS One [Internet]. 2021;e0254102–2. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34228768>.
8. Nishioka T, Hasunuma H, Okuda M, Taniguchi N, Fujino T, Shimomura H, et al. Effects of Screen Viewing Time on Sleep Duration and Bedtime in Children Aged 1 and 3 Years: Japan Environment and Children’s Study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022 Mar 25;19(7):3914.
9. McArthur BA, Volkova V, Tomopoulos S, Madigan S. Global Prevalence of Meeting Screen Time Guidelines Among Children 5 Years and Younger. JAMA Pediatrics. 2022 Feb 14;
10. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. Environmental Research. 2018 Jul;164(1):149–57.
11. Chen J-Y, Strodl E, Wu C, Huang L-H, Yin X-N, Wen G-M, et al. Screen time and autistic-like behaviors among preschool children in China. Psychology, Health & Medicine [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Apr 28];26(5):607–20. Available from: <https://web.s.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=0&sid=fbd1d6e1-5237-4c5d-8530-5a2bd85016fc%40redis&bdata=JkF1dGhUeXBIPXNzbyZzaXRIPWVob3N0LWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=2020-90153-001&db=psyh>
12. Kahn M, Schnabel O, Gradisar M, Rozen GS, Slone M, Atzaba-Poria N, et al. Sleep, screen time and behaviour problems in preschool children: an actigraphy study. European Child & Adolescent Psychiatry. 2020 Oct.
13. Waller NA, Zhang N, Cocci AH, D’Agostino C, Wesolek-Greenon S, Wheelock K, et al. Screen time use impacts low-income preschool children’s sleep quality, tiredness, and ability to fall asleep. Child: Care, Health and Development. 2021 Apr 16;47(5):618–26.
14. Duch H, Fisher EM, Ensari I, Harrington A. Screen time use in children under 3 years old: a systematic review of correlates. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2013;10(1):102.
15. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Manual de Orientação: Grupo de Trabalho Saúde na Era Digital. #Menos telas #Mais Saúde [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2019 Dez; [acesso em 2020 mai 23]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22246c-ManOrient_-_MenosTelas__MaisSaude.pdf

TRATAMENTO ATUAL DA LESÃO DE TRONCO DE CORONÁRIA ESQUERDA

CURRENT MANAGEMENT OF LEFT MAIN CORONARY ARTERY

Larissa B. Pereira¹; Daniel P. Silva²;

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

RESUMO:

Introdução: Tradicionalmente, o método de escolha para o tratamento da lesão aterosclerótica do tronco da coronária esquerda (TCE) é a cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM). Entretanto, diversos estudos randomizados (RCT) mostraram que a intervenção coronariana percutânea (ICP) com stents farmacológicos, vem ganhando cada vez mais espaço no tratamento desses pacientes. **Objetivo:** Contrapor as técnicas de CRVM e ICP objetivando qual técnica é mais indicada para o tratamento das lesões de TCE. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura sistemática e observacional, realizada por meio de ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Scielo, EBSCOhost, LILACS e Medline (PubMed). **Resultados:** Os estudos selecionados corroboram que o advento dos SFs, a melhora nas técnicas utilizadas, uso da imagem intracoronariana e novas terapias medicamentosas disponíveis, tornaram a ICP uma alternativa cada vez mais factível quando comparada à cirurgia convencional, para pacientes com quadro de lesões de TCE de baixa ou intermediária complexidade. Já nos pacientes de alta complexidade, a CRVM apresenta vantagem com a utilização de enxertos que protegem os vasos coronários, gerando diminuição da necessidade de revascularização não planejada e reduzida probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares maiores. **Conclusões:** A evolução da técnica percutânea ao longo dos anos permitiu que ela se equiparasse, em relação a eficácia, a CRVM em pacientes baixa e média complexidade. Todavia em paciente de alta complexidade a técnica cirúrgica ainda é padrão-ouro na abordagem da doença do TCE. **Descritores:** Doença da Artéria Coronariana. Revascularização Miocárdica. Intervenção Coronária Percutânea. Avaliação de Resultados. Prognóstico.

ABSTRACT:

Introduction: Traditionally, the method of choice for the treatment of atherosclerotic lesion of the left main coronary artery (LMCA) is myocardial revascularization surgery (CABG). However, several randomized studies (RCT) have shown that percutaneous coronary intervention (PCI) with drug-eluting stents (DES) is gaining more and more space in the treatment of these patients. **Aims:** Contrasting CABG and PCI techniques aiming at which technique is most

suitable for the treatment of LMCA injuries. **Methods:** This is a systematic and observational literature review, carried out through extensive research in the medical literature using the electronic databases: Scielo, EBSCOhost, LILACS and Medline (PubMed). Results: The selected studies corroborate that the advent of DES, the improvement in the techniques used, the use of intracoronary imaging and new drug therapies available, made PCI an increasingly feasible alternative when compared to conventional surgery, for patients with LMCA lesions of low or intermediate complexity. In highly complex patients, CABG has some advantage with the use of grafts that protect the coronary vessels, reducing the need for unplanned revascularization and reducing the likelihood of major cardiovascular events. **Conclusions:** The evolution of the percutaneous technique over the years has allowed it to be equal, in terms of effectiveness, to CABG in low and medium complexity patients. However, in high complexity patients, the surgical technique is still the gold standard in the management of LMCA disease. **Keywords:** Coronary Artery Disease. Myocardial Revascularization. Percutaneous Coronary Intervention. Outcome assessment. Prognosis.

INTRODUÇÃO:

As artérias coronárias são responsáveis pela irrigação miocárdica, levando suprimentos necessários à manutenção e desempenho do tecido cardíaco. A artéria coronária esquerda (ACE), em foco nesse trabalho, surge em formato de um pequeno tronco, como um dos primeiros ramos da porção ascendente da aorta, bifurcando-se em Artéria Descendente Anterior e Artéria Circunflexa³. Estas artérias são responsáveis pela irrigação de área significativa do ventrículo esquerdo (VE) e pequena área do ventrículo direito (VD). A obstrução de uma artéria coronariana pode levar ao infarto agudo do miocárdio, ocasionando danos significativos à função ventricular e desfechos desfavoráveis.

Tradicionalmente, o método de escolha para o tratamento da lesão aterosclerótica do tronco da coronária esquerda (TCE) é a cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM)¹. Entretanto, diversos estudos randomizados (RCT) mostraram que a intervenção coronariana percutânea (ICP) com stents farmacológicos de segunda geração, quando realizada com auxílio de imagem intracoronariana, vem ganhando cada vez mais espaço no tratamento desses pacientes, principalmente entre os de baixa e média complexidade, tendo resultado seguro e eficaz quando comparada a CRVM^{1,6}.

O aperfeiçoamento da ICP ao longo dos anos, contando com a utilização de técnicas, como a reserva de fluxo fracionada (FFR, do inglês fractional flow reserve), a dupla terapia antiplaquetária e o uso do método de imagem intra-coronariano, como o ultrassom intracoronário (IVUS – do inglês intravascular ultrasound), diminuiu a morbimortalidade dos pacientes e aumentou significativamente a chance de sucesso e de segurança desta intervenção².

Atualmente a ICP é classificada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), em conjunto com a Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI), como nível de evidência de classe IIa em indivíduos com elevado risco cirúrgico (nível de evidência

C), e como classe IIb (nível de evidência B) nos demais casos^{2,4}.

Contudo, deve-se considerar possíveis complicações desta técnica, como dissecação e oclusão coronariana, trombose aguda de stent, má aposição dos stents, que implicam em elevada probabilidade de morte súbita. O controle angiográfico, bem como utilização de imagem intracoronariana antes e ao final do procedimento, são essenciais para o sucesso do procedimento, reduzindo-se a chance reestenose intra-stent e necessidade de nova revascularização^{1,4}.

É essencial que se considere a individualidade de cada paciente antes de eleger a melhor estratégia de intervenção, levando-se em consideração fatores como idade, presença de comorbidades, possibilidade de desfechos desfavoráveis – que compreendem óbito de origem cardíaca, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) - ocorrência de episódios de isquemia ou morte súbita^{2,5}.

JUSTIFICATIVA:

Devido à relevância de se escolher a melhor estratégia para o tratamento das obstruções do tronco da coronária esquerda, o trabalho vigente visa elencar os pontos positivos e negativos de cada técnica, comparando-as e analisando complicações intra e pós-operatórias para cada técnica utilizada, objetivando esclarecer eficácia na redução da morbimortalidade dos pacientes, diminuição de desfechos adversos maiores e necessidade de novas revascularizações.

OBJETIVOS:

Primário:

Contrapor as técnicas de CRVM e ICP objetivando qual técnica é mais indicada para o tratamento das lesões de TCE.

Secundário:

1. Apresentar as particularidades de cada técnica e suas repercussões intra e pós-operatórias para o paciente.
2. Analisar a complexidade da intervenção a partir da área da coronária atingida pela lesão aterosclerótica.
3. Descrever os scores utilizados para classificar o grau de complexidade da lesão do paciente.

MÉTODOS:

Os dados para a realização deste trabalho foram obtidos a partir de revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicos Scielo, EBSCOhost, LILACS e Medline (PubMed). A consulta feita com os termos de descritores utilizados: “Doença da artéria coronariana”, “Revascularização miocárdica”, “Intervenção coronária percutânea”, “Prognóstico” e “Avaliação de resultados” e seus respectivos correspondentes em inglês “Left Main Coronary Artery Disease”, “Myocardium Revascularization”, “Percutaneous Coronary Intervention”, “Prognosis” e “Outcome assessment”.

Para elaboração do estudo percorreram-se as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivo da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; e análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão consistem em estudos e artigos que se dispõem a propor a comparação da melhor estratégia de tratamento da lesão de tronco de coronária esquerda: a cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) convencional ou a intervenção coronária percutânea (ICP), procurando esclarecer qual das técnicas é mais eficaz na redução da morbimortalidade dos pacientes, na diminuição de eventos cardíacos adversos maiores e na necessidade de novas revascularizações.

Os artigos selecionados são de língua portuguesa e inglesa e foram publicados entre 2005 até o presente ano.

Os critérios de exclusão foram presença de doença arterial coronariana obstrutiva do tronco da coronária esquerda sem evidência de gravidade e/ou isquemia, e obstruções coronarianas graves em outros territórios que não o tronco da coronária esquerda (TCE). Cabe ressaltar que os artigos selecionados foram lidos em sua íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Historicamente a cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM), sempre foi o método de escolha para tratamento das lesões de tronco da coronária esquerda (TCE), propiciando melhor prognóstico, em termos de menor taxa de mortalidade, quando comparada ao tratamento clínico desses pacientes.¹⁷ Contudo, em 1977, foi introduzida a técnica de intervenção coronária percutânea (ICP), que aumentou o acervo de possibilidades para lidar com lesões coronarianas cada vez mais complexas.⁹

A primeira técnica de ICP utilizada, de substancial importância para a cardiologia, foi com o uso do cateter-balão, todavia essa técnica contava com elevadas taxas de complicações agudas como oclusões e dissecções, além de complicações a médio prazo como retração elástica e remodelamento negativo acarretando em recidivas de estenose no segmento arterial tratado.¹³ Tal cenário, fez com que essa técnica praticamente entrasse em desuso até que em 1980, houve o advento dos stents para o tratamento de obstruções coronárias, mostrando redução de até 30% na taxa de reestenose arterial, quando comparada à técnica anterior.¹⁸ Todavia, a utilização desses dispositivos ainda provocava resposta inflamatória vascular intensa no leito coronariano, ocasionando hiperproliferação da camada íntima das artérias abordadas e culminando, em 20-30% dos casos, em reestenose intrastent.¹⁹ Já no fim dos anos 90, surgiu a primeira geração dos stents farmacológicos (SF), uma combinação de ligas metálicas combinadas a um polímero carreador de fármaco antiproliferativo (sirolimus e paclitaxel), que diminuiu acentuadamente a reação inflamatória e, conseqüentemente, a proliferação das células musculares lisas da camada íntima, reduzindo-se em 50-70% a taxa de reestenose clínica, quando comparado aos stents não farmacológicos (SNF).¹³

Tendo em vista a rápida evolução das técnicas de intervenção, atualmente os SF de

primeira geração já não são mais utilizados rotineiramente, sendo substituídos por stents de segunda geração, o quais passaram a ser fabricados com novas ligas metálicas, polímeros mais biocompatíveis ou até mesmo 100% bioabsorvíveis, o que aperfeiçoou sua eficácia e segurança, fato demonstrado especialmente em pacientes portadores de diabetes mellitus (DM), diminuindo-se acentuadamente a ocorrência de trombose de stent e outros eventos cardíacos, como IAM e necessidade de nova revascularização.^{13,15}

Ressalta-se também a relevância de técnicas como o ultrassom intracoronário (USIC), que permite ao cardiologista intervencionista visualizar a placa aterosclerótica, avaliar suas características, facilitando a implantação adequada do stent a fim de atingir sua expansão ótima. O surgimento do método de reserva de fluxo fracionada (FFR) permitiu estimar a gravidade de lesões obstrutivas moderadas. Além disso, a terapia com novos antiagregantes plaquetários permitiu melhores desfechos, reduzindo-se o risco de trombose intrastent.^{6,9,17}

Quanto a escolha da via de acesso, deve-se considerar algumas variáveis importantes, como a anatomia do vaso a ser abordado, a experiência do cardiologista intervencionista e os aspectos técnicos do procedimento. Destaca-se que o êxito angiográfico da ICP é determinado por desobstrução efetiva do vaso acometido somado a ausência da ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM), como morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou necessidade de revascularização de urgência.¹³

Nesse sentido, ressalta-se a importância de identificar a localização da obstrução coronária que, no caso do TCE, pode ser uma das limitações à realização da ICP, tendo em vista a grande porção miocárdica irrigada por essas artérias, o que pode aumentar o risco de complicações durante o procedimento.¹ As lesões situadas em óstio e em corpo, geralmente obtêm sucesso no procedimento com utilização de apenas um stent. Lesões que envolvem a bifurcação distal do TCE e dos óstios das artérias descendente anterior e circunflexa, que superam 60% dos casos, associam-se a maiores taxas de necessidade de nova revascularização por reestenose angiográfica e eventos cardíacos adversos maiores.^{4,7}

Atualmente, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) classifica a ICP com SF em lesões de óstio e corpo de TCE com grau de recomendação IIa, nível de evidência B e as lesões localizadas em bifurcação grau IIb, nível de evidência B por evoluírem com efeitos adversos mais frequentes¹⁶. O grau e a extensão da lesão aterosclerótica presentes em outras artérias coronárias, bem como o score SYNTAX ≥ 33 , também é preditor de pior prognóstico, sendo a ICP contraindicada (classe III) e a CRVM é o procedimento de escolha por apresentar maior porcentagem em termos de sobrevida dos pacientes.^{4,7,13}

Em relação a classificação do grau de lesão das artérias coronárias, que levam em conta características morfológicas e anatômicas, foram criadas categorizações preditoras de complicações e desfecho desfavorável do procedimento de ICP. A classificação do American College of Cardiology (ACC) e da American Heart Association (AHA), divide a complexidade da lesão arterial em 3 grupos preditores das taxas de sucesso do procedimento: tipo A (>85%), tipo B, que é dividido em 2 subgrupos B1 e B2 – (60-85%) e tipo C (<60%). Em pacientes tratados com stents, divide-se em lesões simples (A/B1) e lesões complexas (B2/C), onde foi demonstrado que a taxa de oclusão dos

stents, a taxa de reestenose binária e a não ocorrência de IAM ou revascularização de vaso-alvo (RVA) foram menores no grupo de lesão simples, atestando a importância dessa classificação na escolha do procedimento cirúrgico e no prognóstico e evolução clínica do paciente.¹⁵

É importante ressaltar também, os chamados escores angiográficos e dentre eles o que mais tem destaque na predição do grau de acometimento causado pela doença arterial coronária (DAC) é o escore SYNTAX. Esse escore surgiu de um estudo prospectivo multicêntrico, denominado Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery (SYNTAX) que contrapôs a técnica padrão-ouro disponível – CRVM, com a ICP utilizando-se stents farmacológicos em pacientes com DAC triarterial ou lesão de TCE, levando em conta a ocorrência de desfechos clínicos como, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), necessidade de revascularização pós ICP ou CRVM e mortes por todas as causas em 12 meses de acompanhamento. A pontuação do escore varia de acordo com a complexidade da lesão coronariana, sua extensão, localização e implicações funcionais, sendo considerados grupo de baixa (0 a 22), intermediária (23 a 32) e alta complexidade (≥ 33) anatômica. Pontuações mais elevadas, sugerem um nível maior de dificuldade na abordagem, além de se observar um número maior de comorbidade nesses pacientes, como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, que declinam o prognóstico. Em síntese, a conclusão desse estudo demonstra que a CRVM é superior a ICP em pacientes de alto risco (escore SYNTAX elevado), pois determina uma melhor sobrevida em um ano, além de ter vantagem em prescindir de terapia antiplaquetária de uso indefinido. Já a ICP com uso de stents farmacológicos, continua sendo indicada para pacientes de baixa e média complexidade, apresentando menor incidência de AVC.^{5,10,13.}

A fim de melhorar a predição de mortalidade no acompanhamento tardio dos pacientes do estudo SYNTAX, foi criado o score SYNTAX II com objetivo de conciliar a estimativa de risco angiográfico e clínico dos pacientes. Tal score é composto pelas variáveis clínicas: idade, clearance de creatinina, função do ventrículo esquerdo, presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença vascular periférica. Ambos os scores são recomendados pelas diretrizes atuais como classe I na estratificação de pacientes submetidos a ICP.¹⁵

Estudos sugerem que a presença de score SYNTAX elevado (≥ 33) somado a presença de DM, são preditores desfavoráveis para realização da técnica de ICP.¹¹ Os pacientes diabéticos com doença arterial coronariana (DAC), totalizam aproximadamente 30% de todos os submetidos a procedimentos de revascularização,¹⁵ fato que ocorre devido a característica dessa comorbidade que eleva o risco de acometimentos vasculares em 2-4 vezes sendo uma das principais causas de doenças cardiovasculares, principalmente oclusões coronarianas e AVC.¹¹ Estudos sugerem uma maior efetividade na técnica de CRVM em relação a mortalidade a longo prazo nesses pacientes, quando comparada aos submetidos a ICP, que também correm um maior risco de apresentarem injúria renal pós-procedimento.^{11,13} Nesse sentido a escolha da melhor técnica de intervenção nesses pacientes deve ser baseada em um consenso do chamado Heart Team, equipe formada por médicos especialistas em diferentes áreas da cardiologia, avaliação minuciosa da lesão, na carga isquêmica, no nível de acometimento da função ventricular esquerda e na preferência do paciente

que deve ter o esclarecimento sobre os prós e contras de cada técnica.¹⁵

Quanto ao tipo de técnica utilizada na abordagem do paciente com lesão aterosclerótica do TCE, a literatura é bem ampla e diversas revisões sistemáticas e meta-análises atualizadas mencionam e demonstram limites menos nítidos e rigorosos em relação a utilização da intervenção cirúrgica ou percutânea.¹³ No entanto, a abordagem pretendida deve ser individualizada, sendo escolhida com base na relação de risco-benefício e combinação dos scores de risco anatômico e cirúrgico desse paciente.^{6,16} A CRVM foi por muitos anos a escolha preferencial para o tratamento de lesões do TCE, reservando a ICP, na era pré stent e stents não farmacológicos, apenas para pacientes com alto risco cirúrgico. Todavia, o advento dos SFs, a melhora nas técnicas utilizadas, uso da imagem intracoronariana e novas terapias medicamentosas disponíveis, tornaram essa técnica uma alternativa cada vez mais factível quando comparada à cirurgia convencional.⁴

Um consenso encontrado na maioria dos estudos analisados corrobora que a técnica cirúrgica e a percutânea com o uso SFs, tenham resultados semelhantes para pacientes com quadro de lesões de TCE de baixa ou intermediária complexidade, tal fato é reforçado pelas evidências clínicas que sugerem resolutividade e eficácia semelhantes nesses pacientes.^{4,16} Ademais, em relação à mortalidade a longo prazo, ambas as técnicas também demonstraram resultados semelhantes.^{11,12}

No que diz respeito aos pacientes com alta complexidade anatômica (score SYNTAX elevado) a CRVM apresenta vantagem com a utilização de enxertos que protegem os vasos coronários, gerando diminuição da necessidade de revascularização não planejada e reduzida probabilidade de ocorrência de ECAM em relação à técnica percutânea, todavia apresenta maior probabilidade de ocorrência de AVE pós-procedimento.^{12,13,15} Por conseguinte, em pacientes com escore SYNTAX alto e com comorbidades, a CRVM continua sendo o procedimento de escolha, já a ICP com SF de segunda geração é opção viável para pacientes com score SYNTAX baixo/intermediário, pacientes com elevado risco cirúrgico, idosos ≥ 80 anos, não diabéticos, lesões em óstio e/ou corpo, infarto agudo do miocárdio com supra desnivelamento de segmento ST, choque cardiogênico e anatomia desfavorável.^{5,10,13,14}

CONCLUSÃO:

Contrapondo as técnicas de ICP com SF de segunda geração e a CRVM em pacientes de baixa/média complexidade, observa-se resultados similares em relação a eficácia de ambos os procedimentos. Todavia, em pacientes de alta complexidade e com comorbidades, entende-se que a CRVM ainda é o método padrão-ouro para as lesões de TCE. No intuito de atingir a melhor eficácia no tratamento e evitar a ocorrência de resultados adversos, é imprescindível que se utilize os scores anatômicos e angiográficos, além de levar em conta as características individuais de cada paciente, a fim de escolher a melhor técnica de revascularização.

REFERÊNCIAS:

1. Pessanha A, Rodrigues C, Fuks V, Murad H, Murad M. Tratamento Percutâneo de Lesão de Tronco de Coronária Esquerda Não-Protegido. Novas Perspectivas com o Advento dos Stents

- Coronários Relato de Casos Percutaneous Approach for the Treatment of Unprotected Left Main Stenosis. New Perspectives with the use of Coronary Stents. Arq Bras Cardiol [Internet]. 1997;68(3):193–7. Available from: <http://publicacoes.cardiol.br/abc/1997/6803/68030011.pdf>
2. Quizhpe AR, Ortega C, Córdova MA, Vintimilla J, Vázquez X, Garces J, et al. Intervenção percutânea em lesão de tronco de coronária esquerda não protegido. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. 2013 Dec;21(4):351–8.
 3. Batista AV de S, Porto EA, Molina GP. Estudo da anatomia da artéria coronária esquerda e suas variações: Perspectivas de nova classificação. Revista saúde & ciência online [Internet]. 2011 Apr 30 [cited 2022 Jan 25];2(1):55–65. Available from: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/350>
 4. Attizzani GF, Bezerra HG. Aspectos contemporâneos da intervenção coronária percutânea no tratamento eletivo de estenoses localizadas no tronco não-protetido da artéria coronária esquerda. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 25];18:456–67. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbci/a/qDXGwBn8p9vrGjNdJFqzVHF/?lang=pt>
 5. Gomes W, Braile D. Editorial SYNTAX Trial: analysis and clinical [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://cdn.publisher.gn1.link/bjcv.org/pdf/23-04-02-ing.pdf>
 6. Grion DS, Grion DC, Silverio IV, Oliveira LS, Larini IF, Martins AV, et al. Intervenção Coronariana Percutânea em Lesões não Protegidas de Tronco. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2021 Jun;116(6):1101–8.
 7. Campos CAHM, Ribeiro H, Spadaro AG, Esteves A, Gama MN, Lemos PA, et al. Evolução clínica de pacientes de alto risco cirúrgico submetidos a intervenção coronária percutânea em tronco da coronária esquerda não-protetido. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. 2010;18(4):407–11.
 8. Campos CAHM, Quadros AS, Welter DI, Camozzatto F, Rovinski D, Sarmento-Leite R, et al. Associação entre renda, características clínicas e angiográficas de pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. 2010;18(1):44–9.
 9. Costantini CR, Zanuttini D, Denk MA, Tarbine SG, Santos MF, Oliveira EF, et al. Evolução clínica de pacientes com lesões de tronco de coronária esquerda não-protetido submetidos a angioplastia coronária com implante de stents farmacológicos. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. 2011 Jun;19(2):153–9.
 10. Barbosa RR, Costa JR Jr, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Siqueira D, et al. Impacto do escore SYNTAX na estratificação de risco após intervenção coronária percutânea em pacientes não-selecionados. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. 2012 Mar;20(1):35–40.
 11. Andrade PJN de, Falcão JL de AA, Falcão B de AA, Rocha HAL. Uso de Stent vs. Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Doença de Tronco de Coronária Esquerda: Uma Metanálise de Estudos Randomizados com Avaliação de Subgrupos. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Jun 29];112(5):511–23. Available from: http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0066-782X2019000500511&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

12. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, Cook CM, Prasad M, Ali ZA, et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2020 Mar 2;
13. Feres F, Costa R, Siqueira D, Costa Jr J, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz Da Sociedade Brasileira De Cardiologia E Da Sociedade Brasileira De Hemodinâmica E Cardiologia Intervencionista Sobre Intervenção Coronária Percutânea. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;109(1).
14. Oliveira SA, Judas GL, Oliveira MAP. Revascularização cirúrgica do miocárdio - análise crítica da evolução e estado atual. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo [Internet]*. 2018 [cited 2022 Jun 29];60–5. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-906759>
15. Souza MTS, Barbosa AHPB, Caixeta A. Intervenção percutânea e revascularização miocárdica no paciente com dm - elementos que devem ser considerados. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo [Internet]*. 2018 [cited 2022 Jun 29];176–80. Available from: <https://search.bvsalud.org/gim/resource/es/biblio-909281>
16. ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization [Internet]. *Escardio.org*. 2018. Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-EACTS-Guidelines-in-Myocardial-Revascularisation-Guidelines-for>
17. Serrano CV Jr, Soeiro AM, Leal TCAT, Godoy LC, Biselli B, Hata LA, et al. Statement on Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Cardiology - 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]*. 2019 [cited 2020 Nov 2]; Available from: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2019/v11301/pdf/11301024.pdf>
18. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for Use of Coronary Stents: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2003 May 20;138(10):777.
19. Welt FGP, Rogers C. Inflammation and Restenosis in the Stent Era. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002 Nov;22(11):1769–76.

ESCLERODERMIA LOCALIZADA: ESPECTRO CLÍNICO E LESÕES CUTÂNEAS

LOCALIZED SCLERODERMA: CLINICAL SPECTRUM AND CUTANEOUS LESIONS

Marcella R. M. Coutinho¹; Paula D. Granja², Pedro Henrique N. Cezar²

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

RESUMO

Introdução: A esclerodermia é uma doença autoimune de caráter sistêmico, crônico e progressivo, caracterizada pela deposição de tecido fibroso na pele e outros órgãos. Em virtude de seu prognóstico incerto, torna-se necessário o diagnóstico precoce e sua diferenciação entre a forma sistêmica e a localizada. **Objetivos:** Descrever a esclerodermia em suas diferentes apresentações e seus aspectos clínicos em geral. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada nas bases de dados Scielo, Lilacs, PubMed, UpToDate, Sociedade Brasileira de Reumatologia e Livros-texto de Dermatologia, através da seleção de 22 artigos, sendo estes na língua inglesa, portuguesa e espanhola, incluindo publicações de 2009 até o presente ano. **Resultados e Discussões:** De etiologia indefinida e mais frequente entre as mulheres, suas formas clínicas diferenciam-se quanto à extensão e localização do envolvimento cutâneo apresentado. Apesar da esclerodermia ser uma doença ainda sem cura, diversas opções terapêuticas têm sido indicadas a fim de evitar sua progressão. **Considerações Finais:** Os subtipos da esclerodermia apresentam particularidades quanto à clínica e grau de acometimento. Comumente, quanto mais avançado o processo de fibrose tecidual, pior o prognóstico acerca da reversão de disfunções já instaladas. A carência de pesquisas atuais na literatura nacional motivou o presente estudo a fim de contribuir para a bibliografia nacional e futuras revisões de literatura. **Descritores:** Esclerodermia Localizada; Esclerodermia Limitada; Esclerodermia Difusa; Escleroderma Sistêmico; Síndrome CREST.

ABSTRACT

Introduction: Scleroderma is a systemic, chronic and progressive autoimmune disease characterized by the deposition of fibrous tissue in the skin and other organs. Due to its uncertain prognosis, early diagnosis and its differentiation between the systemic and localized forms is necessary. **Objectives:** To describe scleroderma in its different presentations, presenting its clinical aspects in general. **Methods:** This is a literature review carried out in the Scielo, Lilacs,

PubMed, UpToDate, Brazilian Society of Rheumatology and Dermatology textbooks, through the selection of 22 articles in English, Portuguese and Spanish, including publications from 2009 to the present year. **Results and Discussions:** Of undefined etiology and more frequent among women, its clinical form differs in terms of the extent and location of the cutaneous involvement presented. Although scleroderma is still an incurable disease, several therapeutic options have been indicated in order to prevent its progression. Final **Considerations:** The subtypes of scleroderma have particularities regarding the clinic and degree of involvement. Commonly, the more advanced the tissue fibrosis process, the worse the prognosis regarding the reversal of already installed dysfunctions. The lack of current research in the national literature motivated the present study in order to contribute to the national bibliography and future literature reviews. **Keywords:** Scleroderma Localized, Scleroderma Limited, Scleroderma Diffuse, Scleroderma Systemic, CREST Syndrome

INTRODUÇÃO

A esclerodermia é uma doença autoimune inflamatória sistêmica que acomete o tecido conjuntivo, e é caracterizada pelo endurecimento fibrótico da pele e outros órgãos. Dentre suas formas clínicas, pode ser classificada inicialmente em dois grandes grupos: a esclerose sistêmica (ES) e a esclerodermia localizada (EL), também conhecida como esclerose cutânea localizada.¹

A Esclerose Sistêmica, além do envolvimento cutâneo, pode cursar com o acometimento de múltiplos órgãos, e é subdividida de acordo com a extensão e distribuição das lesões dermatológicas em: forma limitada, difusa e visceral. A forma limitada, no geral, apresenta-se como uma forma mais branda e as manifestações cutâneas se restringem a porções mais distais, poupando a porção proximal dos membros. Pode cursar também com a síndrome de CREST, um conjunto de sinais e sintomas que incluem: calcinose, Raynaud, esofagopatias, esclerodactilia e telangiectasias. Em contrapartida, os pacientes com a forma difusa não apresentam predileção por áreas específicas, podendo desenvolver lesões cutâneas por toda superfície corporal. Por último, a forma visceral, apesar de relativamente rara, caracteriza-se pelo acometimento visceral sem o envolvimento cutâneo.^{1,2}

A EL, por sua vez, afeta exclusivamente a pele e possui clínica variável, resultante de um processo esclerótico com espessamento difuso da pele ocasionado pelo depósito de colágeno na derme. Suas manifestações podem cursar desde pequenas placas escleróticas, com discreta atrofia, até o acometimento de tecidos profundos levando a deformidades funcionais. A EL é composta por três formas clínicas principais: a morfeia, esclerodermia linear e a lesão em golpe de sabre.^{3,4}

Embora a EL não seja passível de cura, diversas abordagens terapêuticas, tanto tópicos quanto sistêmicas, são descritas. Seu curso tende a ser autolimitado e o tratamento precoce visa reduzir a progressão da doença, bem como evitar que as lesões se tornem atróficas, com consequente impacto funcional, além de deformidades estéticas. Para que seja indicada uma categoria de tratamento, é necessário avaliar se a doença encontra-se em atividade. Quanto aos principais critérios de atividade, incluem: o aparecimento de novas lesões nos últimos 3 meses; expansão

de lesões pré-existentes nos últimos 3 meses; eritema moderado ou grave; e biópsia evidenciando atividade. Cabe destacar que em caso de atividade da doença, a velocidade de hemossedimentação (VHS) e os eosinófilos costumam estar alterados. No que se refere aos exames complementares disponíveis, a ES e a EL diferenciam-se em relação às suas alterações laboratoriais.²

Enquanto a ES possui alterações séricas consideradas marcadores da doença, a EL apresenta alterações laboratoriais variáveis. Acredita-se que o fator antinuclear (FAN) seja positivo em pacientes portadores da forma mista, uma associação de subtipos da esclerodermia. Entretanto sua positividade não se relaciona com a atividade da doença. Embora a presença de marcadores sistêmicos nem sempre indiquem a doença sistêmica, autoanticorpos podem preceder seu desenvolvimento e os pacientes com essas alterações devem receber acompanhamento por anos. A positividade do anticorpo anti-DNA topoisomerase (anti-Scl-70) é um importante marcador sorológico da ES e o anticorpo anticentrômero da síndrome CREST.^{1,2}

As diferentes maneiras que a esclerodermia pode afetar o indivíduo trazem ao paciente um misto de incertezas acerca de seu prognóstico. Diante da necessidade do diagnóstico precoce e sua diferenciação da esclerodermia sistêmica, o presente trabalho visa discutir a clínica e patogênese da esclerodermia localizada, bem como apresentar a Esclerose Sistêmica com objetivo de fazermos diagnóstico diferencial.

OBJETIVOS

Primário

Descrever a esclerodermia em suas diferentes apresentações.

Secundário

Apresentar os aspectos clínicos em geral, abordando a epidemiologia, sua provável fisiopatologia, desafios diagnósticos, recursos terapêuticos e as principais manifestações cutâneas da esclerodermia localizada.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, mediante análise realizada nas bases de dados: Scielo, Lilacs, PubMed e UpToDate, com acesso através da BVS, contendo a Sociedade Brasileira de Reumatologia como fonte de busca, além de livros-texto de Dermatologia. A partir dos seguintes termos de descritores: “Esclerodermia Localizada”, “Esclerodermia Limitada”, “Esclerodermia Difusa”, “Escleroderma Sistêmico”, “Síndrome CREST” e seus correspondentes em inglês “Scleroderma Localized”, “Scleroderma Limited”, “Scleroderma Diffuse”, “Scleroderma Systemic”, “CREST Syndrome”. A seleção sustentou-se nos critérios de inclusão, sendo eles: artigos que se dispõem quanto ao manejo clínico, publicações no período de 2009 até o presente ano e artigos da língua portuguesa, inglesa e espanhola. E como critérios de exclusão, artigos referentes a outros tipos de colagenoses que não a esclerodermia, ano de publicação e artigos que não atenderam o propósito da pesquisa. Com base nos seguintes critérios, foram selecionados 22 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Relativamente incomum e com predomínio no sexo feminino, embora a doença possa se desenvolver em qualquer faixa etária, seu perfil epidemiológico descreve uma maior incidência em mulheres entre 30 e 50 anos.⁵ Por outro lado, os dados epidemiológicos da esclerodermia localizada, sobretudo na literatura nacional, são escassos e os estudos em sua grande maioria limitam-se à forma sistêmica da doença. A manifestação quanto à idade apresenta picos de incidência e varia de acordo com a forma clínica apresentada. De modo geral, a morfeia manifesta-se em torno da quarta década de vida e a esclerodermia linear na população pediátrica, sem que haja predileção por sexo.^{5,6}

Uma análise realizada pelo European Dermatology Forum S1-Guideline demonstrou que a idade de início, além do subtipo da doença, é um fator de risco para recorrências. Sendo recaídas mais frequentes em pacientes pediátricos e portadores da forma linear. Em contrapartida, a morfeia é a que apresenta menor taxa de recidivas. Além disso, pacientes com esclerodermia cutânea difusa possivelmente apresentam uma maior taxa de mortalidade em relação à forma cutânea limitada, e por esta razão o extenso envolvimento da pele é descrito como fator de risco para o aumento da mortalidade.^{7,8,9}

Pouco se sabe sobre seus fatores desencadeantes e, embora ainda não seja completamente conhecida, teorias imunológicas, vasculares e genéticas buscam a elucidação acerca de sua fisiopatologia. Acredita-se que a ES e EL dividem o mesmo processo patológico, interagindo com fatores extrínsecos e intrínsecos. Alguns autores levantam a hipótese que estímulos como infecções, traumas ou até mesmo a utilização de algumas drogas proporcionam lesões microvasculares, induzindo a ativação de células T e consequentemente de moléculas de adesão. A ativação da autoimunidade, em razão de determinado estímulo em indivíduos predispostos, resulta no desequilíbrio da produção e destruição do colágeno, ocasionando sua deposição excessiva nos tecidos.^{8,9,10}

As lesões cutâneas demonstram um estágio inflamatório precedendo o aparecimento da esclerose. A vigência de um ambiente inflamado provoca nos tecidos acúmulo de linfócitos mononucleares (principalmente T reativos), plasmócitos e eosinófilos, acarretando o recrutamento de citocinas pró-inflamatórias. Esses linfócitos T CD4 podem se diferenciar em duas vias. Neste caso, a resposta imune Th2 origina interleucinas como a IL-4, que está presente em níveis aumentados em pacientes com esclerodermia. Desta forma, pode regular de maneira positiva a produção do fator de crescimento TGF-beta, capaz de estimular a produção de fibroblastos e ocasionar a deposição de colágeno nos tecidos.¹⁰

A teoria vascular, por sua vez, propõe que durante o estágio inflamatório ocorre lesão endotelial imunomediada, a qual estimula a liberação de citocinas que regulam a expressão de moléculas de adesão celular, como a VCAM-1 e a E-selectina. Estas moléculas, além de causar vasoconstrição, agem facilitando o recrutamento de linfócitos T capazes de produzir citocinas pró-fibróticas (IL-4, IL-6 e TGF-beta). Através da biópsia cutânea, pode-se visualizar espessamento vascular somado à infiltração celular, evidenciando dano vascular.^{5,10} Apesar dos genes de susceptibilidade ainda não terem sido identificados, relatos de manifestação da doença entre

pessoas da mesma família e conhecimento do envolvimento familiar em doenças autoimunes sugerem a relação de uma contribuição genética na patogênese da esclerodermia.¹⁰

Manifestações Cutâneas da Doença Sistêmica

Manifestações como calcinose cutânea associada ao fenômeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e telangiectasias estão presentes em uma variante clínica da esclerodermia denominada Síndrome de CREST.¹¹

O fenômeno de Raynaud, em geral, precede o envolvimento da pele na ES. Representa um evento secundário a uma série de condições, caracterizado por episódios de vasoespasmos associados a alterações transitórias da coloração da pele. Esta mudança da coloração é classicamente descrita em três momentos: palidez (isquemia), cianose e rubor.^{12,13} Em sua fase inicial, além do fenômeno de Raynaud, o acometimento de mãos e pés caracteriza-se pela presença de úlceras digitais. Estas correspondem a uma complicação frequente, ligada a um quadro algico, que podem progredir para necrose profunda.^{11,14} Na fase tardia, a esclerodactilia, espessamento cutâneo simétrico dos dedos, pode estar presente e relacionada com atrofia articular. Já a calcinose, ou calcificação cutânea, ocorre nas extremidades dos quirodáctilos, em proeminências ósseas, ou em locais com presença de lesões escleróticas.¹¹

Diversas outras alterações cutâneas podem estar presentes na ES, constituindo um quadro de poiquilodermia caracterizado por uma hiperpigmentação difusa na pele, associada a dilatações capilares denominadas teleangiectasias.¹²

Manifestações Clínicas na Esclerodermia Localizada

Como descrito anteriormente, o acometimento da pele é um fator de grande relevância inclusive na forma sistêmica. Em contrapartida, na forma localizada usualmente não há sintomas. Geralmente as primeiras áreas corpóreas envolvidas são os dedos, as mãos e o rosto, sendo variáveis em sua extensão e gravidade. Com base nas características clínicas e histopatológicas, a Sociedade Europeia divide a EL em formas e subtipos que se diferenciam referente às alterações cutâneas apresentadas.¹⁰

Dermatopatologia

As biópsias cutâneas, em geral, são restritas para casos em que a hipótese diagnóstica é questionável. A amostra de pele pode ser retirada da borda inflamatória e, caso possível, de uma área esclerótica central. Dependendo da profundidade acometida, deve-se avaliar a realização de uma ressonância magnética ou biópsia incisional, visto a dificuldade de a biópsia por punção atingir suficientemente a profundidade necessária. Já em casos de lesões superficiais, existe a possibilidade de a biópsia ser feita com uso do punch dermatológico, capaz de alcançar até a gordura subcutânea.¹⁰

O histopatológico varia conforme o estágio da doença e profundidade do acometimento tecidual. Grande parte das biópsias destacam alterações morfológicas na área de transição entre a derme e o tecido subcutâneo, e por esta razão deve ser suficientemente profunda a retirada do tecido para a amostra. Na fase inicial, as lesões se encontram em um estágio inflamatório marcado por eritema e sem característica histológica específica, prejudicando a definição do diagnóstico. Pode-se observar também presença de feixes de colágeno mais densos e eosinofílicos, com um

infiltrado perivascular de predomínio linfocítico e redução do lúmen vascular na derme. Na fase esclerótica e suas lesões posteriores ocorre a redução da inflamação, caracterizada por intenso processo fibrótico, envolvimento adiposo e presença de atrofia em anexos. Neste momento torna-se possível um diagnóstico definitivo através do histopatológico. Quando uma amostra é comparada com um fragmento de pele saudável, pode ser visualizada a substituição de tecido adiposo por colágeno esclerótico.^{2,5}

Através do histopatológico não é possível a diferenciação entre a forma sistêmica e limitada, bem como seus subtipos.^{9,15}

Alterações Cutâneas da Morfeia

A morfeia configura a forma clínica mais comum da EL e se expressa em placas múltiplas ou isoladas.¹ Apresenta inicialmente um estágio inflamatório transitório, com lesões eritematosas posteriormente limitadas por um eritema azul-violáceo (lilac ring), com consequente atrofia após um estágio esclerótico.^{5, 11}

Em geral, a esclerose inicia-se no centro dessas lesões, e alguns pacientes podem apresentar hipopigmentação ou hiperpigmentação cutânea associado à alopecia devido à perda dos folículos. Podendo ser de forma superficial, acometendo apenas a derme, ou profunda envolvendo hipoderme, subcutâneo e até estruturas ósseas. O paciente pode apresentar dor local e prurido antes mesmo da evidência de manifestações cutâneas.¹⁶

As lesões escleróticas na pele manifestam-se como placas ou nódulos firmes e aderidos. Com a evolução da doença, as lesões que envolvem principalmente a derme podem sofrer atrofia e apresentar áreas em que a pele encontra-se mais fina.¹⁶

Na morfeia generalizada, estão presentes quatro ou mais placas de no mínimo 3cm e que acometem duas ou mais regiões anatômicas. Diferencia-se, através de características clínicas, da esclerose sistêmica, principalmente pela ausência do fenômeno de Raynaud, esclerodactilia, envolvimento visceral e facial. As lesões dermatológicas apresentam dois padrões de distribuição, e estão associadas a diferentes formas de manifestações extracutâneas. O padrão simétrico caracteriza-se por lesões dispostas de maneira simétrica distribuídas em torno dos membros superiores e inferiores, mama e abdômen. Apesar da esclerodermia ser predominante entre as mulheres, grande parte dos pacientes do sexo masculino portadores da forma generalizada tem esse subconjunto. A outra, denominada isomórfica, é quase exclusiva das mulheres e as lesões distribuem-se em áreas de atrito crônico.^{16,17}

Alterações Cutâneas da Esclerodermia Linear

Frequentemente observada em crianças e adolescentes, as bandas fibróticas estão depositadas de maneira longitudinal, e é o subtipo mais prevalente na infância.³ Em geral, é uma lesão única e unilateral, presente em face. Entretanto podem estar dispostas também em extremidades e tronco. O envolvimento de tecidos cutâneos mais profundos, como tecido muscular, subcutâneo ou até mesmo o tecido ósseo, pode levar a significativas deformidades. Em crianças estas deformidades podem provocar, além de fraqueza muscular, alterações no crescimento com consequente assimetria entre os membros.^{1,3,10,16}

A esclerose pode afetar o tecido ósseo e muscular, acarretando distúrbios do crescimento

e anquilose. Este subtipo não apresenta predileção por gênero, acometendo igualmente pacientes do sexo feminino e masculino. Os casos de recidiva e maior período de atividade da doença são mais relatados em pacientes que manifestaram os primeiros sintomas no início da infância. O início da doença ocorre frequentemente por volta dos 11 anos de idade, com uma rápida progressão seguida por estabilização, sendo incomum a bilateralidade das lesões.^{3,5}

Alterações Cutâneas da Lesão em Golpe de Sabre

Constitui um subconjunto da esclerodermia linear que acomete geralmente a região frontoparietal e pode se associar ao envolvimento extracutâneo. A principal particularidade da esclerodermia em golpe de sabre refere-se ao seu potencial em repercutir em complicações neurológicas, no sistema nervoso central. Exames de imagem, como ressonância magnética (RNM), podem observar achados de atrofia ou calcificação cortical e a análise do líquido é compatível com inflamação cerebral. Além do envolvimento neurológico, o indivíduo pode ter comprometimento oftalmológico e outras manifestações incluindo: distúrbios do movimento, convulsões, cefaleia, episclerites e glaucoma.^{4,5,18}

Suas lesões dermatológicas inicialmente apresentam uma rápida fase eritematosa com presença de edema, seguido por esclerose.³ Manifestam-se como placas atróficas e hiperpigmentadas que remetem ao corte de uma espada. A região frontoparietal é o local mais comumente envolvido, entretanto as lesões podem ser encontradas na região cervical e couro cabeludo, provocando alopecia cicatricial. E o envolvimento de anexos subjacentes pode acarretar “hemiatrofia de face.”^{5,10,19}

Em razão do seu potencial acometimento de camadas profundas, os ossos da mandíbula e do crânio podem ser afetados neste subtipo. Deformidades mandibulares relacionam-se com a capacidade de originar prejuízos ortodônticos ao paciente, incluindo “atrofia da raiz dentária” e “atraso no aparecimento dos dentes.”³

Estudos discutem uma possível relação com a síndrome de Parry-Romberg, e alguns autores referem-se a esta como uma variante grave da esclerodermia em golpe de sabre.¹² A síndrome representa uma progressiva hemiatrofia facial, que geralmente acomete ramos do nervo trigêmeo, provocando uma lenta e progressiva atrofia semelhante à da esclerose. Assim como a esclerodermia linear em golpe de sabre, a alopecia cicatricial pode estar presente em casos de acometimento do couro cabeludo. Pode ser acompanhada de outras manifestações clínicas, como a nevralgia do trigêmeo e parestesia facial. Além do dano estético, alterações funcionais relacionam-se com o acometimento de tecidos mais profundos, podendo acarretar a interrupção do crescimento de ossos e cartilagens.²⁰

Diagnóstico

O diagnóstico na maioria dos casos é clínico devido à inespecificidade dos achados laboratoriais, e é baseado na anamnese e exame físico, associado ao exame dermatológico. De maneira complementar, exames laboratoriais e o histopatológico podem ser solicitados para fins de confirmação. A história do paciente deve ser amplamente abordada, incluindo a progressão das lesões e outros sintomas associados, como dor ou prurido. Através da dermatoscopia será avaliado a extensão do envolvimento cutâneo, e durante o exame físico deve-se avaliar possíveis disfunções

funcionais.¹⁰

Autoanticorpos na Esclerodermia Localizada

Um estudo de caso-controle entre a população geral e portadores da esclerodermia evidenciou que muitos adultos, crianças e adolescentes com morfeia apresentam níveis elevados de anticorpos antinucleares (FAN). Além do FAN, pode ser detectado, menos frequentemente: “anti-DNA de fita simples”, “anti-DNA de fita dupla”, “anti-histona”, “antitopoisomerase II alfa”, “antifosfolípideo” e o fator reumatoide. Entretanto, não é indicada a dosagem de autoanticorpos na ausência de sintomas sugestivos de outra condição autoimune.¹⁰

Tratamento

Parâmetros como a avaliação de atrofia da derme ou tecido subcutâneo, alterações pigmentares e espessamento cutâneo são indicativos para prejuízo clínico. Apesar de ainda não existir cura para EL, seu tratamento tem como objetivo reduzir a progressão da doença bem como prevenir alterações estéticas e funcionais. O tratamento tópico deve ser limitado a formas mais superficiais e na fase inflamatória inicial, com corticoterapia de potência moderada a alta, devendo ser utilizados na fase ativa da doença e por um período máximo de 3 meses. Habitualmente utiliza-se o metotrexato (MTX), que pode ser utilizado de maneira isolada ou combinada em casos de refratariedade, embora também se beneficie de medicações de uso externo.^{2,9,15}

Outra opção de tratamento é a fototerapia com UVA1. Sua indicação é cautelosa, utilizada sobretudo em casos que apresentam poucas placas. A irradiação esgota as células T, induzindo sua apoptose e inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias. Além de promover alterações cutâneas estruturais, como a redução das fibras de colágeno na derme reticular.^{9,15}

Dentre as medidas terapêuticas da esclerodermia, a fisioterapia merece destaque. A dor corresponde a uma importante queixa, e interfere diretamente no bem-estar e autonomia dos pacientes. A aplicação da fisioterapia como ferramenta para o controle da dor e melhora da qualidade de vida mostrou-se eficaz em pacientes idosos portadores de esclerose. Visto que práticas regulares de atividade física promovem um potencial efeito anti-inflamatório, sobretudo em doenças crônicas, amenizando dores articulares e musculares.²¹

Tratamento Cirúrgico e Dermatológico

Em fase de inativação da doença, e sem medidas terapêuticas nos últimos 2 anos, indivíduos que atingiram o crescimento completo podem optar pela correção de danos residuais. Estas correções devem ser individualizadas e podem ser abordadas de diversas maneiras, incluindo o uso de preenchedores, como o ácido hialurônico, lipoinjantes ou até mesmo cirurgia plástica. O objetivo é recuperar o volume perdido pela atrofia tecidual, que pode gerar assimetrias e prejuízo estéticos. Já em casos de deformidades funcionais, cirurgias ortopédicas podem ser indicadas para pacientes que desenvolveram deformidades articulares e ósseas.¹⁶

Prognóstico

Quanto ao prognóstico, a forma sistêmica e a forma localizada diferem em virtude da presença, ou não, de fibrose tecidual em órgãos internos. Em função disto, a ES apresenta uma maior taxa de morbimortalidade, visto seu caráter sistêmico refletir em manifestações clínicas de maior gravidade, como o processo cicatricial do aparelho cardiorrespiratório.²² Ainda que a EL

apresente melhor prognóstico, é importante destacar sua capacidade de acometer, além da pele, o tecido subcutâneo, músculos e ossos, causando deformidades estéticas e funcionais. No que se refere à progressão da condição localizada para sistêmica, o prognóstico é bom, sendo considerada pouco comum esta evolução.⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Suas três principais formas clínicas atingem o paciente de maneiras particulares. Enquanto a morfeia é predominante entre os adultos, com lesões múltiplas ou isoladas, a forma linear ocorre mais entre as crianças e adolescentes, em geral, sob a forma de uma lesão única. Já a esclerodermia em golpe de sabre, além do acometimento cutâneo, relaciona-se com a possibilidade de gerar comprometimento oftalmológico, e principalmente, neurológico grave.

Por ser uma doença progressiva, o diagnóstico precoce confere ao paciente um melhor prognóstico acerca de prováveis disfunções funcionais e estéticas. Quanto mais avançado o processo fibrótico, especialmente em fase cicatricial, mais complicado torna-se o tratamento e menor a chance de reversão de sequelas já instaladas.

A literatura brasileira carece de pesquisas recentes a respeito do tema. O presente estudo buscou abordar a esclerodermia em suas diferentes apresentações clínicas, com destaque à forma localizada, de maneira ampla e didática. A fim de promover contribuições científicas para bibliografia nacional e futuras revisões de literatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comissão de esclerose sistêmica. Esclerose sistêmica, cartilha para pacientes. Sociedade Brasileira de Reumatologia [online].
2. Kumar A, Sharma A, Agarwal A. CREST syndrome. *Postgrad Med J*. 2021 Nov;97(1153):746. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138817. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32883767.
3. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2015. 90(1):62-73.
4. Osminina M, Geppe N, Afonina E. Scleroderma “en coup de sabre” With Epilepsy and Uveitis Successfully Treated With Tocilizumab. *Reumatologia clínica* [Internet]. 2020. 16(5 Pt 1), 356–358. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.05.001>
5. Zancanaro PCQ, Isaac AR, Garcia LT, Costa IMC. Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009 Apr;84(2):161–72. <https://www.scielo.br/j/abd/a/5BJKzRD3RSNvJdLCpkZqJNG/?lang=pt>
6. Vale TCB, Barros LCM, Lima ME de S, Maia MR, Aires MAP. Prevalência da esclerodermia localizada em um serviço de referência em dermatologia do Estado do Ceará. *Revista de Medicina* [Internet]. 2020 Dec 20 [cited 2022 May 2];99(6):568–72. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/159783>
7. P Denton C. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. *UpToDate* 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the->

- treatment-and-prognosis-of-systemic-sclerosis-scleroderma-in-adults
8. Camacho ME, Montoya Y, Lugo S, Vivas SC. Morfea localizada en cuero cabelludo. *Rev. argent. dermatol.* [Internet]. 2018. 99(2): 1-10. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2018000200011&lng=es.
 9. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Aug 9;31(9):1401–24.
 10. Jacobe H. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of morphea (localized scleroderma) in adults. *UpToDate*. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-morphea-localized-scleroderma-in-adults?search=morfeia&source=search_result&selectedTitle=1~53&usage_type=default&display_rank=1#H16539042
 11. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. *Dermatologia de Fitzpatrick: Atlas e Texto*. 7ª Ed. Porto Alegre: AMGH, 2014
 12. Rivitti EA. *Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti*. 1ªEd. São Paulo: Artes Médicas, 2014.
 13. Kayser C, Corrêa MJU, Andrade LEC. Fenômeno de Raynaud. *Revista Brasileira de Reumatologia* [Internet]. 2009 Feb 1;49:48–63. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/CvrqjZCBhHnyJSNyVb5cX3s/?lang=pt>
 14. Mota J, Castellano A, Santiago F, Carvalho P, Madeira S, Pereira De Moura J, et al. Úlceras digitais na esclerodermia Papel dos Antagonistas dos Receptores da Endotelina na Terapêutica. *Acta Médica Portuguesa*. 2011 24(5):837-842. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/500/208>
 15. Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America*. 2018; 65(4), 757–781. doi:10.1016/j.pcl.2018.04.002
 16. Rodríguez-Salgado P, García-Romero MT. Morphea: a practical review of its diagnosis, classification and treatment. *Gaceta de México*. 2020 Feb 24;155(5). <https://doi.org/10.24875/gmm.m20000336>.
 17. García-Vázquez A, Guillen-Climent S, Ramón Quiles MD. FR - Morfea generalizada: definición y asociaciones. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. 2021 Apr 1;112(4):366–7
 18. Osminina M, Geppe N, Afonina E. Scleroderma “en coup de sabre” With Epilepsy and Uveitis Successfully Treated With Tocilizumab. *Reumatologia clínica* [Internet]. 2020. 16(5 Pt 1):356–358. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.05.001>
 19. Arif T, Adil M, Suhail Amin S, Alam M. Morphea “En Coup De Sabre” at the Site of Healed Herpes Zoster Ophthalmicus. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Jun 14];110(7):617–9
 20. Pereira LB, Gómez RS, Silva CMR, Santos WF dos. Você conhece esta síndrome? *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2022 Jun 30];82:90–3. Available from: <https://www.scielo.br/j/abd/a/qKcXzvQw8CKtdMJcMkdqZHG/?lang=pt>

21. Jorge MSG, Wibelinger LM, Knob B, Zanin C. Physiotherapeutic intervention on pain and quality of life of systemic sclerosis elderly patients. Case reports. Revista Dor. 2016;17(2) Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160034>>.
22. Smith V, Scirè CA, Talarico R, Airo P, Alexander T, Allamore Y, et al. Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Dec 2];4(Suppl 1):e000782. Available from: https://rmdopen.bmj.com/content/4/Suppl_1/e000782

FATORES PRÉ-NATAIS E PERINATAIS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

PRENATAL AND PERINATAL FACTORS ASSOCIATED WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

Camila S. Belmont¹; Andreia de S. S. Moreira²

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

RESUMO:

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) consiste em déficits persistentes na comunicação social, interação social e no desenvolvimento para manter e compreender relacionamentos, em múltiplos contextos. Complicações pré-natais e perinatais como pré-eclâmpsia, prematuridade, hipóxia cerebral e fatores genéticos são implicados no desenvolvimento de TEA. **Objetivos:** avaliar os fatores de risco pré-natais e perinatais que foram associados estatisticamente ao desenvolvimento de Transtorno do Espectro Autista. **Métodos:** revisão narrativa de literatura nas bases de dados eletrônicas Scielo, PubMed, Google Acadêmico, além de livro texto de Ginecologia e Obstetrícia. Os artigos foram selecionados entre os anos de 2010 e 2021, a partir das palavras chaves e dos filtros estabelecidos, foram encontrados 46 artigos, dentre os quais 14 foram selecionados e 1 livro para serem a base da revisão bibliográfica proposta. **Resultados:** Com base no resultado, pôde ser analisado que o TEA advém de múltiplos fatores, sejam eles genéticos ou do meio ambiente. Com relação aos fatores de proteção, o pré-natal é essencial em toda gravidez. É por meio dos exames realizados nesse período que é possível identificar complicações obstétricas que podem vir a cursar com prematuridade, inflamação cerebral e toxemia gravídica. Mesmo o pré-natal tendo uma grande importância no ciclo gravídico-puerperal, muitas mulheres enfrentam barreiras que as impossibilitam de realizar as consultas. **Conclusão:** Apesar de ter diversas hipóteses sobre a etiologia e os fatores de proteção, nenhum estudo conseguiu com clareza especificar uma causa determinante, sendo assim necessário mais trabalhos sobre o tema. **Descritores:** “Autismo” “pré-natal” “perinatal” “desenvolvimento” “riscos”

ABSTRACT:

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) consists of persistent deficits in social communication, social interaction and social development, in every context to maintain and understand. Prenatal and perinatal complications such as preeclampsia, prematurity, cerebral hypoxia and genetics are implicated in the development of ASD. **Aims:** to evaluate prenatal

and perinatal risk factors that were statistically associated with the development of Autism Spectrum Disorder. **Methods:** Narrative literature review in the electronic databases Scielo, PubMed, Google Scholar, Gynecology and Obstetrics book. Which were selected between the years of keys and the established criteria, 46 articles were found, among which 14 and 1 years were selected to be a basis for the bibliographic review and proposal. Results: Regarding protective factors, prenatal care is essential throughout pregnancy. It is through the exams performed during this period that it is possible to identify obstetric complications that may lead to prematurity, brain inflammation and pregnancy toxemia. Even though prenatal care is of great importance in the pregnancy-puerperal cycle, many women face difficulties that make it impossible for them to carry out consultations. **Conclusion:** Despite several hypotheses about the strategy and efforts to clearly define protection, further work on the subject is needed. **Keywords:** “autism” “perinatal” “pré-natal” “risks” “development”

INTRODUÇÃO

De acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o Transtorno do Espectro Autista (TEA) consiste em déficits persistentes na comunicação social, interação social e no desenvolvimento para manter e compreender relacionamentos em múltiplos contextos, além de padrões restritos e repetitivos desde comportamento, interesses ou atividades. Os sintomas devem se apresentar desde o período de desenvolvimento, e podem não estar evidentes até que as demandas sociais excedam a limitação do portador do TEA. O diagnóstico é clínico e utiliza-se a escala m-chat para triagem.¹

Segundo dados do CDC (Center of Diseases Control and Prevention), órgão do governo dos EUA, existe atualmente 1 caso de autismo a cada 44 crianças, podendo ser dividido em três níveis de acordo com a necessidade de apoio, são eles: leve/nível 1- exige apoio; moderado/nível 2- apoio substancial; grave/nível 3 - exigindo apoio muito substancial. É estimado que o Brasil possua cerca de 4,84 milhões de pessoas portadoras do Transtorno do Espectro Autista.² Dessa forma, é de suma importância a identificação dos fatores de risco associados ao desenvolvimento desse transtorno. A estimativa de prevalência do autismo aumentou de 0,4% na década de 70 para 1-2% nas estimativas atuais. Esse aumento é explicado em grande parte pela ampliação dos critérios diagnósticos para indivíduos sem deficiência intelectual e com deficiências mais leves e também pela maior conscientização e reconhecimento de traços autistas. A proporção entre homens e mulheres é de aproximadamente 4:1 nos registros clínicos de saúde, porém se aproxima de 3:1 em estudos de população com busca ativa de casos. Os mecanismos que diferenciam essa proporção homem/mulher não são conhecidos, ainda assim, há hipóteses que incluem o efeito protetor feminino como uma resiliência aos fatores de risco. Além disso, há fatores sociais, como o subdiagnóstico ou um diagnóstico errôneo de Transtorno do Espectro Autista quando se trata do sexo feminino, o que pode culminar nessa diferença na proporção entre os dois sexos.³

Condições comórbidas afetam em torno de 70% das pessoas com autismo desde a infância. Essas condições incluem: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno de ansiedade

generalizada, transtorno depressivo, epilepsia, distúrbios do sono, distúrbios gastrointestinais e distúrbios imunológicos. Ademais, os portadores de TEA estão mais expostos à uma morte precoce devidos aos seguintes fatores: comorbidades, lesões acidentais e suicídio. Sendo assim, é de suma importância se atentar a esses sinais quando se busca manejar esse transtorno.⁴

Complicações pré-natais e perinatais estão relacionadas ao risco de desenvolvimento do Transtorno de Espectro Autista.⁴ Os fatores de risco perinatais que possuem o maior impacto negativo no desenvolvimento e no aumento do risco de atraso e deficiência são: a prematuridade e baixo peso ao nascer. Esses fatores estão especialmente ligados quando se trata dos termos cognitivos.⁵ Já as condições pré-natais que podem levar ao desenvolvimento do TEA, são: diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, hipóxia cerebral e fatores ambientais, além de fatores genéticos. Ainda não se tem na literatura um fator predisponente para a proteção do paciente contra a TEA, porém o pré-natal, com instruções e suporte educacional preventivo, pode minimizar as chances das complicações peri e pré-natais da gestante.⁶

JUSTIFICATIVA

Diante da crescente no número de pacientes diagnosticados com Transtorno do Espectro Austista, faz-se necessária a pesquisa e correlação entre os fatores pré-natais e perinatais relacionados ao surgimento do transtorno, de forma a alterar os fatores de risco caso sejam modificáveis e evitar o desfecho.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Avaliar os fatores de risco pré-natais que foram associados estatisticamente ao desenvolvimento de Transtorno do Espectro Austista.

Objetivo secundário:

Identificar os fatores de proteção associados ao possível desenvolvimento de Transtorno do Espectro Austista.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do qual consta em revisão de literatura narrativa, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, PubMed, Google Acadêmico, livro de Ginecologia e Obstetrícia, no idioma português e inglês. Os artigos selecionados foram filtrados entre os anos 2010 e 2022 e encontrados através dos descritores: “autism” “spectrum”, “pregnancy”, “risks”, “children”, “development”, “prematurity”, “preterm”, “perinatal”, “genetic”, “pré-natal” “M-CHAT”. A partir das palavras chaves e dos filtros estabelecidos, foram encontrados 46 artigos, dentre os quais 14 foram selecionados para serem a base da revisão bibliográfica proposta.

Os critérios de inclusão consistem em artigos que mostraram associação de risco com relevância estatística entre fatores pré-natais/perinatais e desenvolvimento de Transtorno do

Espectro Autista. Os critérios de exclusão foram não condizer com os descritores escolhidos e com o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisarmos os fatores de risco pré-natais e perinatais que são associados ao desenvolvimento do transtorno espectro autista, podemos relacionar algumas variáveis. Acredita-se que seja multifatorial, envolvendo genética e interferências do meio ambiente durante determinado período do desenvolvimento cerebral.⁷

O diagnóstico da TEA é dividido em alguns parâmetros, sendo eles: a percepção dos pais sobre o comportamento, suspeita do especialista com anamnese direcionada com exame físico neurológico completo e utilização da escala M-CHAT para triagem.⁷ (tabela 1)

A média de diagnóstico de crianças em outros países tem sido entre três e quatro anos de idade. Todavia, no Brasil como há poucos instrumentos que auxiliem na identificação precoce, muitas crianças permanecem com diagnóstico em aberto até os sete anos de idade. Não havendo diagnóstico precoce, adia-se a intervenção especializada dessas crianças, comprometendo sua autonomia futura e seu desenvolvimento pessoal.⁷

A tabela 1 representa a escala M-CHAT que consiste em um questionário referente ao desenvolvimento e comportamento utilizado em crianças dos 16 aos 30 meses, que visa identificar o risco de uma criança apresentar autismo. A idade escolhida é em função de crianças nessa idade apresentarem certas habilidades, como atenção compartilhada e brincadeiras de faz de conta e crianças do Transtorno Espectro Autista deixarem de apresentar as mesmas habilidades nessa fase. A falha em 3 itens no total ou 2 itens considerados críticos, sendo eles: 2,7,9,13,14,15 sugere uma suspeita diagnóstica do Transtorno do Espectro Autista. O M-CHAT é um instrumento composto por 23 itens com escala dicotômica do tipo sim/não, sendo respondidas pelo responsável e pelo profissional de saúde e não exige treinamento para sua aplicação.⁷

Tabela 1: Escala M-chat para triagem do TEA

Itens	Escala	
1. Seu filho gosta de se balançar, de pular no seu joelho, etc.?	Sim	Não
2. Seu filho tem interesse por outras crianças?	Sim	Não
3. Seu filho gosta de subir em coisas, como escadas ou móveis?	Sim	Não
4. Seu filho gosta de brincar de esconder e mostrar o rosto ou de esconde-esconde?	Sim	Não
5. Seu filho já brincou de faz-de-conta, como, por exemplo, fazer de conta que está falando no telefone ou que está cuidando da boneca, ou qualquer outra brincadeira de faz-de-conta?	Sim	Não
6. Seu filho já usou o dedo indicador dele para apontar, para pedir alguma coisa?	Sim	Não
7. Seu filho já usou o dedo indicador dele para apontar, para indicar interesse em algo?	Sim	Não
8. Seu filho consegue brincar de forma correta com brinquedos pequenos (ex. carros ou blocos), sem apenas colocar na boca, remexer no brinquedo ou deixar o brinquedo cair?	Sim	Não
9. O seu filho alguma vez trouxe objetos para você (pais) para lhe mostrar este objeto?	Sim	Não

10. O seu filho olha para você no olho por mais de um segundo ou dois?	Sim	Não
11. O seu filho já pareceu muito sensível ao barulho (ex. tapando os ouvidos)?	Sim	Não
12. O seu filho sorri em resposta ao seu rosto ou ao seu sorriso?	Sim	Não
13. O seu filho imita você? (ex. você faz expressões/caretas e seu filho imita?)	Sim	Não
14. O seu filho responde quando você chama ele pelo nome?	Sim	Não
15. Se você aponta um brinquedo do outro lado do cômodo, o seu filho olha para ele?	Sim	Não
16. Seu filho já sabe andar?	Sim	Não
17. O seu filho olha para coisas que você está olhando?	Sim	Não
18. O seu filho faz movimentos estranhos com os dedos perto do rosto dele?	Sim	Não
19. O seu filho tenta atrair a sua atenção para a atividade dele?	Sim	Não
20. Você alguma vez já se perguntou se seu filho é surdo?	Sim	Não
21. O seu filho entende o que as pessoas dizem?	Sim	Não
22. O seu filho às vezes fica aéreo, “olhando para o nada” ou caminhando sem direção definida?	Sim	Não
23. O seu filho olha para o seu rosto para conferir a sua reação quando vê algo estranho?	Sim	Não

Fonte: Tradução do M-CHAT para o português por Losapio e Pondê.⁷

Para dar continuidade à discussão, é notória a importância do papel da genética na etiologia do autismo. Os dados advêm de estudos familiares e de gêmeos, onde a taxa de prevalência em gêmeos monozigóticos é maior quando comparada a gêmeos dizigóticos. As causas genéticas identificadas de TEA podem ser classificadas como anormalidades cromossômicas citogeneticamente visíveis, variantes do número de cópias (relacionada com a variação no número de cópias de um segmento de DNA, incluindo deleções e duplicações) e aos distúrbios de um único gene.⁸

Além disso, há uma associação da idade dos pais e o aumento do risco do Transtorno Espectro Autista. Alguns estudos incluem a possibilidade de mais mutações genéticas nos gametas de pais e mães mais velhos, bem como um ambiente uterino menos favorável em mães mais velhas, que implica em complicações obstétricas, como baixo peso ao nascer, prematuridade e hipóxia cerebral. Ademais, as doenças crônicas entre mulheres mais velhas, também podem contribuir para ampliar o risco de eventos adversos no nascimento. Os fatores de consanguinidade (como o casamento consanguíneo) contribuem para o aumento da chance de uma alteração no DNA, o que ocasionaria uma herança genética, gerando anomalias como o autismo.⁹

Outra análise importante, é a prematuridade relacionada ao desenvolvimento do TEA. No entanto, a etiologia não foi bem definida e ainda permanece confusa. Associa-se a inflamação uterina, que pode ser gerada por uma infecção bacteriana de causa materna, fazendo com que haja uma resposta inflamatória com liberação de citocinas, o que por consequência aumenta o risco de parto prematuro. Sendo assim, faz-se pensar numa conexão entre a prematuridade e a TEA. O estresse materno durante a gestação, seja com fatores externos ou internos, gera a liberação do hormônio de corticotrofina (CRH) no hipotálamo, o aumento sérico desse hormônio já mostrou

correlações com o risco de parto prematuro, de forma que esta alta de CRH leva a uma ativação dos mastócitos, que por consequência libera citocinas pró-inflamatórias. Essa sequência de eventos no sistema imunológico poderia romper barreiras hemato-encefálicas, possibilitando a entrada de moléculas neurotóxicas no cérebro, tendo como resultado a inflamação cerebral. Essa inflamação cerebral contribui para a patogênese do TEA. Por fim, ainda não foi esclarecido se o TEA está ligado a prematuridade ou a comorbidades ligadas a ela.¹⁰

Em seguida, temos a relação da toxemia gravídica com o desenvolvimento de TEA. A toxemia gravídica é uma doença multissistêmica que costuma ocorrer na segunda metade da gestação, caracterizada por proteinúria e hipertensão. Nas suas formas graves, instala-se a convulsão, e a doença antes chamada pré-eclâmpsia, passa a ser denominada eclâmpsia. A pré-eclâmpsia é um processo dinâmico, definido com o início de hipertensão (pressão arterial=140x90) após 20 semanas de gestação, acompanhada por proteinúria e/ou distúrbio de órgão materno e/ou disfunção uteroplacentária.¹¹ Sua etiopatogenia é dividida em 3 estágios: 1- desregulação imunológica, 2- placentação defeituosa e a 3- reação inflamatória materna sistêmica exaltada e disfunção endotelial. Acredita-se que o terceiro estágio na patogênese da pré-eclâmpsia envolve resposta materna com ativação global do sistema inflamatório e disfunção da célula endotelial. O vasoespasmio determina a hipertensão e o aumento da permeabilidade capilar, a proteinúria. Essa etiologia leva a um estresse oxidativo, em que pode levar células a necrose ou mudanças no seu epigenoma afetando a expressão genética. Esse estresse oxidativo progressivo, pode causar danos ao feto. O estresse, bem como a hipóxia cerebral têm sido correlacionados com a fisiopatologia do transtorno espectro autista. Acredita-se que a baixa perfusão da placenta e outras complicações obstétricas como coagulopatias, disfunção hepática, disfunção renal podem comprometer o fluxo de sangue para o feto e desencadear uma privação de nutrientes vitais e oxigênio, assim como gerar metabólitos tóxicos que podem desencadear crescimento intrauterino restrito (CIUR), sinais de sofrimento fetal e oligodramnia. Além de dano e disfunção ao desenvolvimento de neurônios. Outro fator importante, é que o tratamento da toxemia gravídica, em uma doença progressiva inclui o parto, essa é uma das maiores causas de bebês prematuros, o que também afeta o neurodesenvolvimento infantil, corroborando mais um fator que leva ao desenvolvimento do TEA.¹²

Apesar de haver fatores de predisposição, como os supracitados, é de suma importância analisar os fatores de proteção para uma gestação saudável, a fim de diminuir a incidência do Transtorno Espectro Austista.¹³

Entre os fatores de proteção, temos a assistência pré-natal. Ela promove o bem-estar físico e emocional da grávida e do feto durante toda a gestação.¹³ Deve ser iniciado assim que a paciente manifeste o desejo de estar grávida, até a sua de fato confirmação da gestação. A atenção prestada deve ser qualificada, humanizada e hierarquizada de acordo com o risco gestacional. Essa organização dos processos de atenção, que inclui o risco de estratificação obstétrica, é um dos determinantes da redução da mortalidade materna.¹⁴

Nesse sentido, é importante um pré natal correto e acompanhado, a fim de diminuir a incidência e o diagnóstico tardio de doenças como hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome hellp, diabetes mellitus gestacional, dentre outras, que podem resultar em

prematuridade, hipóxia fetal e o possível desenvolvimento do transtorno espectro autista.¹⁴

A identificação de risco deve ser feita na primeira consulta de pré-natal, e deve ser dinâmica e contínua, sendo revista a cada consulta. O Ministério da Saúde preconiza ao mínimo 6 consultas pré-natais, onde devem ser realizados os exames como: sorologias, tipagem sanguínea, fator rh e glicemia.¹⁵

Apesar do pré-natal ter grande importância durante a gestação, muitas mulheres ainda assim não conseguem realizar todas as consultas preconizadas pelo Ministério da Saúde. Isso acontece porque há diversas barreiras ao acesso dessa puérpera aos atendimentos. Entre essas barreiras, pode ser citado: a idade materna, morar em local distante aos postos de saúde, não ter alguém para acompanhá-la, escolaridade, número de gestações e o diagnóstico tardio da gravidez. Esse atraso nas consultas de pré-natal ou a não realização das mesmas podem ocasionar problemas irreversíveis tanto ao feto quanto à puérpera, mostrando assim a importância do pré-natal. Por fim, apesar do pré-natal assegurar um bom prognóstico para a gravidez, ainda não há relatos na literatura sobre os fatores de proteção contra o TEA.¹⁵

CONCLUSÃO

Em virtude dos aspectos abordados, a TEA é um transtorno multifatorial (fatores genéticos e ambientais), sendo os seus fatores genéticos classificadas em: anormalidades cromossômicas citogeneticamente visíveis, as variantes do número de cópias e aos distúrbios de um único gene.

Apesar de haver diversas hipóteses sobre a etiologia da tese, nenhuma literatura conseguiu identificar com exatidão a gênese do transtorno, como também os fatores de proteção contra o mesmo. Isso faz com que muitos pais de portadores do transtorno passem a ter uma busca incessante por respostas, a fim de dar sentido ao que está acontecendo com a criança

Sendo assim, é de suma importância que sejam feitos mais estudos sobre o tema, para que desta forma possa se promover medidas que atenuem a incidência do Transtorno do Espectro Autista na população e garantam um bom prognóstico ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. American Psychiatric Association. DSM-5 [Internet]. [Citado em 18 jun 2022] Psychiatry.org. American Psychiatric Association; 2013. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
2. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. [Citado em 18 jun 2022] MMWR Surveillance Summaries. 2021 Dec 3;70(11):1–16,
3. Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, Uddin M, van der Merwe C, Warriier V. Genetic contributions to autism spectrum disorder. Psychological Medicine [Internet]. 2021 Feb 26;1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634770/>
4. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A

- Comprehensive Meta-analysis. PEDIATRICS. 2011 Jul 11;128(2):344–55.
5. Carmo ALS do, Fredo FW, Bruck I, Lima J do RM de, Janke RNRGH, Fogaça T da GM, et al. Neurological, cognitive and learning evaluation of students who were born preterm. Revista Paulista de Pediatria [Internet]. 2022;40. [citado em 20 jun 2022] Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/jT5NgWPCRTtpNSqvKcwftkJ/?format=pdf&lang=pt>
 6. Nunes JT, Gomes KRO, Rodrigues MTP, Mascarenhas MDM. Qualidade da assistência pré-natal no Brasil: revisão de artigos publicados de 2005 a 2015. Cadernos Saúde Coletiva [Internet]. 2016 Jun [cited 2021 Mar 24];24(2):252–61. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/cadsc/v24n2/1414-462X-cadsc-24-2-252.pdf>
 7. Castro-Souza RM de. Adaptação brasileira do M-CHAT (modified checklist for autism in toddlers). repositoriounbbr [Internet]. 2011 Nov 4 [cited 2022 Jul 4]; Available from: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/10210>
 8. Robert C, Pasquier L, Cohen D, Fradin M, Canitano R, Damaj L, et al. Role of Genetics in the Etiology of Autistic Spectrum Disorder: Towards a Hierarchical Diagnostic Strategy. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2017 Mar 12 [cited 2019 Feb 26];18(3):618. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372633/>
 9. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. Jornal de Pediatria [Internet]. 2016 Nov [Citado em 19 Jun 2022];92(6):595–601. Available from: <https://www.scielo.br/j/jped/a/sHsmdbXgczf7P4qvtQmTkwt/?format=pdf&lang=pt>
 10. Fezer, Gabriela Foresti et al. Características Perinatais De Crianças Com Transtorno Do Espectro Autista. Revista Paulista de Pediatria [online]. 2017, v. 35, n. 02 [Acessado 17 Junho 2022] , pp. 130-135. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2017;35;2;00003>>. ISSN 1984-0462. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2017;35;2;00003>.
 11. Barbosa Montenegro CA, Burlá M, de Rezende Filho J. Rezende Obstetrcia - Toxemia Gravídica | Pré-eclâmpsia/eclâmpsia. 13a ed. Rio de Janeiro: EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA; 2013. p. 485 - 513
 12. Mendes GL, Portela GM, Tonelli GBT, De Lima RG, Silva PH de CK, Nascimento TAT, et al. Pré-eclâmpsia associada ao autismo em recém-nascidos: revisão sistemática / Preeclampsia associated with autism in newborns: Systematic review. Brazilian Journal of Health Review. 2022 May 18;5(3):9780–91. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/48209/pdf>
 13. Dias R. Universidade Federal De Minas Gerais Curso De Especialização Em Atenção Básica Em Saúde Da Família A Importância Do Pré Natal Na Atenção Básica.[internet] [Acessado em 25 jun 2022] Disponível em: https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/Importancia_pre_natal_aten%C3%A7ao_basica.pdf
 14. Manual de Gestação de Alto Risco (MS, 2022) [Internet]. 2022 [citado 26 jun 2022]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/manual-de-gestacao-de-alto-risco-ms-2022/>
 15. Quadros LM, Meincke SK, Lopes CV, Vargas NC, Schneider CC. Avaliando a realização

- de exames laboratoriais pelas gestantes durante o pré-natal. *Journal of Nursing and Health* [Internet]. 2011 Mar 3 [cited 2022 Jun 24];1(1):99–106. Available from: <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/enfermagem/article/view/3412/28037>
16. Fernandes Viellas E, Soares Madeira Domingues RM, Bastos Dias MA, Granado Nogueira da Gama S, Miranda Theme Filha M, Viana da Costa J, Bastos MH, Leal MD. Digital Object Identifier System [Internet]. *Assistência pré-natal no Brasil*; 30 ago 2014 [citado 24 jun 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00126013>

RETINOBLASTOMA: A RELAÇÃO COM O ACOMPANHAMENTO OFTALMOLÓGICO INFANTIL

*RETINOBLASTOMA: THE RELATIONSHIP WITH CHILD
OPHTHALMOLOGICAL FOLLOW-UP*

Ariane S. Oliveira¹; João Maria Ferreira²

¹Discente do curso de graduação em Medicina do UNIFESO; ²Médico oftalmologista – HCTCO/Unifeso

RESUMO

Introdução: O câncer ocular mais comum na infância, é denominado retinoblastoma. Ele é potencialmente fatal se não diagnosticado e tratado precocemente e é causado pela mutação do gene RB1, um supressor tumoral. **Objetivo:** Apresentar a relação do acompanhamento oftalmológico infantil e o Retinoblastoma. **Métodos:** Trata-se de um estudo do qual consta em revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, EBSCOhost, Lilacs e PubMed Os artigos que foram selecionados são da língua inglesa, francesa e portuguesa, que foram publicados entre os anos de 2012 até o presente ano. **Resultados:** O retinoblastoma é o tumor intraocular mais comum da infância, com a prevalência de 1/15.000 nascimentos, podendo ser hereditário ou não hereditário. A incidência do retinoblastoma é maior até os 5 anos de idade ou em lactentes, chegando a uma média de 400 casos por ano no Brasil. A Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica (SBOP) propõe que, além do acompanhamento ocular pelo pediatra ou pelo profissional da atenção primária de saúde, seja realizado pelo menos um exame oftalmológico completo entre as idades de 3 a 5 anos em todas as crianças saudáveis, idealmente precedido de um exame realizado entre 6 e 12 meses de idade. **Conclusões:** A necessidade de realizar rastreamento na infância segue sendo a melhor forma de diagnosticar alterações características da neoplasia precocemente. Com diagnóstico precoce e tratamento correto, o prognóstico de melhora e a sobrevida pode ser superior a 90%. **Descritores:** Retinoblastoma, Diagnóstico Precoce, Infância, Gene RB1, e Incidência.

ABSTRACT:

Introduction: The most common eye cancer in childhood is called retinoblastoma. It is potentially fatal if not diagnosed and treated early and is caused by mutating the RB1 gene, a tumor suppressor. **Aims:** To present the relationship between children's ophthalmologic follow-up and Retinoblastoma. **Methods:** This is a study that is part of a systematic and observational literature review, carried out in the electronic databases Scielo, EBSCOhost, Lilacs and PubMed The articles that were selected are in English, French and Portuguese, which were published between the years from 2012 to the present year. **Results:** Retinoblastoma is the most common

intraocular tumor of childhood, with a prevalence of 1/15,000 births, and may be hereditary or non-hereditary. The incidence of retinoblastoma is higher up to 5 years of age or in infants, reaching an average of 400 cases per year in Brazil. The Brazilian Society of Pediatric Ophthalmology (SBOP) proposes that, in addition to eye monitoring by a pediatrician or primary health care professional, at least one complete ophthalmological examination be performed between the ages of 3 and 5 years in all healthy children, ideally preceded by an examination performed between 6 and 12 months of age. **Conclusions:** The need to carry out screening in childhood remains the best way to diagnose characteristic changes in the neoplasm early. With early diagnosis and correct treatment, the prognosis of improvement and survival can be greater than 90%. **Keywords:** Retinoblastoma, Early Diagnosis, Childhood, RB1 gene, and Incidence.

INTRODUÇÃO

O câncer ocular mais comum na infância, é denominado retinoblastoma (RT). Ele é potencialmente fatal se não diagnosticado e tratado precocemente e é causado pela mutação do gene RB1, um supressor tumoral. (1) A leucocoria (das palavras gregas leukos = branco e koria = pupila) corresponde a um reflexo pupilar anormal branco, e é o sinal inicial mais comum de retinoblastoma. Este sinal clínico sugere a presença de anormalidade anterior à retina, que reflete a luz incidente à pupila antes que a luz alcance a retina ou a coróide. (2) Além disso, ele apresenta grande relevância pois o tumor permanece intraocular e com grande potencial de cura por 3 a 6 meses após o primeiro sinal de leucocoria. Quanto a epidemiologia, temos uma incidência de retinoblastoma constante no mundo de 1 caso por 15.000 – 20.000 nascidos vivos, ou seja, cerca de 9.000 novos casos/ano. (1) Sendo considerado sombrio o prognóstico em países de baixa e média renda, onde mais de 80% dos casos globais ocorrem. (3) No estado de Sergipe a prevalência foi maior no gênero feminino (53,7%) dos casos estudados e a faixa etária mais frequente foi a compreendida entre zero a quatro anos correspondendo a 90,7% dos casos. (4)

Uma importante ferramenta para o diagnóstico precoce de alterações visuais na infância é o Teste do Reflexo Vermelho (TRV), um método simples, de baixo custo e não invasivo que consiste na emissão de luz pelo oftalmoscópio nos olhos da criança, obtendo um reflexo contínuo de cor avermelhada quando sem alterações. Tal resultado traduz que as estruturas internas do olho estão transparentes possibilitando que a retina seja atingida de forma plena. Quando alterado, o reflexo sofre alteração de cor, simetria binocular e homogeneidade, indicando que há alguma anomalia que dificulte ou impossibilite a chegada da luz adequadamente, necessitando assim de investigações complementares com um especialista. (5) As Recomendações da Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica sugerem que o TRV seja repetido pelo pediatra durante as consultas de puericultura pelo menos três vezes por ano durante os primeiros 3 anos de vida. A importância disso se dá ao analisar, a leucocoria como primeiro sinal que sugere a presença de retinoblastoma e o melhor prognóstico quanto mais cedo for observado. (6)

O manejo do retinoblastoma é variado e depende de uma série de fatores particular de cada paciente como a presença ou ausência de fatores clínicos extraoculares, resultados de testes

germinativos e posterior teste genético, a situação psicossocial da família e de acordo com os recursos disponíveis. (3) Para seu sucesso é imprescindível um diagnóstico precoce e a cooperação entre uma equipe multidisciplinar que inclui oftalmologistas, oncologistas, enfermeiros pediátricos, especialistas em imagem, patologistas, farmacêuticos, e assistentes sociais. Além disso, é de suma importância fornecer assistência às famílias, principalmente quando se analisa que o abandono da terapia é a principal causa de falha terapêutica em crianças curáveis de média e baixa renda. (1) Por fim, apesar da individualidade do tratamento, os objetivos são os mesmos ao visar reduzir a mortalidade, prevenir metástases, preservar o globo ocular e, por fim, otimizar a visão da criança levando em consideração o impacto da mesma na formação do indivíduo como um todo. (3)

Na infância a percepção visual é de extrema importância na construção da compreensão do mundo a sua volta e um dos mais importantes sentidos no desenvolvimento neuropsicomotor. Os impactos na vida da criança com deficiência visual são dos mais variados e incluem vários aspectos da formação do indivíduo, como limitações no desempenho funcional de suas atividades diárias, interferência nos aspectos estruturais do indivíduo, na constituição psíquica, na sua personalidade, entre outras, originando um processo de organização mental diferente da criança com a visão sadia. (7)

Na literatura, alguns dados sugerem uma correlação linear entre a prevalência de cegueira e a mortalidade abaixo de 5 anos. No Brasil, de acordo com dados do IBGE, a mortalidade infantil abaixo de 5 anos é de 20/1.000, sendo assim possível estimar a prevalência de cegueira de 4/10.000 crianças. Há escassez de dados nacionais, porém estudos em escolas para pessoas com deficiência visual indicam as principais causas no Brasil a retinocoroidite por toxoplasmose, a catarata infantil, o glaucoma congênito, a retinopatia da prematuridade, alterações do nervo óptico e deficiência visual de origem cortical. Quanto ao retinoblastoma, embora não seja uma causa de cegueira importante, sua detecção precoce se torna de suma importância pois está relacionada com o impacto na morbimortalidade do paciente. (8)

Diante disso, o tema foi escolhido levando em consideração a relevância desse tipo de tumor na população infantil. O retinoblastoma é um câncer que tem potencial de um tratamento eficaz quando feito um diagnóstico precoce, de fácil suspeição, porém muitas vezes não é percebido pela família pois na sua idade de maior incidência a criança ainda não consegue se comunicar de forma plena. Sendo assim, o médico assume um papel fundamental de se atentar a esse aspecto do exame físico, visto que, como supra citado a visão interfere no desenvolvimento infantil como um todo, na qualidade de vida, cognição, personalidade e até mesmo na sobrevivência desses pacientes quando pensamos no retinoblastoma.

OBJETIVOS

Primário:

Apresentar a relação do acompanhamento oftalmológico infantil e o Retinoblastoma.

Secundário:

- Avaliar a importância do profissional da atenção primária na triagem das alterações

oftalmológicas.

- Descrever o teste do reflexo vermelho como importante ferramenta na detecção precoce do Retinoblastoma.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do qual consta em revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, EBSCOhost, Lilacs e PubMed. Tendo a realização de consulta feita com os termos de descritores utilizados: “Retinoblastoma”, “diagnóstico precoce”, “infância”, “leucocoria”, “gene RB1”, “incidência”, “tratamento retinoblastoma” e “teste do reflexo vermelho” e seus respectivos correspondentes em inglês “Retinoblastoma”, “early diagnosis”, “infancy”, “leucocoria”, “RB1 gen”, “incidence”, “retinoblastoma treatment” e “red reflex teste”.

Para elaboração do estudo percorreram-se as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivo da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; e análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão consistem em diretriz, jornais, periódicos e artigos que se dispõem a propor a relação do retinoblastoma com o diagnóstico precoce e o aumento das chances de um tratamento de sucesso, explicando os primeiros sinais a serem observados na criança e a prevalência delas na infância. Além disso, também foram incluídos artigos que discutissem a necessidade do acompanhamento oftalmológico infantil, bem como os testes que podem ser feitos para verificar alguma alteração visual como o teste do reflexo vermelho. Os artigos que foram selecionados são da língua inglesa, francesa e portuguesa, que foram publicados entre os anos de 2012 até o presente ano.

Os critérios de exclusão foram os artigos que diziam respeito de outros tipos de cânceres que não o retinoblastoma e outras alterações visuais. Cabe ressaltar que os artigos selecionados foram lidos em sua íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O retinoblastoma é o tumor intraocular mais comum da infância, com a prevalência de 1/15.000 nascimentos, podendo ser hereditário ou não hereditário. Ele está associado a mutações somáticas, na linhagem germinativa ou em ambas, nos dois alelos do gene RB1, um supressor tumoral que se encontra no braço longo do cromossomo 13, responsável por codificar a proteína do retinoblastoma. (9, 10)

O retinoblastoma hereditário tende a ser bilateral e acontece em 30% dos casos, onde há uma alteração congênita no gene RB1, um supressor tumoral. Normalmente, essa mutação é transmitida de um dos pais, embora também possa ser uma nova mutação que começa com o paciente e é transmitida aos seus descendentes. Ademais, como essa mutação está presente em todas as células do corpo, o risco de desenvolver outros tipos de câncer, especialmente o osteossarcoma, aumenta em 50%. (11, 12)

O retinoblastoma não hereditário sucede em cerca de 70% dos casos da doença. Neste

tipo a alteração no gene RB1 se desenvolve espontaneamente em uma única célula retiniana de um olho, o que leva o tumor a ser geralmente monocular e frequentemente diagnosticado em idades mais avançadas do que a forma hereditária. A neoplasia maligna se desenvolve após modificações genéticas ou epigenéticas que levam à proliferação descontrolada, pela ausência da função de supressão tumoral da proteína do retinoblastoma (pRB). (11, 13)

A incidência do retinoblastoma é maior até os 5 anos de idade ou em lactentes, chegando a uma média de 400 casos por ano no Brasil. A Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica (SBOP) propõe que, além do acompanhamento ocular pelo pediatra ou pelo profissional da atenção primária de saúde, seja realizado pelo menos um exame oftalmológico completo entre as idades de 3 a 5 anos em todas as crianças saudáveis, idealmente precedido de um exame realizado entre 6 e 12 meses de idade. (6) Se detectado em estágio inicial, o retinoblastoma é curável e tem grandes chances de preservação da visão. O diagnóstico precoce, a qualquer sinal de alerta, é essencial para cura e para prevenir a cegueira infantil. (14) Para que ele ocorra é necessário o olhar atento do profissional de saúde, em especial dos pediatras nas consultas de puericultura, pois são os responsáveis por reconhecer os primeiros sinais de problemas oculares e informar aos pais sobre estas anormalidades visuais, como o estrabismo e a leucocoria. Assim, uma vez feita a suspeição de alguma alteração visual, é fundamental encaminhar a criança para uma avaliação com o especialista. (6) Em estudos referentes às crianças com deficiência visual, os resultados apontam comprometimento da qualidade de vida, podendo também ocorrer dependência para a realização das tarefas cotidianas e implicação emocional, como a formação de crianças mais inseguras, pessimistas, intuitivas e retraídas. (1)

Uma importante ferramenta da atenção básica é o teste do reflexo vermelho (TRV), sendo este uma das formas mais eficientes e sensíveis para diagnóstico de um amplo grupo de doenças oculares, incluindo o retinoblastoma. Realizado de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) logo após o nascimento do bebê e periodicamente até os cinco anos, faixa etária mais atingida pela doença. O teste é simples e pode detectar qualquer alteração visual, levantando a suspeita da existência de um tumor, que pode ser confirmado por exames mais específicos. (14, 15)

O TRV deve ser realizado utilizando um oftalmoscópio direto, sem a necessidade de colírios, a 30 cm do olho do paciente, em sala escurecida. Em caso de reflexo alterado ou suspeito, o paciente deve ser encaminhado para o médico oftalmologista. Todos os recém-nascidos devem ser submetidos ao TRV antes da alta da maternidade e, pelo menos, duas a três vezes ao ano, nos três primeiros anos de vida. (2) Uma vez detectada qualquer alteração, o neonato precisa ser encaminhado para esclarecimento diagnóstico e conduta precoce em unidade especializada, pois, há casos em que o bebê já nasce com retinoblastoma. (14)

Portanto, a prevenção da deficiência visual na infância necessita de uma atuação abrangente desde Atenção Básica, responsável por rastrear os pacientes, até atendimento em serviços terciários de alta complexidade, onde eles serão submetidos a uma avaliação oftalmológica mais específica, por meio dos exames diagnósticos e posterior acompanhamento.

A maioria das neoplasias malignas exigem a realização de uma biópsia para confirmação do diagnóstico. No entanto, para o retinoblastoma, este exame não é realizado. Os motivos são

pelo alto risco de disseminação das células cancerígenas para outros sítios além da retina, e pelo fato do diagnóstico poder ser feito com precisão por meio de exames oftalmológicos e de imagem. (16)

Dentre os principais exames, a oftalmoscopia indireta com pupila farmacologicamente dilatada geralmente se mostra eficiente para diagnóstico definitivo. Nela, observa-se uma massa branco-acinzentada, de aspecto friável no fundo do olho. A ultrassonografia ocular auxilia na definição diagnóstica, pois identifica com 92,5% de acurácia a calcificação, uma característica do tumor. Há também alguns exames que são realizados com a finalidade de estadiar e classificar o tumor, direcionando o tratamento, tais como a ressonância magnética que costuma ser solicitada afim de avaliar a invasão do nervo óptico, a radiografia de crânio, mielograma e citológico do líquido cefalorraquidiano. A realização da tomografia computadorizada não é aconselhável nestes pacientes, pois a radiação pode induzir o desenvolvimento de outros cânceres primários nos portadores de mutação. (11, 17, 18)

O diagnóstico tardio contribui para um pior desfecho e maior taxa de mortalidade. (19)

Quanto ao tratamento de pacientes com retinoblastoma, são levados em consideração vários aspectos da doença, como a apresentação unilateral ou bilateral, a localização e o tamanho, bem como os riscos para a visão e a possível natureza hereditária da doença.

Várias formas de tratamento estão disponíveis para pacientes com retinoblastoma e a escolha será feita com base nos itens supracitados. Dentre eles estão a fotocoagulação a laser, crioterapia, quimioterapia local e sistêmica, braquiterapia e a enucleação que, ainda é frequentemente necessária na doença unilateral; a decisão pelo tratamento adjuvante é feita de acordo com os fatores de risco histológicos. O tratamento conservador apresentou avanços terapêuticos recentes muito importantes, sendo proposto para pelo menos um dos dois olhos na maioria dos casos bilaterais, como o laser isolado ou em combinação com quimioterapia, crioterapia ou braquiterapia.

Recentemente, novas técnicas foram desenvolvidas com o intuito de preservar a função visual, diminuir a necessidade de radioterapia externa e diminuir o número de enucleações das crianças portadoras de retinoblastoma, sendo elas a perfusão quimioterápica seletiva intra-arterial e as injeções intravítreas. (10, 11)

No que diz respeito à metástase, a invasão orbital e a invasão do nervo óptico, são os maiores fatores de risco. A invasão orbital do retinoblastoma pode levar à disseminação sistêmica através dos vasos sanguíneos e linfáticos, já o risco de metástases por invasão do nervo óptico depende da extensão da penetração do tumor. Na suspeita de metástases, a aspiração e biópsia da medula óssea, punção lombar e cintilografia óssea são indicadas para avaliação diagnóstica. (11)

A doença apresenta uma taxa de cura elevada, com sobrevida de 98% dos casos, 90% com preservação do olho e 80% com preservação da visão em países com sistemas de saúde altamente desenvolvidos, porém, 25% nos países mais carentes.

No entanto, no mundo, a mortalidade é considerada alta quando o diagnóstico é feito de forma tardia. A doença se não manejada, tende a metastatizar em 6 meses, invadindo a órbita, estruturas do globo ocular, o nervo óptico e o sistema nervoso central, levando à morte em poucos anos. Dessa forma, o prognóstico está diretamente relacionado com o intervalo de tempo entre

o início da manifestação da doença, diagnóstico e intervenção, bem como, o local de origem da criança afetada. (19, 20)

CONCLUSÃO

O retinoblastoma, apesar de considerado neoplasia rara, corresponde a parcela importante dos tumores da infância, especialmente nos primeiros anos de vida, e pode ser fatal se não for corretamente diagnosticado e manejado. A avaliação diagnóstica, classificação e o tratamento do tumor evoluíram muito nos últimos anos. Destaca-se, nesse cenário, o aprimoramento das técnicas de quimioterapia (intra-artéria oftálmica, intravítreo e sistêmica) e o avanço nos estudos em relação aos danos associados a radioterapia externa, que no momento apresenta indicações restritas. A necessidade de realizar rastreamento na infância segue sendo a melhor forma de diagnosticar alterações características da neoplasia precocemente. Com diagnóstico precoce e tratamento correto, o prognóstico de melhora e a sobrevida pode ser superior a 90%.

Considerando as ações de saúde ocular como sendo de atenção primária, cabe destacar a importância de ações preventivas e de promoção da saúde ocular serem realizadas pelas equipes profissionais de serviços que prestam cuidados iniciais e de monitoramento infantil, como as unidades básicas de saúde, para maior chance de um diagnóstico precoce, melhorando a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS:

1. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, Gronsdahl P, White A, Chan HS, et al. Retinoblastoma. The Lancet [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 Nov 23];379(9824):1436–46. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)61137-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61137-9/fulltext)
2. Montandon Júnior ME, Figueirêdo S da S, Jacob BM, Montandon C, Ribeiro FA de S, Nóbrega BB da, et al. Leucocoria na infância: diagnóstico diferencial por ultra-sonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Radiologia Brasileira. 2014 Apr;37(2):129–38.
3. Shields C, Ancona-Lezama D, Dalvin L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. Indian Journal of Ophthalmology. 2020;68(11):2356
4. Junior EB da S. Retinoblastoma: epidemiologia e sobrevida em Sergipe. Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente [Internet]. 2013 Jun 27 [cited 2022 Jan 31];1(3):79–86. Available from: <https://periodicos.set.edu.br/saude/article/view/566>
5. Por que, como e quando devo realizar o teste do olhinho? – BVS Atenção Primária em Saúde [Internet]. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://aps.bvs.br/aps/por-que-como-e-quando-devo-realizar-o-teste-do-olhinho/>
6. Rossetto JD, Hopker LM, Carvalho LEMR de, Vadas MG, Zin AA, Mendonça TS, et al. Brazilian guidelines on the frequency of ophthalmic assessment and recommended examinations in healthy children younger than 5 years. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 31];84(6). Available from: <https://www.scielo.br/j/abo/a/7sCCbDbqpSRZCDd6CQS8M3K/?lang=en>

7. Messa AA, Nakanami CR, Lopes MCB. Qualidade de vida de crianças com deficiência visual atendidas em Ambulatório de Estimulação Visual Precoce. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2012 Aug;75(4):239–42.
8. Ministério Da Saúde [Internet]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_saude_ocular_infancia.pdf
9. Melo MCSC, Ventura LMV de O, Erwenne CM, Arcoverde ALAL. Retinoblastoma bilateral de aparecimento tardio: relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [Internet]. 2008 Jun 1;71:437–42. Available from: <https://www.scielo.br/j/abo/a/JcDdybjGtcGgHqVGHXJW55J/?lang=pt>
10. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F. Actualités du rétinoblastome. *Archives de Pédiatrie* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jul 2];23(1):112–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X15003681?via%3Dihub>
11. Assis Brasil E, Bencke E, Canevese F, Romanni F. Retinoblastoma: Atualização Sobre Avaliação Diagnóstica E Tratamento Retinoblastoma: Diagnostic Evaluation And Treatment Update [Internet]. Available from: <https://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-2/arquivos/pdf/37.pdf>
12. Moreno F, Sinaki B, Fandiño A, Dussel V, Orellana L, Chantada G. A population-based study of retinoblastoma incidence and survival in Argentine children. *Pediatric Blood & Cancer*. 2014 Apr 11;61(9):1610–5.
13. Retinoblastoma e a Importância do Diagnóstico Precoce [Internet]. SOPERJ. [cited 2022 Jul 5]. Available from: <http://soperj.com.br/retinoblastoma-e-a-importancia-do-diagnostico-precoce>
14. Retinoblastoma: diagnóstico precoce previne cegueira infantil [Internet]. Ministério da Saúde. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/fevereiro/retinoblastoma-diagnostico-precoce-previne-cegueira-infantil>
15. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro K de CB, Erwenne CM, Novaes PERS, Arias V, et al. Evolução da terapêutica do retinoblastoma. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Jul 5];66:401–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/abo/a/h4Q4KskrKsCMkpjNWbb4sTJ/?lang=pt#:~:text=Alguns%20autores%20demonstraram%20sucesso%20terap%C3%AAAutico>
16. Silvera VM, Guerin JB, Brinjikji W, Dalvin LA. Retinoblastoma: What the Neuroradiologist Needs to Know. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 27];42(4):618–26. Available from: <http://www.ajnr.org/content/42/4/618.long>
17. Leclerc R, Olin J. An Overview of Retinoblastoma and Enucleation in Pediatric Patients. *AORN Journal*. 2019 Dec 30;111(1):69–79.
18. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro K de CB, Erwenne CM, Novaes PERS, Arias V, et al. Evolução da terapêutica do retinoblastoma. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Jul 5];66:401–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/abo/a/h4Q4KskrKsCMkpjNWbb4sTJ/?lang=pt#:~:text=Alguns%20autores%20demonstraram%20sucesso%20terap%C3%AAAutico>
19. Mattosinho CCDS, Moura ATMS, Oigman G, Ferman SE, Grigorovski N. Time to diagnosis

of retinoblastoma in Latin America: A systematic review. *Pediatric Hematology and Oncology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Feb 9];36(2):55–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014139/>

20. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Correction: Retinoblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015 Sep 24;1(1).

PTERÍGIO PRIMÁRIO E SEU TRATAMENTO CIRÚRGICO DE MENOR IMPACTO

PRIMARY PTERYGIUM AND ITS LESS IMPACTFUL SURGICAL TREATMENT

Daniely P. Fagundes¹; João Maria Ferreira²

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

RESUMO:

Introdução: O pterígio é definido como a degeneração da conjuntiva e caracterizado pelo crescimento fibrovascular em direção a córnea, podendo evoluir de forma lenta e progressiva. O tratamento, inicialmente, é clínico, porém em casos de evolução de sinais e sintomas, o tratamento cirúrgico é indicado. Devido sua incidência, várias técnicas cirúrgicas e tratamentos adjuvantes têm sido realizados nas últimas décadas visando reduzir a recorrência e o mínimo de efeitos indesejados. **Objetivos:** Apresentar a técnica cirúrgica com menor recidiva para o tratamento de pterígio primário, sua epidemiologia e patogênese do pterígio e apontar suas manifestações clínicas pré e pós cirúrgicas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura sistemática, utilizando as bases de dados Cochrane Library, National Library of Medicine (PubMed), SciELO, Virtual Health Library e UpToDate. A pesquisa inclui artigos a partir do ano de 2011, nos idiomas inglês, português e espanhol. **Resultados:** A excisão da lesão fibrovascular em conjunto com o autotransplante conjuntival com uma ressecção mínima da capsula de Tenon e a fixação correta do enxerto corroboram para um tratamento de sucesso. **Conclusão:** A técnica de escolha para pterígio primário é a remoção completa do pterígio associada ao auto-enxerto conjuntival associado a técnicas sem sutura, visando assim menor desconforto pós-operatório e menor recidiva. **Descritores:** Pterígio; Terapêutica; Procedimentos Cirúrgicos Oftalmológicos; Recidiva.

ABSTRACT:

Introduction: Pterygium is defined as degeneration of the conjunctiva and is characterized by fibrovascular growth towards the cornea, which may evolve slowly and progressively. The treatment is initially clinical, but in cases of evolution of signs and symptoms, surgical treatment is indicated. Due to its incidence, several surgical techniques and adjuvant treatments have been performed in recent decades in order to reduce the recurrence and minimum unwanted effects. **Aims:** To present the surgical technique with less recurrence for the treatment of primary pterygium, its epidemiology and pathogenesis of the pterygium and to point out its pre- and post-surgical clinical manifestations. **Methods:** This is a systematic literature review, using the following databases, Cochrane Library, National Library of Medicine (PubMed), SciELO, Virtual Health

Library and UpToDate. The search includes articles from the year 2011, in English, Portuguese and Spanish. **Results:** Excision of the fibrovascular lesion in conjunction with conjunctival autotransplantation with minimal resection of Tenon's capsule and correct fixation of the graft support a successful treatment. **Conclusions:** The technique of choice for primary pterygium is the complete removal of the pterygium associated with conjunctival autograft associated with sutureless techniques, thus aiming at less postoperative discomfort and less recurrence. **Keywords:** Pterygium; Therapeutics; Ophthalmologic Surgical Procedures; Recurrence.

INTRODUÇÃO:

O pterígio é definido como a degeneração da conjuntiva e caracterizado pelo crescimento fibrovascular que, geralmente, parte da lateral nasal em direção à córnea. Ainda não há teoria exata confirmada sobre sua patogênese, porém, acredita-se que seja causado e agravado por fatores genéticos e ambientais¹. Segundo estudos, o pterígio é duas vezes mais comum em homens, sua incidência varia de 4 a 11% em climas tropicais e sua prevalência mundial varia de 0,7 a 31%.^{1,2,3}

A radiação ultravioleta (UV) é considerada um fator de risco de grande importância na formação do pterígio, capaz de causar stress oxidativo, estimular a produção de citocinas e fatores de crescimento no epitélio conjuntival, induzindo o dano às células e consequente migração de tecido fibrovascular em direção à córnea¹. A fissura interpalpebral, principal local de instalação do pterígio, é a região mais exposta aos raios solares, além de outros antígenos como a poeira, gerando inflamação da superfície ocular e favorecendo, portanto, a manifestação desse distúrbio.³

Estudos têm identificado alterações genéticas nos pterígios, como o aumento da expressão de variáveis mutantes de p53 do cromossoma 17, proteína supressora de tumor que pode induzir a apoptose e restringir o crescimento do câncer, e a expressão elevada de MDM2, proteína que atua como antagonista de p53 e se liga a mesma para inibir sua capacidade transcricional. Há também o relato de alterações na expressão de diversos fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGFA).^{1,3,4}

O pterígio evolui de forma lenta e progressiva, e quando exibe crescimento e desconforto deve receber tratamento, inicialmente clínico, com colírios específicos para alívio dos sintomas. Caso não haja melhora ou ocorra diminuição da acuidade visual, acometimento do eixo visual, desenvolvimento de astigmatismo irregular com lesão ultrapassando 3 mm do limbo, restrição da motilidade ocular, aparência atípica ou sintomas de irritação, está indicado o tratamento cirúrgico.^{1,5}

A cirurgia consiste, primariamente, em exérese da cabeça e do corpo do pterígio. Durante muito tempo, a técnica 'esclera nua' foi o modelo básico para ressecção do pterígio, porém apresentava taxas inaceitáveis que chegavam a 89% em alguns estudos. Logo, fez-se necessário o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas e o emprego de agentes adjuvantes na tentativa de reduzir a recorrência.^{1,6} Atualmente, o tratamento de melhor alternativa e com baixos índices de recidivas é a exérese do pterígio unida ao autotransplante conjuntival, que de acordo com a técnica de fixação do enxerto e material utilizado pode levar a diferentes respostas inflamatórias, sinais e sintomas que influenciam na satisfação do paciente no pós-operatório.^{6,7,8}

É importante salientar ainda, que apesar da melhor escolha de técnica a ser empregada na cirurgia de pterígio, alguns fatores estão relacionados a maior incidência de recorrência desta doença. A morfologia do pterígio como no caso o pterígio carnososo, não translúcido e de grau superior, vêm apresentado maiores taxas de recorrência. A idade mais jovem, apesar de uma informação controversa, vem sendo frequentemente associada também a maior recorrência. Evidências apontam também o maior risco de recorrência com o uso de suturas mais espessas que acarretam ao aumento da inflamação ou pela falta de tratamento em inflamações pós-operatórias.⁹

Portanto, o pterígio é um distúrbio relativamente comum em região tropical, como o Brasil, e que acomete diversas faixas etárias, trazendo desconforto e perda na qualidade de vida dos pacientes. Por esses e outros motivos, várias técnicas cirúrgicas e tratamentos adjuvantes têm sido realizados nas últimas décadas visando reduzir a recorrência e o mínimo de efeitos indesejados. Desta forma, o presente estudo tem como finalidade identificar o tratamento para pterígio primário com menor impacto, visando menor recidiva e redução de manifestações pós-operatórias, o que poderá auxiliar na indicação de um tratamento eficaz, de baixo risco e que garanta satisfação ao paciente.

OBJETIVOS:

Primário:

Apresentar a técnica cirúrgica com menor recidiva para o tratamento de pterígio primário.

Secundários:

1. Apresentar a epidemiologia e patogênese do pterígio.
2. Apontar as manifestações clínicas pré e pós cirúrgicas do pterígio.

MÉTODOS:

O presente estudo trata de uma revisão de literatura sistemática, utilizando as bases de dados eletrônicas: Cochrane Library, National Library of Medicine (PubMed), SciELO, Virtual Health Library e UpToDate. Os artigos foram selecionados entre os anos de 2011 e 2022, que continham os descritores ‘Pterígio’, ‘Tratamento cirúrgico’, ‘Complicações’, ‘Recidiva’. Foram selecionados artigos que tivessem como foco o tratamento cirúrgico do pterígio primário, além de artigos que descrevessem os principais sinais e sintomas iniciais e pós-cirúrgicos, assim como dados sobre sua patogênese, epidemiologia e recidiva da doença. Foram incluídos aqueles nas línguas inglês, português e espanhol. Do total encontrado nas bases descritas anteriormente, 23 artigos foram selecionados, sendo descartados aqueles anteriores ao ano de 2011, que não estavam nas línguas selecionadas (português, inglês e espanhol) e não possuíam foco nos temas citados anteriormente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os resultados encontrados permitem avaliar diversas técnicas cirúrgicas empregadas no

tratamento do pterígio primário, suas manifestações clínicas pré e pós-abordagem, além de dados relativos à sua recidiva.

A técnica de escolha para o tratamento cirúrgico de pterígio primário é a excisão da lesão fibrovascular em conjunto com o autotransplante conjuntival, método cirúrgico de escolha desde a década de 1980, devido às menores taxas de recorrência e complicações.^{10,11}

O autotransplante conjuntival quando combinado à técnica de ressecção mínima da capsula de Tenon, vem apresentando resultado promissor. Realizado com o objetivo do selamento cirúrgico, isto é, visando ocultar a propagação de resíduos do tecido fibrovascular através do espaço criado entre a conjuntiva e a cápsula de Tenon após a excisão do pterígio, evita sua recorrência. Há estudo indicando uma recidiva do pterígio de 0% quando empregada esta técnica.¹²

Para uma excisão bem-sucedida do pterígio o principal desafio é a alta chance de recorrência e complicações relacionadas ao enxerto. Em relação a escolha de via, no caso, entre auto enxerto conjuntival inferior (ICA) ou superior (SCA), estudos sugerem que a excisão de pterígio com ICA levam a menor desconforto pós-operatório. No estudo, porém, durante o ano de acompanhamento, não foi observado efeito redutor adicional na recorrência de pterígio quando comparados os grupos.^{13,14}

Selecionar uma técnica adequada de fixação do enxerto melhora o resultado do procedimento de retirada do pterígio e gera complicações mínimas pós excisão e autoenxerto. Evitando, portanto, complicações como hemorragia subconjuntival, edema do enxerto, perda, retração, deslizamento do enxerto, granuloma e recorrência.¹⁵

Mejita LF et.al.¹⁶, em seu estudo comparou 4 técnicas de fixação de auto enxerto límbico-conjuntival (sutura convencional, cola de fibrina comercial, cola de fibrina autóloga e cauterização). Desta maneira, observou que em relação ao desconforto, o grupo de sutura apresentou o maior índice e o grupo de cauterização apresentou menor índice. Em relação a edema do enxerto e inflamação os grupos de cola de fibrina tiveram melhor resultado. A menor taxa de reincidência nos 24 meses foi obtida no grupo das suturas (2.2%), seguida por cauterização (3.5%), cola de fibrina autóloga (5%) e comercial (7%).

Estudos compararam a eficácia da fixação do autoenxerto de conjuntiva no leito escleral após remoção do pterígio utilizando-se sutura de monofilamento de nylon e utilizando-se adesivo tecidual de fibrina. Em relação ao tempo cirúrgico, em minutos, o adesivo de fibrina ficou entre 12-30, com uma média de 19,05, enquanto o grupo de sutura de monofilamento ficou entre 35-60, com uma média de 48,15. Em relação ao desconforto ocular, pela escala análoga visual, observou-se no pré-operatório que o grupo de adesivo atingiu uma média de 5,10, e o grupo de sutura 4,77; já no 21º dia de pós-operatório, a média do grupo de adesivo foi 1,57 e para grupo de sutura de 3,38. Em relação a hiperemia, no 21º de pós-operatório, o grupo de adesivo apresentou média de 0,71 e o grupo de sutura apresentou média de 1,69.^{2,14}

Analisando os dados apresentados acima, é possível então observar que apesar de apresentar algumas desvantagens como alto custo, risco de transmissão de infecções e disponibilidade, o adesivo tecidual de fibrina desencadeou menor hiperemia conjuntival e desconforto no período pós-operatório, além de reduzir o tempo do ato cirúrgico. Indicando então uma boa escolha na

substituição das suturas, que apesar de serem o método mais comum de fixação do autoenxerto, possuem diversas desvantagens, além das já citadas, como necrose, conjuntivite papilar gigante, cicatrizes e formação de granulomas.

Em relação a fixação do autoenxerto com eletrocautério bipolar, Costa F.Q. et al.¹⁷, relata ser uma técnica simples, custo-efetiva e com baixo índice de complicações. Uma opção menos dispendiosa e alternativa à cola de fibrina envolve a fixação do autoenxerto conjuntival induzida pela hemostasia do próprio soro do paciente e eletrocauterização. A abordagem com sangue autólogo para fixação do enxerto, também conhecida como fixação do enxerto autólogo sem sutura e cola, é natural, sem custo extra ou riscos associados e pode superar em grande parte as irritações pós-operatórias. No entanto, essa técnica também apresenta desvantagens: o intraoperatório é mais demorado e o pós-operatório apresenta alto índice de perda do enxerto, além de estudos apontarem que da abordagem com sangue autólogo vem apresentando maior taxa de recidiva.^{14,17}

Em estudo, Xu F. et. al. compara ainda a segurança e eficácia do uso da caneta eletrocautério (ECP) com o uso de sutura de nylon no autoenxerto conjuntival. Apontou-se que o tempo cirúrgico para ECP, complicações pós-operatórias como dor, irritação e epífora nos dias 5 e 7 de seguimento, e sensação de corpo estranho, foram significativamente menores quando comparado à sutura. Além disso, outra vantagem do ECP seria seu baixo custo. Em relação a recorrência, não houve diferença significativa a ser relatada.¹⁸

Em relação às terapias adjuvantes, a radioterapia e da quimioterapia tem grande prevalência e englobam vários métodos a serem utilizados e estudados para melhores resultados na cirurgia de pterígio.

A radioterapia, mais especificamente a betaterapia, foi uma das primeiras terapias adjuvantes a ser realizada e teve seu uso disseminado a partir da década de 1950. A radiação beta ao ser emitida atua sobre as moléculas de água do meio intracelular alterando sua estrutura e levando à produção de radicais livres. De acordo com estudos, esses radicais interagem com o DNA e inibem a proliferação de fibroblastos na cápsula de Tenon e conjuntiva, além de levar à morte celular.¹

A radioterapia, no entanto, apresenta complicações documentadas como inflamação conjuntival, opacidades da córnea, esclerite, catarata, uveíte, afinamento da córnea/esclera, perfuração do globo e endoftalmite. Essas complicações associadas ao custo relativo mais alto e o inconveniente de providenciar a aplicação do tratamento, tornaram a radioterapia bastante impopular entre os cirurgiões apesar de sua efetividade.^{1,4,19}

A quimioterapia, também utilizada como terapia adjuvante, teve vários agentes quimioterápicos utilizados no tratamento de pterígio durante os anos. A trietilenotiofosforamida aplicada topicamente como colírio, foi uma das primeiras utilizadas, mas agora foi largamente abandonada principalmente devido sua associação a complicações como despigmentação da pele e poliose dos cílios. Um dos principais quimioterápicos, se não o mais utilizado na atualidade, é a Mitomicina C, além do 5-FU.^{1,19}

A mitomicina C (MMC) é uma opção complementar à cirurgia por ser inibidora da proliferação de fibroblastos, agindo na diminuição do risco de recorrência do pterígio. Em estudo de inibição na proliferação celular in vitro em pterígios primários, relatou-se que quando

utilizada a MMC, observou-se importante inibição na proliferação celular já nas primeiras 24 horas e desprendimento das células da placa em quase em toda a extensão. A MMC pode ser usada antes, durante ou após a cirurgia de pterígio, aplicada sob a forma de colírios ou localmente. A MMC vem se apresentando como uma boa opção terapêutica diminuindo o risco de recidiva. Complicações como irritação conjuntival, edema, ceratite, catarata, necrose da esclera com ou sem inflamação, glaucoma secundário, perfuração da córnea e calcificação da esclera, foram relatadas em pesquisas. Portanto, cuidados devem ser tomados com sua utilização, principalmente para que a droga não entre em contato com áreas desepitelizadas e para que a esclera não seja exposta após sua aplicação.^{3,5,20}

O 5-fluorouracil (5-FU) também é um quimioterápico empregado na terapia adjuvante dos pterígios primários, com capacidade de reduzir a proliferação fibroblástica. A aplicação a curto prazo (cerca de 5 min) de altas doses de 5-FU foi eficaz na inibição da proliferação dos fibroblastos da cápsula de Tenon a longo prazo. Porém, a aplicação intraoperatória de baixas doses de 5-FU na cirurgia primária do pterígio mostrou-se ineficiente na prevenção de recidivas, de acordo com estudos avaliados.²⁰

Pesquisas sugerem que a 5-FU tem menor custo, possui fácil acesso e está associada a menos complicações quando comparada a MMC. Apesar disso, ambas possuem propriedades semelhantes de inibir a proliferação de culturas de fibroblastos de Tenon normais. Em seu estudo, Bekibele C.O. et al observou uma única complicação com risco visual de derretimento corneoescleral e necrose, sendo esta investigada em um dos indivíduos no grupo de uso de MMC. Desta forma, o MMC e o 5-FU se mostram eficazes na prevenção da recorrência do pterígio quando combinada com autoenxerto conjuntival, porém algumas informações ainda devem ser pesquisadas, quanto diminuição na recorrência do pterígio e suas complicações pós-cirúrgicas.^{20,21}

Devido à relação dos níveis de VEGF com a provável patogênese do pterígio, já citada neste artigo, alguns estudos foram realizados para avaliar a terapia adjuvante com anti-VEGF. Em seu estudo, Fonseca, E.C.¹ relata que drogas como bevacizumab e ranibizumab, anticorpos monoclonais recombinantes humanizados que se ligam ao VEGF neutralizando sua ação e inibindo a proliferação de células endoteliais, apesar de não apresentarem efeitos adversos, não se mostrou superior a outras terapias adjuvantes já conhecidas. Informa ainda que essas drogas tem apresentado maior eficácia na regressão de vasos sanguíneos jovens, melhorando por consequência a hiperemia conjuntival.

Estudos relatam que mesmo sem a realização de cirurgia a injeção subconjuntival de bevacizumabe já se mostrou eficaz para reduzir o tamanho do pterígio primário, além de apresentar melhorar na função visual, porém não apresentou alteração na recidiva da doença. Estudos trazem informações controversas sobre o uso de anti-VEGF como terapia adjuvante a cirurgia, porém, algumas evidências suportam este uso principalmente quando em altas doses e frequentes. Apesar de reduzir os riscos de recorrência, a bevacizumabe quando comparada a MMC é classificada com menor potencial para diminuição desse risco.^{22,23} Diante disso, muitas questões acerca de anti-VEGF permanecem desconhecidas, fazendo necessário maior estudo sobre o tema.

CONCLUSÕES:

Esse estudo, portanto, conclui que a técnica de escolha para pterígio primário é a remoção completa do pterígio associada ao auto-enxerto conjuntival.

Apesar de várias técnicas de fixação do enxerto, aquelas que visam menor desconforto pós-operatório e menor recidiva são aquelas que não envolvem sutura, como a cauterização e a cola de fibrina. A cauterização ou eletrocautério, apesar de ainda fazer necessário estudos que aprofundem sobre seus riscos e benefícios, indica uma nova técnica promissora, de baixo custo e alto índice de satisfação do paciente.

Em relação a técnicas adjuvantes, o uso de MMC, já difundida, demonstra bons resultados quanto a diminuição na recorrência do pterígio primário. Porém, a utilização de 5-FU e anti-VEGF merecem mais estudos que analisem seus efeitos pós-operatórios para confirmação se há melhor indicação para seu uso em relação a MMC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fonseca EC. Comparação entre os tratamentos adjuvantes no pterígio primário ressecado: uma network metanálise (Doctoral dissertation. Universidade de São Paulo - USP).
2. Rubin MR, Dantas PEC, Nishiwaki-Dantas MC, Felberg S. Eficácia do adesivo tecidual de fibrina na fixação de enxerto conjuntival autógeno em cirurgias de pterígio primário. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2011;74:123-6.
3. Martins TGDS, Costa ALFDA, Furuzawa KM, Alves MR, Chammas R. Evaluation of preoperative subconjunctival single application of mitomycin C in primary pterygium. *Rev Bras Oftalmologia*. 2016;76:157-60.
4. Chu WK, Choi HL, Bhat AK, Jhanji V. Pterygium: new insights. *Eye*. 202;34(6):1047-50.
5. Almodin J, Almodin F, Almodin E, Minguetti-Câmara VC, Neves JP, Bezzon AKT, Amadeu HBB. Effects of some drugs in the fibroblastic proliferation in primary pterygium in vitro. *Rev Bras Oftalmologia*. 2013;72:108-11.
6. Cornelius CR. Recurrence rate and complications of pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplant. *Cornea*. 2016;36(1):101-3.
7. Pereira CCDL, Vieira SA, Leite EP, Felix GADL, Torquato JA. Estudo descritivo de cirurgia de pterígio primário com adesivo de fibrina. *Rev Bras Oftalmologia*. 2013;72:227-31.
8. Pereira CCDL, Leite EP, Evangelista IWDQ, Dolci JEL. Nylon, cola de fibrina e Vicryl®- Avaliação da fixação do enxerto no autotransplante conjuntival para tratamento do pterígio primário. *Rev Bras Oftalmologia*. 2017;76:300-5.
9. Janson BJ, Sikder S. Surgical management of pterygium. *The ocular surface*. 2014;12(2):112-9.
10. Clearfield E, Muthappan V, Wang X, Kuo IC. Conjunctival autograft for pterygium. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(2).
11. Sánchez-Cajiao JP, Sánchez-Barahona JD, Jaimes Y, Rodríguez-Darabos EI, Pérez-Gutiérrez N. Cirurgia de pterígio com autoenxerto conjuntival em uma clínica de oftalmologia em

- Villavicencio, Colômbia. *Rev Bras Oftalmologia*. 2022;81.
12. Stock RA, Lückmann LF, Kondo GAKI, Bonamigo EL. Adição do selamento entre conjuntiva e cápsula de Tenon em cirurgia de pterígio primário. *Rev Bras Oftalmologia*. 2014;73:287-90.
 13. Chen Q, Li Y, Xu F, Yan Y, Lu K, Cui L, et al. Comparison of inferior and superior conjunctival autograft for primary pterygium. *Current Eye Research*. 2015;40(8):786-91.
 14. Kodavoor SK, Ramamurthy D, Solomon R. Outcomes of pterygium surgery-glue versus autologous blood versus sutures for graft fixation-an analysis. *Oman Journal of Ophthalmology*. 2018;11(3):227.
 15. Kodavoor SK, Preethi V, Dandapani R. Profile of complications in pterygium surgery-A retrospective analysis. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69(7):1697.
 16. Mejía LF, Santamaría JP, Cuevas M, Córdoba A, Carvajal SA. Comparison of 4 techniques for limbal-conjunctival autograft fixation in primary pterygium surgery. *European Journal of Ophthalmology*. 2017;27(4):466-9.
 17. Costa FQ, Costa RQ, Barbosa JB, Gomes JÁP. Pterygium surgery with conjunctival autograft fixation using bipolar electrocauterization. *European Journal of Ophthalmology*. 2021;31(3):1458-62.
 18. Xu F, Li M, Yan Y, Lu K, Cui L, Chen Q. A novel technique of sutureless and glueless conjunctival autografting in pterygium surgery by electrocautery pen. *Cornea*. 2012;32(3):290-5.
 19. Mohammed I. Treatment of pterygium. *Annals of African medicine*. 2011;10(3):197.
 20. Altay Y, Balta Ö. Intraoperative application of 5-fluorouracil and mitomycin C as chemoadjuvants in primary pterygium surgery. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2016;46(2):321-7.
 21. Bekibele CO, Ashaye A, Olusanya B, Baiyeroju A, Fasina O, Ibrahim AO, et al. 5-Fluorouracil versus mitomycin C as adjuncts to conjunctival autograft in preventing pterygium recurrence. *International ophthalmology*. 2012;32(1):3-8.
 22. Zeng W, Liu Z, Dai H, Yan M, Luo H, Ke M, et al. Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision: a systematic review and network meta-analysis. *BMC ophthalmology*. 2017;17(1):1-9.
 23. Mak RK, Chan TCY, Marcet MM, Choy BNK, Shum JWH., Shih KC, et al. Use of anti-vascular endothelial growth factor in the management of pterygium. *Acta Ophthalmologica*. 2017;95(1):20-7.

RISCO DE SURGIMENTO DE LINFOMA DEFINIDOR DE AIDS EM PACIENTES PORTADORES DO HIV

RISK OF EMERGENCE OF AIDS DEFINING LYMPHOMA IN HIV PATIENTS

Samira G. Rodrigues¹; Marcel Vasconcellos²

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

RESUMO

Introdução: Os cânceres tidos como definidores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) ocorrem devido a perda do controle imunológico de infecções por vírus oncogênicos. Assim, uma infecção prolongada por HIV, idade e imunodeficiência grave, são fatores de risco para cânceres associados à AIDS. **Objetivos:** Analisar o risco de surgimento de linfomas definidores de AIDS em pacientes portadores do HIV; Abordar o linfoma não-Hodgkin na população infectada por HIV; Destacar a relevância do tratamento de neoplasias definidoras e não definidoras de AIDS em portadores de HIV. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com busca nas bases de dados do Portal de Periódicos da CAPES, SciELO e MEDLINE/PubMed, com uso dos descritores: “linfoma”, “linfoma não-Hodgkin”, “vírus da imunodeficiência humana”, “terapia antirretroviral”, “linfoma relacionado a AIDS”, e seus respectivos correspondentes em inglês. **Resultados:** Os estudos revelaram achados variados acerca da temática pesquisada, embora todos incluam o aspecto relacionado ao paciente portador de HIV e a importância do tratamento com antirretrovirais para o impedimento de possíveis complicações decorrentes da infecção pelo HIV. **Conclusões:** Conclui-se que o maior fator de risco para o surgimento de linfomas em pacientes portadores do HIV é o descontrole da carga viral, o que resulta em diversas anormalidades sistêmicas e maior suscetibilidade do indivíduo à neoplasia, sejam elas definidoras de AIDS ou não. O estudo mostrou que após a inclusão da terapia antirretroviral (TARV) houve redução dos fatores de risco, melhora do prognóstico, da qualidade e expectativa de vida. **Descritores:** linfoma, vírus da imunodeficiência humana, terapia antirretroviral combinada, cânceres definidores de AIDS.

ABSTRACT

Introduction: Cancers considered to define the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) occur due to the loss of immunological control of oncogenic virus infections. Thus, prolonged HIV infection, age and severe immunodeficiency are risk factors for cancers associated with AIDS. **Aims:** To analyze the risk of emergence of AIDS-defining lymphomas in patients with HIV; Addressing non-Hodgkin’s lymphoma in the HIV-infected population; To highlight the relevance of treating AIDS-defining and non-AIDS-defining neoplasms in HIV carriers. **Methods:**

This is an integrative literature review, searching the CAPES, SciELO and MEDLINE/PubMed databases, using the descriptors: “lymphoma”, “non-Hodgkin’s lymphoma”, “immunodeficiency virus”. human”, “antiretroviral therapy”, “AIDS-related lymphoma”. **Results:** The studies revealed varied findings about the researched topic, although they all include the aspect related to the patient with HIV and the importance of treatment with antiretroviral drugs to prevent possible complications resulting from HIV infection. **Conclusions:** It is concluded that the greatest risk factor for the emergence of lymphomas in patients with HIV is the lack of viral load control, which results in several systemic abnormalities and greater susceptibility of the individual to neoplasia, whether they are AIDS-defining or not. The study showed that after the inclusion of antiretroviral therapy (ART) there was a reduction in risk factors, an improvement in the prognosis, quality and life expectancy. **Keywords:** lymphoma, human immunodeficiency, combination antiretroviral, therapy, AIDS-defining cancers.

INTRODUÇÃO

Na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ocorre o desencadeamento de alterações inflamatórias durante todo seu curso, tendo uma ampla gama de apresentações clínicas, que vão desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, o tempo médio entre a infecção e o início da doença é estimado em dez anos^{1,2}.

Indivíduos infectados pelo HIV possuem risco elevado de desenvolver determinados tipos de câncer. Estima-se que aproximadamente 50% das pessoas infectadas serão acometidas por neoplasias, sendo que boa parte dos motivos da ocorrência dessas patologias, e até mesmo da mortalidade em decorrência dela, é atribuída ao contágio pelo vírus. Essas patologias podem se manifestar devido ao comprometimento do sistema imunológico, quando há baixa contagem de células T CD4³. Nesse contexto, uma infecção prolongada por HIV, a idade e a imunodeficiência grave, são fatores de risco conhecidos para cânceres associados à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)².

Os cânceres tidos como definidores da AIDS marcam o início da imunossupressão com sinais clínicos relevantes e ocorrem devido a perda do controle imunológico de infecções por vírus oncogênicos, o que é especialmente comum em indivíduos antes da inclusão da terapia antirretroviral (TARV). Dentre eles, os mais comuns são o sarcoma de Kaposi (SK), o linfoma não-Hodgkin (LNH) e o câncer do colo do útero². Alguns subtipos de LNH relacionados ao HIV são mais frequentes, como os linfomas difusos de grandes células B ou primário do sistema nervoso central, e os linfomas de Burkitt. Desde 1985 esses subtipos são considerados como patologia potencialmente indicativa de AIDS⁴.

Os LNH são neoplasias primárias que derivam de linfócitos, que se expressam como tumores sólidos nos linfonodos e estruturas da orofaringe, baço, fígado, submucosa intestinal, medula óssea e pulmões. Independentemente do tipo de tumor, todos os tipos de linfoma têm o potencial de se espalhar para os tecidos do sistema mononuclear fagocitário. No estágio avançado, o envolvimento do sangue cria um quadro semelhante à leucemia⁵.

Antes do estabelecimento da TARV, o risco de LNH era 25 a 150 vezes mais elevado em pessoas infectadas pelo HIV do que na população não acometida⁶. Com a introdução da TARV na década de 80, esses pacientes puderam aumentar sua qualidade e expectativa de vida. Já com a implantação da terapia antirretroviral combinada (TARVc), em 1996, reduziu-se não somente o risco de infecções oportunistas, mas também a eventual possibilidade de desenvolver câncer, uma vez que a combinação de antirretrovirais amplia o espectro de opções terapêuticas para o tratamento oncológico³. Além disso, desde o uso generalizado de TARVc, a proporção de pacientes com baixos níveis de células T CD4 caiu significativamente, o que foi acompanhado por uma mudança no subtipo histológico de linfomas⁷. Ainda assim, mesmo após a introdução da TARV, o risco de surgimento de neoplasias relacionadas e/ou não relacionadas à AIDS em pacientes portadores de HIV continua superior ao da população em geral, com elevadas taxas de incidência entre os doentes infectados⁸.

Na maioria dos pacientes soropositivos acometidos por LNH pode ser aplicada a terapia curativa padrão do câncer, sendo que, normalmente, a TARV pode continuar durante a quimioterapia⁶. As questões terapêuticas estão atreladas à necessidade de equalizar a administração de terapêutica citotóxica eficiente, com o seu efeito imunossupressor e decorrentes complicações infecciosas⁸. Da mesma forma, a otimização das estratégias terapêuticas nesse tipo de paciente é uma questão essencial, sendo possível por meio da adequada avaliação do HIV como condição de comorbidade. Porém, nunca se deve esquecer que o manejo da TARVc, durante a terapia oncológica, deve ser individualizado. Ou seja, precisa estar de acordo com o tipo de malignidade e a terapia específica que será aplicada⁹.

OBJETIVOS

Primário:

Analisar o risco de surgimento de linfomas definidores de AIDS em pacientes portadores do HIV.

Secundários:

- Abordar o linfoma não-Hodgkin na população infectada por HIV;
- Destacar a relevância do tratamento de neoplasias definidoras e não definidoras de AIDS em portadores de HIV.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é construir uma análise generalizada sobre o tema.

Os critérios de inclusão consistem em estudos e artigos que se dispõem a propor a relação do linfoma com a presença do vírus da imunodeficiência humana, explicando como ocorre a relação entre as doenças. Foram incluídos na busca artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2005 e 2022.

A busca foi realizada nas bases de dados do Portal de Periódicos da CAPES

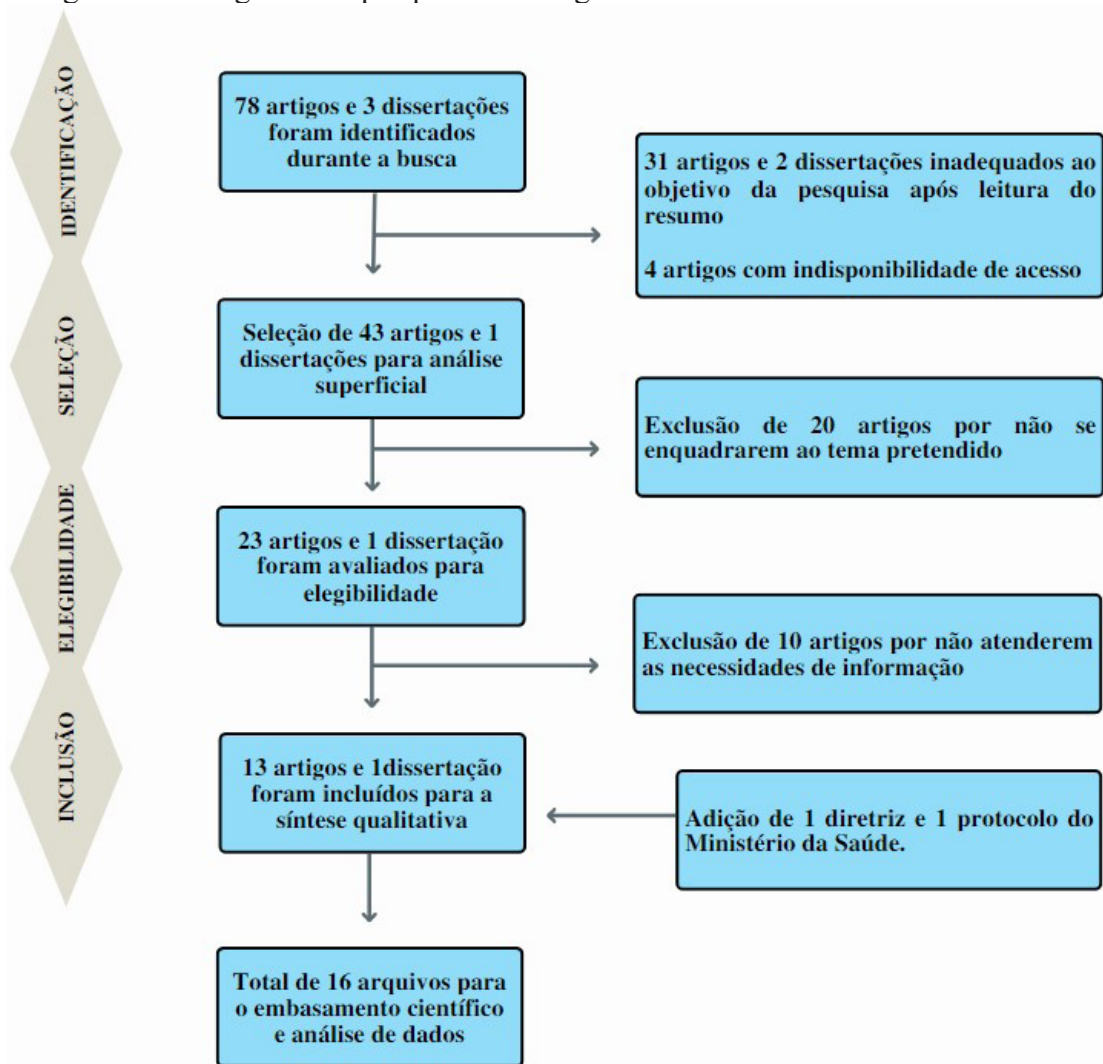
(Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), com uso dos descritores: “linfoma”, “linfoma não Hodgkin”, “vírus da imunodeficiência humana”, “terapia antirretroviral”, “linfoma relacionado a AIDS”, e seus respectivos correspondentes em inglês: “lymphoma”, “non-Hodgkin lymphoma”, “human immunodeficiency virus”, “therapy antiretroviral”, “AIDS-related lymphoma”.

Os artigos que se enquadraram ao tema proposto foram selecionados após análise do conteúdo, sendo integrados ao texto.

RESULTADOS

A busca resultou em 78 artigos e 3 dissertações com base em seus títulos e resumos. A figura 1 ilustra a estratégia de busca e seleção dos artigos.

Figura 1. Fluxograma de pesquisa dos artigos



Fonte: Autores.

A síntese dos artigos selecionados se encontra descrita no quadro 1.

Quadro 1. Artigos selecionados

Autor / Ano de Publicação	Título	Conclusões
Hubel K (2020)	“The Changing Landscape of Lymphoma Associated with HIV Infection”	A disponibilidade de terapia antirretroviral combinada (TARVc) nas últimas décadas melhorou muito o resultado de pacientes com linfoma associado ao HIV. Entretanto, o resultado do linfoma em pacientes com HIV ainda é pior em comparação com a população HIV-negativa.
Meister A, et al. (2018)	“Malignant lymphoma in the HIV-positive patient”	Futuras abordagens de tratamento precisam ser testadas para identificar novas combinações de medicamentos com foco na eficácia e toxicidade. Além disso, pesquisas adicionais são necessárias para identificar vias de condução e alvos terapêuticos para melhorar ainda mais o resultado do linfoma associado ao HIV.
Petroianu A, et al. (2020)	“Comparação etiopatogênica, epidemiológica e clinicoterapêutica de linfoma não Hodgkin e sarcoma de Kaposi”	A maioria dos pacientes HIV positivos descobriram a soropositividade durante a propedêutica para LNH e SK, sem que houvesse manifestações clínicas de AIDS. Todos os pacientes com LNH associado com o HIV eram jovens. Além disso, pacientes com LNH e com SK apresentam características epidemiológicas, clínicas e terapêuticas semelhantes entre si.
Noy A (2019)	“Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma”	A expectativa de vida em pessoas infectadas pelo HIV em tratamento com TARV está se aproximando daquela da população em geral. Consequentemente, tanto os cânceres definidores de AIDS quanto os não definidores de AIDS tornaram-se a maior fonte de mortalidade. Por isso, as interrupções no tratamento do HIV devem ser evitadas, pois aumentam o risco de câncer. Terapias curativas intensivas contra o câncer são agora o padrão de tratamento, exceto em pacientes com AIDS avançada.
Dunleavy K et al. (2012)	“How I treat HIV-associated lymphoma”	O prognóstico do linfoma associado ao HIV tem sofrido significativas melhorias nos últimos anos, começando com o uso generalizado da TARV. Ambos LDGCB e LB são doenças altamente curáveis na maioria das vezes.
Prata ARLA (2015)	“Desafios no tratamento de linfomas B agressivos em doentes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV)”	Os LNHs são uma importante complicação associada à infecção pelo VIH. Apesar das diversas questões acerca da melhor abordagem e tratamento destes doentes, é consensual que os LNH sejam tratados como se não surgissem em contexto de infecção pelo HIV. A TARV, pelo papel crucial na manutenção da supressão da replicação viral e preservação imunológica, deve ser mantida ou iniciada aquando do início do tratamento citotóxico, pois permite, efetivamente, a aplicação de tais tratamentos intensivos.
Little RL, et al. (2013)	“Update on the treatment of HIV-associated hematologic malignancies”	A avaliação adequada do HIV como condição comórbida é essencial para otimizar as estratégias terapêuticas. O manejo da TARVc durante a terapia do câncer deve ser individualizado de acordo com o tipo de malignidade e a terapia específica que está sendo administrada.

Mbulaiteye SM, et al. (2005)	“Spectrum of cancers among HIV-infected persons in Africa: The Uganda AIDS-Cancer Registry Match Study”	Observou-se um excesso significativo de cânceres definidores de AIDS e alguns cânceres não definidores de AIDS entre pessoas com HIV/AIDS em Uganda. Novas associações podem se tornar aparentes à medida que pessoas com HIV/AIDS na África começam a ter acesso a terapias de prolongamento da vida. Além disso, o presente estudo foi importante para demonstrar que as pesquisas de ligação de registros são viáveis na África, pois tais estudos fornecerão uma ferramenta valiosa para futuras investigações.
Mota LTA, et al. (2021)	“Associação da síndrome da imunodeficiência humana com o linfoma de não Hodgkin”	O LNH é um dos cânceres mais comuns associados a AIDS e apresenta um prognóstico ruim, com uma expectativa de vida baixa para esses pacientes diagnosticados, sendo comum a descoberta da soropositividade somente quando o câncer é diagnosticado. Por isso, é essencial o cuidado e a prevenção. Além disso, o estudo aponta a necessidade de pesquisa constante de novos tratamentos, a fim de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.
Thandra KC, et al. (2021)	“Epidemiology of Non-Hodgkin’s Lymphoma”	Embora a sobrevida tenha melhorado no mundo ocidental com novas terapêuticas, medidas de prevenção voltadas para os fatores de risco de LNH podem reduzir significativamente a de câncer. Em particular, reduzir a exposição química, tabagismo, obesidade e transmissão de vírus como HIV, Epstein-Barr (EBV), vírus do linfoma de células T humanas (HTLV-1) e soropositividade para hepatite C (HCV), e aumentar a exposição ao sol e a suplementação de vitamina D, são fortes alvos para iniciativas de saúde pública voltadas a prevenção do LNH.
Costa LLN, et al. (2022)	“Risco de Câncer em Pacientes que Vivem com HIV/Aids: Revisão Sistemática”	Os estudos concluíram que existe aumento do risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer não definidores da AIDS, o que nos leva a um novo paradigma, voltado não apenas para o controle do HIV, mas também para diagnóstico precoce e tratamento adequado, a fim de minimizar as morbidades e aumentar a expectativa de vida dessas pessoas.
McNally GA (2019)	“HIV and Cancer: An Overview of AIDS-Defining and Non-AIDS-Defining Cancers in Patients With HIV”	A colaboração multidisciplinar dos profissionais de saúde é essencial para garantir que as melhores metas gerais de tratamento e planos de cuidados sejam desenvolvidas. Além disso, evidenciou-se a importância em defender a triagem de HIV para todos os pacientes recém-diagnosticados com câncer a fim de melhorar a qualidade de vida e os resultados de sobrevivência.

Fonte: Autores.

DISCUSSÃO

A patogênese do linfoma relacionado ao HIV envolve interações de fatores biológicos complexos, como estímulo contínuo de antígenos, anomalias genéticas, vírus oncogênicos coinfectantes e desregulação de citocinas. A maioria desses linfomas pertence à linhagem de células B, mas, ocasionalmente, também podem ser identificados linfomas de células T. Em sua etiologia, o estímulo crônico do antígeno, associado à infecção pelo vírus, pode culminar na expansão de células B⁷.

Na análise dos artigos, foi possível perceber divergências a respeito da incidência de

cânceres em pacientes infectados pelo HIV. Alguns autores relatam que no Ocidente, onde se concentram a maioria dos estudos epidemiológicos, o risco de ocorrência é muito mais elevado para o sarcoma de Kaposi (SK), o linfoma não-Hodgkin (LNH) e, em menor grau, o câncer cervical^{10,11,12}. Porém, muitos estudos citam que a incidência de neoplasias em portadores do HIV é maior pelo linfoma não-Hodgkin, seguido do sarcoma de Kaposi, carcinomas de pulmão, da região anal e linfoma de Hodgkin^{5,13}. Ainda assim, todos concordam que o LNH é o tipo de linfoma mais comum entre as pessoas HIV-positivas. Quando o SK ou o LNH são diagnosticados em pessoas com HIV, são considerados neoplasias definidoras de AIDS.

Além disso, pesquisas relatam que a introdução de TARV reduziu significativamente o risco de LNH e SK. Embora haja pouca divergência entre os autores, questionando a redução da ocorrência de neoplasias não definidoras da AIDS após a introdução da TARV, a maioria dos artigos averiguados apontam para essa redução, afirmando a eficiência da TARV também nesses casos^{9,10,14}. A capacidade da TARV de regular efetivamente o sistema imunológico parece explicar as mudanças na epidemiologia e nos resultados clínicos dessas neoplasias no contexto da infecção pelo HIV⁹.

Em contrapartida, um estudo mostrou que os cânceres não definidores de AIDS, como o de pulmão, colorretal, cervical, vaginal e uterino, abdômen, lábio, testículo, linfoma de Hodgkin e de fígado, também representam alto risco de incidências entre essas pessoas portadoras de HIV. Embora o tumor cerebral tenha se mostrado como um câncer perigoso nesta população, há divergências entre os estudos sobre sua causa¹⁴.

Foi constatada a reduzida quantidade de artigos publicados em países com as maiores taxas de infecção pelo HIV, como os da África subsaariana, por exemplo. A maioria dos estudos foram realizados em países desenvolvidos, o que mostra a necessidade de pesquisas sobre o assunto em países em desenvolvimento.

Outro aspecto importante abordado por McNally GA¹⁵, aventa a capacidade de potencialização do risco de câncer em pessoas que vivem com HIV. Visto que, muitas vezes, esses pacientes enfrentam resultados mais desfavoráveis devido à disparidade de tratamento, incluindo uma maior taxa de evolução ao óbito em comparação a pacientes com câncer e não portadoras do HIV. Quando o sistema imunológico está ameaçado devido à infecção pelo HIV, a AIDS pode se desenvolver e representar um risco ainda maior de doença ou neoplasia com risco de vida. Além disso, indivíduos HIV-positivos que estão em tratamento de câncer precisam ser monitorados rigorosamente, pois possíveis interações medicamentosas e toxicidade podem ocorrer, principalmente aquelas relacionadas à prevenção de infecções oportunistas¹⁵.

Como mencionado, tanto o LNH quanto o SK são cânceres associados ao HIV, porém os LNH são neoplasias primárias derivadas de linfócitos e o SK é uma doença multicêntrica de etiologia viral, onde existe uma forte associação desta neoplasia o herpes vírus humano VHH-8. Com base nessas duas neoplasias definidoras de AIDS, uma pesquisa realizada com 101 pacientes entre 15 e 87 anos infectados pelo HIV revelou que a maioria desses pacientes só descobriram sua soropositividade após o diagnóstico de câncer, sem que houvesse a manifestação clínica da AIDS, sendo 60% dos casos de LNH e 40% de SK⁵.

Estudos também relatam que a TARV combinada permitiu que pacientes HIV positivos, incluindo os diagnosticados na infância, tenham uma vida quase normal. Todavia, o estudo prevê que o número de pacientes HIV positivos com 65 anos ou mais nos Estados Unidos devem aumentar de 8,5% para 21,4% até 2030 (embora outros estudos relatem que essa perspectiva de vida já esteja entre 70 e 75 anos)⁶, não porque a infecção por HIV entre os idosos esteja aumentando, mas sim por estarem ficando mais longevos. Além disso, ainda que os cânceres que definem a AIDS permaneçam em queda, as neoplasias incidentes relacionadas ao envelhecimento, como a de próstata, em homens, devem aumentar¹⁵.

Vale lembrar que, geralmente, os cânceres definidores de AIDS se desenvolvem durante graves infecções pelo HIV e, da mesma forma, os cânceres não-AIDS são mais prováveis de ocorrer em pacientes HIV-positivos do que em pacientes não infectados¹⁵.

CONCLUSÕES

Conclui-se que o maior fator de risco para o surgimento de linfomas em pacientes portadores do HIV é o descontrole da carga viral, o que resulta em diversas anormalidades sistêmicas e maior suscetibilidade do indivíduo à neoplasia, sejam elas definidoras de AIDS ou não. O estudo mostrou que após a inclusão da terapia antirretroviral (TARV) houve redução dos fatores de risco, melhora do prognóstico, da qualidade e expectativa de vida.

REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde (BR) Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. 2018. Available from: https://prceu.usp.br/wp-content/uploads/2020/05/pcdt_adulto_12_2018_web1.pdf.
2. Andreolla Â, Canevese FF, Pimentel IM, Helena M. Neoplasias mais prevalentes em pessoas vivendo com HIV. Acta méd (Porto Alegre) [Internet]. 2018 [cited 2022 Mai 3];248–58. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-995840>.
3. Hubel K. The Changing Landscape of Lymphoma Associated with HIV Infection. Curr Oncol Rep. 2020 Aug 15; 22 (11): 111.
4. Meister A, Hentrich M, Wyen C, Hubel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. Eur J Haematol. 2018 Jul; 101 (1): 119-126.
5. Petroianu A, Alberti LR, Orsi VL, Viana FCT, Moura CB. Comparação etiopatogênica, epidemiológica e clinicoterapêutica de linfoma não Hodgkin e sarcoma de Kaposi. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(2):e1521. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1521.
6. Noy A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. Blood. 2019 Oct 24; 134 (17): 1385-94.
7. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. Blood. 2012 Apr 5; 119 (14): 3245-55.
8. Prata ARLA. Desafios no tratamento de linfomas B agressivos em doentes portadores do vírus

- da imunodeficiência humana (HIV). Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina. Porto. Instituto de Ciências Biomédicas; 2015.
9. Little RL, Dunleavy K. Update on the treatment of HIV-associated hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2013) 2013 (1): 382-88.
 10. Mbulaiteye SM, Katabira ET, Wabinga H, Parkin DM, Virgo P, Ochai R, et al. Spectrum of cancers among HIV-infected persons in Africa: The Uganda AIDS-Cancer Registry Match Study. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2005 Aug 16 [cited 2022 Apr 5];118(4):985–90. Available from: <https://onlinelibrary-wiley.ez29.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1002/ijc.21443>
 11. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin [Internet]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/DDT_Linforma_de_Hodgkin_CP_11_2020.pdf.
 12. Mota LTA, Kircherch CL, Neto ALC, Silva JCS, Poty JAC, Pompeu JGF, et al. Associação da síndrome da imunodeficiência humana com o linfoma de não Hodgkin [Internet]. *Rsdjournal.org*. 2021 [cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15203/13708>.
 13. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Medical Sciences* [Internet]. 2021 Jan 30 [cited 2022 Apr 1];9(1):5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33573146/>.
 14. Costa LLN, Kennelly AS, Souza DAC, Lima URS, Azevedo CMPS. Risco de Câncer em Pacientes que Vivem com HIV/Aids: Revisão Sistemática [Internet]. *Inca.gov.br*. 2022 [cited 2022 Mar 8]. Available from: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1053/742>.
 15. McNally GA. HIV and Cancer: An Overview of AIDS-Defining and Non-AIDS-Defining Cancers in Patients With HIV. *Clinical Journal of Oncology Nursing* [Internet]. 2019 May 17 [cited 2022 Apr 2]; Available from: <https://go-gale.ez29.periodicos.capes.gov.br/ps/i.do?p=AONE&u=cap&id=GALE%7CA590449829&v=2.1&it=r>.
 16. Botelho LLR, Cunha CC de A, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *GeS*. 2011 dez; 5(11):121-36.

PROTOCOLO ASSISTENCIAL: PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE E COVID-19

CARE PROTOCOL: COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA AND COVID-19

Luiza M. Borges¹; Jorge André M. Bravo²

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

RESUMO

Introdução: As infecções agudas das vias respiratórias inferiores frequentemente apresentam elevada morbimortalidade. O diagnóstico de Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PAC) e COVID-19 é desafiador, uma vez que os sinais clínicos de infecção são geralmente inespecíficos e frequentemente presentes em outras condições. Dessa forma, é possível sistematizar o diagnóstico e conduta através de protocolos. **Objetivos:** objetivo primário: realizar uma revisão narrativa sobre PAC e COVID-19. Objetivo secundário: elaborar um protocolo assistencial de atendimento à PAC e COVID-19. **Métodos:** Revisão narrativa utilizando bases de dados eletrônicas, Scielo, PubMed, Lilacs e Google Acadêmico. A pesquisa inclui artigos publicados a partir de 2017 na língua portuguesa e inglesa. **Resultados:** A pneumonia é a maior causa infecciosa de morte no mundo e a segunda responsável por hospitalizações, sendo cerca de um milhão por ano. Essa patologia influencia significativamente na carga de doenças e acomete todas as faixas etárias. Já com relação ao COVID-19, a quantidade de casos diagnosticados subestimam a carga geral da doença, uma vez que uma apenas uma fração de infecções agudas são diagnosticadas e relatadas. **Conclusão:** estas patologias possuem grande impacto nos sistemas de saúde e é possível sistematizar o atendimento destas condições através de protocolos. **Descritores:** COVID-19; Diagnóstico; Epidemiologia; Manejo Clínico; Pneumonia

ABSTRACT

Introduction: Acute infections of the lower respiratory tract often have high morbidity and mortality. Diagnosing Community-Acquired Pneumonia (CAP) and COVID-19 is challenging due to the clinical signs of infection being nonspecific and often present in other conditions. In this way, it is possible to systematize the diagnosis and management through protocols. **Aims:** Primary aim: to conduct a narrative review on CAP and COVID-19. Secondary aim: to develop a care protocol for CAP and COVID-19. **Methods:** Narrative review using electronic databases Scielo, PubMed, Lilacs and Google Scholar. The search includes articles published from 2017 onwards in Portuguese and English. **Results:** Pneumonia is the largest infectious cause of death in the world and the second responsible for hospitalizations, being about one million per year. This pathology

significantly influences the burden of disease and affects all groups of age. With regard to COVID-19, the number of diagnosed cases underestimates the overall burden of the disease, as only a fraction of acute infections are diagnosed and reported. **Conclusion:** these pathologies have a great impact on health systems and it is possible to systematize the care of these conditions through protocols. **Keywords:** COVID-19; Diagnosis; Epidemiology; Clinical Management; Pneumonia.

INTRODUÇÃO

De acordo com Organização Mundial da Saúde, as afecções respiratórias são definidas como doenças ou infecções do trato respiratório, superior e/ou inferior, em que há obstrução da passagem do ar, bronquiolar e/ou pulmonar.¹ Com relação às infecções da via respiratória inferior, sabe-se que são responsáveis por doenças mais graves, como a Pneumonia e COVID-19 que atualmente são dois dos principais contribuintes para a mortalidade por infecções respiratórias agudas.¹

A pneumonia é definida como aparecimento agudo de sinais e sintomas de infecção da via respiratória inferior, sem outra causa aparente, associada a infiltrado pulmonar novo no exame de imagem.² Dentre todos os tipos de pneumonias, a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é a de maior impacto e a terceira causa de mortalidade.^{2,3,4} A PAC é a doença adquirida fora do ambiente hospitalar ou de unidades de atenção à saúde, ou que se manifesta em até 48 horas da admissão à unidade assistencial.⁵ Já com relação às taxas de mortalidade, variam de acordo com o contexto do doente e a população, de 1% em pacientes ambulatoriais até 50% em hospitalizados, e são mais elevadas em países em desenvolvimento, como Brasil, Argentina e Índia. Além disso, a PAC é responsável por custos elevados nos serviços públicos e privados de saúde, em todas os níveis de atendimento.⁶

É observado na prática clínica diária que há muito erro no diagnóstico de PAC, devido ao fato que sinais clínicos e laboratoriais de infecção grave são inespecíficos e presentes em outras condições agudas.⁴ Assim, já foi demonstrado que o uso de diretrizes para o tratamento da pneumonia reduz o tempo de internação, a taxa de mortalidade e de complicações.⁶

No que se refere à doença por coronavírus 2019 (COVID-19), ela é caracterizada por infecção respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global e que ao longo do primeiro ano de pandemia, vivenciou-se uma crescente incidência de infecções e mortes.⁷ A maioria dos pacientes com COVID-19 apresentam sintomas leves ou moderados, 15% podem desenvolver sintomas graves e 5% podem apresentar a forma crítica da doença, que necessita de cuidados intensivos.⁸

Os protocolos assistenciais entram como ponto-chave nesse momento. Eles são orientações sistematizadas, baseados nas diretrizes e evidências da literatura, priorizando pontos críticos e básicos no processo de decisão. A partir deles, é possível estabelecer o equilíbrio entre as necessidades dos pacientes e a melhoria da qualidade do atendimento, fornecer treinamentos apropriados aos profissionais, avaliar a eficácia e a contínua adequação do sistema de gestão.⁹

Dessa forma, tendo em vista a prevalência e relevância das doenças supracitadas e dos

protocolos assistenciais, é de grande importância que ele seja elaborado, para padronizar e otimizar o atendimento e manejo clínico das afecções.

OBJETIVOS

Primário:

Apresentar a epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e manejo clínico da PAC e da COVID-19.

Secundário:

Elaborar um protocolo assistencial sistematizado de atendimento à PAC e à COVID-19 dentro das recomendações da literatura científica vigente.

MÉTODOS

Para produzir esta revisão narrativa foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Scielo, Lilacs, PubMed, Google Acadêmico e livros-texto. A pesquisa foi finalizada em julho de 2022 e incluiu artigos científicos publicados a partir de 2017. Foram selecionados artigos relacionados à epidemiologia, diagnóstico e manejo clínico da PAC e COVID-19. Foram excluídos estudos em linguagens não selecionadas (português e inglês), além daqueles que tratavam de temas específicos fora do foco do estudo, tais como crianças e complicações das doenças.

Foram encontrados dentro das premissas de buscas e filtros 431 artigos. Após remoção de duplicações e a leitura de títulos e resumos, restaram 40 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, e excluindo-se outros 21 artigos de acordo com os critérios informados, a pesquisa foi finalizada com 19 referências.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pneumonia Adquirida na Comunidade

Epidemiologia

A pneumonia é a maior causa infecciosa de morte no mundo, variando entre 4 e 18%, e a segunda maior responsável por hospitalizações, sendo cerca de 10 a 13% das internações no Brasil (1 milhão de indivíduos/ano).² Essa patologia influencia significativamente na carga de doenças e acomete todas as faixas etárias, mesmo com uso de antibióticos e vacinas.¹⁰

Com relação a epidemiologia nos Estados Unidos, a PAC é responsável, anualmente, por mais de 4,5 milhões de pacientes ambulatoriais e atendimentos de emergência. Aproximadamente 9% dos pacientes hospitalizados será reinternado devido a novo episódio da doença, durante o mesmo ano.¹⁰

Além disso, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, *diabetes mellitus*, insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana e doença hepática têm incidência aumentada de PAC.¹¹

Patógenos

A etiologia microbiológica da PAC está mudando, principalmente com a ampla introdução da vacina pneumocócica conjugada, além do maior reconhecimento do papel de vírus como patógenos.¹² Embora o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) seja a causa bacteriana mais comumente responsável por PAC, na maioria dos estudos, a incidência de pneumonia pneumocócica está diminuindo.¹³

No estudo de Rider e Frazee (2018) foi identificado que o rinovírus é o patógeno mais comum, seguido pelo vírus da gripe e pelo pneumococo. Outros causadores da doença incluem o *Mycoplasma pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* como a segunda e terceira bactérias mais comuns, respectivamente, além de *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*.¹¹

A prevalência desses patógenos varia com a região, taxas de vacinação, fatores de risco do hospedeiro, estação do ano e gravidade da pneumonia.¹³

Quadro clínico e diagnóstico

O quadro clínico mais comum envolve sintomas pulmonares, como tosse com ou sem expectoração, dispnéia e dor torácica pleurítica, além de sinais e sintomas sistêmicos, sendo eles febre, calafrios, fadiga, mal-estar e anorexia.¹³

Os sinais de pneumonia, identificados no exame físico, podem ser taquipneia, taquicardia, aumento do esforço respiratório, estertores e roncos na ausculta pulmonar. Além disso, outras apresentações podem ser encontradas, tais como: frêmito tátil, egofonia e embotamento à percussão.¹³

Em pacientes mais idosos e/ou imunocomprometidos, as manifestações da pneumonia diferem muitas vezes do quadro clássico, podendo apresentar alterações no estado mental, mas sem febre ou leucocitose.¹³

A PAC também é a principal causa de sepse, e a apresentação inicial pode englobar hipotensão, alteração do estado mental e sinais de disfunção orgânica.¹³

Com relação aos exames de imagem, a radiografia de tórax constitui o método de imagem de escolha. Sua realização é recomendada rotineiramente em pacientes com suspeita, nas incidências posteroanterior e de perfil, sendo os achados as opacidades pulmonares, consolidações, infiltrados intersticiais e/ou cavitações.^{3,13}

Para pacientes com suspeita de PAC baseada na apresentação clínica, porém com radiografia de tórax negativa, tais como verificado em pacientes obesos, imunodeprimidos e indivíduos com alterações radiológicas prévias, pode ser solicitada tomografia computadorizada (TC) de tórax.^{3,13}

Com relação ao uso da ultrassonografia de tórax, essa apresenta maior sensibilidade e acurácia, quando comparada a radiografia, na identificação de alterações parenquimatosas. Sua especificidade para consolidações é de 100%, porém esse método nos serviços de emergência ainda precisa de melhor avaliação, uma vez que é examinador-dependente e nem sempre está disponível nas unidades de atendimento.³

A tríade propedêutica clássica da PAC conta com a anamnese, exame físico e radiografia de tórax.³

Estratificação de risco

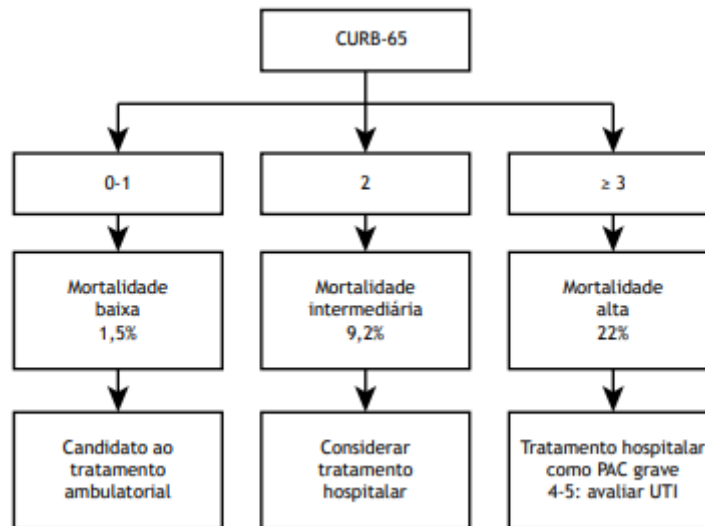
As calculadoras de risco são usadas rotineiramente para ajudar na triagem dos pacientes na prática médica, indicando tratamento ambulatorial ou hospitalar, de acordo com a pontuação obtida por cada paciente.¹⁵

O CURB-65 é um sistema de avaliação por pontos, que utiliza cinco fatores de risco, e para cada critério estabelecido, o paciente recebe 1 ponto. Quanto maior a pontuação, maior o risco de mortalidade nos 30 dias seguintes. O escore inclui confusão mental, valores de ureia sérica maiores que 50 mg/dL, frequência respiratória maior que 30 incursões respiratórias/minuto, pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg e/ou diastólica abaixo de 60 mmHg, e idade maior ou igual a 65 anos.¹⁵

Uma versão abreviada, o CRB-65, também pode ser utilizada e permite a estratificação de risco de pacientes ambulatoriais que não possuem laboratório para dosagem da ureia sérica.¹⁵

Este é um sistema de escore que se qualifica pela facilidade de uso prático em ambientes hospitalares ou não, pela simplicidade e aplicabilidade imediata. Porém, a maior limitação desse sistema de cálculo de risco é a não inclusão de comorbidades que podem aumentar o risco de complicações da PAC, em que o valor preditivo negativo de mortalidade é um pouco inferior ao do *Pneumonia Severity Index* (PSI).³

FIGURA 01: Escore CURB-65: Sistema de avaliação por pontos para cálculo do risco de mortalidade em 30 dias e indicação do local de manejo clínico do paciente



Fonte: CorrêaRA³

O PSI é um escore mais detalhado e preferido pelo *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) e *American Thoracic Society* (ATS) 2019. Esse sistema avalia 20 fatores de risco, classificando os pacientes em cinco classes relacionadas ao risco de mortalidade. O tratamento ambulatorial é *sugerido* para aqueles pacientes em classes I ou II e internação para pacientes das classes de risco IV e V. Pacientes na classe III podem ser tratados com segurança em ambulatório, com suporte adequado, ou em uma unidade de observação de pacientes internados.¹⁵

FIGURA 02: Escore Pneumonia Severity Index: Sistema de avaliação por pontos para cálculo do risco de mortalidade e indicação do local de manejo clínico do paciente

Fatores demográficos	Escore	Achados laboratoriais e radiológicos	Escore
Idade, anos		pH < 7,35	+30
Homens	n	Ureia > 65 mg/l	+20
Mulheres	n - 10	Sódio < 130 mEq/l	+20
Procedência de asilos	+10	Glicose > 250 mg/l	+10
		Hematócrito < 30%	+10
		PO ₂ < 60 mmHg	+10
		Derrame pleural	+10
Comorbidades		Exame físico	
Neoplasia	+30	Alteração do estado mental	+20
Doença hepática	+20	FR > 30 ciclos/min	+20
ICC	+10	PAS < 90 mmHg	+20
Doença cerebrovascular	+10	Temperatura < 35° ou > 40° C	+15
Doença renal	+10	FC ≥ 125 bpm	+10

Classe	Pontos	Mortalidade, %	Local sugerido de tratamento
I	-	0,1	Ambulatório
II	≤ 70	0,6	Ambulatório
III	71-90	2,8	Ambulatório ou internação breve
IV	91-130	8,2	Internação
V	> 130	29,2	Internação

Fonte: CorrêaRA³

No caso de pacientes que tem indicação de internação hospitalar, os critérios de gravidade adotados pela ATS/IDSA são classificados como maiores e menores. Na presença de um critério maior ou de pelo menos três critérios menores, há indicação de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI). Os critérios maiores são o choque séptico e a necessidade de ventilação mecânica. Para os critérios menores considera-se a frequência respiratória maior que 30 incursões/minuto, confusão mental, valores de ureia sérica maior ou igual a 50 mg/dL, infiltrados multilobares, pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg e PaO₂/FiO₂ menor que 250.³

Dessa forma, deve-se avaliar objetivamente o paciente com PAC quanto a gravidade e o risco de evolução para desfechos graves.³

Manejo clínico

No momento de diagnóstico dos pacientes com PAC o patógeno envolvido na infecção não costuma ser conhecido e o tratamento com antibióticos deve ser empírico, levando em consideração o local de aquisição da doença, fatores de risco individuais, presença de doenças associadas e fatores epidemiológicos.^{3,13}

A conduta preconizada para pacientes de baixo risco é tratamento ambulatorial, desde que o paciente tenha condições socioeconômicas e fácil acesso ao sistema de saúde. Além disso, o doente não deve possuir comorbidades, nenhum uso recente de antibióticos, sem fatores de risco para resistência e sem contraindicações medicamentosas para utilizar monoterapia com β-lactâmico (amoxicilina) ou macrolídeo (azitromicina ou claritromicina).^{2,3}

Com relação aos pacientes ambulatoriais que apresentam fatores que aumentam probabilidade de resistência bacteriana, tais como doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca,

doença hepática crônica, doença renal, etilismo, neoplasia maligna e asplenia, eles necessitam de tratamento diferenciado. Pode ser feita terapia combinada com amoxicilina/clavulanato ou cefalosporina de segunda geração combinado com macrolídeo ou então monoterapia com quinolona respiratória, tais como levofloxacina, moxifloxacina ou gemifloxacina.²

Em pacientes com indicação de internação hospitalar para manejo clínico, os exames laboratoriais são indicados e incluem hemograma e dosagens sanguíneas de ureia, creatinina, sódio, potássio e glicemia. A verificação de saturação de oxigênio é indicada em todos os pacientes e em caso de desconforto respiratório, solicitar gasometria arterial. Em casos graves, deve-se solicitar exames para avaliação de disfunções orgânicas como função hepática, coagulograma e lactato arterial.²

As diretrizes do ano de 2019 para ATS e IDSA recomendam obter Gram e cultura de escarro antes do tratamento antibiótico bem como a coleta de hemocultura nas seguintes condições: pneumonia grave, principalmente se paciente intubado; caso considerado tratamento empírico para agentes metilicilino-resistentes (MRSA) ou *Pseudomonas aeruginosa*; infecção prévia por agentes MRSA ou *P. aeruginosa*; e hospitalização ou uso de antibióticos nos últimos 90 dias.²

Em pacientes internados com PAC de gravidade moderada, pode-se usar terapia combinada com cefalosporina (ceftriaxone, cefotaxime) ou ampicilina/sulbactam endovenosa (EV) associado com macrolídeo, por via oral ou EV. No caso de monoterapia, as opções são quinolonas respiratória, via oral ou EV.^{2,3,13}

Em pacientes com PAC grave, que tem indicação de internação em UTI, o uso de antibióticos empíricos deve ser precoce, com uso de um β -lactâmico associado ao macrolídeo, por via EV.^{2,3,13}

Com relação a duração do tratamento, recomenda-se que seja feito com monoterapia por cinco dias para a PAC com tratamento ambulatorial e períodos de 7 a 10 dias para pacientes de moderada a alta gravidade, com possibilidade de até 14 dias, caso necessário.³

COVID-19

Epidemiologia

No final do ano de 2019 na cidade de Wuhan, na China, houveram os primeiros relatos de casos de COVID-19 e, desde então, foram relatadas infecções pelo SARS-CoV-2 em todos os continentes, com mais de 500 milhões de casos confirmados. Porém, a quantidade de casos diagnosticados subestima a carga total da doença, pois apenas uma fração de infecções agudas são relatadas. Estima-se que até novembro de 2021 mais de três bilhões de indivíduos foram infectados com SARS-CoV-2, por pelo menos uma vez.¹⁶

No Brasil, até 03 de julho de 2022, foram confirmados mais de 32 milhões de casos e 670 mil mortes, com taxa de letalidade de 2,1%.¹⁷

Quadro clínico

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode variar de casos assintomáticos, caracterizado por teste laboratorial positivo para COVID-19 sem sinais e sintomas da doença, manifestações clínicas leves, moderadas, graves e até críticas.⁸

Os quadros leves são marcados por sintomas inespecíficos, tais como tosse, dor de garganta,

coriza, podendo ser seguido de febre, calafrios, diarreia, anosmia, ageusia, dor abdominal, fadiga, mialgia e cefaléia.⁸

Os casos moderados apresentam desde tosse e febre persistentes diárias, a sinais de piora progressiva, como adinamia, prostração, hiporexia, diarreia, e pneumonia sem critérios de gravidade.⁸

Já nos pacientes graves, manifesta-se uma síndrome gripal (SG), que se caracteriza por o paciente apresentando febre de início súbito, acompanhada de tosse, dor de garganta ou dificuldade respiratória, associado à síndrome respiratória aguda grave (SRAG), com dispneia ou desconforto respiratório, ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente, ou coloração azulada de lábios ou rosto.⁸

Finalmente, os quadros críticos têm como principais manifestações a sepse, insuficiência respiratória grave, choque séptico, pneumonia grave, síndrome do desconforto respiratório agudo, disfunção de múltiplos órgãos, necessidade de suporte respiratório e internações em UTI.⁸

Diagnóstico

De acordo com o Guia de Vigilância Epidemiológica COVID-19, elaborado pelo Ministério da Saúde no ano de 2022, o diagnóstico de COVID-19 pode ser confirmado por alguns critérios, de acordo com sua aplicabilidade em cada paciente.⁸

A primeira forma de diagnóstico é o clínico exclusivo. O paciente apresenta quadro de SG ou SRAG associado à perda aguda do paladar ou olfato, sem outra causa. O critério clínico-epidemiológico exige quadro de SG ou SRAG, porém com histórico de contato próximo com caso confirmado para COVID-19 nos 14 dias anteriores às manifestações clínicas.⁸

Outra forma de diagnóstico é o critério clínico associado a exame de imagem. Neste critério levam-se em consideração manifestações de SG ou SRAG associadas a alterações na TC de tórax, tais como opacidade em vidro fosco multifocal arredondada ou periférica e bilateral, tendo ou não consolidação ou pavimentação associadas, sinal do halo reverso ou outros achados de pneumonia em organização.⁸

Também pode ser utilizado o critério laboratorial em indivíduo não vacinado contra a COVID-19. Neste caso, o paciente apresenta-se com SG ou SRAG e positividade em testes laboratoriais. Os testes incluem: teste de biologia molecular para SARS-CoV-2 realizado por meio dos métodos: RT-PCR ou RT-LAMP; testes imunológicos reagentes para IgM, IgA e/ou IgG realizados por ensaios imunoenzimáticos, imunoenensaio por quimioluminescência, imunoenensaio por eletroquimioluminescência, teste rápido imunocromatográfico para detecção de anticorpos; ou pesquisa de antígeno com resultado reagente para SARS-CoV-2, pelo método de imunocromatografia para detecção de antígeno. E no caso de indivíduos vacinados contra a COVID-19, os métodos utilizados são os de biologia molecular ou pesquisa de antígenos.⁸

O teste RT-PCR é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de pacientes sintomáticos na fase aguda, realizado a partir da coleta de amostras da nasofaringe até o 8º dia do início dos sintomas. Já os testes imunológicos identificam a resposta imunológica do indivíduo em relação ao vírus, para investigação de doença pregressa, indicados a partir do 8º dia do início dos sintomas.⁸

Manejo clínico

A identificação dos pacientes com suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2 deve ser feita no primeiro contato com o serviço de atenção a saúde e o manejo clínico de cada doente está relacionado à gravidade das manifestações apresentadas.¹⁸

Para pacientes com quadros leve e moderado é indicado isolamento domiciliar e medicações para controle sintomático se necessário, tais como antitérmicos ou analgésicos. Outra medida é orientar o doente com relação à prevenção da transmissão do COVID-19 e sobre a presença de sinais de alerta que podem indicar complicações da infecção, tais como persistência da febre, agravamento dos sinais respiratórios, dor pleurítica, taquicardia, dispneia e fadiga, ressaltando que o paciente deve retornar a unidade de saúde para nova avaliação do caso.^{18,19}

O isolamento desses pacientes é feito por 10 dias, contabilizados a partir da data do primeiro sintoma, com a condição de que o doente se apresente afebril sem o uso de medicação antitérmica nas últimas 24 horas e com melhora dos sintomas respiratórios. Caso no 5º dia o paciente apresente resultado não detectado para RT-PCR ou teste rápido de antígeno e esteja assintomático, o isolamento pode ser interrompido. Se não houver possibilidade de realização de testes, o isolamento pode ser suspenso no 7º dia, na ausência de sintomas respiratórios e febre.⁸

Para pacientes com quadro de SRAG, inicialmente devem ser estabilizados e encaminhados para internação hospitalar. Os critérios de internação incluem insuficiência respiratória, dispneia ou taquipneia, saturação de oxigênio menor que 94% em ar ambiente, hipotensão arterial, alteração do estado mental ou piora nas condições clínicas das doenças de base (doenças cardíacas ou respiratórias crônicas descompensadas, *diabetes mellitus* descompensado, presença de injúria renal aguda e imunossuprimidos).¹⁹

Os exames solicitados incluem o hemograma, ureia, creatinina, coagulograma, função hepática, proteínas totais e frações, bilirrubinas, PCR, dímero-D, ferritina e gasometria arterial. A TC de tórax está indicada para qualquer paciente que requeira internação.¹⁹

Em quadros de dificuldade respiratória, hipoxemia ou choque, deve ser administrado oxigenoterapia suplementar por cateter nasal para garantir uma saturação de oxigênio acima de 94%, em fluxo máximo de 5L/min.^{18,19}

O uso de corticoides é indicado para pacientes que apresentam hipoxemia, sendo prescrito dexametasona 6mg/dia por 10 dias. O uso de antibióticos específicos para o tratamento do COVID-19 não é indicado de rotina, apenas se houver suspeita de infecção bacteriana associada. As medicações de escolha são ceftriaxone associado a azitromicina.¹⁹

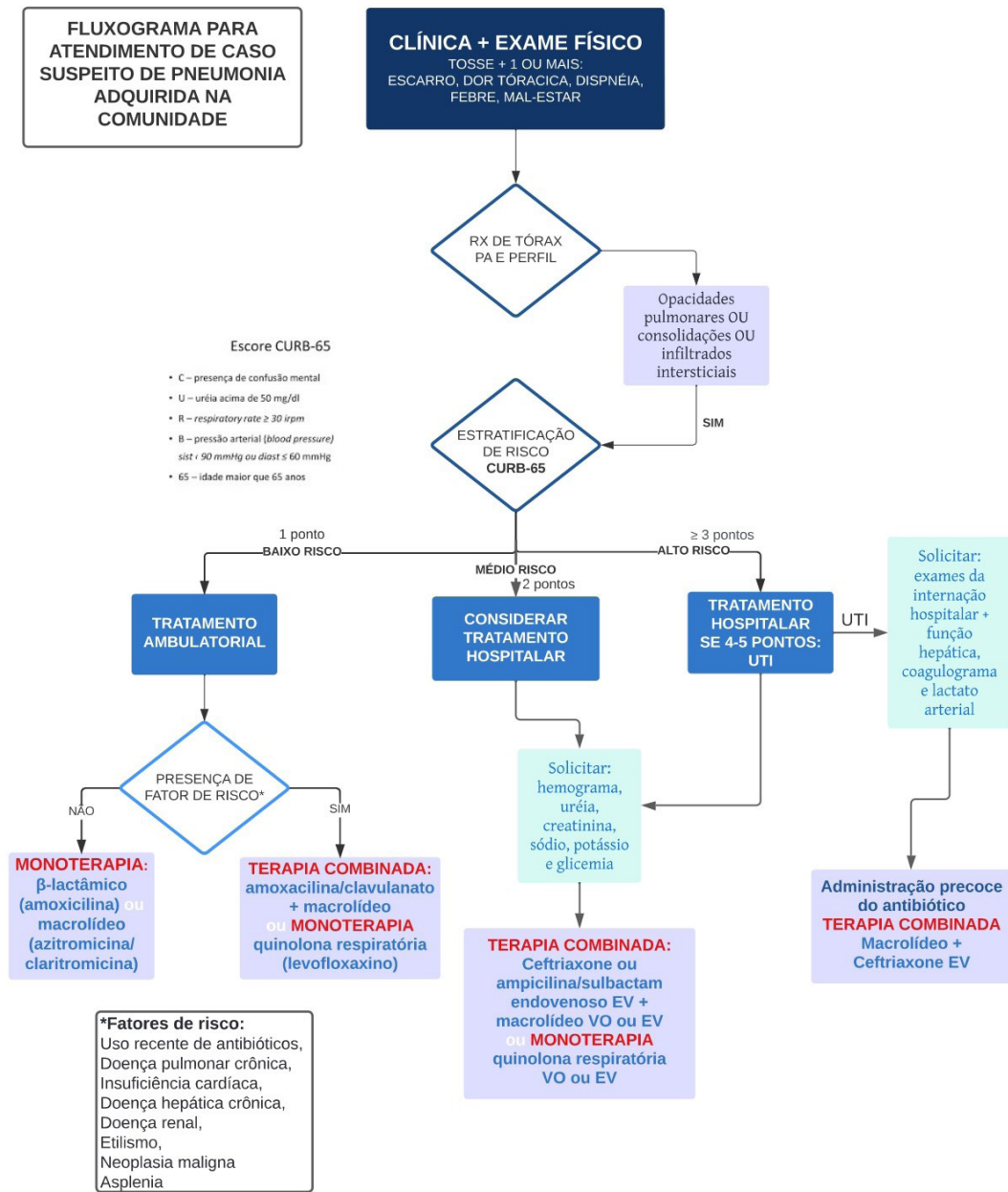
Não há comprovação científica recomendando a utilização de hidroxicloroquina, ivermectina, nitaxozanida ou colchicina contra o SARS-CoV-2.¹⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A partir da revisão de literatura das recomendações mais atuais sobre PAC e COVID-19, pode-se observar que ambas as doenças possuem grande impacto atualmente e merecem atenção nas unidades de pronto-atendimento. Em conjunto com o que é preconizado pela literatura científica, dois fluxogramas foram elaborados (figuras 3 e 4) para facilitar e otimizar o diagnóstico

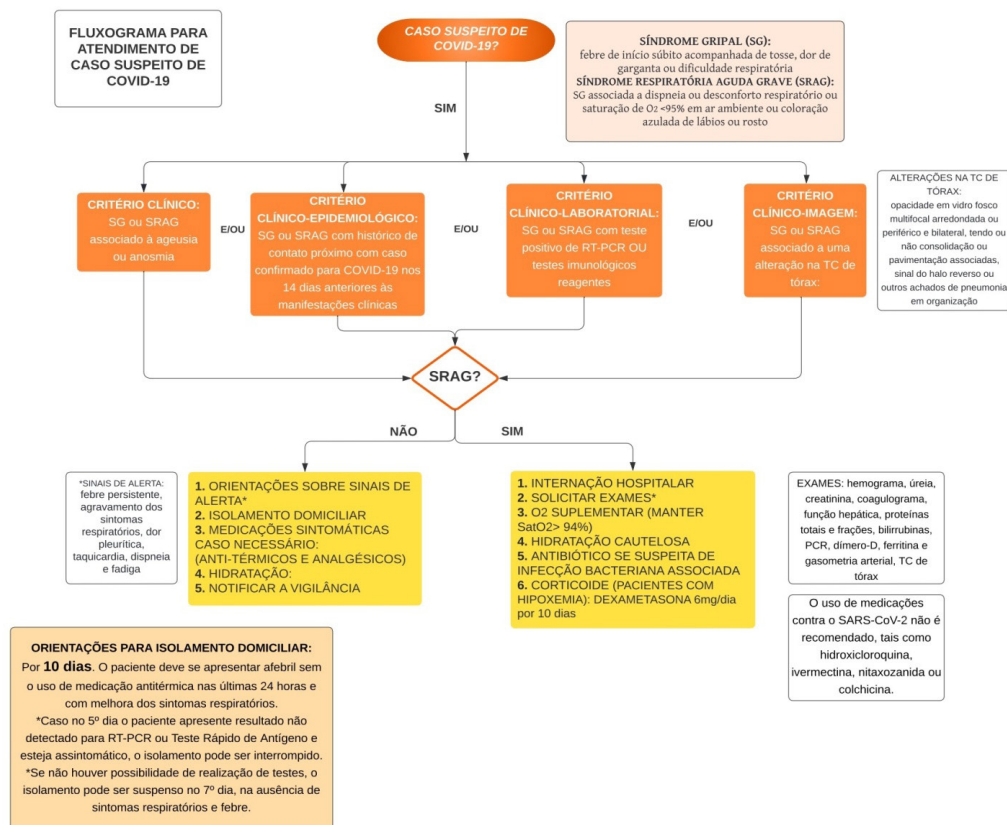
e manejo clínico das patologias.

Figura 03: Fluxograma para atendimento de caso suspeito de PAC



Fonte: Adaptado do Protocolo Assistencial Pronto Socorro Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade da Associação Beneficente Síria- HCor⁵

FIGURA 04: Fluxograma para atendimento de caso suspeito de COVID-19



Fonte: Adaptado de Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019, Ministério da Saúde⁸ e Protocolo de manejo clínico do paciente adulto - COVID-19, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu¹⁹

REFERÊNCIAS:

1. Silva Filho EB, Silva AL, Santos AO, Dall'acqua DSV, Souza LFP. Infecções Respiratórias de Importância Clínica: uma Revisão Sistemática. RevFIMCA. Dez 2017;4(1):6-15. Disponível em: <https://doi.org/10.37157/fimca.v4i1.5>
2. Neto AB, Pinto ALA, Marino LO. Pneumonia adquirida na comunidade (PAC). In: Medicina de Emergência - Abordagem Prática. 14ªed. Barueri: Editora Manol e Ltda; 2020. p.669-89.
3. Corrêa RA, Costa AN, Lundgren F, Michelin L, Figueiredo MR, Holanda M, et al. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. J BrasPneumol. 2018;44(5):405-424. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562018000000130>
4. Gomes M. Pneumonia adquirida na comunidade: os desafios da realidade brasileira. J BrasPneumol. 2018;44(4):254-256. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562018000040002>
5. Andrade LCV, Santos EF, Mathiasi P, Bernardes S, Vasconcellos BM, Saad M, et al. Protocolo Assistencial Pronto Socorro - Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade. Associação Beneficente Síria – Hcor. [s.1] [s.d]
6. Bahlis LF, Diogo LP, Kuchenbecker RS, Fuchs SC. Perfil clínico, epidemiológico e etiológico

de pacientes internados com pneumonia adquirida na comunidade em um hospital público do interior do Brasil. *J BrasPneumol.* 2018;44(4):261-266. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000434>

7. [Bhimraj A](#), [Morgan RL](#), [Shumaker AH](#), [Lavergne V](#), [Baden L](#), [Cheng VC](#), et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *ClinInfectDis.* 2020:1-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>

8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19-ms-2022/>

9. Silva JASV, Hinrichsen SL, Brayner KAC, Vilella TAS, Coelho M. Glosas hospitalares e o uso de protocolos assistenciais: revisão integrativa da literatura. *Rev. Adm. Saúde Jan. – Mar.* 2017,17(66):1-15. Disponível em: <https://doi.org/10.23973/ras.66.13>

10. Dela Cruz CS, Evans SE, Restrepo MI, Dean N, Torres A, Amara-Elori I, et al. Understanding the host in the management of pneumonia: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* Jul 2021;18(7):1087-97. Disponível em: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202102-209ST>

11. Rider AC, Frazee BW. Community-Acquired Pneumonia. *Emerg Med Clin N Am.* 2018;36:665–83. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.07.001>

12. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 2019;200(7):45-67. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>

13. Ramirez JA. Overview of community-acquired pneumonia in adult. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-community-acquired-pneumonia-in-adults>. Acessado em: 04 jul. 2022

14. Jones BE, Herman DD, Dela Cruz CS, Waterer GW, Metlay JP, Ruminjo JK. Summary for Clinicians: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Community-acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* Feb 2020;17(2):133-38. Disponível em: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201909-704CME>

15. Modi AR, Kovacs CS. Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment. *Cleveland clinic journal of medicine.* Mar 2020;87(3):145-51. Disponível em: [doi:10.3949/ccjm.87a.19067](https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19067)

16. McIntosh, Kenneth, Hirsch, Martin S, Bloom A. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>. Acessado em: 04 jul. 2022.

17. Ministério da Saúde (BR). Coronavírus Brasil [Internet]. covid.saude.gov.br. 2022 [cited 2022 Jul 3]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>

18. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. 1 ed. Ver. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf
19. --. Protocolo de manejo clínico do paciente adulto - COVID-19 -PRC DC 001. Protocolo clínico da diretoria clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de medicina de Botucatu. Jan 2022. Disponível em: <https://hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2022/05/PRC-DC-001-%E2%80%93-Protocolo-de-manejo-clinico-do-paciente-adulto-covid-19-CONSIDERAR-ESTE.pdf>. Acessado em: 07 de jul. 2022.

COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM EVENTOS TROMBÓTICOS

COVID-19 AND ITS RELATIONSHIP WITH THROMBOTIC EVENTS

Eduardo Henrique G. Freitas¹; Adriana P. Lemos²

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

RESUMO

Introdução: A Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV2) resultou em pandemia global no início de 2020. A COVID-19 é uma doença principalmente respiratória que, em casos graves, pode levar a pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS). No entanto, várias apresentações não respiratórias estão sendo manifestadas em pacientes com COVID-19, entre os quais estão os eventos tromboembólicos venosos e arteriais. **Objetivos:** Apresentar os mecanismos a nível molecular/celular pelos quais o SARS-CoV2 pode causar trombose e revisar a atual farmacoterapia na prevenção e tratamento do tromboembolismo associado à COVID-19. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura utilizando os descritores na língua inglesa: “COVID-19”; “SARS-CoV2”; “Complications”; “Thrombotics events”; “Anticoagulants”; “physiopathology COVID-19”. Ao final da busca, 25 artigos nas línguas portuguesa e inglesa estavam em sincronia com os objetivos desse trabalho. **Resultados:** Níveis plasmáticos muito elevados de diversas citocinas, como a IL-6, TNF- α e PCR e a “tempestade de citocinas” em associação com a resposta inflamatória exacerbada são fundamentais para o desenvolvimento de complicações graves. **Conclusão:** A fisiopatologia da COVID-19 envolve ativação da resposta inflamatória e indução do sistema trombótico. Diante desse cenário, a terapia anticoagulante em pacientes com quadros graves gerados pela doença, levando-se em consideração os mais variados marcadores que denotam gravidades, é uma abordagem importante e com grande potencial em diminuir a possibilidade de desfechos mais sombrios ligados a forma grave da infecção pela COVID-19. **Descritores:** fisiopatologia da COVID-19, eventos tromboembólicos e terapia anticoagulante

ABSTRACT

Introduction: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) resulted in a global pandemic in early 2020. COVID-19 is a primarily respiratory disease that, in severe cases, can lead to pneumonia or acute respiratory distress syndrome (ARDS). However, several non-respiratory presentations are being manifested in patients with COVID-19, among which are venous and arterial thromboembolic events. **Objectives:** To present the molecular/cellular mechanisms by which SARS-CoV2 can cause thrombosis and review the current pharmacotherapy in the prevention

and treatment of thromboembolism associated with COVID-19. **Methods:** This is a literature review using the descriptors in English: “COVID-19”; “SARS-CoV-2”; “Complications”; “Thrombotic events”; “Anticoagulants”; “COVID -19 physiopathology”. At the end of the search, 25 articles in Portuguese and English were in harmony with the objectives of this work. **Results:** Very high plasma levels of several cytokines, such as IL-6, TNF- α and CRP and the “cytokine storm” in association with the exacerbated inflammatory response are fundamental for the development of serious complications. **Conclusion:** The pathophysiology of COVID-19 involves activation of the inflammatory response and induction of the thrombotic system. Given this scenario, anticoagulant therapy in patients with severe conditions generated by the disease, taking into account the most varied markers that denote severity, is an important approach with great potential to reduce the possibility of darker outcomes linked to the severe form of COVID-19 infection. **Keywords:** COVID-19 physiopathology, thromboembolic events and anticoagulant therapy

INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV2) resultou em pandemia global no início de 2020. A Organização Mundial de Saúde (OMS) designou o nome COVID-19 (doença do coronavírus de 2019) como o nome oficial das doenças causadas pelo SARS-CoV2. Relatado pela primeira vez em Wuhan, no final de 2019, o total de casos confirmados de COVID-19 em todo o mundo ultrapassou 500 milhões, com mais de 6 milhões de mortes até o momento, de acordo com o World Health Organization (WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data).

A infecção por SARS-CoV2 ocorre por meio de sua ligação à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), expressa em vários tipos de células, incluindo pneumócitos tipo II, bem como macrófagos e células endoteliais (ECs)¹. Duas proteínas necessárias para a entrada do SARS-CoV2 nas células-alvo são a protease serina 2 transmembranar (TMPRSS2) e a proteína principal (Mpro)²⁻⁵. A ligação do SARS-CoV-2 a ACE2 e a TMPRSS2 ocorre através da proteína spike (S), especialmente através do domínio N-terminal de sua subunidade S1². Portanto, a coexpressão de ACE2 e TMPRSS2 nas células alvo é um pré-requisito para a infecção celular. As células infectadas sofrem piroptose, um tipo altamente inflamatório de morte celular, que resulta na liberação de padrões moleculares associados ao dano (DAMPs), induzindo e perpetuando uma resposta hiperinflamatória⁶.

A COVID-19 é uma doença principalmente respiratória que, em casos graves, pode levar a pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS). No entanto, várias apresentações não respiratórias estão sendo manifestadas em pacientes com COVID-19, entre os quais estão os eventos tromboembólicos venosos e arteriais⁷.

Os pacientes com COVID-19 podem apresentar anormalidades de coagulação, resultando em um estado de hipercoagulabilidade e em um aumento da taxa de eventos trombóticos e tromboembólicos⁸. De fato, em pacientes hospitalizados com COVID-19, a taxa de eventos trombóticos em unidades de terapia intensiva (UTI) é de aproximadamente 29,4%, enquanto em não

UTI é de 11,5%⁹. É importante ressaltar que vários órgãos são afetados pela coagulopatia induzida pela COVID-19, incluindo a vasculatura dos pulmões, pernas, baço, coração e cérebro. Essas complicações geralmente estão associadas com falência de múltiplos órgãos e alta mortalidade nos casos graves da doença⁷.

Os dados clínicos atuais indicam que a embolia (EP) e a trombose venosa profunda (TVP) são os eventos trombóticos mais frequentes na COVID-19⁷. Curiosamente, o risco de tromboembolismo venoso (TEV) continua alto em pacientes hospitalizados, apesar da profilaxia com anticoagulantes^{7,11-13}.

A taxa de eventos tromboembólicos venosos está estimada em 30%, particularmente em pacientes críticos e ventilados mecanicamente¹⁴. Outras complicações trombóticas também são relatadas, incluindo acidente vascular cerebral, isquemia aguda de membros e síndromes coronarianas^{7,15,16}. Tanto o acidente vascular cerebral isquêmico agudo quanto a lesão de miocárdio são relatados em até 5% e 20% em pacientes hospitalizados, respectivamente^{17,18}. A síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) como resultado da infecção por SARS-CoV2 pode também aumentar, de forma alarmante, o risco de coagulopatia na população¹⁹.

O objetivo desta revisão é apresentar os mecanismos a nível molecular/celular pelos quais o SARS-CoV2 pode causar trombose. Além disso, pretende-se revisar a atual farmacoterapia na prevenção e tratamento do tromboembolismo associado à COVID-19.

OBJETIVOS

Primário:

Estabelecer a relação entre a COVID-19 com eventos tromboembólicos.

Secundário:

Apresentar os eventos trombóticos mais prevalentes na evolução do quadro, discutindo a farmacoterapia profilática e terapêutica no manejo do quadro grave por COVID-19.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura nas bases de dados indexadas do MEDLINE/PubMed®, SciELO/Lilacs, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EBSCO e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores na língua inglesa: “COVID-19”; “SARS-CoV2”; “Complications”; “Thrombotics events”; “Anticoagulants”; “physiopathology COVID-19”.

A busca resultou em 1.005 artigos publicados entre os anos de 2020 e 2022. Dentre esses, foram excluídos os artigos duplicados, assim como aqueles que não mostraram relação com os objetivos desse estudo. Os critérios de inclusão basearam-se em artigos que propunham a relação da COVID-19 com complicações trombóticas, a prevalência desses eventos e a adoção de profilaxia e terapêutica anticoagulante. Ao final, restaram 25 artigos nas línguas portuguesa e inglesa que estavam em sincronia com os objetivos desse trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos recentes indicam que a forma grave da infecção pelo SaRS-COV2 é caracterizada por uma resposta imunológica inflamatória intensa, revelando a presença de neutrófilos, linfócitos, monócitos e macrófagos²⁰.

Estudos com necropsias mostraram dano alveolar difuso, formação de membrana hialina e infiltrado inflamatório intersticial mononuclear, com trombose em microcirculação, sendo relatado um evento conhecido como “tempestade de citocinas”, dado os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no sangue²⁰.

Tem sido evidenciado que em pacientes acometidos pelo SARS-CoV2, a resposta inflamatória desempenha um papel fundamental na sinalização da progressão da COVID-19, onde os níveis plasmáticos de IL-6 (o gatilho principal da chamada “tempestade de citocinas”) e proteína C-reativa (PCR) podem ser considerados fatores preditivos independentes da gravidade da doença²¹. Essa resposta inflamatória leva a complicações graves e contribui para a hipercoagulabilidade associada a doença. Além disso, em comorbidades, como na hipertensão, o vírus desempenha um papel na promoção do dano endotelial que pode, conseqüentemente, estar relacionado a complicações²¹.

Aproximadamente um quarto a metade dos pacientes com COVID-19 têm condições crônicas, especialmente cardiovasculares e cerebrovasculares, quadros relacionados a eventos tromboembólicos, que aumentam o risco de agravamento de uma complicação trombótica de maneira expressiva. Isso porque a presença do vírus desencadeia uma série de eventos que podem ser responsáveis por tais complicações²².

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos eventos trombóticos na infecção por SARS-CoV2 incluem a ativação plaquetária, a ativação da cascata de coagulação, a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) e as síndromes de “tempestade de citocinas”⁶.

A COVID-19 está associada a efeitos primários nos sistemas respiratório e cardíaco e, em nível secundário, a ocorrência de sintomas neurológicos, ocasionando cefaleia, tontura, hipogenesia cerebral e neuralgia²³. Outro acometimento neurológico que pode se desenvolver é o Acidente Vascular Cerebral (AVC), ligado à expressão de angiotensina II presente em células do coração e neurais, que permite a entrada do vírus nesses tecidos, com conseqüente disfunção proteica e replicação viral, comprometendo a atuação da angiotensina I e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRRA), demonstrando a profunda relação entre as complicações trombóticas evidenciadas pela infecção²³.

Ao considerar que o endotélio desempenha papel fundamental na resposta à infecção, estudos sugerem que o SARS-CoV2 tenha um efeito direto de agressão endotelial. As células endoteliais liberam quimiocinas que atraem os leucócitos para o local infectado e, ao produzirem citocinas, ativam a resposta inflamatória. Assim, pacientes com disfunção endotelial crônica apresentam alterações importantes que resultam em maior adesão e extravasamento de leucócitos induzindo um estado de hipercoagulabilidade e redução na ação fibrinolítica. Desse modo, a disfunção endotelial crônica contribui para o desenvolvimento da forma grave de COVID-19, por possuir um sítio imune hiperativo e desregulado²⁴.

O vírus leva a uma lesão das células que revestem os vasos sanguíneos, sendo que a infecção aumenta o risco da ocorrência de coagulopatia, associando-se a microtrombozes e disfunção endotelial, com a primeira podendo causar o bloqueio do fluxo sanguíneo em determinadas áreas cerebrais, ocasionando o AVC isquêmico²³. Já o acidente hemorrágico, pode estar associado ao rompimento de algum vaso ou estrutura vascular anormal²³.

Tem-se reportado a relação entre o acometimento de pacientes pela COVID-19 e a ocorrência de AVC. Existe uma prevalência entre homens negros entre 50 e 80 anos e mulheres negras, maiores de 50 anos, infectados pela COVID-19, de desenvolverem o AVC²³.

Relatos iniciais de casos de COVID-19 da China mostraram uma alta incidência de manifestações neurológicas, com taxas de pacientes com sintomas neurológicos chegando a 36% e doença cerebrovascular aguda ocorrendo em até 5,7% dos pacientes com doença grave e com quadros de doenças crônicas sobrepostos, como HAS, em comparação com 0,8% dos pacientes com doença não grave. Frente a esse achado, em vez de um único caminho para explicar o AVC associado ao COVID-19, vale dizer que há uma interação entre diversos mecanismos, como o desenvolvimento de tempestade de citocinas e ativação do sistema imunológico inato já descritos anteriormente²⁵.

Em uma metanálise conduzida na China, com o objetivo de determinar a associação de doenças metabólicas cardiovasculares com o desenvolvimento de COVID-19, através de seis estudos com pacientes infectados, foram definidas algumas proporções mais recorrentes nos pacientes com complicações embólicas no quadro da doença, sendo as seguintes: HAS 17,1%; doenças cardíacas e cerebrovasculares 16,4%; e diabetes 9,7%. O estudo concluiu que os pacientes com essas doenças prévias apresentam maior risco de evoluir para o quadro grave, afetando o prognóstico de COVID-19. Por sua vez, a COVID-19 agrava os danos ao coração²⁶.

Na apresentação mais grave da doença observa-se altos níveis de dímero-D (produto da degradação da fibrina), que tem sido associado ao aumento da mortalidade²⁷. Sua elevação e a sobreposição de sintomas respiratórios da doença de base às do tromboembolismo pulmonar dificultam o diagnóstico deste último de maneira precoce, necessitando de uma atenção especial a alterações como: hipoxemia refratária, alterações eletrocardiográficas, surgimento de taquicardia sinusal não explicada pelo quadro clínico recente e disfunção de ventrículo direito para o diagnóstico de trombose pulmonar e início da terapia anticoagulante adequada²⁷.

A coagulopatia é caracterizada por níveis elevados de fibrinogênio, dímero-D, fator VIII, prolongamento do tempo de protrombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) que estão associados a desfechos clínicos ruins, com resultados associados ao óbito²⁸. Essas foram as conclusões que Tang e cols. (2020) chegaram ao avaliarem os resultados de coagulação de 183 pacientes com COVID-19. Destes, 11,5% foram à óbito. As principais diferenças observadas nos pacientes que morreram foram níveis significativamente mais elevados de dímero-D, maior tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada em comparação com os sobreviventes na admissão. Além disso, 71,4% dos que foram à óbito preencheram os critérios de coagulação intravascular disseminada (CID) durante a internação, contra apenas 0,6% dos sobreviventes. Com isso, os autores concluíram que resultados anormais de coagulação, especialmente do dímero-D

são comuns em mortes por COVID-19²⁸.

O TEV é mais comum em pacientes com fatores de risco. Dentre eles, pode-se destacar a obesidade, idade avançada, HAS, diabetes, cardiopatia, doença pulmonar, câncer, trombofilia, história prévia de TEV e outras comorbidades, mas também pode ocorrer em crianças e indivíduos jovens adultos²⁹. No entanto, a necessidade de imobilização, desidratação e ventilação mecânica, também contribui para a alta prevalência de TEV na COVID-19²⁹, o que pode ser observado pelo risco aumentado de TEV entre os pacientes hospitalizados com suspeita clínica ou confirmada de COVID-19²⁹.

Devido a isso, Connors e Levy (2020) sugerem que uma triagem com teste de coagulação, incluindo a medição dos níveis de dímero-D e fibrinogênio, sejam úteis para identificar aqueles pacientes com maior risco de eventos tromboembólicos e de óbito, pois podem fornecer informações prognósticas úteis³⁰.

Há bastante sentido na relação entre a elevação de dímero-D e a maior taxa de mortalidade, visto o papel fundamental da hipercoagulabilidade nesses desfechos, uma vez que o nível de dímero-D aumenta progressivamente com a exacerbação da infecção. Assim, a resposta inflamatória sistêmica pode levar a lesões endoteliais e aumento na geração de trombina e redução da fibrinólise endógena, sendo esse estado pró-trombótico chamado coagulopatia induzida pela sepse (SIC), precedendo a CID²⁰.

Um estudo buscou identificar biomarcadores teciduais associados à ativação/disfunção endotelial e à via da piroptose – uma forma inflamatória de morte celular programada, que ocorre pela ativação de um complexo proteico chamado inflamossoma – em amostras pulmonares de pacientes com COVID-19 e compará-los com o vírus influenza A pandêmico subtipo H1N1 2009 e casos controle. A análise revelou que os níveis de IL-6, TNF- α , molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e caspase-1 foram consideravelmente mais expressos nos tecidos pulmonares no grupo COVID-19 do que nos grupos H1N1 e controle, reforçando ainda mais o envolvimento entre disfunção endotelial e trombose no COVID-19³¹. Portanto, o estudo evidenciou a disfunção endotelial e a participação da via da piroptose nas amostras pulmonares, condições que podem levar a eventos trombóticos sistêmicos, ressaltando os esforços da equipe clínica para evitar desfechos fatais³¹.

Ainda de acordo com os resultados, a expressão endotelial de ICAM-1 foi mais elevada no grupo COVID-19 do que H1N1 e grupos controle. Sabe-se que as células endoteliais ativadas podem expressar as moléculas de ICAM-1, culminando na atração de leucócitos (endotelite), com transmissão de sinais intracelulares, propiciando um estado pró-inflamatório sustentado, que resultaria em uma disfunção endotelial sistêmica, podendo gerar perda da integridade através de morte celular endotelial³¹. A sinalização inflamatória persistente dessas moléculas de adesão também contribui para eventos trombóticos posteriores, sendo que essa relação entre disfunção endotelial e eventos trombóticos já é bastante conhecida em pacientes com doenças cardiovasculares e diabetes. Nesse sentido, em relação à amostra do estudo, cinco dos casos apresentavam comorbidades, como HAS, dislipidemia, diabetes mellitus, doença renal crônica e sinais de doença arterial crônica. Portanto, o estado prévio de ativação endotelial que essas comorbidades promovem poderia ser

responsável por agravar a disfunção endotelial causada pela COVID-19³¹. Associado a isso, a resposta inflamatória relacionada à COVID-19 resultaria no desfecho fatal mais prevalente desses pacientes³¹.

Instabilidade imunológica e altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, que são os principais indicadores de dano tecidual, mostraram que pacientes com doença cardiovascular (DCV) apresentam um risco grave de morte por infecção³². Por outro lado, a presença de comorbidades como HAS, dislipidemia, diabetes e DCV estão associadas ao agravamento da COVID-19 e pacientes com doença crônica apresentam alto risco para essas comorbidades³³.

Como visto, a resposta inflamatória sistêmica pode gerar sepse induzida pela coagulopatia (SIC) e CID. Nessa perspectiva, de acordo com critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, é possível identificar desfechos menos sombrios em pacientes com SIC recebendo terapia anticoagulante²⁰. Vale ressaltar que o uso de anticoagulantes, sobretudo em pacientes em estado crítico, não é isento de riscos e pode estar associado, também, a complicações hemorrágicas graves, mostrando que a indicação dessa modalidade terapêutica deve ser personalizada, levando-se em consideração os perfis de risco trombótico e hemorrágico²⁰.

O aumento da incidência de TEV em pacientes com COVID-19 gerou muitos debates sobre o aumento da intensidade da anticoagulação como profilaxia para os acidentes trombóticos. Geralmente, recomenda-se o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) em doses intermediárias ou infusões de heparina não fracionada (HNF) em pacientes com COVID-19 com níveis elevados de dímero-D, mas sem complicações trombóticas conhecidas. Logo, muitos centros de assistência hospitalar em vários países, fazem o uso da dose de 0,5 mg/kg duas vezes ao dia de enoxaparina, como uma estratégia adaptada ao risco de tromboembolismo com base nos níveis elevados de dímero-D, fibrinogênio, presença em UTI ou outros fatores que denotem um prognóstico mais reservado^{30,34}.

A terapia anticoagulante em pacientes com COVID-19 grave e indícios de SIC e/ou com dímero-D muito elevado em associação a outros biomarcadores que denotam gravidade, na ausência de contraindicação à anticoagulação, pode ser interpretada como uma abordagem terapêutica válida. Adicionalmente, essa estratégia requer a utilização de protocolos institucionais rígidos que permitam a vigilância e a rápida intervenção frente a eventuais intercorrências. Ainda, é plausível que a terapêutica anticoagulante seja mais benéfica quando iniciada na fase pré-trombótica do que nos quadros avançados, dado o maior risco de hemorragia. Em se optando pela anticoagulação, parece razoável o uso do HBPM como fármaco de escolha em pacientes estáveis e com clearance normal de creatinina²⁰.

Na verdade, o tratamento antitrombótico, seja de forma profilática ou terapêutica, tornou-se um dos pilares do tratamento da COVID-19. Para isso, o conhecimento de algumas das características dos fármacos anticoagulantes e sua melhor aplicação clínica se faz necessário. Cabe ressaltar que as heparinas não fracionadas e as de baixo peso molecular são biofármacos obtidos de tecidos não humanos, processados e fabricados sob rigorosos padrões de controle de qualidade, e mais indicadas para o tratamento intra-hospitalar. Por outro lado, os anticoagulantes orais rivaroxabana e betrixaban foram recomendados pelo National Institutes of Health (NIH)

como profilaxia pós-alta hospitalar³⁵.

É recomendável que todos os pacientes hospitalizados com COVID-19, apresentando ou não fatores de risco pró-trombóticos associados, recebam profilaxia antitrombótica, caso não haja contraindicação. Para pacientes ambulatoriais, recomenda-se avaliar a tromboprofilaxia com HBPM, na ausência de contraindicações e dependendo do quadro clínico e histórico médico⁶.

Diante do diagnóstico de TEV, seja paciente hospitalizado ou ambulatorial, deve-se iniciar tratamento anticoagulante com HBPM em doses terapêuticas. As orientações gerais para profilaxia antitrombótica podem ser conferidas na Tabela, sendo as drogas de escolha HBPM ou fondaparinux, este último na trombocitopenia induzida por heparina ou situações alérgicas³⁶.

Tabela 1: Doses de HBPM e fondaparinux na profilaxia antitrombótica em pacientes com COVID-19 sem fatores de risco protrombóticos.

Fármaco	Dose padrão	Ajuste da função renal (ClCr* < 30 ml/min)
Bemiparina	3500 UI / 24 h	2500 UI / 24 h
Dalteparina	5000 UI / 24h	Não recomendado (controle anti-Xa**)
Enoxaparina	< 80 kg: 40 mg / 24 h 80-100 kg: 60 mg / 24 h > 100 kg: 40 mg / 12 h	< 80 kg: 20 mg / 24 h > 80 kg: 40 mg / 24 h
Nadroparina	2850 UI / 24 h	ClCr > 50 y > 30 ml/min: reduzir entre 25 e 33% ClCr < 30 ml/min: não recomendada
Tinzaparina	< 60 kg: 3500 UI / 24 h > 60 kg: 4500 UI / 24 h	Não recomendado (controle anti-Xa)
Fondaparinux	2,5 mg	CrCl < 50 e > 20 mL/min: 1,5 mg / 24 h CrCl < 20 mL/min: contraindicado

Legenda: ClCr*: Clearance de creatinina. Teste anti-Xa**: utilizado para monitorização da administração de heparina, quando esse acompanhamento se faz necessário, como no caso de sua aplicação em crianças, idosos, com doenças crônicas. Adaptado de San Norberto e cols. (2020)

Em um estudo retrospectivo multicêntrico, realizado em cinco hospitais no Estados Unidos, foi analisado a taxa e a gravidade das complicações hemostáticas e trombóticas de 400 pacientes internados com COVID-19, sendo 144 gravemente doentes, que receberam anticoagulação profilática de dose padrão. A enoxaparina (40mg subcutânea – SC, diariamente ou de 12/13 horas para pacientes obesos) geralmente foi a droga de eleição, exceto em pacientes com insuficiência renal significativa, para os quais a heparina não fracionada (5000 U SC a cada 8-12 horas) foi escolhida. Para fins de dosagem de anticoagulação profilática, a obesidade foi definida como índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 ou peso >120 kg para três instituições e peso >150 kg para duas instituições. Segundo constataram, houve uma taxa de TEV de 4,8%, uma taxa geral de complicações trombóticas de 9,5%, e uma taxa muito baixa de CID (2% de pacientes críticos). A elevação de dímero-D (> 2.500 ng/mL) na apresentação inicial foi preditivo de complicações associadas à coagulação durante a hospitalização. Outros marcadores adicionais na apresentação inicial foram associados na previsão de trombose durante a hospitalização: contagem de plaquetas > 450 \times 10⁹/L; PCR > 100 mg/L; e velocidade de hemossedimentação (VHS) > 40 mm/h. Observou-se que VHS, PCR, fibrinogênio, ferritina e prococalcitonina foram maiores em pacientes

com complicações trombóticas do que naqueles sem³⁴.

Por outro lado, o mesmo estudo também encontrou uma taxa de sangramento geral de 4,8% (sendo de 7,6% em pacientes críticos), com uma taxa de sangramento maior de 2,3% (5,6% em pacientes críticos, sendo um sangramento fatal). Diante disso, os autores explicam que, embora a ocorrência de eventos tromboembólicos ocultos ocorra em alguns pacientes com COVID-19 em quadro crítico, devido às taxas de sangramento observadas no estudo, a intensificação empírica da anticoagulação nesses pacientes deve ser realizada com cautela. Com esses dados, alegam que qualquer benefício potencial das doses de anticoagulação, além do padrão geral de atendimento em pacientes com COVID-19, deve ser melhor avaliada em um estudo randomizado³⁴.

Com isso, novos estudos foram realizados, avaliando os efeitos da HBPM em dose terapêutica versus heparinas de dose intermediária ou profilática padrão institucional para trombopprofilaxia em pacientes hospitalizados de alto risco com COVID-19³⁷.

Foram recrutados pacientes adultos com níveis de dímero-D 4 vezes ou mais o limite superior da pontuação de coagulopatia normal ou induzida por sepse. Analisou-se os resultados de 253 pacientes randomizados para HBPM profilática padrão institucional ou dose intermediária ou heparina não fracionada versus enoxaparina em dose terapêutica, 1 mg/kg SC, duas vezes ao dia se o clearance de creatinina fosse 30 mL/min/1,73 m² ou mais (0,5 mg/kg duas vezes diariamente se o clearance de creatinina fosse de 15-29 mL/min/1,73 m²) durante a hospitalização. Os resultados indicaram que a dose terapêutica de HBPM foi eficaz na redução de tromboembolismo maior e óbitos, em comparação com a trombopprofilaxia com heparina padrão institucional entre pacientes internados com COVID-19 com níveis de dímero-D muito elevados³⁷. Porém, esse efeito não foi observado em pacientes de UTI. Também se observou uma incidência de sangramento maior de 1,6% com a dose padrão versus 4,7% com a dose terapêutica de heparina³⁷.

Em outro estudo multicêntrico, um ensaio clínico de fase 2 avaliou a segurança, a determinação da dose e a eficácia preliminar da enoxaparina duas vezes ao dia (dose inicial: 0,5mg/kg/SC por dose; máx.: 60mg; atividade anti-Xa alvo: 0,20-0,49 UI/mL) como trombopprofilaxia primária entre crianças sintomáticas (<18 anos) hospitalizadas por COVID-19, incluindo infecção respiratória primária e síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C)³⁸.

Os resultados demonstraram que a trombopprofilaxia com enoxaparina duas vezes ao dia se mostrou segura sem a ocorrência de sangramento clinicamente relevante ou outros eventos adversos graves³⁸. A dose mediana para atingir os níveis alvo de anti-Xa foi de 0,5 mg/kg (0,48-0,54) e não diferiu por idade. Contudo, a dose foi maior para participantes com MIS-C (0,52 [0,5-0,61] mg/kg) em comparação com aqueles com COVID-19 primário. De qualquer forma, mais investigações são necessárias para avaliar definitivamente sua eficácia clínica³⁸.

Segundo Ramacciotti e cols. (2022), pacientes hospitalizados com COVID-19 também estão expostos ao risco de eventos trombóticos após a alta. Diante disso, resolveram investigar o papel da trombopprofilaxia estendida nesta população, por meio de um estudo multicêntrico e randomizado realizado em 14 centros no Brasil³⁹.

O estudo contou com a participação de 320 pacientes que receberam trombopprofilaxia com doses padrão de heparina durante a hospitalização, sendo aleatoriamente designados para

receber, na alta hospitalar, rivaroxabana 10 mg/dia ou nenhuma anticoagulação por 35 dias. De acordo com os resultados, os pacientes que receberam a trombotoprofilaxia com rivaroxabana tiveram melhores resultados clínicos, com redução de eventos tromboticos, em comparação com os que não receberam trombotoprofilaxia estendida. Vale ressaltar que não houve nenhum sangramento maior em nenhum dos grupos de estudo. Dessa forma, recomenda-se que o uso de rivaroxabana em dose profilática estendida deva ser considerado na alta hospitalar, em especial para pacientes com clearance de creatinina superior a 30 mL/min, que foram hospitalizados com COVID-19 e níveis de dímero-D aumentados, como uma estratégia atraente para melhorar seus resultados clínicos³⁹.

De qualquer forma, a profilaxia farmacológica com anticoagulantes, caso não haja contraindicações, pode ser cogitada como uma possibilidade. No entanto, a melhor conduta em pacientes com COVID-19 é reforçar as medidas indicadas para doenças com elevado risco trombotico: realizar trombotoprofilaxia habitual em todos os pacientes hospitalizados e aumentar a vigilância e a suspeita clínica, especialmente naqueles com alterações de trocas gasosas desproporcionais à inflamação sistêmica e aos achados radiológicos. Cada abordagem deve ser aplicada individualmente, levando em consideração os riscos e benefícios de cada caso específico, à medida que o adequado julgamento clínico personalizado suplanta protocolos generalizados, auxiliando na garantia de que o paciente venha a receber cuidados de alta qualidade, sempre recorrendo às evidências mais atuais, avaliando-se com bastante perícia os riscos que a conduta possa ocasionar⁴⁰.

CONCLUSÃO

O coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave é o causador da doença COVID-19, que está associada ao aumento de variados desfechos relacionados ao estado de hipercoagulabilidade e eventos tromboticos venosos e arteriais, principalmente em pacientes que apresentam determinadas comorbidades, como a obesidade e hipertensão arterial sistêmica.

Na patologia em questão, há um papel fundamental da imunidade e resposta inflamatória que se desenvolve, revelando níveis plasmáticos muito elevados de diversas citocinas, como a IL-6, TNF- α e PCR, que culminam em um evento conhecido como “tempestade de citocinas”, que acredita-se ser o fator desencadeante, associada a essa resposta inflamatória, para o desenvolvimento de complicações graves. Portanto, a fisiopatologia da COVID-19 envolve a ativação da resposta inflamatória e a indução do sistema trombotico.

A COVID-19 desencadeia injúrias em diversos órgãos e tecidos, mostrando efeitos primários nos sistemas respiratório e cardíaco, e indiretamente, na ocorrência de sintomas neurológicos, além do AVC, sendo tais eventos mais frequentes nas formas graves da infecção pelo SARS-COV2, quando são demonstrados níveis muito elevados de células imunes e substâncias inflamatórias.

Diante desse cenário, a terapia anticoagulante em pacientes com quadros graves gerados pela doença, levando-se em consideração os mais variados marcadores que denotam gravidade, é

uma abordagem importante e com grande potencial em diminuir a possibilidade de desfechos mais sombrios ligados a forma grave da infecção pela COVID-19.

Atualmente, um consenso de especialistas sugere tratamento com anticoagulante para pacientes que tenham fenótipo pró-coagulante (dímero-D elevado, prolongamento de tempo de protrombina e aumento dos níveis plasmáticos de fragmentos da fibrina). Dessa forma, mais estudos são necessários para confirmar o real papel da anticoagulação na prevenção de complicações pela COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews Cardiology* 2020; 17(5):259-260.
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3):181-192.
3. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579(7798):265-269.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224):565-574.
5. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020; 94(7).
6. Moschonas IC, Tselepis AD. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 52(1):111-23.
7. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021; 31(3):143-60.
8. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23):2950-2973.
9. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020; 324(8):799-801.
10. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7):1743-6.
11. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(6):1421-4.
12. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, Cai L. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation* 2020; 142(2):181-3.
13. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. and Lille ICU Haemostasis

- COVID-19 Group. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020;142(2):184-6.
14. Helms J, Severac F, Merdji H, Angles-Cano E, Meziani F. Prothrombotic phenotype in COVID-19 severe patients. *Intensive Care Med* 2020; 46(7):1502-1503.
 15. Singh B, Aly R, Kaur P, Gupta S, Vasudev R, Virk HS, et al. COVID-19 infection and arterial thrombosis: report of three cases. *Ann Vasc Surg* 2021; 70:314-317.
 16. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, Akhtar MM, Archbold RA, Guttmann OP, et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(10):1168-76.
 17. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6):683-90.
 18. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5(7):802-10.
 19. Jakob A, Schachinger E, Klau S, Lehner A, Ulrich S, Stiller B, Zieger B. Von willebrand factor parameters as potential biomarkers for disease activity and coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2020; 179(3):377-84.
 20. Nascimento JHP, Gomes BFO, Carmo Júnior PR, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBSS, et al. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: Uma nova perspectiva terapêutica. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(5):829-33.
 21. Pancaldi E, Pascariello G, Cimino G, Cersosimo A, Amore L, Alghisi F, et al. Thrombotic risk in patients with COVID-19. *Rev Cardiovasc Med.* 2021; 22(2):277-86.
 22. Oliveira GMM, Pinto FJ. COVID-19: A matter close to the heart. *Int J Cardiovasc Sci.* 2020; 33(3):199-202.
 23. Cruz Neto J, Feitosa SEM, Cunha BS, Nascimento MNR, Félix NDC. Acidente vascular cerebral em pacientes com covid-19: scoping review. *Texto contexto - enferm.* 2021; 30(e20200602): 1-18.
 24. Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos JOX, Melo LMMP, Dompieri LT, Brindeiro Filho DF, et al. Papel do Endotélio na COVID-19 Grave. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(6):1184-9.
 25. Zakeri A, Jadhav AP, Sullenger BA, Nimjee SM. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *J Neurointerv Surg.* 2021; 13(3):202-6.
 26. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(5):531-8.
 27. Passos HD, Alves MC, Baumworcel L, Vieira JPC, Garcez JDS, Sousa ACS. Infecção pelo SARS-Cov-2 e tromboembolismo pulmonar - Comportamento pró-trombótico da COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(1):142-5.
 28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4):844-7.
 29. Rossi FH. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. *J. Vasc. Bras.* 2020; 19(9:e2020010):1-5.
 30. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.*

2020 Jun 4; 135(23):2033-40.

31. Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP, Borges NH, Godoy TM, Miggiolaro AFRDS, et al. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19 - Brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40(10):2404-7.

32. Savioli F, Rocha LL. Perfil de coagulação em pacientes com COVID-19 grave: o que sabemos até aqui? *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2020; 32(2):197-9.

33. Moreira GS, Reis LBSM, Freire PB. Obesidade e agravamento da COVID 19 – Artigo de revisão. *Health Resid. J.* 2020; 1(6):1-8.

34. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020; 136(4):489-500.

35. Ignacio-Ibarra G, García-Lee MT, González-Ávila AI, García-Chávez J, Guzmán-Chores L, Ledesma-de la Cruz C, et al. Propuesta para manejo de la coagulopatía asociada a la COVID-19 en adultos. *Gac. Méd. Méx.* 2021; 157(2):209-14.

36. San Norberto EM, Alonso N, Arroyo A, Haro J, Frias M, Romera A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV. *Angiol. (Barcelona).* 2020; 72(4):186-97.

37. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Dec 1;181(12):1612-20.

38. Sochet AA, Morrison JM, Jaffray J, Godiwala N, Wilson HP, Thornburg CD, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19: A Phase 2 Trial. *Pediatrics.* 2022; 150(1): e2022056726:28-37.

39. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022; 399(10319):50-9.

40. Ramos RP, Ota-Arakaki JS. Trombose e anticoagulação na COVID-19. *J Bras Pneumol.* 2020; 46(4):1-2.

FATORES DE RISCO PARA O AUTISMO NA GRAVIDEZ

RISK FACTOR FOR AUSTISM IN PREGNANCY

Raphaella A. Carneiro¹; Marcus J. do A. Vasconcellos²

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

RESUMO:

Introdução: O transtorno do espectro autista é uma alteração do neurodesenvolvimento infantil, com déficits na comunicação, na interação social e nos comportamentos, interesses com atividades restritas e repetitivas. Desde 1960, a prevalência aumentou de 0,041 para 1,68% no mundo. Fatores genéticos e ambientais, caracterizam transtorno multifatorial, além de somar-se a fatores obstétricos e perinatais. **Objetivo:** Revisão sobre os principais fatores de risco para transtorno do espectro autista que acontecem durante a gestação. **Métodos:** Revisão bibliográfica, nos últimos dez anos com descritores: transtorno do espectro autista, gestação de alto risco, neurodesenvolvimento fetal, transtorno psiquiátricos perinatais. **Resultados:** Diagnóstico precoce feito pela ultrassonografia obstétrica com 77% dos bebês com autismo apresentando alterações no exame. A obesidade materna consistentemente associada ao risco, bem como distúrbios do metabolismo lipídico em geral. No Brasil os fatores de risco confirmados foram prematuridade, asfixia perinatal e baixo peso ao nascer. Ainda uma comunicação nacional associou o autismo com a idade dos genitores, quando mais de 35 anos, no momento do parto. Nos estudos internacionais os fatores de risco foram: idade materna, prematuridade, e em relação à drogas inclui-se ocitocina, antidepressivos como citalopram, valproato na epilepsia, andrógenos e inibidores seletivos de recaptação da serotonina. **Conclusões:** O autismo não tem causa única. Ela é multifatorial. As principais questões encontradas nesta revisão foram: fatores genéticos, ambientais e farmacológicos que interagem para o resultado final. Chamou atenção o não aparecimento de drogas ilícitas como fator de risco. **Descritores:** transtorno do espectro autista, gestação de alto risco, neurodesenvolvimento fetal, transtorno psiquiátricos perinatais.

ABSTRACT:

Introduction: Autistic spectrum disorder is a change in child neurodevelopment, with deficits in communication, social interaction and behaviors, interests with restricted and repetitive activities. Since 1960, the prevalence has increased from 0.041 to 1.68% worldwide. Genetic and environmental factors characterize a multifactorial disorder, in addition to obstetric and perinatal factors. **Aims:** Review of the main risk factors for autism spectrum disorder that occur

during pregnancy. **Methods:** Literature review, in the last ten years with descriptors: autistic spectrum disorder, high-risk pregnancy, fetal neurodevelopment, perinatal psychiatric disorders. **Results:** Early diagnosis made by obstetric ultrasound with 77% of babies with autism showing changes in the exam. Maternal obesity is consistently associated with risk, as well as disorders of lipid metabolism in general. In Brazil, the confirmed risk factors were prematurity, perinatal asphyxia and low birth weight. Still, a national communication associated autism with the age of the parents, when more than 35 years old, at the time of delivery. In international studies, the risk factors were: maternal age, prematurity, and in relation to drugs, oxytocin, antidepressants such as citalopram, valproate in epilepsy, androgens and selective serotonin reuptake inhibitors are included. **Conclusions:** Autism has no single cause. It is multifactorial. The main issues found in this review were: genetic, environmental and pharmacological factors that interact for the final result. Attention was drawn to the non-appearance of illicit drugs as a risk factor. **Keywords:** Autistic spectrum disorder, high-risk pregnancy, fetal neurodevelopment, perinatal psychiatric disorders.

INTRODUÇÃO:

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma alteração heterogênea do neurodesenvolvimento infantil, caracterizado por déficits na comunicação e na interação social e por comportamentos, interesses e atividades restritos e repetitivos. A prevalência do TEA vem sendo impactada por aumentos durante os últimos 50 anos, com maior prevalência no sexo masculino^{1,2}.

Os fatores genéticos desempenham um papel significativo no risco de autismo, e os genes relacionados à doença podem ser identificados em até 25% de crianças diagnosticadas. No entanto, uma variedade de fatores ambientais podem aumentar o risco de autismo³.

O TEA é uma condição complexa do neurodesenvolvimento. Baseada na 5ª edição do Manual Estatístico Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-5), os critérios diagnósticos específicos para o autismo infantil incluem habilidades sociais e déficits de comunicação associado à comportamentos, interesses ou atividades repetitivas. O TEA é atualmente uma das morbidades mais comuns da infância, apresentando-se em vários graus de gravidade. Desde os primeiros estudos na década de 1960, sua prevalência tem aumentado constantemente de 0,041 para 1,68%^{4 5}. Esse aumento se deve a modificações nos critérios diagnósticos, maior acesso à eles, e um aumento genuíno devido à combinação de componentes genéticos e ambientais^{2,6,7}.

Fatores genéticos e ambientais interagem e revelam ser um transtorno multifatorial, somando-se, na atualidade, à fatores obstétricos e perinatais percebidos pela moderna Obstetrícia, tais como idade paterna e materna avançadas, sangramento materno, cesariana, peso ao nascimento, baixos escores de APGAR, hipóxia perinatal, prematuridade e malformações congênitas¹⁴.

O grande aumento nas taxas de prematuridade na última década desperta preocupações com relação às consequências neurológicas a longo prazo. No entanto, ainda não foi esclarecido se o TEA está relacionado à própria prematuridade ou às comorbidades relacionadas à ela, uma vez que, recém-nascidos que posteriormente desenvolvem TEA, têm taxas aumentadas de

complicações perinatais.

Essa hipótese é reforçada pela associação entre asfixia perinatal e TEA, a qual foi sugerida em muitos estudos¹. A anóxia causada pela asfixia ao nascimento ativaria o sistema dopaminérgico em excesso, e hiperatividade dopaminérgica é encontrada em crianças com TEA. Soma-se a estes fatores o baixo peso ao nascer independentemente da prematuridade, principalmente se o recém-nascido for pequeno para idade gestacional (PIG)¹.

Apesar da incidência de autismo, ainda não existe um fármaco aprovado pelo Ministério da Saúde Americano para tratar seus principais sintomas. Vários estudos e observações clínicas e histológicas vem sugerindo que o TEA é gerado no útero, destacando a importância desse ambiente para o desenvolvimento neurológico fetal⁸. Assim, o aumento da incidência de TEA tem sido relacionado à infecção materna viral ou microbiana, episódios febris, ativação do sistema imunológico, medicamentos tomados durante a gravidez, deficiência de vitamina D1 ou exposição a riscos ambientais. A análise post-mortem de cérebros de crianças com TEA revela um excesso anormal de neurônios no córtex pré-frontal indicativo de origem in utero². Outras variáveis encontradas nos estudos, correlacionadas ao TEA foram suplementação com ácido fólico, sofrimento fetal agudo e condições que levam a uma restrição de crescimento intra útero². Tendo em vista, os diversos fatores possivelmente envolvidos no desenvolvimento do autismo e o aumento de sua prevalência, é imprescindível a investigação desses, para uma melhor análise diagnóstica e intervenção quando possível.

Figura 01: Transtorno do espectro autista.



Figura 1 – Quadro sinóptico que apresenta as causalidades envolvidas com o transtorno do espectro autista (TEA). Fonte: Caly H.².

OBJETIVO:

Realizar uma revisão na literatura sobre os principais fatores de risco para o transtorno do espectro autista que podem acontecer durante a gestação.

METODOLOGIA:

Esse é um estudo de revisão bibliográfica que abordou a temática de fatores de risco para o autismo na gestação. As buscas incluíram os últimos dez anos de publicações nas principais fontes de pesquisa como PubMed e Scielo, usando os seguintes descritores: transtorno do espectro autista, gestação de alto risco, neurodesenvolvimento fetal, transtorno psiquiátricos perinatais. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos dos últimos 10 anos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa, com preferência por conceitos e estudos que apresentavam série de casos. O critério de exclusão foi artigos que ultrapassassem os últimos 10 anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

No estudo de caso-controle de Park et al. realizado em uma coorte prospectiva, foi realizado no Boston Medical Center, no qual foram coletadas amostras de sangue materno logo após o parto e analisadas quanto ao colesterol plasmático total, HDL, LDL e triglicerídeos (TG). As análises foram realizadas separadamente para mães com peso normal e com sobrepeso/obesidade sobre o IMC materno pré-gestacional. Um nível de concentração mais baixa de LDL no plasma materno pós-parto foi associada a um aumento da probabilidade de TEA na prole entre crianças nascidas de mães com sobrepeso e obesidade, esse resultado não foi encontrado em mães com peso normal. Não houve correlação entre HDL e de TG e o risco de TEA⁹. Observa-se que o risco de TEA está mais associado com obesidade e sobrepeso materno.

O estudo de Fezer et al. realizado entre janeiro de 2008 a janeiro de 2015, incluiu 75 crianças diagnosticadas com TEA que foram admitidos no hospital de Curitiba, sendo 62,7% masculino. A idade do diagnóstico variou de 12 a 58 meses e idade materna de 21,4 a 38,6 anos. Entre os fatores de risco estudados estavam o parto prematuro, o qual ocorreu em 14 pacientes e a asfixia perinatal, a qual ocorreu em 6 pacientes. Ambas condições estiveram associadas em três pacientes. O baixo peso ao nascer estava presente em 32 pacientes. Nenhum deles tinha malformações congênitas. A prevalência estimada de asfixia perinatal no Brasil, na região Sul e no estado do Paraná no ano de 2013 foi 2,3; 2,2 e 2,0%. Ao comparar esses dados com a prevalência de asfixia perinatal entre crianças com TEA neste estudo, observou-se que a prevalência foi maior entre essas¹. Destacam-se a prematuridade, a asfixia perinatal, o baixo peso ao nascer e o sexo masculino como fatores de risco para o TEA.

Um estudo de caso-controle realizado por Maia et al. associou a idade dos genitores no momento do parto e a prevalência de TEA. Eram 243 indivíduos com TEA e 886 neurotípicos (controles). Foi aplicado um questionário semiestruturado e realizada a regressão logística múltipla. Associações entre o TEA e as idades paterna (em anos) entre 25 e 34 (OR = 1,65; IC95% 1,01-2,71), 35 e 44 (OR = 1,62; IC95% 0,96-2,73) e ≥ 45 (OR = 2,44; IC95% 1,14-5,00); e materna entre 25 e 34 (OR = 2,38; IC95% 1,54-3,37) e ≥ 35 (OR = 2,09; IC95% 1,29-3,39) foram significativas quando avaliadas em modelos independentes. A magnitude da associação foi maior quando ambos os genitores apresentavam idades avançadas (OR = 4,87; IC95% 1,71- 13,80)¹⁰. Infere-se a idade materna e paterna avançadas, como fator de risco para o autismo.

No estudo de Maia et al. realizou-se uma revisão bibliográfica. De 174 artigos, foram escolhidos 87 utilizando-se os critérios de inclusão e exclusão, nos quais estudaram-se a possibilidade da suplementação com ácido fólico pouco antes da concepção e/ou durante a gestação estar relacionada ao desenvolvimento do TEA. Porém, a grande maioria dos artigos ressaltou que há mais efeitos benéficos do uso de ácido fólico antes da concepção e durante a gestação na prevenção do TEA, assim como de outras anormalidades relacionadas aos defeitos do tubo neural. Quando se analisa o risco-benefício da suplementação com ácido fólico nas doses recomendadas, 0,4 a 0,8 mg/dia, conclui-se que os benefícios sobrepujam os possíveis riscos de desenvolver TEA¹¹. Observa-se que, apesar de serem estudados os riscos relacionados ao uso do ácido fólico, ainda prevalece sua importância na prevenção a defeitos no fechamento do tubo neural.

Na metanálise realizada por Wang et al. os fatores pré-natais relacionados ao risco de desenvolver o TEA foram: idade materna e paternas avançadas (≥ 35 anos), hipertensão gestacional, diabetes gestacional, raça dos pais branca ou asiáticos, ameaça de aborto e hemorragia pré parto. Os fatores perinatais foram: sofrimento fetal, idade gestacional ≤ 36 semanas, trabalho de parto induzido, apresentação pélvica durante o parto, cesária e pré-eclampsia. Além disso, os seguintes fatores não foram associados ao aumento do risco de autismo: exposição a tabagismo, infecção urinária e raça negra da mãe⁴. Alguns fatores de risco são observados novamente nesse estudo tais como a idade avançada dos genitores e o parto prematuro, além de outras condições maternas como diabetes e hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, evidenciando a importância da realização do pré-natal.

Perales-Marin et al. realizaram um estudo de caso-controle de base populacional, incluindo 128 crianças diagnosticadas com TEA e 311 controles. As informações foram coletadas por meio de questionários autorrelatados. O estudo revelou uma maior incidência de cesarianas e sexo masculino em crianças com TEA em comparação com as não afetadas¹². Assim, percebe-se a maior incidência de casos em indivíduos do sexo masculino e em cesarianas.

No estudo transversal e comparativo de Hadjkacem et al. incluiu 101 crianças, sendo 50 diagnosticadas com TEA e 51 irmãos não afetados. Observou-se maior prevalência de fatores pré-natais, perinatais e pós natais nas crianças que receberam o diagnóstico do que em seus irmãos que não foram afetados. Dentre os fatores perinatais estão presentes prematuridade, parto de longa duração e sofrimento fetal agudo e dentre os pós natais observou-se infecções respiratórias⁵. Observa-se mais uma vez nesse estudo, a presença dos fatores de prematuridade, sofrimento fetal agudo e complicações durante o parto relacionados ao TEA.

Sgoghein et al. realizaram um estudo com 397 casos de TEA, 705 casos de TDAH e 1.034 casos controles. Foram medidos na 17ª semana de gestação as concentrações maternas de 11 metais/elementos: cádmio; céσιο; cobalto; cobre; magnésio; manganês; selênio; zinco; arsênio; e mercúrio. Os resultados identificaram associações positivas para TEA (aumento dos riscos) para arsênio [OR = 1,77 (IC: 1,26, 2,49)], e para cádmio e manganês [OR = 1,57 (IC: 1,07 2,31); OR = 1,84 (IC: 1,30, 2,59)] e associações negativas para céσιο, cobre, mercúrio e zinco para TEA¹³. Assim, destacam-se o arsênio, cádmio e manganês para aumento dos riscos de TEA.

No estudo de Han et al. foi realizada uma revisão sistemática, a qual associava doenças

crônicas sistêmicas (SCI) e distúrbios do neurodesenvolvimento comuns em crianças, como o transtorno do espectro autista, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e síndrome de Tourette. Sabe-se que a inflamação durante a gravidez desempenha um papel fundamental na patogênese do comportamento neurocomportamental e transtornos psiquiátricos, podendo afetar o sistema neurológico fetal com efeitos duradouros na idade adulta. Vários fatores, que têm em comum SCI, incluindo obesidade, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, tabagismo, exposição à poluição, baixo nível socioeconômico, depressão, estresse, doenças autoimunes, asma e infecções têm sido propostas para contribuir na ativação imune. Os fatores que foram significativamente associados ao TEA incluíram obesidade, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, poluição, depressão, estresse, doenças autoimunes e infecção¹⁴. Nota-se que algumas condições maternas que tem em comum a inflamação, estão associadas ao TEA.

Stolkholm et al. realizaram um estudo retrospectivo a respeito da hipótese que o tratamento obstétrico com ocitocina com objetivo de indução ou aumento das contrações no parto está associado a TDAH e TEA. Foram utilizados dados de nascidos vivos da Dinamarca entre 2000-2010 e da Finlândia entre 1991-2010 e foram acompanhados até 31 de dezembro de 2015. A ocitocina foi utilizada em 31% e 46% dos partos incluídos na Dinamarca e Finlândia, respectivamente. Na análise bruta, a ocitocina pré-natal foi associada a um aumento de aproximadamente 20% no risco de TDAH e TEA, mas o ajuste de fatores de confusão atenuou a associação. O risco foi de 1,03 para TDAH e 1,05 para TEA. Os resultados foram semelhantes nos dois gêneros. Foi concluída uma associação entre ocitocina sintética e TDAH ou TEA, mas pela leve diferença encontrada, provavelmente não reflete uma associação causal e, portanto, não deve apoiar a preocupação do uso clínico da droga¹⁵. Apesar de terem sido encontradas associações entre a ocitocina e o TEA, o uso da mesma ainda se mantém, em situações que se fazem necessárias.

No estudo de Moráles & Nordeng é abordado a questão de que a ocitocina possui efeitos nocivos sobre o neurodesenvolvimento infantil, seja diretamente pela interrupção do sistema ocitocinérgico ou indiretamente pela hiperestimulação uterina e sofrimento neonatal e consequente hipóxia, sendo essas teorias corroboradas por estudos em animais. Estudos observacionais em humanos examinando a associação entre a exposição à ocitocina e um risco aumentado de transtorno do espectro autista (TEA) ou transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) têm sido conflitantes, o que pode ocasionar desconforto nos pacientes e nos próprios médicos¹⁶. É abordado em mais um artigo, as possíveis relações da ocitocina com o TEA, porém mantém-se o uso quando necessário.

No estudo de Kalbouneh et al. foram observados estudos feitos em ratos expostos ao citalopram durante um período sensível de desenvolvimento cerebral na densidade de células piramidais e granulares da formação do hipocampo, este último tem tido crescente papel na etiopatogenia do autismo. A densidade da pirâmide celular foi significativamente aumentada em 13,2% nos ratos tratados em comparação aos não tratados. A densidade de células granulares no giro denteado foi significativamente aumentada em 12%. Esses achados foram obtidos apenas em ratos machos, sugerindo um dimorfismo sexual no desenvolvimento neural. Os autores chegaram a conclusão de que existe a possibilidade do recém-nascido da espécie humana sofrer

mudanças duradouras na formação do hipocampo quando exposto ao citalopram, principalmente em indivíduos do sexo masculino¹⁷. Observa-se uma possível relação ao uso do citalopram durante a gestação e o desenvolvimento de TEA, a partir de estudo em ratos, com alteração na região do hipocampo. Destaca-se a predileção por ratos do sexo masculino.

No estudo de base populacional publicado por Christensen et al. foram utilizados os registros nacionais de saúde dos anos de 1996 a 2006, para identificar crianças expostas ao valproato durante a gravidez e diagnosticadas com espectro autista. As crianças foram acompanhadas desde o nascimento até o dia do diagnóstico do autismo, da morte, ou da emigração. Das 655.615 crianças nascidas de 1996 a 2006, 5.437 foram identificadas com TEA, incluindo 2067 com autismo infantil. A média de idade das crianças foi de 8,84 anos. No geral, as 508 crianças expostas ao valproato tiveram um risco absoluto de 4,42% para TEA e um risco absoluto de 2,50% para autismo infantil. Os autores eliminaram as mulheres epiléticas, usuárias por indicação obrigatória do medicamento. Mesmo assim o uso materno de valproato durante a gravidez foi associado a um risco significativamente aumentado de TEA na prole, mesmo após ajuste para epilepsia materna³. Conclui-se que o uso de valproato durante a gestação foi associado a um maior risco de desenvolvimento de TEA.

Rotem et al. através de um estudo de coorte, examinaram a associação entre condições relacionadas à hiperandrogenemia materna, com ênfase na síndrome dos ovários policísticos (SOP) e a produção fetal incluindo 437.222 crianças nascidas entre 1999-2013. Os resultados indicaram que os filhos de mães com SOP apresentaram maiores chances de TEA em comparação com filhos de mães sem a SOP. Esses achados fornecem suporte para envolvimento da hiperandrogenemia materna na etiologia do TEA. Contudo, os dados dependem muito de medições de andrógenos in utero, pois também deve se levar em consideração as secreções fetais¹⁸. Observa-se maiores chances de desenvolver TEA em filhos de mulheres com SOP, relacionado ao quadro de hiperandrogenismo dessa condição.

O estudo de Ames et al. usou dados do Study to Explore Early Development, um estudo de caso-controle realizado em diversos lugares dos Estados Unidos, incluindo crianças nascidas entre 2003 e 2011. A partir dos prontuários médicos e de anamneses foram verificadas condições psiquiátricas maternas e o uso de medicações durante a gravidez. Os resultados mostraram que as indicações psiquiátricas com uso dos inibidores de recaptção da serotonina foram significativamente mais comuns entre mães de crianças com TEA ou mesmo transtornos leves do que entre controles populacionais. As chances de TEA foram igualmente elevadas entre mães com condições psiquiátricas que não usaram estes medicamentos como em mães que os usaram. Portanto as condições psiquiátricas maternas, são tão importantes quanto o uso dos inibidores de recaptção da serotonina, e sua prescrição poderá ser feita quando houver real indicação para tal¹⁹. Observou-se que os riscos de TEA foram elevados tanto em mães que possuem condições psiquiátricas, tanto naquelas que utilizam inibidores da recaptção da serotonina, porém sua prescrição deve ser mantida em casos necessários.

No estudo de Yang et al. foi avaliada a associação entre a cesária e o risco de desenvolvimento do transtorno do espectro do autismo (TEA), e os possíveis fatores que influenciam essa associação.

Foram estudados 950 pacientes diagnosticados com TEA e 764 controles saudáveis, e algumas características sociodemográficas, pré-natais, perinatais e neonatais foram comparadas entre os dois grupos. Os resultados estiveram evidentemente associados a risco elevado de TEA. Ao contrário da anestesia regional, apenas a cesária realizada sob anestesia geral elevou o risco de TEA e o risco de TEA após uma cesária de emergência foi maior nos indivíduos de sexo masculino²⁰. Logo, é possível ver os fatores sexo masculino e cesária associados ao TEA em mais um estudo.

CONCLUSÃO:

O autismo é multifatorial. Um conjunto de fatores de risco devem ser analisados durante o diagnóstico retrospectivo deste distúrbio neurológico da infância. As principais questões encontradas nessa revisão de literatura foram que fatores genéticos, ambientais e farmacológicos interagem para o resultado final. É de suma importância que os profissionais de saúde fiquem atentos aos diversos fatores de risco gestacionais mencionados, além de acompanhar recém-natos e crianças pelo menos até os 5 anos de idade, tendo em vista o aumento da prevalência de TEA. A revisão de literatura não encontrou estudos que relacionassem TEA ao uso de drogas ilícitas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fezer GF, Matosa MB, Naua AL, Zeigelboim BS, Marquesb JM, Liberalesso PBN. Características perinatais de crianças com transtorno do espectro autista. *Rev Paul Pediatr.* 2017;35(2):130-13.
2. Caly H, Rabiei H, Coste-Mazeau P, Hantz S, Alain S, Eyraud JL et al. Machine learning analysis of pregnancy data enables early identification of a subpopulation of newborns with ASD. *Sci Rep.* 2021;11(6877): Disponível em <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86320-0>
3. Christensen J, Gronberg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Partner ET, Pedersen LH et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA.* 2013;309(16):1696–1703.
4. Wang C, Geng H, Weidong L, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(18): e6696.
5. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *Pediatr.* 2016;92(6); disponível em <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.012>.
6. Hansen JB, Bilenberg, Timmermann CAG, Jenses RC, Frederiksen H, Andersson et al. Prenatal exposure to bisphenol A and autistic- and ADHD-related symptoms in children aged 2 and 5 years from the Odense Child Cohort. *Environ Health.* 2021;20(24): Disponível em doi: 10.1186/s12940-021-00709-y
7. Heffler KF, Sienko DM, Subedi K, McCann KA, Bennett DS. Association of Early-Life Social and Digital Media Experiences With Development of Autism Spectrum Disorder–Like Symptoms. *JAMA Pediatr.* 2020: Disponível em doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.
8. Chae J, Cho GJ, Oh MJ, Park KV, Han SW, Choi SH et al. In utero exposure to ritodrine during

- pregnancy and risk of autism in their offspring until 8 years of age. *Sci Rep.*2021;11:1146.
9. Park BY, Yao R, Tierney E, Brucato M, Hong X, Wang G et al. The association between maternal lipid profile after birth and offspring risk of autism spectrum disorder. *Ann Epidemiol.*2021;53:50-55.
 10. Maia FA, Almeida MTC, Alves MR, Bandeira LVS, Silva VB, Nunes NF et al. Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil. *Cad. Saúde Pública.*2018;34(8):e00109917.
 11. Maia CS, Menezes KMC, Chagas A, Tenorio AM, Queiroz Jr JRA, Macie Es. Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. *J Bras Psiquiatr.* 2019;68(4):231-4.
 12. Perales-Marin A, Peraite-Costa I, Cervera-Boada P, Meneses MT, Llopis-Gonzalez A, Mari-Bauset S et al. Perinatal and Obstetric Predictors for Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders.*2021;51:3908–3916.
 13. Skogheim S, Vegard F, Weyde Stephanie F, Engel M, Aase H, Merete PS et al. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environ Internat.*2021;152:Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106468>
 14. Han VX, Patel S, Jones MJ, Gold W, Brilot F, Lain SJ et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Psychiatry.*2021;11:71.
 15. Stohholm L, Juhl M, Talge NM, Gissler M, Obel C, Strandberg-Larsen K. Obstetric oxytocin exposure and ADHD and ASD among Danish and Finnish children. *Int J Epidemiol.*2021;50(2):446-456.
 16. Morales DR, Nordeng HM. Commentary: Obstetric oxytocin exposure and risk of attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in offspring—case closed. *Internat J Epidemiol.*2021;50(2):457–458.
 17. Kalbouneh N, Heba M, Alzghoul L. Neonatal exposure to citalopram increases pyramidal and granular cell density in dorsal hippocampus of male but not female adult rats: a quantitative Nissl study. *Int. j. morphol.*2019;37(2):576-583.
 18. Rotem RS, Nguyen VT, Chodick G, Davidovitch M, Shalev V, Hauser R et al. Associations of Maternal Androgen-Related Conditions With Risk of Autism Spectrum Disorder in Progeny and Mediation by Cardiovascular, Metabolic, and Fertility Factors. *Am J Epidemiol.*2021;190(4):600–610.
 19. Ames JL, Ladd-Acosta C, Fallin D, Qian Y, Schieve LA, Diguseppi C et al. Maternal Psychiatric Conditions, Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Neurodevelopmental Disorders. *Biol Psychiatry.*2021;90(4):253-262.
 20. Yang Y, Lin J, Lu X, Xun G, Wu R, Li y et al. Anesthesia, sex and miscarriage history may influence the association between cesarean delivery and autism spectro disorder. *BMC Pediatrics.*2021;21(1):62.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX: A RELEVÂNCIA NO DIAGNÓSTICO DA COVID -19.

CHEST COMPUTED TOMOGRAPHY: THE RELEVANCE IN THE DIAGNOSIS OF COVID -19.

Eduardo A. de Frias¹; Ana Paula V. dos S. Esteves²;

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

RESUMO:

Introdução: A doença do coronavírus-19 é uma infecção respiratória causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). A sintomatologia varia de manifestações gripais leves até um quadro de sofrimento respiratório potencialmente fatal. O padrão ouro para o diagnóstico do SARS-CoV-2 é o RT-PCR. Entretanto, tem demonstrado algumas limitações. Com isso, o uso das imagens do tórax tem se mostrado muito relevante na investigação diagnóstica quando há ausência dos testes RT-PCR ou quando há um quadro clínico muito sugestivo da infecção com a testagem negativa. Os principais achados na tomografia computadorizada de tórax foram: opacidade em vidro fosco (OVF), consolidações, alterações intersticiais, pavimentação em mosaico, sinal do halo e sinal do halo invertido. **Objetivos:** Apresentar os principais achados radiológicos da tomografia computadorizada de tórax em pacientes com COVID 19. Buscar na literatura a sensibilidade e especificidade da tomográfica computadorizada de tórax em pacientes com Covid 19. Métodos: Revisão bibliográfica simples, utilizando buscas de diferentes bases bibliográficas – EBSCOhost MEDLINE, LILACS e PUBMED, pelo site de buscas BVS. **Resultados:** Estudos avaliaram e buscaram os principais achados na TC de tórax dos pacientes com a pneumonia por Covid-19 para definir um padrão através da sensibilidade e especificidade, ao serem comparados com o teste RT-PCR. Foi constatado a distribuição periférica, com OVF e infiltrações pulmonares principalmente em lobos inferiores são mais características. **Conclusões:** Os achados mais relevantes e amplamente encontrados são: opacidade em vidro fosco e infiltrados pulmonares, principalmente situados nas periferias. Além disso, os lobos inferiores são os mais acometidos. **Descritores:** COVID -19; tomografia computadorizada; diagnóstico por imagem.

ABSTRACT:

Introduction: Coronavirus disease-19 is a respiratory infection caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2). Symptoms range from mild flu-like manifestations to potentially fatal respiratory distress. The gold standard for SARS-CoV-2 diagnosis is RT-PCR. However, it has shown some limitations. Thus, the use of chest imaging has been shown to be very relevant in

diagnostic investigation when RT-PCR tests are absent or when there is a clinical very suggestive of infection with a negative test. The main findings in chest computed tomography were: ground-glass opacity (GGO), consolidations, interstitial changes, mosaic paving, halo sign and inverted halo sign. **Objectives:** To present the main radiological findings of computed tomography of the chest in patients with COVID 19. Search the literature for the sensitivity and specificity of computed tomography of the chest in patients with Covid 19. **Methods:** Simple bibliographic review, using searches of different bibliographic databases - EBSCOhost MEDLINE, LILACS and PUBMED, through the VHL search site. **Results:** Studies evaluated and sought the main findings on chest CT of patients with Covid-19 pneumonia to define a standard through sensitivity and specificity, when compared with the RT-PCR test. Peripheral distribution was found, with OVF and pulmonary infiltrates mainly in the lower lobes are more characteristic. **Conclusions:** The most relevant and wide-ranging findings are: ground-glass opacity and pulmonary infiltrates, mainly located in the periphery. In addition, the lower lobes are the most affected. **Keywords:** COVID-19; tomography; diagnostic imaging.

INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus-19 é uma infecção respiratória causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2).¹ No final do ano de 2019 e início de 2020, a doença do coronavírus 19 (COVID-19) se espalhou pelo mundo sem dar indícios do seu fim. Mais de 40 milhões de casos e cerca de 1 milhão de óbitos foram relatados até o final de outubro de 2020. Nos dias atuais, os números chegam à casa dos 542 milhões e 6, 33 milhões, respectivamente.²

O SARS-CoV-2 parece ter a transmissão por gotículas respiratórias, aerossóis e superfícies contaminadas, o que explica a velocidade de disseminação do vírus. A enzima conversora de angiotensina II (ECA 2) é o receptor viral encontrado em excesso nas células epiteliais dos pulmões o que facilita a instalação da infecção.² A sintomatologia varia de manifestações gripais leves até um quadro de sofrimento respiratório potencialmente fatal.¹

Dessa forma, é necessário um rápido e preciso diagnóstico para um melhor isolamento, controle da propagação do vírus, monitorização e tratamento do paciente. O padrão ouro para o diagnóstico do SARS-CoV-2 é a reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Entretanto, tem demonstrado algumas limitações.³ Com isso, o uso das imagens do tórax tem se mostrado muito relevante na investigação diagnóstica quando há ausência dos testes RT-PCR ou quando há um quadro clínico muito sugestivo da infecção com a testagem negativa. A tomografia computadorizada (TC) de tórax pode produzir imagens transversais de várias parte do corpo, misturando imagens radiográficas seriadas, para produzir uma visualização em 3D.⁴

Com o avanço da implementação da TC como forma de screening e na tentativa para um maior entendimento sobre a doença, algumas etapas sobre o curso desta puderam ser visualizadas. Sob o mesmo ponto de vista dos períodos da lesão pulmonar, algumas características similares foram descritas por diversos autores. Os principais achados na tomografia computadorizada de

tórax foram: opacidade em vidro fosco (OVF) - a característica mais encontrada-, consolidações, alterações intersticiais, pavimentação em mosaico, sinal do halo e sinal do halo invertido.²

OBJETIVOS:

Primário:

Apresentar os principais achados radiológicos da tomografia computadorizada de tórax em pacientes com COVID 19.

Secundário:

Buscar na literatura a sensibilidade e especificidade da tomográfica computadorizada de tórax em pacientes com Covid 19.

MÉTODOS:

O estudo se trata de uma revisão bibliográfica, analisando os principais achados na tomografia de tórax pela pneumonia por Covid-19 e a sensibilidade e especificidade da mesma. A busca dos artigos científicos foi realizada com base de palavras-chave dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), tais como “Covid-19”, “tomografia computadorizada” e “diagnóstico por imagem”, nas bases de dados EBSCOhost MEDLINE, LILACS e PUBMED.

Em relação à seleção dos periódicos, esse foi realizado do período de fevereiro de 2022 a junho de 2022, em que foi analisado em média 10 periódicos por plataforma científica, totalizando 40 artigos científicos, entretanto apenas 15 foram explorados para o estudo em questão, vale destacar que entre estes, os que tiveram maior relevância foram selecionados para os objetivos buscados.

Além disso, foram coletados estudos nacionais e internacionais em que os critérios de inclusão estipulados foram artigos científicos publicados entre o período de 2019 e 2022, no idioma em inglês e português, que contemplassem sobre as características dos achados na TC e a sua relevância para o desfecho do paciente.

DISCUSSÃO

A doença causada pelo SARS-CoV-2 se tornou uma pandemia que vem gerando diversos impactos sociais, econômicos e na saúde. Devido sua forma de transmissão ser por gotículas, aerossóis e superfícies contaminadas, assim como é visto em outras doenças respiratórias, o contato próximo por agrupamento, como convívio e reuniões familiares, escolas, cultos religiosos, shoppings, restaurantes e veículos de transporte, mostraram uma rápida disseminação do vírus.

Dessa forma, toda população tem-se mostrado suscetível ao contágio da doença. Quanto a gravidade, os estudos aproximam a idade avançada e comorbidades (HAS, DM, cardiopatias, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, entre outras) como os principais fatores de risco. Além disso, pessoas negras parecem ser mais suscetíveis a infecção pela maior expressão da protease transmembrana serina 2 (TMPRSS 2) presente no epitélio nasal, quando comparadas a

população asiática, latina e branca.^{1,2}

A imunidade contra o SARS-CoV-2 pode ser obtida através da própria infecção pelo vírus ou pelas vacinas. O tempo de duração dessa imunidade ainda está em estudo, por isso doses de reforço tem sido o método de escolha para a ampla imunização, apesar do surgimento de inúmeras novas cepas.²

O Coronavírus-2 se liga ao receptor da ECA-2, sugerindo uma patogenia semelhante a síndrome respiratória aguda grave (SARS). Uma característica relevante relacionada ao domínio de ligação do receptor de glicoproteína spike do SARS-CoV-2 é responsável pela entrada do vírus no hospedeiro. Os estudos mostram que esse receptor possui uma afinidade de ligação mais alta para as ECA-2 dos hospedeiros quando comparado a SARS-CoV-1 e também quando comparada a outros tipos de animais. Algumas evidências mostram que o SARS-CoV-2 pode levar a um feedback negativo a ECA-2, levando o acúmulo de angiotensina II, induzindo a síndrome do desconforto respiratório agudo e miocardite fulminante. Os órgãos mais vulneráveis são aqueles que possuem nível de expressão de ECA-2, como pulmões, coração, esôfago, rins, bexiga e íleo. Isso pode explicar as manifestações extrapulmonares.¹

Os sintomas, como dito anteriormente, podem variar de uma clínica leve a comprometimento grave da função respiratória. Os principais sinais e sintomas incluem febre, tosse, dispneia, anosmia e ageusia. Quadros mais complicados caracterizam-se por falha sistêmica, choque séptico e síndrome respiratória aguda grave.^{1,5}

Ainda que a principal forma de complicação e infecção seja pulmonar, a Covid-19 pode agravar outros sistemas, como mencionado anteriormente. Eventos tromboembólicos também são frequentes e aumentam significativamente a morbimortalidade dos pacientes.

O estudo da doença pulmonar se tornou um grande desafio pela presença de lesões antigas e novas entrelaçadas. Exsudato fibrinoso e seroso e membrana hialina foram encontrados na cavidade pulmonar. As células alveolares do tipo II se proliferam e muitas se esfoliaram. Hiperemia, edema e infiltrado de monócitos e linfócitos são observados nos septos alveolares. Alguns alvéolos podem ser transbordados, rompidos e com a formação de cistos. Vasculite pulmonar e formação de trombos foram vistos e o tecido pulmonar trombótico evidenciou hemorragia pulmonar focal.

O sistema linfático revelou na coloração pela imuno-histoquímica uma queda das células T CD4+ e CD8+ no baço e linfonodos. Na medula óssea, em alguns indivíduos, proliferou-se ativamente as células hematopoiéticas, em outros indivíduos foi evidenciado a sua diminuição. Houve uma diminuição na relação de granulócitos e aumento de eritrócitos.

Quando o assunto foi o sistema cardiovascular, a degeneração e necrose dos cardiomiócitos, associados a congestão e edema intersticial foram notados. Nos pequenos vasos dos principais órgãos, pode-se observar a descamação de células endoteliais e inflamação da íntima ou de sua espessura total, além de tromboes sistêmicas.²

Devido às diversas manifestações sistêmicas e a rápida disseminação viral, foram desenvolvidas técnicas diagnósticas na tentativa de conter a propagação da doença. Sendo estabelecido como padrão ouro, a princípio, o diagnóstico pelo RT-PCR.³ Este é realizado através da detecção laboratorial do RNA viral em amostras de vias respiratórias superiores, por SWABS

nasais e da orofaringe. A coleta por via sanguínea pode ser realizada em alguns casos. A detecção viral em amostras de fezes e urinas é rara. As amostras quando são coletadas fora da janela do tempo de detecção, demonstram resultados negativos. Assim o desempenho do RT-PCR levanta algumas dúvidas se poderia ser utilizado em pacientes em estágio inicial e/ou assintomáticos e também se a TC de tórax agregaria algum valor diagnóstico.^{2,6}

O maior uso da TC no diagnóstico da Covid-19 foi observado nos países em que houve menor distribuição de kits para testagem. Sendo assim, com a ampliação do uso deste método de imagem, alguns achados podem ser relacionados com o diagnóstico da Covid-19.^{2,4}

Dentre estes, os de maior prevalência incluem opacidade em vidro fosco, consolidação, alterações intersticiais, sinal do halo e sinal do halo invertido. Achados menos frequentes incluem espessamento pleural e derrame pleural.

A opacidade em vidro fosco costuma aparecer já no início da infecção, sendo distribuída principalmente na periferia pulmonar ou ao redor do feixe vascular brônquico, traduzindo uma exsudação inflamatória. O aumento da densidade desse achado corresponde a doença em período mais avançado, podendo evoluir para consolidação. A consolidação é definida como a troca do ar alveolar por fluídos, células ou tecidos lesados e manifesta-se por aumento da densidade do parênquima pulmonar com sombras multifocais, irregulares ou segmentadas. O broncograma aéreo é visto em forma de ramo de árvore de baixa atenuação e os brônquios ficam aerados, podendo ser encontrado em algumas lesões.

As alterações intersticiais manifestam-se, na TC, com opacidade reticular ou linear no fundo da opacidade em vidro fosco. Exemplos dessas alterações são o “sinal da pavimentação em mosaico” e a “sombra em favo de mel”. O espessamento pleural corresponde a uma sombra densa das partes moles, vista como uma faixa ao longo da parede torácica.

O Sinal do Halo pode ser encontrado em nódulos e ao seu redor opacidade em vidro fosco, o que sugere exsudação inflamatória e edema do compartimento alveolar. Já o Sinal do Halo invertido é uma opacidade focal arredondada em vidro fosco, circundada por consolidação anelar ou em forma de crescente. Sua tendência é regredir com a melhora da infecção.²

Com o avanço do uso de método de imagem, diversos autores iniciaram estudos na tentativa de padronizar os achados encontrados para facilitar o diagnóstico, resultando em diversas classificações.

A Sociedade Norte Americana de Radiologia (SNAR) defende a classificação de imagens para pneumonia por Covid-19 composta por quatro categorias: aparência típica, indeterminada, atípica e negativa para pneumonia. A típica é definida com três achados: OVF periférico e bilateral, OVF multifocal arredondada e padrão de pneumonia organizado, incluindo sinal do halo invertido. O OVF é frequentemente associado ao padrão de pavimentação em mosaico. Se a OVF está presente, mas sua distribuição ou forma não é típica, é atribuído ao grupo indeterminado, ou seja, OVF multifocal e difusa, perihilar ou unilateral não arredondada. A atípica é caracterizada se não houver OVF e outras causas de edema intersticial pulmonar forem levantadas. A negativa para pneumonia é caracterizada por ausência de sinais de pneumonia.⁷

Desta forma, tanto esse estudo quanto o realizado no Hospital Universitário Pedro

Ernesto no Rio de Janeiro chegaram a uma classificação em quatro estágios da doença, de acordo com os achados na TC ditos anteriormente e os dias de sintomas. Na fase inicial – primeiro estágio (dia 0-4), os principais achados são OVF ocasionalmente acompanhados por padrões de pavimentação em mosaico que se distribuem unilateral ou bilateralmente (os achados da TC de tórax podem ser negativos nesta fase). No segundo estágio – fase progressiva (dia 5-8), as regiões se congregam progressivamente e se estendem bilateralmente, com aumento da frequência e proporção de pavimentação em mosaico e consolidação. No terceiro estágio - fase de pico (dia 9–13), as regiões se expandem lentamente com uma proporção crescente de consolidação e picos frequentemente acompanhados de um padrão de pneumonia em organização, ou seja, redução de volume, distribuição perilobular e/ou banda parenquimatosa residual e no quarto estágio - fase de absorção (dias ≥ 14), as consolidações são gradativamente absorvidas, sendo as OVF os achados mais frequentes. A gravidade da doença atinge o pico em 6 a 11 dias.^{7,8}

Os estudos verificaram que, quando achados típicos e indeterminados foram considerados positivos, a TC de tórax mostrou acurácia de 70,3%, enquanto determina uma sensibilidade e especificidade de 84,3% e 36,7%, respectivamente. O grau de envolvimento pulmonar na imagem inicial de tórax e o prognóstico do paciente são extremamente importantes em assintomáticos ou levemente sintomáticos, pela experiência dos autores. Entretanto, alguns pacientes com comorbidades possuem o agravamento agudo em uma semana, podendo ser fatal. Logo, fica evidente a importância de estabelecer uma cronologia com o paciente para o entendimento de qual fase da doença o paciente se encontra. Além disso, houve uma forte associação dos pacientes que apresentaram bandas parenquimatosas, ectasias brônquicas e consolidações peribroncovasculares com a ventilação mecânica.^{7,8}

Assim, ambos concluem que a TC não necessariamente deve ser realizada de rotina, no entanto, mesmo pacientes contactantes assintomáticos podem apresentar lesões pulmonares iniciais e por isso são beneficiados do acompanhamento clínico.⁸

Outro estudo, realizado no epicentro de Wuhan, iniciou pesquisas que tinham como objetivo avaliar a sensibilidade e especificidade da TC de tórax no diagnóstico da Covid-19, incluindo pacientes sintomáticos e assintomáticos. No estudo, 1014 pacientes foram divididos em três grupos. Nos dois primeiros grupos constavam os pacientes que tinham sintomas clássicos e tinham a TC de tórax positiva com ou sem padrões típicos (81%). O terceiro grupo (19%), eram os pacientes que tinham uma TC de tórax positiva e presumivelmente tinham sintomas positivos. Oitenta e oito de todos os pacientes tinham a TC inicialmente positiva. Por outro lado, dos 1014 pacientes, apenas 601 (59%) tinham o RT-PCR positivos. Nestes pacientes cerca de 97 % apresentaram a TC positiva com os achados típicos. Nos que tinham RT-PCR negativo, a TC de tórax foi positiva em 75%. Assim, considerando o RT-PCR o padrão-ouro, a especificidade, acurácia e sensibilidade da TC indicando a Covid 19 são em 25%, 68 e 97% respectivamente. Os mesmos autores fizeram um estudo na mesma cidade com 80 pacientes sintomáticos e 76 apresentaram positividade na tomografia computadorizada de tórax (96% de sensibilidade).

Ademais, observou-se que 50% dos pacientes assintomáticos infectados por SARS-CoV 2 tinham opacidade de vidro fosco e mais de 20% apresentam lesões pulmonares atípicas. Metade

dos pacientes positivos na TC não desenvolveram nenhum sintoma.⁶

No Hospital Nacional da Grande Assembleia da Turquia (Hospital of Grand National Assembly of Turkey), foi realizado um estudo no período de primeiro de abril até trinta e um de dezembro de 2020. Neste, um total de 130 pacientes com suspeita de pneumonia por COVID ou com história de contato com suspeitas da doença foram submetidos ao teste de naso e orofaringe RT-PCR e a tomografia computadorizada de tórax. Os resultados dos testes foram retirados do prontuário eletrônico do Ministério da Saúde Turco. Sobre os achados das imagens, dividiram em quatro estágios. Estágio I (39,5%), estágio II (39,5%), Estágio III (20,1%), Estágio IV (0,7%).

No estágio I nenhum paciente apresentou sintomas graves da doença, mas tinham histórico de exposição e o RT-PCR de todos foi positivo. Dentro desse grupo, no estágio I-A, o dano pulmonar não foi encontrado. No estágio I-B, o padrão achado foi a perfusão em mosaico com foco único ou múltiplo sem a distorção da arquitetura do parênquima pulmonar. Alguns sinais inflamatórios foram observados. No estágio II os pacientes apresentavam sintomas leves da doença, 29 dos 51 foram positivos no teste de RT-PCR e 22 foram negativos. O vidro fosco e o infiltrado micronodular foram detectados nos pacientes no estágio II-A, este em apenas 24 pacientes. A opacidade em vidro fosco com múltiplos focos foi encontrado nos pacientes II-B. O Estágio III teve como critério pacientes com sintomas moderados. Entre os 26 pacientes, 13 apresentaram o resultado do teste positivo. Os achados radiológicos mostraram consolidações com múltiplos focos no estágio III-A. No estágio III-B, houve múltiplas consolidações, derrame pleural e/ ou pericárdico. O estágio IV continha 2 pacientes e ambos positivos no RT-PCR. Os achados de imagem incluíram distribuição da opacidade pulmonar aumentada com consolidação maciça, septos interlobulares suavemente espessados dentro das áreas de doença originando uma aparência de padrão de pavimentação em mosaico. Esses achados correspondem, assim, ao último estágio do envolvimento pulmonar.

Analisando os estágios II-A, II-B, III-B com resultados negativos, todos tinham história de contato prévio e achados clínicos da doença. A maioria dos pacientes com aumento da OVF, consolidação e pavimentação em mosaico tiveram seu tratamento prolongado. O presente estudo observou diferentes achados que não são encontrados em outras literaturas, com isso, enfatizam a importância do diagnóstico precoce. Em alguns casos só foi possível o diagnóstico por conta da imagem, recebendo um tratamento mais adequado e maior vigilância.⁹

Outras classificações clínicas também foram descritas. Baseado no Plano Diagnóstico e Tratamento de COVID-19 emitido pela Comissão Nacional de Saúde da China (7ª ed.), um estudo mostrou uma divisão de quatro grupos por sintomas: leve, comum, grave e crítico. O tipo leve engloba sintomas clínicos leves sem pneumonia nos exames de imagem; o tipo comum: febre, sintomas respiratórios e outros com pneumonia nos exames de imagem; o tipo grave inclui desconforto respiratório, frequência respiratória ≥ 30 vezes/min em repouso, saturação de oxigênio $\leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg. O tipo crítico cursa com insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, choque e falência de outros órgãos com demanda de monitorização e tratamento em UTI.

Setenta e oito pacientes foram incluídos no estudo. 24 eram classificados no grupo

de sintomas leves, 46 comuns, 6 graves e 2 críticos. Os pacientes foram submetidos a TC de tórax e 56 apresentaram evidência de pneumonia na imagem logo na admissão. Entre os 56, 49 apresentaram OVF, 43 OVF mistas, 12 consolidações, 49 distribuição periférica, 18 distribuição peribroncovascular, 25 espessamento septal interlobular dentro das lesões, 41 broncograma-aéreo, 30 lesões fibróticas e 5 apresentaram derrame pleural. Não foram observados nódulos centrolobulares, cavitações ou linfadenopatia. Os achados sugestivos da pneumonia podem estar presentes em qualquer lobo pulmonar, podendo acomete-los difusa e bilateralmente. Deste modo, concluíram que a análise visual quantitativa baseada em imagens de TC tem alta consistência e alta capacidade diagnóstica.⁵

Em contrapartida, o estudo realizado no Departamento de Medicina Respiratória do Hospital de Xiangya na China, os padrões típicos encontrados inicialmente nas TCs dos pacientes com COVID-19 foram OVF, nódulos, consolidação e listras fibrosas. A OVF foi o achado de imagem mais comum, alguns eram puros, enquanto outros eram acompanhados por padrões como consolidação, reticulação e/ou espessamento septal interlobular. A taxa de ocorrência de nódulos simples ou múltiplos em pacientes com COVID-19 nesse estudo foi de 23%. Ademais, alguns outros achados incomuns foram citados, como: cavitações, aumento de linfonodos mediastinais e perihilares, derrame pleural. A OVF pura e lesões mistas tinham uma rápida progressão. Notou-se seu desaparecimento em estágios mais avançado, no entanto o número de lesões com consolidação ou consolidações mistas aumentou. A fibrose foi raramente encontrada.¹⁰

No grupo pediátrico, o curso da doença parece ser mais leve, com portadores assintomáticos em larga escala. No estudo, notou-se uma prevalência de 40% com TCs de tórax normais. Logo, isso implica menor sensibilidade para identificar os pacientes pediátrico e confiar nos achados tomográficos. A OVF não aparece como nos adultos.¹¹

Como a gripe sazonal também causa pneumonia viral, é importante diferenciar a Covid-19 da gripe comum ou de outros tipos de pneumonia, como a viral e a bacteriana. Portanto, um sistema preciso de inteligência artificial (IA) baseado em TC pode ter o potencial de auxiliar no diagnóstico precoce para planejamento, monitoramento, tratamento e estabelecer a referência para acompanhamentos longitudinais.^{12,13}

A TC pode auxiliar em casos negativos de teste ou resultados falso-positivos na suspeita da infecção e sintomatologia. Os achados tomográficos também devem ser interpretados pela probabilidade de representar a relação com a Covid-19. A fim de auxiliar nessa provável infecção a Sociedade Norte Americana de Radiologia - SNAR apresentou um consenso para orientar a avaliação tomográfica, considerando a aparência típica da doença e obteve resultados satisfatórios. Sobre esse ponto de vista, pesquisadores fizeram um software para auxílio diagnóstico com base nas imagens, que fornecem uma probabilidade dos achados tomográficos caracterizarem o acometimento pulmonar pela Covid-19 e quantifica-los.

O estudo comparou o desempenho da classificação da SNAR e o software, utilizando pacientes na admissão, mesmo com RT-PCR negativo, que tiveram posteriormente a comprovação laboratorial e clínica de Covid-19. Os resultados mostraram que em um grupo com 39 pacientes avaliados na classificação da SNAR, apenas um deles não apresentou achados tomográficos. Vale

ressaltar que não houve nenhum caso atípico, segundo tal classificação.

O software mostrou que apenas quatro dos 39 pacientes tinham baixa probabilidade de ter a Covid-19. Ao comparar, ambos detectaram acometimento pulmonar em cerca de 90% dos pacientes. Outro fator importante destacado consta no surgimento de quase 70% dos pacientes possuírem a classificação típica para a Covid-19 usando a classificação da RSNA. A classificação pode ser uma boa opção para avaliar as imagens tomográficas em pacientes sintomáticos com testes positivos e negativos. Além disso, o software pode auxiliar em lugares que não tenham radiologistas de plantão.³

Tendo em vista estabelecer o diagnóstico diferencial, três radiologistas chineses desenvolveram um estudo em 2021 e constataram que as manifestações clínicas de COVID-19 e pneumonia por influenza são muito semelhantes, mas a porcentagem de monócitos aumentou e a contagem de eosinófilos diminuiu em pacientes com COVID-19 e a OVF de COVID-19 na imagem de TC está distribuída na periferia do pulmão. Além disso, os achados na TC estão intimamente ligados ao prognóstico do paciente. A pesquisa indicou quatro sinais e sete características relacionadas a pneumonia por covid-19. O modelo apresentou um desempenho excelente e promissor. Notou-se que as lesões periféricas, a OVF, espessamento intersticial intralobular e sinal do halo são mais comuns na pneumonia por Covid-19 quando comparado com a influenza. Este estudo tem algumas limitações, pois por ser um estudo retrospectivo pode haver viés de seleção. Além disso, devido ao pequeno tamanho da amostra estudada, não foram comparadas as características de diferentes pneumonias virais.¹³

Baseado nos estudos previamente mencionados, fica evidente a importância da tomografia computadorizada nos pacientes com Covid-19. Atualmente, a TC de tórax e o ultrassom são as modalidades mais utilizadas para capturar as anormalidades causadas por essa doença. O Colégio Real de Radiologistas (Royal College of Radiologists) e o Colégio Americano de Radiologia (American College of Radiology) atualmente não recomendam o uso rotineiro de TC para o diagnóstico de paciente suspeitos. A OMS também faz recomendações quanto ao uso de imagens sobre o tórax, porém destacam a TC como um método com sensibilidade relativamente alta, e especificidade relativamente baixa. Este fato é de extrema relevância, pois torna a TC o método de escolha quando comparado com a radiografia, a ressonância magnética de tórax, PET/CT e a ultrassonografia.^{4,14}

Uma revisão utilizou 65 estudos com 5.759 casos confirmados de COVID-19 e demonstraram uma sensibilidade de 93,1 % [intervalo de confiança de 95% (IC): 90,2–95,0] para TC no diagnóstico da Covid-19. No mesmo estudo, a sensibilidade caiu para 86,2% (IC 95%: 71,9–93,8; 13 estudos, 2346 participantes) em casos suspeitos de COVID-19. No geral, as evidências disponíveis para a sensibilidade e especificidade são de baixa qualidade, porém possuem seu valor em locais com alta prevalência.⁴

Em relação ao ultrassom, embora não faça parte do screening diagnóstico do Ministério da Saúde, a point-of-care-ultrasonography (POCUS), pode ser empregado em alguns pacientes na suspeita de Covid-19. Segundo o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), em conjunto com a Associação Brasileira de Medicina de Emergência, a POCUS pode ser recomendada em casos

como: pacientes muito graves e/ou instáveis ou em locais onde a TC não esteja disponível; piora clínica aguda (choque/ insuficiência respiratória), nas unidades de internações (enfermarias e terapia intensiva) e emergência. Este método produz uma imagem de alta resolução de maneira rápida usando ondas sonoras de alta frequência.^{4,14,15}

Os principais achados de imagem na POCUS são espessamento de linhas pleurais, presença das linhas B e consolidações pulmonares periféricas, com a linha A na fase de recuperação da infecção.¹⁴

Estudos comparando o ultrassom torácico com a TC para o diagnóstico da pneumonia por Covid-19, concluiu que o ultrassom foi capaz de detectar 96% dos pacientes que posteriormente foram submetidos a TC e confirmados com lesão pulmonar pela Covid-19. A qualidade de evidência foi considerada baixa, entretanto houve confiabilidade para os departamentos de emergência.¹⁵

A rápida e precoce detecção do vírus, é de extrema importância para levar um melhor isolamento, monitorização e tratamento dos pacientes. Além disso, podem melhorar o custo gerado. A infecção mostrou maior acometimento nos lobos inferiores, geralmente bilateral, e frequentemente envolve mais de um lobo e as periferias. As lesões podem ser multifocais e a distribuição difusa não é comum. A distribuição periférica, com OVF e infiltrações pulmonares principalmente em lobos inferiores são mais características. Observou-se que o lobo direito médio foi o menos envolvido. Em relação aos pacientes assintomáticos, alguns achados positivos puderam ser relatados na TC de tórax.¹¹

CONCLUSÃO:

O RT-PCR é o padrão-ouro para o diagnóstico, no entanto o mesmo mostrou fragilidades quando não detectava o vírus na sua janela de tempo correta. Ademais, notou-se que pacientes assintomáticos com RT-PCR positivo ou negativo, tiveram lesões pulmonares em progresso. A TC de tórax foi o método de escolha utilizado que procurou detectar essas lesões e monitorá-las com mais eficiência. Com o auxílio de algumas classificações de padrões de lesões, como foi citado a SNAR, obtiveram sensibilidade satisfatória e especificidade relativamente baixa. Os achados mais relevantes e amplamente encontrados são: opacidade em vidro fosco e infiltrados pulmonares, principalmente situados nas periferias. Além disso, os lobos inferiores são os mais acometidos. Outro ponto importante foi a necessidade do ultrassom em alguns centros de emergência na ausência da TC ou instabilidade hemodinâmica dos pacientes. A mesma obteve resultados de extrema relevância para o diagnóstico da Covid. Outros métodos de imagem não tiveram relevância.

Em suma, a TC de tórax é uma alternativa confiável para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes, entretanto, possui suas limitações. Os estudos são de extrema relevância para contribuir com a literatura e auxílio no manejo desses pacientes, entretanto apresentam falhas nas amostras por ser uma doença recente. Portanto, os temas abordados necessitam melhor desenvolvimento e esclarecimento.

REFERÊNCIAS:

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice [Internet]. bestpractice.bmj.com. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201>
2. Liu J, Tang X, Lei C, editors. Atlas of Chest Imaging in COVID-19 Patients. Singapore: Springer Singapore; 2021.
3. Fonseca EKUN, Ferreira LC, Loureiro BMC, Strabelli DG, Farias L de PG de, Queiroz GA de, et al. Chest computed tomography in the diagnosis of COVID-19 in patients with false negative RT-PCR. Einstein (São Paulo). 2021;19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755810/>
4. Axiaq A, Almohtadi A, Massias SA, Ngemoh D, Harky A. The role of computed tomography scan in the diagnosis of COVID-19 pneumonia. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2021 Feb 5;27(3):163–8.
5. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). European radiology [Internet]. 2020 Aug [cited 2022 Jul 2];30(8):4407–16. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32215691&lang=pt-br&site=ehost-live>
6. Kovács A, Palásti P, Veréb D, Bozsik B, Palkó A, Kincses ZT. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. European Radiology [Internet]. 2021 May [cited 2022 Jul 2];31(5):2819–24. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=149789296&lang=pt-br&site=ehost-live>
7. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. American Journal of Roentgenology. 2020 Mar 4;1–7.
8. Calvi C, Ferreira FF, Lyrio L, Baptista R de M, Zanoni BB, Junger YO, et al. COVID-19 findings in chest computed tomography. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2021 Nov 26 [cited 2022 Jul 2];67:1409–14. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/ZGbtbpPR7g6YY7h54HHxLHD/>
9. Fayadoglu M, Ekinçi İB, Fayadoglu E, Arslan H, Uzunkulaoglu T. Analysis and classification of radiological results and epidemiology of patients with COVID-19 pneumonia. Medicine. 2021 Dec 23;100(51):e28154.
10. Niu R, Ye S, Li Y, Ma H, Xie X, Hu S, et al. Chest CT features associated with the clinical characteristics of patients with COVID-19 pneumonia. Annals of medicine [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Jul 2];53(1):169–80. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33426973&lang=pt-br&site=ehost-live>
11. Sharif PM, Nematizadeh M, Saghadzadeh M, Saghadzadeh A, Rezaei N. Computed tomography scan in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Polish Journal of Radiology [Internet]. 2022 Jan 5 [cited 2022 Jul 2];87:e1–23. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=155008780&lang=pt-br&site=ehost-live>
12. Zhang K, Liu X, Shen J, Li Z, Sang Y, Wu X, et al. Clinically Applicable AI System for Accurate Diagnosis, Quantitative Measurements, and Prognosis of COVID-19 Pneumonia

- Using Computed Tomography. *Cell*. 2020 Jun;181(6):1423-1433.e11.
13. Huang Y, Zhang Z, Liu S, Li X, Yang Y, Ma J, et al. CT-based radiomics combined with signs: a valuable tool to help radiologist discriminate COVID-19 and influenza pneumonia. *BMC medical imaging* [Internet]. 2021 Feb 17 [cited 2022 Jul 2];21(1):31. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33596844&lang=pt-br&site=ehost-live>
 14. Meirelles G de SP. COVID-19: a brief update for radiologists. *Radiologia Brasileira*. 2020 Oct;53(5):320–8.
 15. Wang M, Luo X, Wang L, Estill J, Lv M, Zhu Y, et al. A Comparison of Lung Ultrasound and Computed Tomography in the Diagnosis of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* (2075-4418) [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 Jul 2];11(8):1351. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=152102579&lang=pt-br&site=ehost-live>

DIMINUIÇÃO DA ACUIDADE VISUAL RELACIONADA AO USO DE TELAS ELETRÔNICAS

DECREASED VISUAL ACUITY RELATED TO THE USE OF ELECTRONIC SCREENS

Tainá G. Rossi¹; Leandro Vairo²; João Maria Ferreira³

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

RESUMO

Introdução: Entre as causas mais comuns de diminuição de acuidade visual estão os erros de refração: miopia, hipermetropia e astigmatismo. Tem sido observado que o uso excessivo das telas eletrônicas digitais gera sintomas oculares, especialmente a miopia. **Objetivos:** Primário: Explorar a relação da diminuição da acuidade visual com o aumento do uso de telas eletrônicas. Secundários: Analisar o aumento da incidência da diminuição da acuidade visual pelo uso de telas e descrever sua fisiopatologia. Relacionar a pandemia de COVID-19 com o aumento do tempo de uso de telas e a diminuição da acuidade visual. **Métodos:** Revisão de literatura narrativa, realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS. **Resultados:** Estudos de diferentes países apontam uma relação significativa entre o tempo de tela com problemas de acuidade visual, especialmente miopia. Alguns apontam para uma epidemia de miopia relacionada ao tempo de tela, que foi agravada durante o período de isolamento social da pandemia. **Conclusão:** Ao que parece, a fisiopatologia envolvida entre diminuição de acuidade visual e tempo de tela está relacionada ao maior esforço visual que é exigido na leitura a curta distância, favorecendo o aumento do comprimento axial do olho, além do efeito nocivo que a luz dessas telas supostamente provoca aos olhos, associado a redução das atividades ao ar livre que, por sua vez, têm valor protetivo por promover um menor comprimento axial do olho. Como sugestão, as autoridades de saúde devem investir na promoção de atividades ao ar livre em parceria com as escolas. **Descritores:** “Visão ocular”, “tempo de tela”, “acuidade visual”, “transtornos da visão” e “miopia”.

ABSTRACT

Introduction: Among the most common causes of decreased visual acuity are refractive errors: myopia, hyperopia, and astigmatism. It has been observed that excessive use of digital electronic screens generates eye symptoms, especially myopia. **Aims:** Primary: Explore the relationship between decreased visual acuity and increased use of electronic screens. Secondary: To analyze the increased incidence of decreased visual acuity due to the use of screens and describe its pathophysiology. Relate the COVID-19 pandemic with the increase in screen time and the

decrease in visual acuity. **Methods:** Review of narrative literature, carried out in PubMed, Scielo and LILACS databases. Results: Studies from different countries point to a significant relationship between screen time and visual acuity problems, especially myopia. Some point to an epidemic of screen-time-related myopia, which was exacerbated during the pandemic's period of social isolation. **Conclusions:** It seems that the pathophysiology involved between decreased visual acuity and screen time is related to the greater visual effort required in reading at close range, favoring an increase in the axial length of the eye, in addition to the harmful effect that the light of these screens supposedly cause the eyes, associated with the reduction of outdoor activities, which, in turn, have a protective value by promoting a shorter axial length of the eye. As a suggestion, health authorities should invest in promoting outdoor activities in partnership with schools. **Keywords:** "Ocular vision", "screen time", "visual acuity", "vision disorders" AND "myopia".

INTRODUÇÃO

A visão é um dos cinco sentidos do ser humano, fundamental para compreensão do ambiente, através da formação de imagens. A estrutura ocular é formada pelas estruturas acessórias do olho e pelo bulbo do olho, que, respectivamente, protegem e mantem o globo ocular em seu lugar, e detectam a luz visível para a interpretação das imagens na retina. O início da via visual começa através da retina, na qual são encontrados os fotorreceptores que convertem os raios de luz em impulsos nervosos que irão percorrer o nervo óptico até o encéfalo e tálamo, por fim, para área visual primária do córtex cerebral no lobo occipital, na qual se dá à percepção visual. (1)

Acuidade visual é a capacidade de perceber detalhes espaciais estáticos. (2) Pode ser definida como o instrumento que avalia o reconhecimento de separação entre dois pontos separados no espaço. (3) Entre as causas mais comuns de diminuição de acuidade visual estão os erros de refração, sendo que seu não tratamento está entre as principais causas de deficiência visual infantil no Brasil. (4)

As anomalias de refração estão cada vez mais comuns e pode-se dizer que resultam da combinação de fatores genéticos com fatores ambientais, sendo que houve um rápido aumento da prevalência de erros de refração nas últimas décadas relacionado, principalmente, ao fator ambiental do aumento do uso de telas digitais eletrônicas. (5, 6) Dentre as anomalias encontra-se a miopia, na qual a imagem se converte na frente da retina e gera a redução na capacidade de enxergar de longe, ocorrendo mais comumente devido ao aumento do comprimento axial do olho; hipermetropia, na qual a imagem se converte atrás da retina e o indivíduo não consegue enxergar bem de perto, devido ao encurtamento axial do globo ocular; e o astigmatismo, em que a córnea ou lente apresentam uma curvatura irregular e visão se torna distorcida ou borrada. (1,5)

O uso de telas digitais eletrônicas se ampliou nos últimos anos em todas as faixas etárias, sendo utilizado tanto para trabalho quanto para lazer; dado que o Brasil está na quinta posição globalmente no que se refere ao tempo de tela, principalmente entre crianças e adolescentes. Foi observado que o uso excessivo das telas gera sintomas oculares, como olhos secos e irritados, coceira e visão turva, levando a fadiga ocular e a doenças oculares, tais como, principalmente,

miopia e astigmatismo e, menos comum, ceratocone. (7)

A síndrome da visão do computador (CVS – computer vision syndrome), de acordo com a Associação Americana de Optometria, é um conjunto de sinais e sintomas associado ao uso do computador no trabalho ou não. É gerada a partir de um conjunto de fatores que englobam condições ambientais, atividade de trabalho e características individuais do indivíduo; causando sintomas relacionados à astenopia, ou seja, fadiga visual. (8) A CVS se tornou uma preocupação significativa, pois hoje é um problema de saúde que afeta também crianças e adolescentes, os quais costumam passar mais de 5 horas por dia online. (9)

É fato que o uso de telas eletrônicas vem se amplificando no mundo todo; seja no trabalho, na diversão e até mesmo em tarefas de rotina diária, como para pedidos de uma refeição ou para fazer compras de supermercado. Dessarte, é de extrema relevância evidenciar a relação do uso de telas eletrônicas com a exacerbação da sobrecarga do sistema visual, que gera sintomas visuais desde a infância na população e nos indivíduos adultos. Ao demonstrar essa relação, é válido ressaltar como diminuir os efeitos nocivos das telas, em tempos que elas são imprescindíveis em certas áreas da vida moderna, para haver uma conciliação saudável ou menos danosa à saúde dos olhos.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Explorar a relação da diminuição da acuidade visual com o aumento do uso de telas eletrônicas.

Objetivos secundários:

Analisar o aumento da incidência da diminuição da acuidade visual pelo uso de telas e descrever sua fisiopatologia. Relacionar a pandemia de COVID-19 com o aumento do tempo de uso de telas e a diminuição da acuidade visual.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health), Scielo (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências em Saúde) e Biblioteca virtual em Saúde (BVS). A realização da consulta foi feita com descritores (em inglês), associados entre si pelo operador Booleano “AND”: “screen time” AND “visual acuity”.

Nas bases de dados foram empregados filtros para o melhor direcionamento do trabalho, dentre eles estão o período de publicação de 2017 até a presente data, idiomas em português, inglês e espanhol e texto integral disponível. Para selecionar os artigos procedeu-se a leitura minuciosa dos títulos e resumos, para identificar aqueles com relação ao tema do trabalho. Cabe ressaltar que os artigos selecionados foram lidos em sua íntegra.

Após a pesquisa realizada, a base PubMed ofereceu 49 artigos, a Scielo ofereceu apenas um, a LILACS dois artigos, enquanto a BVS ofertou 206 artigos. Foram excluídas as publicações

repetidas entre as bases e aquelas que não se relacionavam ao tema e objetivos desse trabalho. Ao final foram selecionadas 11 publicações para uso nesse estudo, além de outras cinco só utilizadas na introdução, totalizando 16 referências.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na atual era digital, o papel dos dispositivos inteligentes, quantificados como o tempo de tela do dispositivo, ou apenas tempo de tela, merece maiores investigações. Isso porque houve uma rápida adoção de dispositivos eletrônicos inteligentes por crianças, o que adicionou uma nova dimensão à forma como se define e quantifica a atividade diária individual. Especialmente a penetração de smartphones em todo o mundo justifica essa atenção, pois aumentou de 21,6% em 2014 para 34,7% em 2018. Além disso, a idade de adoção de dispositivos inteligentes está ficando mais jovem, com muitas crianças, até de 2 anos, permanecendo horas por dia nesses dispositivos. (6)

É notório que os dispositivos digitais eletrônicos se tornaram comuns na vida das crianças em todo o mundo, já havendo 5% delas entre 5 e 7 com seu próprio smartphone, enquanto 42% têm seu próprio tablet. Isso gerou uma mudança em seu estilo de vida que pode implicar em alguns riscos e/ou ameaças à sua saúde, pois acredita-se que a luz emitida pelas telas dos dispositivos digitais pode envolver, entre outros, possíveis riscos à visão das crianças. (10)

Devido a isso, pesquisas têm sido desenvolvidas para compreender o vínculo entre o uso excessivo desses dispositivos com vários resultados adversos à saúde, já sendo identificada a relação com condições de saúde mental, diabetes, doenças cardíacas e miopia. Além disso, o aumento do tempo de tela resultante de jogos, mídia social e entretenimento digital levou a um aumento no comportamento sedentário, dieta pobre e falta de atividade ao ar livre, que por sua vez agravam ainda mais os efeitos adversos à saúde. (6)

A comunidade pediátrica mundial já vem alertando que o excesso de tempo em frente as telas podem levar a distúrbios do sono que, por sua vez, estão associados ao baixo rendimento escolar, fadiga ocular, olhos secos e irritados, coceira e visão turva, entre outros distúrbios oculares e esgotamento mental e físico. Com o tempo, podem evoluir para outros problemas ainda mais graves, como déficit de atenção, concentração e memória, depressão, cefaleia e tontura. (7)

Especificamente em relação aos problemas visuais, o uso de telas de dispositivos eletrônicos tem sido sugerido como um dos fatores de risco ambientais para o desenvolvimento de miopia. Indivíduos de todas as faixas etárias, mas principalmente crianças e adolescentes, passam uma quantidade significativa de tempo em frente a telas de aparelhos eletrônicos. Em associação a isso, o tempo gasto em ambientes externos, que é um fator de proteção contra a miopia, devido à exposição à luz solar, diminuiu. (5) Entre as justificativas existentes para esse efeito protetor está a de que a luz mais brilhante ao ar livre durante o dia gera mais liberação de dopamina na retina, que por sua vez inibe o alongamento axial. (11)

Já há evidências emergentes descrevendo as várias consequências adversas do uso excessivo de dispositivos inteligentes, como os smartphones e tablets, e, embora o aumento da

prevalência de miopia preceda o advento desses dispositivos, tem sido sugerido que eles podem estar exacerbando a epidemia de miopia. (12)

A luz, a composição espectral, as frequências espaciais e os contrastes desempenham um papel crítico no desenvolvimento refrativo. Os efeitos da luz em vários processos da retina incluem a regulação do crescimento, mas também o desempenho visual e a percepção. Além disso, a ativação dos fotorreceptores, a sinalização retiniana e a atividade neuromoduladora têm influência na regulação do crescimento ocular. Acredita-se que especialmente o neuromodulador dopamina seja regulado positivamente pela luz, através da ativação da melanopsina, um fotopigmento de células ganglionares da retina que são intrinsecamente fotossensíveis. Portanto, a luz das telas de dispositivos digitais, em uso excessivo, supostamente pode induzir alterações na sinalização da retina e no desempenho visual. (13)

Além disso, as telas emitem luz azul, que afeta o sono e causa desatenção nas crianças, aumentando as preocupações com sua saúde mental. E quanto menor o tamanho da tela, menor é a distância exigida para garantir a clareza da imagem. O sistema visual tem então que aumentar seus esforços de acomodação que, se forem contínuos, levam à fadiga ocular. As telas também podem causar fadiga ocular devido ao brilho emitido pela luz de fundo, que não está presente no material de leitura impresso. (14)

Nas sociedades modernas, a maior parte da miopia aparece ao longo do tempo em que as crianças frequentam a escola, enquanto aquelas que não vão à escola raramente se tornam míopes. Isso indica que é a experiência do estilo de vida de uma criança em idade escolar que leva à miopia. Isso tem aumentado na modernidade, com o advento dos computadores e, em seguida, dos demais dispositivos de telas digitais e seu uso nos estudos, além de no tempo livre. Contudo, abolir a escola ou a educação certamente não é uma opção para prevenir a miopia, então o problema é determinar quais das muitas coisas que mudam na vida de uma criança quando ela começa a frequentar a escola realmente levam à miopia. (11)

Como os smartphones possuem telas menores do que os computadores, a maioria de seus usuários, especialmente crianças e adolescentes, acabam mantendo o aparelho muito próximo dos olhos. Isso resulta em maior esforço visual, o que facilita a perda do foco visual para imagens distantes, aumentando o risco de desenvolver miopia, pois favorece o aumento do comprimento axial do olho, principalmente pela leitura a curtas distâncias. Da mesma forma, o valor protetivo de períodos mais longos de atividades ao ar livre, que estão relacionados a um menor comprimento axial do olho, foi reduzido em prol de dedicar mais tempo aos smartphones. As consequências dos novos estilos de vida decorrentes da inovação tecnológica provocam a chamada Síndrome da Visão Computacional, que consiste em visão turva e/ou dupla, olhos secos e irritados, o que, a longo prazo, leva a distúrbios oculares mais graves, como a miopia. (5)

Altos graus de miopia estão associados a complicações retinianas que causam deficiência visual irreversível mais tarde na vida. Estudos têm demonstrado que a prevalência da miopia aumentou rapidamente nas últimas décadas. Por exemplo, mais de 80% dos estudantes universitários em áreas altamente urbanizadas no leste da Ásia são atualmente míopes, enquanto na Europa há 50% dos jovens adultos com miopia. Devido a isso, as preocupações ou a conscientização sobre

os dispositivos digitais na saúde visual das crianças estão aumentando. (9) Epidemiologistas e geneticistas de todo o mundo concordam que a velocidade com que a prevalência de miopia aumentou nesses locais não é compatível com o desenvolvimento da miopia pura ou predominantemente por determinação genética. (11)

Um agravante ao tempo de tela foi a pandemia de COVID-10, pois desde a declaração do isolamento social, o uso de dispositivos eletrônicos aumentou em todo o mundo, resultando em um desafio ainda maior para os sistemas visuais de todas as idades. Com isso, os pesquisadores indianos Bahkir e Grandee (15) avaliaram o impacto do isolamento provocado pela pandemia no uso de dispositivos eletrônicos e, conseqüentemente, suas implicações na saúde da superfície ocular e anormalidades do ritmo circadiano relacionadas à fadiga ocular digital. Foi feita uma pesquisa online aberta, na Índia, por meio de várias plataformas de mídia social, que obteve um total de 407 respostas utilizáveis. Após a análise dos dados, verificou-se que a média de idade dos entrevistados foi de 27,4 anos, com 93,6% relatando aumento no tempo de tela no período do isolamento social. O aumento médio no uso de dispositivos eletrônicos foi calculado em cerca de $4,8 \pm 2,8$ h por dia, resultando em um uso total diário de $8,65 \pm 3,74$ horas.

O questionário mencionado apontou 16 sintomas relacionados à fadiga ocular digital: dor de cabeça, dor nos olhos, pálpebras pesadas, vermelhidão dos olhos, lacrimejamento, sensação de queimação, secura dos olhos, aumento da sensibilidade à luz, coceira, piscar excessivo, dificuldade em focar o texto impresso, turvação da visão, sensação de que a visão está piorando, sensação de corpo estranho ou aspereza das pálpebras, visão dupla, anéis coloridos ao redor de objetos brilhantes. No total, 95,8% dos entrevistados relataram pelo menos um desses sintomas relacionados ao uso de dispositivos eletrônicos, sendo que 56,5% reconheceram que a frequência e a intensidade desses sintomas aumentaram no período do isolamento. A análise estatística revelou uma correlação significativa entre o aumento do tempo de tela e o número de sintomas, bem como em sua frequência e intensidade. As principais conseqüências disso foram distúrbios do sono, que foram relatados por 62,4% das pessoas. (15)

Em um estudo feito na China também foi constatado um aumento na incidência e a prevalência de problemas oculares durante a pandemia de COVID-19. Eles investigaram e avaliaram o impacto do confinamento domiciliar durante a pandemia na progressão da miopia entre crianças e adolescentes na cidade de Chongqing. Os dados foram coletados do banco de dados do National Student Physique and Health Survey de 2019, e a função visual e dados de refração dos alunos foram comparados com os de 2020. A amostra foi de 1.733 alunos matriculados em 2020 e 1.728 alunos em 2019. As análises identificaram que o percentual de alunos com miopia em 2020 foi de 55,02% superior ao de 2019 (que foi de 44,62%). Além disso, a acuidade visual média não corrigida em 2020 também foi significativamente maior do que em 2019. A duração média das aulas online, o número de aulas online por dia, bem como o tempo de exposição de tela foram negativamente correlacionados com os problemas oculares, enquanto o tempo médio de atividade ao ar livre foi positivamente correlacionado com a saúde da visão. (16)

A relação entre o tempo de tela e problemas de acuidade visual foi identificado em vários estudos recentes. Um deles foi realizado por Barros e colaboradores (7), com a população brasileira,

no qual foi investigada as relações entre o uso de telas eletrônicas e a saúde ocular dos cidadãos. Participaram do estudo 200 indivíduos com idade entre 12 e 35 anos, no qual 75,5% declararam que o tempo diário de uso de dispositivos eletrônicos era acima de 5 horas. A maioria dos participantes apresentava miopia (84%) e/ou astigmatismo (75,5%), além de ceratocone (17%). A maioria dos participantes também relatou sintomas oculares após o uso da tela (olhos vermelhos, fadiga, olhos secos e ásperos e visão turva). Um agravante identificado por esse estudo foi que a maioria dos respondentes relatou dependência e adição de smartphones, além de problemas de comunicação.

No The Generation R Study Group, realizado no Erasmus University Medical Centre, na Holanda, também foi confirmada essa relação, que investigou a associação entre o uso de tela e a miopia em crianças. Foram estudadas 5.074 crianças nascidas em Roterdã entre 2002 e 2006. Foram analisadas as seguintes variáveis: erro refrativo e o comprimento axial, que foram medidos aos 6 e 9 anos; informações sobre o uso de tela e exposição ao ar livre aos 3, 6 e 9 anos; e tempo de leitura e distância de leitura avaliados aos 9 anos. Os resultados demonstraram que o aumento do uso de telas estava associado ao desenvolvimento da miopia, mas que esse efeito foi reduzido pelo tempo de exposição ao ar livre. Assim, os autores concluíram que tanto os riscos dos dispositivos eletrônicos para miopia como a proteção pela exposição ao ar livre devem se tornar amplamente conhecidos através de campanhas públicas. (9)

Também confirmaram essa relação Alvarez-Peregrina e colaboradores, em pesquisa feita na Universidad Europea de Madrid, realizaram uma análise da visão de 7.497 crianças entre 5 e 7 anos, através da “Campanha escolar anual pela saúde visual infantil”, durante os anos de 2016, 2017 e 2019. O estudo investigou a associação dos resultados do rastreamento visual dessas crianças com seu estilo de vida, tendo como parâmetros de investigação o número de horas por dia utilizando telas eletrônicas e o tempo diário de exposição ao ar livre. Ficou comprovado que crianças com miopia têm mais tempo de uso de tela e menor tempo de atividade ao ar livre quando comparadas àquelas sem miopia. (10)

Em uma revisão sistemática e meta-análise sobre a associação entre o uso de dispositivos inteligentes digitais e a miopia, investigadores da Austrália, Singapura, China e Inglaterra reuniram 33 estudos na revisão sistemática e 11 na meta-análise, concluindo que a exposição a dispositivos digitais eletrônicos pode estar associada a um risco aumentado de miopia. No entanto, sugerem que pesquisas com medidas objetivas de tempo de tela e resultados relacionados à miopia que investiguem a exposição de dispositivos digitais como um fator de risco independente são necessárias. (12)

O estudo de Bahkir e Grandee (15), destacou o aumento significativo no uso de dispositivos eletrônicos após o início do isolamento social causado pela pandemia de COVID-19 e, junto com ele, a lenta deterioração da saúde ocular em todas as faixas etárias. Mediante o resultado de seu estudo, os autores alertam para a importância da conscientização sobre a prevenção da fadiga ocular digital, sugerindo que, no futuro, devem ser exploradas medidas para minimizar esses efeitos adversos. (15) Também se constatou essa relação no já citado estudo chinês, verificando que o aumento que houve da exposição à tela digital na pandemia contribuiu para a progressão da miopia em crianças e adolescentes. Os autores sugerem que dispositivos digitais adequados

devem ser fornecidos para aulas online e associar isso com atividades ao ar livre, que devem ser defendidas fomentadas para prevenir a pandemia de miopia. (16) Inclusive, na pesquisa feita na Universidad Europea de Madrid foi defendido que a miopia em crianças se tornou um problema de saúde pública e requer intervenções de estilo de vida saudável em nível individual e comunitário. (10)

Nesse sentido, segundo um estudo realizado por pesquisadores do Singapore Eye Research Institute e da University of Melbourne, oftalmologistas do mundo todo têm aconselhado os pacientes a passar mais tempo ao ar livre, reduzir a quantidade de tempo de tela, especialmente limitar o uso de smartphones, para retardar a progressão da miopia, o que demonstra uma mudança clara na abordagem de gerenciamento desse distúrbio visual. Inclusive, os autores do estudo referenciado acreditam que o uso excessivo de dispositivos eletrônicos e o aumento do tempo de tela podem ser o principal fator de risco modificável para a miopia. (6)

No entanto, Gomes e colaboradores (5) acham prematuro apontar a associação entre a miopia e as telas de dispositivos eletrônicos como um fator exclusivo para desencadear miopia, alertando para a necessidade de mais estudos para comprovar esse vínculo, pois ainda não é possível identificar com segurança se o desenvolvimento e a evolução da miopia ocorrem pelo uso excessivo do dispositivo em si ou se pelo uso da visão de curta distância. Caso a questão seja a visão de curta distância e não as telas, a intervenção seguiria por um caminho um pouco diferente.

Mesmo porque, ainda não há evidência concreta de que as telas digitais, por si só, são responsáveis por alterações capazes de provocar diminuição da acuidade visual e miopia. O que há são suspeitas e hipóteses. (13,14)

Nesse sentido, estudos epidemiológicos têm demonstrado que os países que atualmente apresentam uma epidemia de miopia (países do leste e sudeste da Ásia e alguns da Europa) são os mesmos que se destacam nas comparações internacionais de resultados educacionais. Ou seja, eles tendem a ter um padrão de início precoce de pressões educacionais, com trabalhos enviados para fazerem em casa começando já nos anos pré-escolares e com uso extensivo de aulas tutoriais fora do horário escolar que, por sua vez, limitam o tempo dessas crianças ao ar livre. (11) Mas, como esses países também são os mais tecnológicos, essas crianças acabam tendo muito tempo de estudo associado ao tempo de tela. Portanto, não se justifica achar que o tempo maior de estudo exigido nesses países, que certamente exige visão de curta distância, não envolveria associação ao uso de telas digitais.

Por outro lado, não há dúvidas em relação ao fator protetor que o tempo ao ar livre fornece para a acuidade visual, em especial em relação à miopia. Nas últimas duas décadas, um grande corpo de evidências epidemiológicas sobre os efeitos protetores do tempo ao ar livre foi acumulado. É importante ressaltar que o aumento do tempo ao ar livre pode reduzir o impacto da miopia hereditária e aquela relacionada a níveis mais altos de uso da visão a curta distância. Inclusive, há evidências irrefutáveis de causalidade, fornecidas por ensaios de intervenção em escolas, que mostraram que aumentos no tempo ao ar livre de 40 a 80 minutos por dia produziram reduções significativas na miopia incidente, consistente com as expectativas dos dados epidemiológicos. (11)

Finalizando, essa pesquisa apresentou variados estudos, de diferentes países, que apontam uma relação significativa entre o tempo de tela com problemas de acuidade visual, especialmente a miopia. Inclusive, alguns desses estudos apontam claramente para uma epidemia de miopia relacionada ao tempo de tela entre crianças e adolescentes, que foi agravada ainda mais durante o período de isolamento social decorrente da pandemia de COVID-19.

Espera-se que os achados apresentados por essa pesquisa possam informar os leitores sobre os riscos envolvidos no tempo gasto em telas de dispositivos eletrônicos digitais, além de estimular estudos futuros no intuito de guiar as autoridades de saúde no desenvolvimento de estratégias de saúde pública, voltadas para a prevenção de problemas oculares causados pelo tempo excessivo em telas.

CONCLUSÃO

Conforme o que foi aqui analisado, ao que parece, a fisiopatologia envolvida na relação entre a diminuição da acuidade visual com o aumento do uso de telas eletrônicas está vinculada ao maior esforço visual que é exigido na leitura a curta distância, favorecendo o aumento do comprimento axial do olho, além do efeito nocivo que a luz dessas telas supostamente provoca aos olhos, associado a redução das atividades ao ar livre que, por sua vez, têm valor protetivo por promover um menor comprimento axial do olho.

No entanto, há uma dúvida sobre se a miopia ocorre em consequência do uso excessivo do dispositivo em si ou se pelo uso da visão de curta distância. Mas, se as telas (ou mais especificamente sua luz) são ou não as causas da diminuição da acuidade visual e surgimento e agravamento da miopia na população em geral, com certeza o tempo gasto em frente a elas está diretamente relacionado com isso, seja pela tela em si, seja pelo uso excessivo da visão em curta distância necessário para o uso da tela, seja pela associação de ambos os fatores, que é a hipótese mais plausível na opinião desse estudo.

Como sugestão, as autoridades de saúde, juntamente com o governo federal, deveriam investir na promoção de atividades ao ar livre, tendo em vista que essas são protetoras da acuidade visual, além de serem importantes para a saúde física como um todo. Criar, em parceria com as escolas, passeios com os alunos em parques municipais/estaduais/federais (que poderiam ser associados a educação ambiental) e competições e/ou práticas esportivas ao ar livre são algumas ideias facilmente implementáveis e que não exigem grandes investimentos financeiros.

REFERÊNCIAS

1. Tortora GJ, Derrickson B. Sentidos Especiais – Visão. In: _____. Princípios de Anatomia e Fisiologia. 14^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p.790-815.
2. Caves EM, Brandley NC, Johnsen S. Visual Acuity and the Evolution of Signals. Trends Ecol Evol. 2018 May;33(5):358-72.
3. Becker TOF, Cortela DCB, Miura H, Matsuhara ML. Avaliação da Acuidade Visual em Escolares do Ensino Fundamental. Rev. Bras. Oftalmol. 2019;78(1):37-41.

4. Souza AGG, Benetti B, Ferreira CIB, Fix D, Oliveira RSC, Purim KSM. Avaliação e Triagem da Acuidade Visual em Escolares da Primeira Infância. *Rev Bras Oftalmol.* 2019; 78 (2): 112-6
5. Gomes ACG, Castro LR, Brito LMP, Cunha MA, Ribeiro MVMR. Myopia Caused by the Use of Electronic Devices Screen: A Literature Review. *Rev Bras Oftalmol.* 2020; 79(5):350-3.
6. Dirani M, Crowston JG, Wong TY. From Reading Books to Increased Smart Device Screen Time. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(1):1-2.
7. Barros VFS, Oliveira RASG, Maia RB, Fernandes N, Almodin EM. Effects of the Excessive Use of Electronic Screens on Vision and Emotional State. *Rev Bras Oftalmol.* 2021;80(5):1-6.
8. Sá EC. Síndrome da Visão do Computador e Função Visual em Trabalhadores Usuários de Computador de um Hospital Público Universitário de São Paulo: Prevalência e Fatores Associados. Tese [Doutorado em Saúde Pública]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016.
9. Enthoven CA, Tideman JW, Polling JR, Yang-Huang J, Raat H, Klaver CCW. The Impact of Computer Use on Myopia Development in Childhood: The Generation R Study. *Prev Med.* 2020;132:105988.
10. Alvarez-Peregrina C, Sánchez-Tena MÁ, Martínez-Perez C, Villa-Collar C. The Relationship Between Screen and Outdoor Time With Rates of Myopia in Spanish Children. *Front Public Health.* 2020 Oct 14;8:560378.
11. Morgan IG, Wu PC, Ostrin LA, Tideman JW, Yam JC, Lan W, et al. IMI Risk Factors for Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Apr 28;62(5):3.
12. Foreman J, Salim AT, Praveen A, Fonseka D, Ting DSW, Guang He M, et al. Association Between Digital Smart Device Use and Myopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Digit Health.* 2021 Dec;3(12):e806-e818.
13. Neumann A, Breher K, Wahl S. Effects of Screen-Based Retinal Light Stimulation Measured with a Novel Contrast Sensitivity Test. *PLoS One.* 2021 Jul 29;16(7):e0254877.
14. Munsamy AJ, Chetty V, Ramlall S. Screen-Based Behaviour in Children is More Than Meets the Eye. *S Afr Fam Pract (2004).* 2022 Feb 10;64(1):e1-e4.
15. Bahkir FA, Grandee SS. Impact of the COVID-19 Lockdown on Digital Device-Related Ocular Health. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Nov;68(11):2378-2383.
16. Wang W, Zhu L, Zheng S, Ji Y, Xiang Y, Lv B, et al. Survey on the Progression of Myopia in Children and Adolescents in Chongqing During COVID-19 Pandemic. *Front Public Health.* 2021;9:646770.

ACNE DA MULHER ADULTA: FISIOPATOLOGIA E IMPACTO PSICOSSOCIAL

ADULT FEMALE ACNE: PATHOPHYSIOLOGY AND PSYCHOSOCIAL IMPACT

Laura C Tavares¹; Leandro Vairo²

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

RESUMO:

Introdução: A acne da mulher adulta é o termo que se dá a acne vulgar que vem se apresentando em mulheres a partir de 25 anos de idade. Pode ser definida como uma doença inflamatória crônica da pele e é dividida em duas formas, a acne persistente e a acne de início tardio. Como a aparência facial afeta a autoestima da mulher, é importante conhecer a fisiopatologia da acne e buscar tratar a mesma o mais rápido possível, para evitar danos ao emocional. **Objetivos:** Apresentar acne vulgar e seus impactos psicossociais na mulher adulta. **Métodos:** Foi realizada revisão narrativa de literatura nas bases de dados EBSCOhost, PubMed e Scielo, buscando artigos publicados entre 2010 e 2022, sendo selecionadas 16 referências. **Resultados:** A acne vulgar afeta mais de 80% de indivíduos e é uma doença que afeta a unidade pilossebácea. Sua patogênese tem ação da Propionibacterium acnes e de andrógenos circulantes que hiper estimulam as glândulas sebáceas levando a um quadro inflamatório leve a moderado, com chances de formar cicatrizes em face e pescoço, o que pode desencadear afecções psicológicas e prejudicar a qualidade de vida da mulher adulta. **Conclusões:** Por ser uma doença dermatológica que interfere na autopercepção levando a impactos na autoestima da paciente, se torna necessário que o médico dermatologista forneça um tratamento adequado com enfoque no reestabelecimento do bem estar psíquico da paciente. **Descritores:** Acne vulgar; Qualidade de Vida; Propionibacterium acnes.

ABSTRACT:

Introduction: Adult female acne is the term given to acne vulgaris that has been presenting in women over the age of 25. It can be defined as a chronic inflammatory skin disease and is divided into two forms, persistent acne and late-onset acne. Since the facial appearance affects women's self-esteem, it is important to know the pathophysiology of acne and seek to treat it as soon as possible, to avoid emotional damage. **Aims:** To present acne vulgaris and its psychosocial impacts on adult women. **Methods:** A narrative literature review was carried out in the EBSCOhost, PubMed and Scielo databases, searching for articles published between 2010 and 2022, and 16 references were selected. **Results:** Acne vulgaris affects more than 80% of individuals and is a disease that affects the pilosebaceous unit. Its pathogenesis is caused by Propionibacterium acnes and circulating

androgens that overstimulate the sebaceous glands leading to a mild to moderate inflammation, with the possibility of scarring of the face and neck, which can trigger psychological disorders and impair an adult woman's quality of life. **Conclusions:** Because it is a dermatological disease that interferes with self-perception and impacts the patient's self-esteem, it is necessary for the dermatologist to provide appropriate treatment focused on reestablishing the patient's psychological well-being. **Keywords:** acne vulgaris; Quality of Life; Propionibacterium acnes.

INTRODUÇÃO

A acne vulgar é uma doença inflamatória dermatológica muito frequente e é mais conhecida por afetar adolescentes, tendendo a se resolver de forma espontânea no início da idade adulta.^{1,2} No entanto, ela vem se apresentando em mulheres a partir dos 25 anos de idade, caracterizando a Acne da Mulher Adulta,^{3,4} que costuma ser uma doença crônica, com melhoras e recidivas, havendo necessidade de tratamento de manutenção.^{1,3-5} Existem dois subtipos da acne na mulher adulta, a acne persistente que continua da adolescência à idade adulta e tem uma prevalência de 80% e a de início tardio que aparece pela primeira vez a partir dos 25 anos, tendo uma prevalência de 20%.¹⁻⁶

A patogenia da acne é multifatorial e é desencadeada pela ação dos hormônios andrógenos no estímulo à produção do sebo pela glândula sebácea e na hiperqueratinização folicular.⁵ Além do aumento da colônia da Propionibacterium acnes que desencadeia uma cascata de inflamação dérmica. Diversos fatores influenciam nesse processo e entre eles estão a predisposição genética, estresse, alimentação, tabagismo, obesidade e doenças endócrinas.²⁻⁴

Quanto a apresentação das lesões de acne na adulta, ela se diferencia da acne do adolescente localizando-se em sua maioria na região do mento e do pescoço, descrita como zona U, possuindo caráter inflamatório que pode ser leve a moderado e o quadro costuma ser mais resistente ao tratamento. Por essas características, há maior tendência para formação de cicatrizes atróficas e hiperpigmentação na região da lesão.³⁻⁵

A aparência e imagem interferem muito na autoestima de uma pessoa, principalmente quando se trata de uma mulher,⁷ e lidar com uma doença crônica que acomete o rosto como a acne, é algo que impacta o emocional e as suas relações sociais.^{1,7} O fato de a acne ser conhecida como um problema tipicamente do adolescente, juntamente com a presença de espinhas inflamadas na face e pescoço, que geram cicatrizes e manchas, acaba interferindo na qualidade de vida da paciente que se sente retraída, insegura para convívios sociais podendo desenvolver ansiedade e depressão.^{3,8}

Sabe-se que o dermatologista deve conhecer a forma que a acne em sua apresentação clínica e suas consequências cicatriciais interferem na qualidade de vida da mulher após os 25 anos de idade e nas suas relações sociais, tendo em vista que a aparência vem sendo muito discutida no século XXI e influencia na autoimagem e no bem estar das mulheres adultas. É de suma importância que médicos dermatologistas saibam quais assuntos devem ser abordados durante a consulta de uma paciente com acne da mulher adulta para que haja redução dos impactos psicossociais causados por essa doença.

OBJETIVOS

Primário

Descrever a etiopatogenia e quadro clínico da acne da mulher adulta.

Secundário

Relacionar a clínica com o impacto psicossocial da acne da mulher adulta.

MÉTODOS

O presente estudo se trata de uma revisão de literatura narrativa, realizada com busca nas bases de dados eletrônicas indexadas EBSCOhost, PubMed e Scielo. Os artigos foram filtrados entre o ano de 2010 e 2022, com linguagem em português e inglês, utilizando os descritores em inglês: “adult female acne”, “acne vulgaris”, “pathophysiology” e “psychosocial”. A busca resultou em um total de 402 artigos.

Os critérios de inclusão envolveram artigos a respeito da acne da mulher adulta, sua epidemiologia e etiopatogenia, além de artigos que incluem os impactos psicológicos e dermatológicos da acne vulgar na paciente. Os critérios de exclusão foram artigos que não possuíam foco nos descritores mencionados acima e que não estavam dentro do período estipulado. Com isso, foram selecionados 15 artigos e uma monografia, totalizando 16 referências bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A acne vulgar é uma doença típica da adolescência, mas que também pode se estender até a idade adulta.⁹ Ainda não se tem certeza da prevalência dessa doença dermatológica no adulto, mas sabe-se que está havendo um aumento no número de casos de acne feminina,⁵ com lesões mais graves em relação as lesões no homem, além de maior sensibilidade na pele.⁴ Não está confirmado se o aumento dos casos ocorreu mesmo em mulheres adultas ou se estão havendo mais relatos por maior busca de atendimento, juntamente com maior acesso às informações a respeito da doença e de seus tratamentos.^{3,4}

As causas da acne ainda não foram completamente esclarecidas, sendo a sua etiopatogenia muito complexa, multifatorial, influenciada pela ação de hormônios androgênicos e mediada pela imunidade inata.^{3,4,10} A acne é uma doença inflamatória crônica que afeta a unidade pilosebácea, constituída pela glândula sebácea e o folículo piloso.^{ki} É nessa região onde ocorrem quatro fatores patogênicos principais: Hiperqueratinização folicular; Hipersecreção sebácea; Colonização bacteriana por *Propionibacterium acnes*; Inflamação dérmica periglândular. Fatores esses que se influenciam mutuamente e acarretam na lesão acneica.^{3,5,10}

Hipersecreção sebácea

As glândulas sebáceas têm como função excretar sebo, um fluido viscoso constituído por distintos lipídeos, sendo muito importante o Ácido Linoleico e o Esqualeno, que protege a barreira epidérmica, e a produção de sebo é regida pela ação dos hormônios andrógenos. Eles podem ser produzidos de forma periférica por meio de sebócitos e queratinócitos, que com ajuda de enzimas específicas convertem Sdhea e Androstenediona em testosterona e DHT, que agem nos receptores

das glândulas sebáceas estimulando a produção do sebo. Existem alguns fatores que causam a hipersecreção sebácea, são eles: aumento da disponibilidade de andrógenos livres; aumento da produção de andrógenos na periferia; hipersensibilidade dos receptores nas glândulas sebáceas ao estímulo dos hormônios.^{3-5,10}

Com o aumento da produção do sebo, há diminuição na concentração de ácidos graxos essenciais, como o ácido linoleico, alterando a barreira epidérmica causando liberação de Interleucina-1 alfa e tornando a pele propensa à ação de bactérias e ácidos graxos livres pró-inflamatórios (que vêm da hidrólise de triglicerídeos por lipases liberadas pela *P. acnes*).^{5,10} Além disso, há peroxidação do squaleno liberando lipoperóxidos. Todos esses processos unidos acarretam danos ao epitélio e reações inflamatórias (citocinas pró-inflamatórias) que estimulam a hiperqueratinização folicular.^{4,5,9}

Hiperqueratinização Folicular

Citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 alfa estimulam um processo de proliferação acelerada de queratinócitos, alteração na descamação e maior adesão entre eles dentro do infundíbulo folicular, levando a obstrução do mesmo. Essa hiperqueratose unida a hipersecreção sebácea resulta na formação do microcomedão, a lesão que dá início a acne.^{5,9,10}

Colonização bacteriana por *P. acnes*

P. acnes é um dos principais microorganismos do microbioma da pele. É uma bactéria Gram positiva que povoa a unidade pilosebácea se estabelecendo em regiões com maior concentração de lipídeos.^{5,9,10} Sabe-se que a pele com acne possui crescimento exagerado da *P. acnes*.⁵ A *P. acnes* promove a hiperqueratinização folicular, contribui na degradação tecidual e estimula o processo inflamatório.^{5,10}

Existem pelo menos quatro vias primárias pelas quais *P. acnes* interage com a imunidade inata a fim de promover a inflamação: via TLRs, ativando inflamassomas, estimulando a atividade de peptídeos antimicrobianos e induzindo a produção de metaloproteinases de matriz.¹²

O processo inflamatório se inicia quando a *P. acnes* se liga aos receptores Toll-like 2 presentes nos monócitos localizados em volta do folículo pilosebáceo, e quando o TLR 2 é ativado, inicia-se uma cascata inflamatória com produção de fatores quimiotáticos, como interleucinas e Fator de Necrose Tumoral alfa.^{5,9,10}

A ativação do inflamossoma NLRP-3, um complexo que media respostas imunes e regula a secreção de citocinas, também contribui para o início da resposta inflamatória.^{10,12} Os AMPs agem como uma barreira química da pele e são ativados como resposta antimicrobiana contra a *P. acnes*, mas acabam promovendo respostas inflamatórias adicionais que podem exacerbar a acne.¹² Todos esses processos aumentam a resposta inflamatória e estimulam a hiperqueratinização folicular. Por fim, a cascata inflamatória leva a produção de metaloproteinases de matriz, que participam da degradação tecidual, levando a formação de cicatrizes.^{5,12}

Inflamação dérmica periglandular

A imunidade inata pode estar deficiente com anormalidades na atividade dos receptores toll-like, o que pode reduzir a resistência da pele ao *P. acnes*, permitindo que o mesmo se ligue aos TLR 2, estimulando uma inflamação crônica das glândulas sebáceas.³

Um estudo feito por Rocha e colaboradores constatou alta expressão de TLR-2 no infundíbulo da unidade pilosebácea, estando presentes predominantemente na periferia da glândula sebácea na lesão de acne e na região perilesional. Também foi constatada diminuição da expressão de TLR-2 concomitante à diminuição das lesões com o uso do tratamento adequado.¹³

Ribeiro e colaboradores relatam uma nova teoria de que o processo inflamatório está presente em todas as etapas da fisiopatologia da acne, sendo ela definida por eles como uma “doença inflamatória crônica silenciosa”.¹⁰ Com isso, foi constatado que há inflamação no folículo mesmo antes do desenvolvimento do microcomedão até a etapa da cicatrização.^{4,9,10} Entretanto, o aparecimento da lesão inflamatória só acontece quando há rompimento do epitélio folicular por ação da *P. acnes*.⁹

É importante mencionar que as características clínicas são determinadas pela resposta inflamatória. Observa-se que se houver maior atividade de neutrófilos na lesão, ela será pustulosa supurativa. E se juntamente com os neutrófilos, houver ação de linfócitos T-helper, haverá formação de pápulas, nódulos e cistos.⁹

É considerável o fato de que a patogênese da acne da mulher adulta pode ser estimulada por diversos fatores associados. Um predisponente de grande importância é a genética, que pode determinar a atividade e o número de glândulas sebáceas, além de influenciar o controle hormonal e a hiperqueratinização folicular,^{3,5,10} podendo haver parentes de primeiro grau da mulher adulta que tenham tido acne.⁵

Outro fator influente é a ingestão de alimentos com alta carga glicêmica, que eleva os níveis de insulina e de fator de crescimento insulina similar 1 (IGF-1) no sangue^{3,5} e diminui níveis da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG).¹⁰ A própria hiperinsulinemia, vista muitas vezes em pacientes que apresentam a Síndrome dos Ovários Policísticos, também pode levar ao aumento da produção do IGF-1, e seu aumento na mulher inibe a atuação da enzima aromatase que converte testosterona em estrogênio, aumentando os níveis de androgênios livres que vão estimular o processo de formação da acne.³

Há também influência de suplementos alimentares ricos em aminoácidos, que podem estimular sebócitos, também podem ser ricos em fatores de crescimento que influenciam no surgimento da acne.^{3,5} Alguns medicamentos podem estimular a formação da acne, como benzodiazepínicos, anticoncepcionais progestínicos, lítio, complexos de vitamina B, ramipril, corticosteroides, entre outros.^{3,5,10}

O estresse crônico pode ser um dos fatores causais pois estimula a liberação do hormônio liberador de corticotropina e também de citocinas pró-inflamatórias, que em conjunto aumentam os níveis de cortisol no sangue, podendo levar a piora do quadro clínico.^{3,5}

O tabaco na mulher adulta é tido como o principal causador de acne não inflamatória. Isso ocorre por ação da nicotina do cigarro que estimula a acetilcolina, que influencia na produção do sebo pelas glândulas sebáceas e induz hiperqueratinização celular, também provoca a peroxidação do esqualeno e diminui a incidência de agentes antioxidantes. A acne em tabagistas se apresenta de forma distinta da acne na mulher não fumante, havendo predomínio de micro e macrocomedões e menor quantidade de lesões inflamatórias.^{3,5}

A acne também pode estar presente em mulheres com endocrinopatias que levam ao hiperandrogenismo, como SOP, hiperplasia adrenal congênita tardia e tumores virilizantes, por isso é importante pesquisar se há alguma causa associada. Porém, essa acne virá acompanhada de outros sinais como seborreia, alopecia, hirsutismo, distúrbios menstruais, virilização, disfunção ovulatória e infertilidade.^{3,5}

Figura 01: Fatores associados à patogênese da acne da mulher adulta



Fonte: Bagatin E⁵.

A apresentação clínica característica da acne adulta se dá por lesões inflamatórias, principalmente pápulas e pústulas, com pouca quantidade de comedões que, quando presentes, costumam ser mínimos ou até não visíveis. Essas lesões estão presentes em região perioral, mandíbula e lateral do pescoço (Zona U) e possuem intensidade leve a moderada com evolução gradual, caracterizando uma refratariedade ao tratamento, diferentemente da acne adolescente que se apresenta com lesões na Zona T (testa, nariz e bochechas superiores) e evolui rapidamente com melhora se submetida a tratamento adequado.⁶ Uma diferença em adicional é a de que a pele com acne de uma adulta é mais sensível que uma pele adolescente com acne, levando a uma menor tolerância a tratamentos tópicos com ácidos.⁵

No entanto, estudos relatam que a maioria das mulheres, possuíam apresentação clínica mista, que envolviam lesões inflamatórias e não inflamatórias com acometimento de múltiplas regiões da face, podendo até ter gravidade semelhante à acne no adolescente.^{1,3,4} Rocha e Bagatin constataram que a acne em múltiplas regiões aparece em 89,8% das mulheres e o aparecimento da acne apenas na mandíbula acomete 11,2% das mulheres.⁴ Já Ribeiro BM et al constataram que 90% das mulheres possuíam distribuição da acne em várias regiões e 11,2% possuíam lesões unicamente em região mandibular.⁵

Por seu caráter inflamatório e o aumento da sensibilidade na pele, quando essas lesões papulares e pustulosas melhoram, evoluem com eritema pós-inflamatório hiperpigmentado.⁴ Além

disso, a resolução forma cicatrizes que podem ser atróficas ou hipertróficas a depender da perda ou deposição aumentada de colágeno respectivamente.⁹ Essas cicatrizes, que interferem na aparência e na auto percepção estética da paciente, não se resolvem com facilidade, podendo interferir na autoestima e qualidade de vida.⁴ Essas pacientes costumam possuir além de lesões inflamatórias, uma hiperseborreia¹ e aumento no diâmetro dos poros em relação a pele de adultos que não possuem lesões de acne.⁶

Como sabemos, a aparência facial tem grande valor na autoimagem corporal,⁷ e a acne envolve locais difíceis de esconder, como o rosto e o pescoço,⁸ se tornando um problema estético que influencia na autoestima e pode levar a uma incapacidade psicossocial, causando grande impacto na qualidade de vida do paciente.^{7,14}

A presença da acne se relaciona com o estado emocional e funcional do paciente, e contribui para pensamentos negativos, baixa autoestima, retraimento social,⁷ problemas de autoimagem corporal, introspecção,¹⁴ interferindo até nos relacionamentos interpessoais do paciente.¹⁵ Tudo isso em conjunto, leva a sintomas de depressão e ansiedade, podendo haver também, ideação suicida.⁸

Além das espinhas ativas, uma complicação que também pode causar sofrimento emocional no paciente, é a formação de cicatrizes. A cicatriz de acne é relatada em até 95% dos pacientes, podendo variar de pouco visíveis a muito desfigurantes, sendo fonte de sofrimento emocional. Pessoas com acne e cicatrizes podem ter sua autoimagem e estima afetadas, além de não serem consideradas atraentes, e causarem reações negativas por parte das pessoas de seu convívio social ou até fora dele, afetando o desenvolvimento de relações sociais. Tudo isso pode levar a sensações de raiva, frustração e tristeza, e assim surge um novo fator de risco para depressão e ansiedade em pacientes que sofrem com os agravos da acne.⁸

A prevalência de ansiedade e depressão se mostrou maior em pacientes adultos acima dos 25 anos de idade do que em adolescentes com acne, havendo sentimento de deslocamento quanto aos conhecidos adultos que não apresentam o mesmo problema. Já quando comparamos os sexos, há maior chance de perturbação psicológica e constrangimento associado à acne em mulheres do que em homens. Essa situação pode ser justificada pela pressão da sociedade em relação aos padrões de imagem corporal estabelecidos para que uma mulher cumpra a fim de ser aceita, levando a alteração de sua autoimagem.⁸

Apesar de ser um problema considerado cosmético por leigos, e não ser uma afecção que tenha risco de vida ou seja incapacitante,⁸ os danos psicológicos dela podem ser comparados a doenças como asma, epilepsia, artrite, diabetes e dor crônica nas costas.^{7,8,16} É importante mencionar que sua carga psicossocial nem sempre está relacionada com a gravidade das lesões de acne, mas sim a uma gravidade subjetiva da acne, podendo haver casos de mulheres que apresentem quadros clínicos leves, mas com alto impacto na qualidade de vida.⁵

Dermatologistas e clínicos gerais nem sempre se mostram sensíveis ao sofrimento emocional de pacientes com doenças de pele.¹⁵ Sendo assim, é interessante que o dermatologista se importe em atender não só as necessidades médicas com um tratamento adequado, como as necessidades psicológicas da paciente com acne da mulher adulta, realizando uma triagem para

ansiedade, depressão e pensamentos suicidas quando a paciente se apresenta na consulta em busca de tratamento para a acne, independentemente da seriedade de seu quadro clínico.⁸

CONCLUSÕES

As mulheres aumentaram suas buscas por tratamentos dermatológicos para uma condição clínica crônica e muitas vezes refratária ao tratamento, que é a acne vulgar na mulher adulta. Sua etiopatogenia ainda está sendo estudada, mas puderam ser constatados certos fatores como influentes no processo, dentre eles estão o estresse, a alimentação, alterações no sebo, medicamentos, tabagismo e doenças endócrinas. Estes em conjunto influenciariam no processo de formação de lesões, processo esse protagonizado pela P. acnes, que não tem ação infecciosa nessa situação, ela atua estimulando um processo inflamatório.

Por ser uma doença inflamatória e crônica, levando ainda a formação de cicatrizes importantes em região de face e pescoço, a acne vulgar tem importantes impactos psicossociais que podem influenciar na qualidade de vida das pacientes que apresentam essa doença. Dessa forma, é de grande valor que o médico dermatologista, ao ser procurado por uma paciente com acne para realizar tratamento, tenha cautela quanto ao tema e os prováveis problemas psicológicos da mesma, não se esquecendo da necessidade de um tratamento focado no bem estar mental além do tratamento para a acne em si.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* [Internet]. 2018 Oct [cited 2022 Jun 30];16(10):1185–94. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30248242&lang=pt-br&site=ehost-live>
2. Dréno B, Layton A, Zouboulis CC, López-Esteban JL, Zalewska-Janowska A, Bagatin E, et al. Adult female acne: a new paradigm. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013 Jan 10;27(9):1063–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23302006/>
3. Francesconi, Fábio , de Medeiros Ribeiro, Beatriz , Neves, Juliane Rocio , Costa Almeida, Luiz Maurício , Follador, Ivonise , Costa, Adilson , Acne da mulher adulta: revisão para o uso na prática clínica diária. *Surgical & Cosmetic Dermatology* [Internet]. 2015;7(3):10-19. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265542565002>
4. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* [Internet]. 2018 Feb [cited 2022 Jun 30];Volume 11:59–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440921/>
5. Bagatin E, Freitas THP de, Rivitti-Machado MC, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha MAD da. Adult female acne: a guide to clinical practice. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2019

- Feb [cited 2019 Oct 28];94(1):62–75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6360964/>
6. Holzmann R, Shakery K. Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacology and Physiology* [Internet]. 2014;27(Suppl 1):3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24280643/>
 7. Pruthi GK, Babu N. Physical and Psychosocial Impact of Acne in Adult Females. *Indian Journal of Dermatology* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Jun 30];57(1):26–9. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=74219909&lang=pt-br&site=ehost-live>
 8. Sood S, Jafferany M, Vinaya kumar S. Depression, psychiatric comorbidities, and psychosocial implications associated with acne vulgaris. *Journal of Cosmetic Dermatology* [Internet]. 2020 Oct 15;19(12):3177–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006820/>
 9. Moreira C. Acne: relação hospedeiro-patogeno [Monografia]. Lisboa: Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia; 2019.
 10. Ribeiro B, Almeida LM, Costa A, Francesconi F, Follador I, Neves J. Surgical & Cosmetic Dermatology. *Surgical & Cosmetic Dermatology* [Internet]. 2015;7(3):20–6. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265542565004.pdf>
 11. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, Paus R, Steensel MAM, Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2019 May 6 [cited 2022 Jun 30];181(4):677–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056753/>
 12. Dreno B, Gollnick HPM, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Jun 30];29(Suppl 4):3–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26059728>
 13. Rocha MAD, Guadanhim LRS, Sanudo A, Bagatin E. Modulation of Toll Like Receptor-2 on sebaceous gland by the treatment of adult female acne. *Dermato-endocrinology* [Internet]. 2017 Oct 4 [cited 2022 Jun 30];9(1):e1361570. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=29484093&lang=pt-br&site=ehost-live>
 14. Hosthota A, Bondade S, Basavaraja V. Impact of acne vulgaris on quality of life and self-esteem. *Cutis* [Internet]. 2016 Aug 1;98(2):121–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622255/>
 15. Kokandi A. Evaluation of Acne Quality of Life and Clinical Severity in Acne Female Adults. *Dermatology Research and Practice* [Internet]. 2010 Jul 27;2010(410809):1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20706683/>
 16. Gorelick J, Daniels SR, Kawata AK, Degboe A, Wilcox TK, Burk CT, et al. Acne-Related Quality of Life Among Female Adults of Different Races/Ethnicities. *Journal of the Dermatology Nurses' Association* [Internet]. 2015 May [cited 2021 Sep 30];7(3):154–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26097643/>

PNEUMOTÓRAX: CLASSIFICAÇÃO E MANEJO NO CONTEXTO HOSPITALAR

*PNEUMOTHORAX: CLASSIFICATION AND MANAGEMENT IN THE
HOSPITAL CONTEXT.*

Ayllin D. W. C. Lourenço^{1*}; Paulo César P. Gama Filho²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Docente do Curso de Medicina no UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: O pneumotórax pode ser espontâneo ou não espontâneo (traumático ou idiopático). A fisiopatologia e o tratamento indicado estão relacionados à etiologia específica e das condições hospitalares subjacentes. **Objetivos:** Apresentar a classificação e o manejo do pneumotórax no contexto hospitalar. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura de 18 artigos científicos que abordam o presente tema. **Resultados:** O pneumotórax pode ser espontâneo ou uma complicação de alguma patologia, procedimento ou trauma. As opções de tratamento são observação, toracocentese, drenagem torácica, toracotomia e pleurodese. Cada abordagem possui suas indicações e contraindicações específicas, sendo necessário avaliar o quadro clínico, comorbidades e fatores de risco para complicações. **Conclusões:** A conduta deve ser individualizada visando melhor prognóstico, menor tempo de hospitalização e abordagens minimamente invasivas. Condutas conservadoras estão reservadas à casos mais simples de pneumotórax, enquanto abordagens invasivas vêm sendo inovadas ao longo do tempo com intuito de diminuir a recorrência do caso. O tema deve ser estudado por todo médico que estiver prestando assistência hospitalar à esses pacientes. **Descritores:** pneumotórax; classificação; conduta; assistência hospitalar.

ABSTRACT:

Introduction: Pneumothorax can be spontaneous or non-spontaneous (traumatic or idiopathic). The pathophysiology and indicated treatment are related to the specific etiology and underlying hospital conditions. **Aims:** This work aims at presenting the classification and management of pneumothorax in the hospital context. **Methods:** A literature review of 18 articles addressing the present topic was carried out. **Results:** Pneumothorax can be spontaneous or a complication of some pathology, procedure or trauma. Treatment options are observation, thoracentesis, chest drainage, thoracotomy and pleurodesis. Each approach has its specific indications and contraindications, and it is necessary to assess the clinical picture, comorbidities and risk factors for complications. **Conclusions:** The conduct must be individualized aiming at a better prognosis, shorter hospitalization time and minimally invasive

approaches. Conservative approaches are reserved for simpler cases of pneumothorax, while invasive approaches have been innovated over time in order to reduce the recurrence of the case. The topic should be studied by every doctor who is providing hospital care to these patients. **Keywords:** pneumothorax, classification, management, hospital care.

INTRODUÇÃO

A cavidade torácica comporta em seu interior diversas estruturas como coração, pericárdio, pulmões, pleura, traqueia, esôfago, arcos costais, vasos linfáticos, artérias, veias e nervos. A pleura é uma camada fina e serosa com duas faces; a parietal, que irá revestir o interior da caixa torácica, e a visceral, que recobre os pulmões. A cavidade pleural é um espaço virtual que contém de 2 a 10 ml de líquido pleural entre suas camadas.¹⁵

Pneumotórax é uma patologia definida por presença de ar no espaço pleural, como consequência da perda de continuidade da integridade pleural. É classificado em espontâneo (primário ou secundário) e não espontâneo (traumático ou iatrogênico). O pneumotórax espontâneo primário ocorre em pacientes sem doença pulmonar subjacente ou evidente, enquanto que o secundário surge como complicação de doença pulmonar previamente conhecida. O pneumotórax hipertensivo ocorre quando há um orifício na víscera pleural formando uma válvula unidirecional que gera aumento da pressão intrapleural, diminuição do retorno venoso, hipotensão e alterações hemodinâmicas. Esse tipo de pneumotórax ocorre no trauma. E o pneumotórax iatrogênico ocorre geralmente após alguns procedimentos invasivos, como acesso venoso central, traqueostomias, bloqueio de plexo braquial ou bloqueio intercostal.^{1-3, 16}

O tratamento do pneumotórax irá depender das condições clínicas apresentadas pelo paciente, a severidade do quadro e a natureza de base do agravo. Pode ser tratado de forma conservadora, como manter o paciente em observação, ou de forma mais invasiva, como aspiração por agulha, drenagem torácica, toracotomia e pleurodese. A escolha da melhor opção de tratamento deve ser avaliada individualmente pelo médico responsável, visando sempre a melhora clínica do paciente utilizando a abordagem menos invasiva possível, afim de evitar tempo de internação prolongada e recorrência do pneumotórax.^{3,16}

JUSTIFICATIVA

Devido à alta recorrência do pneumotórax nas emergências hospitalares, o trabalho visa esclarecer a importância do manejo rápido na redução da morbimortalidade dos pacientes e dos desfechos desfavoráveis, elucidando o tema para médicos generalistas saberem conduzir este agravo à saúde de forma correta dentro do ambiente hospitalar.

OBJETIVOS

Primário:

Esclarecer o manejo do pneumotórax e suas diferentes etiologias.

Secundários:

- Apresentar a definição, o quadro clínico e fatores de risco para o pneumotórax;
- Expor as principais condutas acerca das diferentes etiologias do pneumotórax;
- Concluir a importância do tema na prática médica de acordo com sua incidência.

MÉTODOS

Os dados para a realização deste trabalho foram obtidos a partir de revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicos Scielo (Scientific Electronic Library Online), EBSCOhost e PubMed. A consulta feita com os termos de descritores utilizados: “Pneumotórax”, “Classificação”, “Conduta”, e “Assistência Hospitalar” e seus respectivos correspondentes em inglês “Pneumothorax”, “Classification”, “Management”, e “Hospital Care”.

Para elaboração do estudo percorreram-se as seguintes etapas: estabelecimento do objetivo da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; e análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão consistem em estudos e artigos que se dispõem elucidar as diferentes classificações do pneumotórax de acordo com sua etiologia e apresentar as diferentes formas de tratamento, considerando com condições clínicas do paciente e da disponibilidade do material necessário para a abordagem.

Os artigos selecionados são de língua portuguesa e inglesa e foram publicados entre os 2016 até o presente ano. Cabe ressaltar que os artigos selecionados foram lidos em sua íntegra.

Os critérios de exclusão foram artigos que dissertavam sobre o manejo de pneumotórax no ambiente extra-hospitalar e artigos que não continham descritos pelo menos uma forma de tratamento do pneumotórax.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pleura é uma estrutura mesenquimal porosa formada por duas membranas serosas: a pleura parietal, que recobre a caixa torácica, e a pleura visceral, que recobre o parênquima pulmonar. Entre as pleuras há o acúmulo de líquido pleural que serve para manutenção do balanço entre as pressões osmótica e hidrostática da microcirculação e do espaço pleural.¹¹

A patogênese do pneumotórax espontâneo está relacionada, entre outros, à fisiopatologia da enfisematose pulmonar. O enfisema pulmonar é caracterizado pelo alargamento dos espaços aéreos distais com destruição da parede alveolar. Pode ser centroacinar (parte central do ácino), panacinar (quando acomete todo ácino) e acinar distal (ou paraseptal quando está às margens dos lobos pulmonares). As vesículas enfisematosas subpleurais ocorrem por um processo de ruptura alveolar que permite a passagem de ar pelo septo interlobular que divide os lóbulos pulmonares e a região subpleural. Geralmente varia de 1 a 2 cm de diâmetro. O pneumotórax espontâneo primário ocorre devido a ruptura de uma bolha subpleural geralmente em região apical, e acomete homens jovens sem comorbidades. Em apenas 15% dos casos podemos visualizar bolhas enfisematosas na radiografia de tórax.^{1,3}

As causas mais comuns de pneumotórax secundário são DPOC, tuberculose, fibrose cística, câncer de pulmão, e infecção por HIV. A incidência desta patologia é maior em homens do que mulheres e seu pico atinge pessoas de idade entre 15 a 34 anos, e após os 60 anos. A incidência é de 7,4 a 18% em homens e de 1,2 a 6% em mulheres.^{2,3}

Existe uma teoria de que um desequilíbrio do sistema protease-antiprotease e oxidante-antioxidante corrobore para fisiopatologia do pneumotórax. As matrizes metaloproteinases MMP-2, MMP-7 e MMP-9 podem danificar a membrana basal que se encontram entre o epitélio pulmonar e o alvéolo, e estão elevados no pneumotórax e algumas outras doenças como DPOC, asma e neoplasia pulmonar. Já o fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2 (nfr2) é um regulador da homeostase e da resposta inflamatória, agindo como quimioprotetor.^{2,5}

Mudanças rápidas de pressão atmosférica como mergulhos profundos, viagens de avião ou furações são considerados como contribuintes para ruptura de bolhas pré-existentes ou alvéolos afetados pela inflamação. Uma antiga teoria voltou a ser considerada, de que a pleura possui “poros” através dos quais o ar passa para cavidade pleural. As investigações de segmentos pulmonares de pacientes com pneumotórax espontâneo primário realizadas com microscopia eletrônica não demonstraram locais macro e microscópicos de “vazamento de ar”, eles demonstraram a presença de áreas difusas de células mesoteliais rompidas coberta por uma camada de células de fibrose aumentada e poros, sugerindo a presença de porosidade pleural difusa.⁵

A presença de ar na pleura permite o colapamento do pulmão ao tirar a adesão que existe entre a pleura visceral e parietal. O colapamento leva à um déficit na relação ventilação/perfusão uma vez que o sangue que chega nessa área não é oxigenado. O pneumotórax simples pode se transformar em um pneumotórax hipertensivo principalmente quando o diagnóstico é tardio e o doente é submetido à ventilação com pressão positiva (barotrauma). O pneumotórax hipertensivo se forma através de um mecanismo valvular que permite a entrada de ar no espaço pleural, mas impede sua saída, aumentando a pressão intrapleural progressivamente, causando colapso pulmonar, desvio do mediastino para o lado contralateral. Há redução do débito cardíaco devido à redução do retorno venoso. O quadro clínico é de dor torácica, dispneia, taquicardia, hipotensão, insuficiência respiratória aguda, ausência de murmúrio vesicular, turgência jugular, hipertimpanismo à percussão, enfisema subcutâneo e desvio de traqueia. É uma emergência hipertensiva e está sob indicação descompressão com dreno torácico.^{14,18}

Na vigência de um trauma penetrante, podemos encontrar o pneumotórax aberto ou ferida torácica aspirativa. Quando a abertura da parede torácica é de aproximadamente dois terços do diâmetro da traqueia, ou mais, o ar irá passar por essa lesão uma vez que ele tende a passar preferencialmente pelo local de menor resistência. Pode cursar com hipóxia e hipercapnia. O tratamento inicial é utilizar um curativo estéril quadrado, fixado em três pontas, afim de produzir um efeito de válvula unidirecional. Dessa forma, quando o paciente inspira, o curativo oclui a ferida e o ar passa pela traqueia e durante a expiração, o ar escapa pelo local da lesão. O tratamento definitivo é a inserção de um dreno torácico longe do local do trauma.¹⁸

Tanto no trauma penetrante quanto no trauma fechado, pode ocorrer laceração pulmonar, fratura da coluna torácica, ruptura de vasos intercostais ou da artéria mamária interna cursando

com acúmulo de sangue na cavidade pleural. Quando isso acontece, é chamado de hemotórax. A abordagem indicada é a inserção de dreno torácico para avaliação da quantidade de sangue que está acumulado. As indicações de toracotomia são quando o volume drenado for de ou 200 ml/hora por 2 a 4 horas ou quando o volume drenado imediatamente for de 1.500 ml (quadro descrito como hemotórax maciço).¹⁸

O pneumotórax oculto é definido como uma forma de pneumotórax não identificado por radiografia de tórax, apenas por imagens de tomografia computadorizada. Esse diagnóstico ocorre três vezes mais frequentemente que o pneumotórax aberto. Geralmente são menores e assintomáticos, mas devido ao risco de progressão para um colapso cardiopulmonar, eles tem sido tratado historicamente com a inserção de dreno torácico. Estudos mais recentes mostraram que o pneumotórax oculto pode ser tratado com observação e utilizar a toracotomia tubular em casos de progressão para hemotórax, pneumotórax, ou Síndrome da Angústia Respiratória.⁷

O grau de acometimento pulmonar também é uma forma de classificar o pneumotórax. Quando acomete menos que 20%, é chamado de mínimo. Entre 20 e 30% é considerado pneumotórax parcial, entre 40 e 59% é descrito como pneumotórax subtotal e acima de 60% é o pneumotórax total.³

O quadro clínico é de dor torácica e dispneia geralmente de início súbito acompanhado de abolição ou diminuição do murmúrio vesicular e timpanismo à percussão. O diagnóstico é feito pela história clínica, exame físico e pela radiografia de tórax na maioria das vezes, porém em casos de pneumotórax pequeno apenas a tomografia de tórax é capaz de captar. Os fatores de risco descritos são predisposição genética, tabagismo e hereditariedade. Há algumas condições hereditárias importantes de predispõe o pneumotórax, como a herança com dominância autossômica, Síndrome de Marfan, deficiência de alfa-1-antitripsina e homocistinúria, entre outras.^{2,3,16}

Na radiografia de tórax quatro parâmetros básicos devem ser observados: a silhueta cardiovascular, a transparência pulmonar, o padrão de vascularização pulmonar e os padrões ósseos e da caixa torácica. A pleura parietal reveste o parênquima pulmonar e pode ter alguns recessos como o costomediastinal posterior, costomediastinal anterior, frênico mediastinal e costofrênico. O padrão vascular é observado como linhas radiopacas sobrepostas a um fundo radiolúcido correspondente à presença de alvéolos e brônquios menores. A transparência pulmonar é determinada pela quantidade de ar presente no espaço aéreo pulmonar, pela quantidade de líquido no espaço vascular e interstício, assim como pela densidade de partes moles, servindo para observação de uma possível ocupação da cavidade pleural por ar ou líquido. O pneumotórax é visto como uma área apical radiotransparente desprovida de brônquios ou estruturas vasculares. Quando no espaço pleural vemos a coleção anormal de líquido, podemos estar diante de um hemotórax ou derrame pleural.^{17,18}

Um dos diagnósticos diferenciais do hemotórax é o derrame pleural. Enquanto o hemotórax consiste na presença de sangue na cavidade pleural, o derrame pleural é o acúmulo de líquido, que pode ser classificado como exsudato e transudato. Os exsudatos são causados por infecções, neoplasias, doenças do tecido conjuntivo ou embolia pulmonar. Os níveis de proteína estão acima de 3g/dl, a proporção proteína da pleura/soro é maior que 0,5 e a relação de lactato

desidrogenase (LDH) pleura/plasma é maior que 0,6. Já os transudatos são causados por cirrose, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica, enteropatia com perda de proteína, e tem níveis de proteína inferior a 3g/dl.¹⁵

No trauma, utilizamos o FAST (Avaliação Ultrassonográfica Direcionada para Trauma), que consiste em avaliar rapidamente a janela pericárdica, a janela do quadrante superior direito (incluindo a interface fígado-diafragma e o espaço de Morrison), janela do quadrante superior esquerdo (incluindo as interfaces baço-diafragma e rim-baço) e a janela suprapúbica. A utilização da ultrassonografia é importante para detectar possíveis traumas torácicos, abdominais e pélvicos. A linha pleural é vista como uma linha hiperecoica horizontal logo abaixo da superfície da nervura. A ausência de artefatos de cauda de cometa e artefatos hiperecoicos verticais provenientes da linha pleural sugerem a separação entre as duas faces da pleura e representam o pneumotórax neste exame. Estudos avaliaram a eficácia do ultrassom e mostraram uma sensibilidade de 95% e especificidade de 100%, assim como uma eficácia diagnóstica de 98%.^{8,10,18}

A tomografia de tórax com contraste pode auxiliar na avaliação da cavidade pleural, inspecionando sinais de espessamento, detalhes do parênquima pulmonar e das estruturas cardiorádicas, sendo essencial para realizar diagnósticos diferenciais. A TC de alta resolução melhora a identificação de bolhas, sendo chave essencial para detecção de pneumotórax pequenos e ocultos.^{7,10,11}

Ataxa de pneumotórax por barotrauma foi de 4 a 15% em um estudo com pacientes intubados por COVID-19. A recorrência pode aumentar de acordo com a presença de comorbidades, em especial, pulmonares, e o tempo de necessidade de ventilação mecânica. Valores elevados de PEEP na ventilação com pressão positiva pode causar ruptura alveolar por tensão e consequentemente pneumotórax. O diagnóstico geralmente ocorre entre o 1º e 15º dia de internação, e o diagnóstico é feito pela radiografia de tórax. A incidência desse tipo de complicação é de 1% e a taxa de mortalidade é de 36%.^{12,13}

O objetivo do tratamento é reexpandir o pulmão potencialmente colapsado à sua capacidade original e prevenir a recorrência. Os pacientes podem ser tratados observacionalmente com ou sem oxigênio suplementar, ou com aspiração simples, colocação de dreno torácico, inserção de válvula unidirecional ou toracotomia com aspiração contínua.⁹

O tratamento ambulatorial passou a ser considerado seguro, eficiente e econômico nos casos em que não é necessário internação hospitalar e abordagem invasiva. No pneumotórax espontâneo primário mínimo, a oxigenioterapia e observação são suficientes. Sugere-se que o paciente possa ter alta hospitalar após 6 horas de observação se não existirem sintomas de agravamento, e caso consiga retomar prontamente à unidade hospitalar em caso de piora clínica e possíveis complicações. A abordagem cirúrgica é uma opção para pneumotórax espontâneo refratário e consiste em fechar as bolhas rompidas e realizar a ressecção da lesão com grampeador mecânico ou ligadura em alça, sutura ou cauterização. Tem objetivo identificar áreas de vazamento de ar, ressecar bolhas localizadas e realizar a pleurodese. Quando na videotoracotomia visualizamos casos de aderências, é preferível reverter para toracotomia aberta. Complicações da cirurgia: empiema, pneumonia, atelectasia, arritmia, delirium, sangramento intestinal,

infecção da ferida operatória e vazamento de ar prolongado. A taxa de mortalidade varia entre 2 a 4%.^{2,3,4,5}

A primeira medida para reexpansão pulmonar deve ser a descompressão com punção. Tem índice de sucesso de 50% a 83%, dependendo do tamanho da agulha ou cateter e da espessura da parede torácica. Deve ser realizada a inserção da agulha no segundo espaço intercostal na linha médio-clavicular no lado do pneumotórax, direcionando-a na borda superior da costela inferior. Devemos nos assegurar que o paciente está sob fonte de oxigênio uma vez que este aumenta a taxa de absorção do gás na cavidade pleural. As possíveis complicações da toracocentese por agulha são hematoma local, pneumotórax e laceração pulmonar,^{5,6,18}

A toracocentese está indicada para pneumotórax espontâneo primário de qualquer tamanho, desde que sintomático, pneumotórax espontâneo primário com mais de 2 centímetros, nos pneumotórax espontâneos secundários de 1 a 2 centímetros assintomáticos e nos pneumotórax hipertensivos em casos de emergência. As contraindicações absolutas são distúrbios na coagulação, infecção da pele na área de punção e queimadura por radioterapia. As contraindicações relativas são uso de trombolíticos, anticoagulação plena e alterações na anatomia da parede.¹¹

A drenagem torácica é o próximo passo após a punção se o pulmão não expandir. Estudos demonstraram que drenos de baixo diâmetro são tão eficientes quanto os seus equivalentes maiores e estão associados a uma redução significativa na duração da hospitalização do doente. Pesquisadores em Taiwan publicaram um relatório em 2014 afirmando que o padrão ouro seria a drenagem intercostal, no mesmo local da aspiração por agulha, com cateter muito fino. Alguns autores recomendam pinçar o dreno e observar por um período de tempo se houve melhora, para evitar a passagem de dois drenos em caso de recidiva. As complicações desse procedimento são laceração ou perfuração dos órgãos intratorácicos e/ou intra-abdominais, contaminação da pleura, lesão de nervo, artéria ou veia intercostal, grande vazamento de ar, recidiva do pneumotórax, enfisema subcutâneo, evolução para hemotórax.^{5,6,14,18}

A cirurgia é indicada quando ocorre vazamento de ar persistente. Um estudo demonstra que a abordagem cirúrgica tem taxa de recorrência menor do que a abordagem conservadora. A incidência de recorrência é de 42,12% em abordagem conservadora e de 26,95% em abordagem cirúrgica. O risco de recorrência do pneumotórax não está no fracasso cirúrgico e sim no potencial de formação de novas bolhas. A toracotomia teve uma melhor classificação do que a videotoracotomia em diminuir o pneumotórax. As indicações cirúrgicas têm que estar bem definidas pois algumas complicações podem ser fatais em pacientes com múltiplas comorbidade. A taxa de mortalidade varia de 2 a 4%.^{4,6,9}

A pleurodese consiste na indução de inflamação da pleura com posterior fibrose que levará à aderência e irá diminuir a chance de recorrência do quadro. Está indicada em casos recorrentes de pneumotórax e em casos em que há contraindicação de intervenção cirúrgica. Pode ser realizada por via mecânica, quando realizamos pleurectomia ou por abrasão mecânica ou por via química, podendo ser utilizados o talco graduado, a tetraciclina, a minociclina e o sangue autólogo. O sangue é utilizado pois os fatores de coagulação e a fibrina agem de forma resolutiva para tampar o vazamento de ar.^{2,16}

Em 1935 foi utilizado talco (silicato de magnésio hidratado). Deve ser administrado pelo dreno torácico, assim como outras substâncias como iodopovidona, nitrato de prata, glicose a

50%, minociclina, tetraciclina, picibanil, beomicina, dextrose e sangue autólogo. Atualmente, a tetraciclina e a minociclina são considerados agentes de primeira linha para obliteração da pleura. As tetraciclinas devem ser administradas na forma de pasta de lidocaína, o que irá diminuir significativamente a dor no pós-operatório. Além da dor torácica, as consequências e complicações do procedimento incluem febre, pneumonia, hemotórax, síndrome da angustia respiratória.^{5,9}

A pleurodese apresentou maior probabilidade de taxa de sucesso imediato, seguida de drenagem e aspiração. A videotoracotomia e aspiração tiveram menos números de dias de hospitalização quando comparados à inserção do dreno torácico. A toracotomia com pleurodese por abrasão ou pleurectomia tiveram classificações melhores do que por via videoscópica com ou sem pleurodese quando considerada a taxa de recorrência. Não foi encontrada diferença significativa entre a pleurodese mecânica e química. A utilização da pleurodese como abordagem reduziu significativamente a taxa de recorrência em 1,9%.⁹

CONCLUSÃO:

Diversos estudos acerca deste tema vêm surgindo ao longo dos últimos anos, que demonstraram a necessidade de avaliar o paciente individualmente, considerando seu quadro clínico, comorbidades, idade e fatores de risco para recidivas. A etiologia também interfere nas considerações ao traçar a conduta de cada caso. Pacientes que possuem risco de instabilidade hemodinâmica, recorrência de pneumotórax e risco de progressão para outra complicação, devem ser abordados de forma invasiva e requerem supervisão clínica e hospitalização por maior período de tempo. Casos de pneumotórax pequeno, espontâneo primário, e assintomático, na maioria das vezes pode ter abordagem mais conservadora. Saber reconhecer os sinais e sintomas clínicos e as peculiaridades em exames de imagem é obrigação de todo médico generalista que algum dia irá trabalhar em emergências hospitalares devido risco de complicação desta patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Lyra RM. Etiology of primary spontaneous pneumothorax. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2016 Jun; 42(3): 222–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/9C6jW6BFBxdKqDffhhqDKYt/?lang=en&format=pdf>
2. Hallifax R, Janssen JP. Pneumothorax-Time for New Guidelines? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Feb 4];40(3):314–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31525807/>
3. Cakmak M, Durkan A. Analysis of patients undergoing surgical treatment for primary spontaneous pneumothorax. *Nigerian Journal of Clinical Practice* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 29];24(11):1669. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34782507/>
4. Kawai N, Kawaguchi T, Yasukawa M, Tojo T, Sawabata N, Taniguchi S. Surgical treatment for secondary spontaneous pneumothorax: a risk factor analysis. *Surgery Today* [Internet]. 2021 Jan 23 [cited 2021 Jun 20];51(6):994–1000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483786/>
5. Rokicki W, Rokicki M, Wojtacha J, Filipowski M, Dzejli A, Czyżewski D. Is it possible to

- standardize the treatment of primary spontaneous pneumothorax? Part 1: etiology, symptoms, diagnostics, minimally invasive treatment. *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 5];4:322–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096829/>
6. Hung C-S, Chen Y-C, Yang T-F, Huang F-H. Systematic review and meta-analysis on juvenile primary spontaneous pneumothorax: Conservative or surgical approach first? Cao C, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2021 Apr 30 [cited 2021 Nov 20];16(4):e0250929. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930078/>
7. Nguyen L, Bowlds S, Juan D, Thompson A, Clayton E, Spencer C, et al. Predictors of Pneumothorax (POP) Score: A Statistical Model for Identifying Occult Pneumothoraces after Blunt Chest Trauma that Will Require Intervention. *The American Surgeon* [Internet]. 2019 Sep [cited 2022 Jul 4];85(9):470–2. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000313481908500915>
8. Staub L, Biscaro R, Kaszubowski E, Maurici R. Chest ultrasonography for the emergency diagnosis of traumatic pneumothorax and haemothorax: A systematic review and meta-analysis [Internet]. *International Journal of the Care of the Injured*. 2018 [cited 2022 Jul 4]. Available from: [https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383\(18\)30034-2/fulltext](https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383(18)30034-2/fulltext)
9. Vuong NL, Elshafay A, Thao LP, Abdalla AR, Mohyeldin IA, Elsabaa K, et al. Efficacy of treatments in primary spontaneous pneumothorax: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Respiratory Medicine* [Internet]. 2018 Apr [cited 2021 Apr 1];137:152–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605200/>
10. Mendogni P, Vannucci J, Ghisalberti M, Anile M, Aramini B, Congedo MT, et al. Epidemiology and management of primary spontaneous pneumothorax: a systematic review. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2020 May 21];30(3):337–45. Available from: <https://academic.oup.com/icvts/article/30/3/337/5681660>
11. Ghiggi KC, De Castro Junior MAM, Audino DF. Toracocentese. *VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde* [Internet]. 2021 Jul 1;33(1):132–46. Available from: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/11555>
12. Ekanem E, Podder S, Donthi N, Bakhshi H, Stodghill J, Khandhar S, et al. Spontaneous pneumothorax: An emerging complication of COVID-19 pneumonia. *Heart & Lung* [Internet]. 2021 May [cited 2021 Nov 15];50(3):437–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631467/>
13. Özdemir S, Bilgi DÖ, Köse S, Oya G. Pneumothorax in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia with invasive mechanical ventilation. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* [Internet]. 2020 Nov 22 [cited 2022 Apr 24];32(3):351–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33210121/>
14. Chan Y-H, Yu EL-M, Kwok H-C, Yeung Y-C, Yu W-C. Clamping of chest drain before removal in spontaneous pneumothorax. *Journal of Cardiothoracic Surgery* [Internet]. 2021 Mar 17;16(1). Available from: <https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13019-021-01398-x>
15. Teresa M, González A. DERRAME PLEURAL EN RADIOLOGIA ANATOMIA Y

- FISIOLOGIA NORMAL. REVISTA MEDICA SINERGIA [Internet]. 2017;2(6):3–5. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms176a.pdf>
16. Fávero ACD, Pinheiro AO, Faria FC de, Araújo JC de, Paiva JR de OC, Mol E de OCP. PNEUMOTÓRAX ESPONTÂNEO SECUNDÁRIO À DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: UM RELATO DE CASO. Anais do Seminário Científico do UNIFACIG [Internet]. 2019 Nov 20 [cited 2022 Jul 5];(5). Available from: <http://pensaracademico.facig.edu.br/index.php/semiarociencia/article/view/1379>
17. Dallos Bareño CM. Fundamentos anatómicos de la región torácica y su aproximación morfológica desde las imágenes diagnósticas (Rayos X simple y tomografía axial computada). repositoriounaeduco [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2022 Jul 5]; Available from: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/78528?show=full>
18. American College of Surgeons. Advanced Trauma Life Support®. Student Course Manual. 2018. Tenth Edition. [Internet]. [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://www.emergencymedicinekenya.org/wp-content/uploads/2021/09/ATLS-10th-Edition.pdf>

OS AVANÇOS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

THE ADVANCES IN THE TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARIOS SYNDROME

Isabele M. M. Severo¹, Adriana dos Passos Lemos²

¹Acadêmica do Curso de graduação em medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. tcmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A Síndrome dos ovários policísticos é a doença endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva, caracterizada por anovulação e hiperandrogenismo, tendo como opções terapêuticas a mudança no estilo de vida, e o uso da metformina, naquelas refratárias às medidas comportamentais. **Objetivo:** Avaliar o efeito da MET em monoterapia ou em associação na melhora dos parâmetros cardiometabólicos, no controle da SOP e da diabetes. **Métodos:** Revisão de literatura acerca do assunto nos últimos 10 anos, através da busca de artigos indexados no Medline, usando como critério Ensaio Clínico Controlado e Randomizado (ECCR) e Meta-análises produzidos na língua inglesa. Foram usadas como descritores “Síndrome do Ovário Policístico” e “Metformina”. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, dezesseis estudos fizeram parte desta revisão. **Resultados:** A metformina é o fármaco de escolha para pré-diabetes e o mais utilizado a longo prazo. Entretanto novos estudos apontam que o O GLP-1RA EX foi superior no tratamento de IGT em pacientes pré-diabéticas com SOP. Além disso, foi demonstrado que a associação de MET e EX diminui os níveis de LH, o que pode trazer benefícios para o tratamento da SOP. **Conclusões:** A monoterapia com MET, EX está associada a uma melhora da secreção de insulina pós-prandial e consequentemente a uma maior taxa de remissão de pré-diabetes entre mulheres com SOP. **Descritores:** “Síndrome do ovário policístico”, “Metformina”

ABSTRACT

Introduction: Polycystic Action Syndrome is an endocrine disease in adulthood, Advance by anovulation style and therapeutic measures to life options, and the use of age, having as common the change of life, and the use attended, in those refractory behavioral. **Objective:** To evaluate the effect of MET in therapy or in combination in the improvement of cardiometabolic parameters, in the control of PCOS and diabetes. **Methods:** Literature review on the subject in the last 10 years, by searching Medline indexes, using criteria: Literature review on the subject in the last 10 years (ECCR) and Meta-analyses in English. The keywords “Polycystic Ovary Syndrome” and “Metformin” were used. After applying the inclusion and exclusion criteria, the studies were part of this review. **Results:** Metformin is the drug of choice for prediabetes

and the most used in the long term. However, new studies show patients that GLP-1RA EX was superior in the treatment of IGT in pre-diabetic women with PCOS. In addition, the association of MET and EX has been shown to decrease LH levels, which may have benefits for the treatment of PCOS. **Conclusions:** A with MET, EX mono is associated with an improvement in insulin therapy and consequently a higher rate of remission in pre-diabetes women among PCOS. **Keywords:** “Polycystic Ovary Syndrome”, Metformin.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a doença endócrina mais comum, afetando cerca de 10% das mulheres na pré-menopausa.¹ É caracterizada por anovulação crônica (falha ou ausência de ovulação) e hiperandrogenismo (produção excessiva de hormônios masculinos) com manifestações clínicas de ciclos menstruais irregulares, infertilidade, hirsutismo e acne.^{2,3}

O diagnóstico da SOP é feito segundo critérios revisados pelo Consenso de Rotterdam de 2003.⁴ Dentre esses critérios, espera-se encontrar, pelo menos, dois de três características com: oligo ou anovulação, ou ambos, isto é, distúrbio menstrual; sinais clínicos ou bioquímicos, ou ambos, de hiperandrogenismo; ovários policísticos em ultrassom (20 ou mais folículos por ovário ou volume ovariano aumentado, mais de 10 mL, ao usar uma ultrassonografia transvaginal); e exclusão de outras etiologias de distúrbios menstruais e hiperandrogenismo (como hiperplasia adrenal congênita, tumores secretores de androgênio, síndrome de Cushing).⁴

Embora a etiologia da SOP ainda não seja clara, é uma síndrome que se caracteriza como um distúrbio multifatorial associado a anormalidades bioquímicas e desequilíbrio metabólico pró-inflamatório e pode ser que esse estado seja o precursor para o desenvolvimento de resistência à insulina e consequências metabólicas.^{1,5} Dentre esses distúrbios inclui-se a: resistência insulínica, dislipidemia e pré-diabetes, condição definida pela presença de glicemia de jejum alterada (100 e 125 mg/dL) e/ou tolerância à glicose diminuída ou hiperglicemia pós-prandial (IGT – glicemia de 2 horas no Teste Oral de Tolerância à Glicose – TOTG – entre 140 e 199 mg/dL) e/ou hemoglobina glicada (HbA1c) entre 5,7% e 6,4%.⁶

Obesidade e SOP estão interrelacionadas: a obesidade aumenta a prevalência de SOP e SOP favorece ganho de peso e obesidade¹. Mulheres obesas com SOP apresentam risco aumentado para uma série de distúrbios metabólicos, incluindo diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica e esteatose hepática não alcoólica.⁷ A SOP também está associada a biomarcadores de aterosclerose subclínica, como calcificação coronária e aórtica, maior espessura da íntima-média da carótida e disfunção endotelial.⁷

Acredita-se que a resistência insulínica seja um dos principais mecanismos fisiopatológicos subjacentes do pré-diabetes na população em geral.⁸ Este também é amplamente assumido como sendo o caso entre as mulheres com SOP e com pré-diabetes.⁶ A terapia medicamentosa com metformina (MET) associada a mudança do estilo de vida, retarda o aparecimento do DM2 em indivíduos pré-diabéticos na população em geral.⁶ Da mesma forma, a MET é o fármaco de escolha para mulheres com SOP com metabolismo glicêmico alterado.⁶

Curiosamente, apenas uma pequena fração de mulheres com SOP e IGT ou DM2 exibem hiperglicemia de jejum compatível com diabetes, segundo critérios da American Diabetes Association.⁹

Dunaif e cols. (1996) sugeriram que a atividade da insulina prejudicada em mulheres com SOP pode diferir daquela em DM2 na ausência de SOP ou em mulheres obesas que não apresentam as características clássicas da SOP.^{9,10}

Tao e cols. (2012) relataram a disfunção das células β -pancreáticas em mulheres com SOP.^{9,11} Esses achados foram corroborados por Kim e cols. (2016) que, ao utilizarem a técnica de clamp hiperglicêmico, observaram secreção deficiente de insulina em mulheres obesas com SOP e alteração do metabolismo glicêmico.^{6,12} Portanto, a secreção reduzida de insulina, particularmente durante a primeira fase de secreção, é a principal característica das mulheres recém-diagnosticadas com SOP e DM2.^{6,12} No entanto, o mecanismo exato associado ao comprometimento da função das células β -pancreáticas, em mulheres com SOP, permanece obscuro. Estudos recentes indicam que um defeito na incretina, hormônio secretado pelo tubo digestivo em resposta à ingestão alimentar, pode ter relação com a disfunção dessas células.^{9,13}

A MET inibe a gliconeogênese, aumenta a captação e utilização periférica da glicose, melhora a sensibilidade tecidual à insulina e influencia diretamente a esteroidogênese ovariana.^{9,14} Entretanto, esses efeitos parecem não ser os principais responsáveis pela diminuição da produção de andrógenos ovarianos em mulheres com SOP.^{9,15,16} Embora a MET beneficie pacientes com diabetes melhorando a sensibilidade à insulina, se ela aumenta a secreção desse hormônio, particularmente durante a primeira fase de secreção, ainda é uma incógnita.⁹

Terapias baseadas em incretinas, são amplamente utilizadas para tratar DM2.^{6,17} Análogos do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), como a exenatida (EX), reduzem os níveis plasmáticos de glicose aumentando a secreção de insulina pelas células β em resposta à ingesta de glicose. Eles também levam à perda de peso e à melhora da sensibilidade à insulina.^{6,18,19}

Por outro lado, acredita-se que a saxagliptina exerça seus efeitos retardando a inativação da incretina, através da inibição do inibidor da dipeptil peptidase-4 (DPP-4), aumentando e prolongando a ação da incretina. Isso resulta no aumento da liberação da insulina mediada por glicose e redução da secreção de glucagon pós-prandial.^{9,20}

Uma questão que permanece em aberto é se outros fármacos que modulam o controle da glicemia apresentam efeitos superiores à MET na prevenção do diabetes em mulheres com SOP.

OBJETIVO

Avaliar o efeito da MET em monoterapia ou em associação na melhora dos parâmetros cardiometabólicos, no controle da SOP e da diabetes.

MÉTODOS

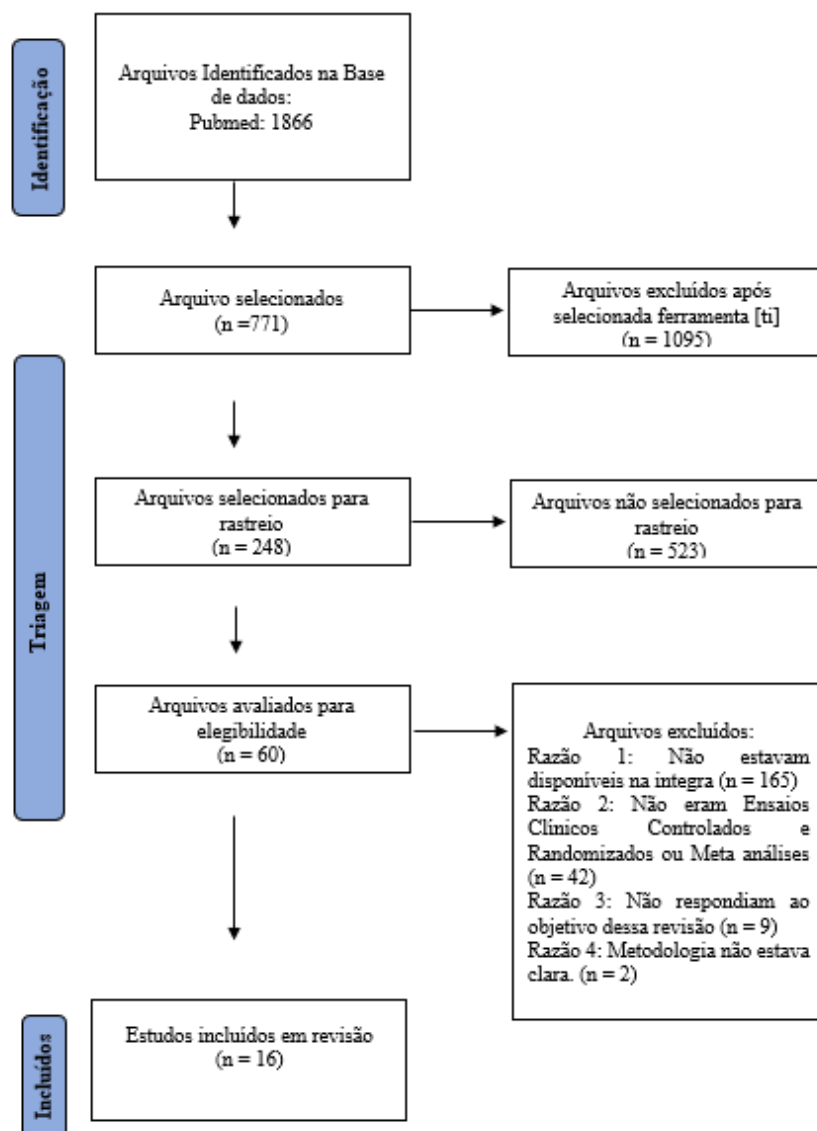
Para realização dessa revisão foi consultado o vocabulário DeCS na busca de palavras-chave adequadas à temática, no idioma inglês. Após, uma pesquisa no MeSH foi feita a fim de

encontrar variações das palavras-chave para a construção da frase (“polycystic ovary syndrome” OR PCOS OR “Stein-Leventhal Syndrome” OR “Sclerocystic Ovarian Degeneration”) AND (Metformin OR Dimethylbiguanidine OR Dimethylguanylguanidine OR Glucophage OR “Metformin Hydrochloride” OR “Metformin HCl”) que foi empregada na base de dados PubMed. A busca resultou em 1866 artigos de 1994 até o presente ano.

Foi aplicada a ferramenta [ti] para restringir a pesquisa. Foram encontrados 771 artigos. Posteriormente, a busca foi direcionada aos estudos com humanos, na língua inglesa, nos últimos dez anos: 248 artigos se enquadravam nessas características. Para realização dessa revisão também foi imposto que os artigos utilizassem apenas ensaios clínicos randomizados e meta-análises, logo restaram 39. Uma leitura dos títulos foi realizada e excluí-se aqueles que não atendiam a temática da revisão, restando 24 artigos. Dos 24, 9 não eram compatíveis com o objetivo da revisão. Outros 2 foram excluídos porque não apresentavam metodologia clara, restando 16 que estavam em sincronia com o tema e o objetivo desta revisão.

Posteriormente, para corroborar com essa revisão, foram selecionados, dentre as referências dos 16 artigos, mais 37 artigos que foram lidos e acrescentados a introdução e discussão.

Figura 01: Processo de seleção dos artigos.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A combinação de andrógenos aumentados e resistência à insulina na SOP resulta em risco aumentado para a síndrome cardiometabólica. Tolerância à glicose prejudicada (IGT), diabetes mellitus tipo 2, obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica são mais prevalentes na SOP do que em mulheres saudáveis.²¹ Embora a obesidade e a resistência à insulina (RI) não estejam incluídas nos critérios diagnósticos, 61%-76% das mulheres com SOP estão acima do peso, e a RI é observada em 95% das obesas e 65% das mulheres magras com SOP.²² Conseqüentemente, a SOP também é associada a biomarcadores de aterosclerose subclínica, como calcificação coronária e aórtica, maior espessura médio-intimal da carótida, e disfunção endotelial.^{7,21} Assim, a metformina, como o agente antidiabético oral há mais tempo estabelecido, tem sido amplamente utilizada em pacientes com SOP para melhorar a sensibilidade à insulina e induzir a ovulação, buscando reverter todo esse quadro desfavorável.²¹

O valor clínico da MET para o controle da pré-diabetes foi bem estabelecido por Knowler e cols. (2002) que demonstraram que a MET reduz a incidência de DM2 em 31% dos pacientes com pré-diabetes. Embora uma mudança significativa no estilo de vida (LSM) possa reduzir a incidência dessa patologia em 58% nos primeiros 3 anos, essa diferença entre os grupos diminui ao longo do tempo.^{6,23,24,25}

A MET é o fármaco de escolha para pré-diabetes com evidências mais fortes e dados de segurança de longo prazo.^{6,26} Entre muitos mecanismos possíveis, a MET é conhecida por inibir a gliconeogênese hepática e melhorar as taxas de glicemia em jejum (FBG).^{6,27} Embora não haja estudo clínico em larga escala sobre o manejo do pré-diabetes em mulheres com SOP, a MET é a medicação eleita para esses casos pela maioria das sociedades médicas.^{6,28,29}

Tang e cols. (2012) relataram que a MET é responsável pela melhora dos ciclos menstruais em mulheres com SOP.^{1,25,30} Entretanto, Kim e cols. (2020) refutaram tal afirmação ao constatarem que o LSM induz melhora nos padrões menstruais de mulheres com SOP mais do que a MET sozinha. Isso sugere que a indução da ovulação espontânea pode ser causada pelas correções precoces nas anormalidades reprodutivas. Além disso, parece que a MET pode ter efeitos limitados para reduzir a concentração sérica de insulina e induzir a ovulação em mulheres não obesas com SOP, refletindo assim a heterogeneidade na patogênese da SOP.^{1,25,30}

A MET melhora substancialmente as taxas de glicemia em jejum em mulheres com SOP e pré-diabetes. No entanto, esse efeito não foi proporcionalmente traduzido para taxa de remissão do pré-diabetes, como seria de se esperar.⁶

Um estudo envolvendo 1.787 mulheres com SOP mostrou que 26% apresentavam pré-diabetes, segundo o TOTG. Entre aquelas com pré-diabetes, 95,90% eram IGT isolados e 2,81% eram IFG + IGT. O IFG isolado foi de apenas 1,30%. O GLP-1RA EX foi claramente superior no tratamento de IGT em pacientes pré-diabéticas com SOP. As taxas de glicose de 2 horas no TOTG foram significativamente menores em pacientes tratadas com EX do que com MET. A alta prevalência de IGT e o efeito EX dominante na hiperglicemia pós-prandial levou ao achado mais marcante do estudo: 56% das pacientes do grupo EX e 64% do grupo EX + MET obtiveram remissão sustentada do pré-diabetes. Já as taxas de remissão alcançadas pela monoterapia com

MET foram significativamente menores em 32%.⁶

Embora seja amplamente assumido que a resistência insulínica é a fisiopatologia subjacente do pré-diabetes na SOP, as sensibilidades à insulina tanto no estado de jejum quanto durante o TOTG foram comparáveis entre os grupos MET e EX. A diferença na taxa de remissão deve, portanto, residir na secreção de insulina pós-prandial. Também é importante notar que a eficácia clínica do EX persistiu após 12 semanas de eliminação da droga, sugerindo possíveis efeitos biológicos além da secreção de insulina diretamente aumentada pela medicação administrada per se. A este respeito, GLP-1RAs, incluindo EX, são conhecidos por serem protetores das células β , reduzindo a apoptose, o que leva ao aumento da produção de insulina pelo GLP-1 endógeno.³¹ Estudos recentes sugerem um possível envolvimento do mRNA nesses efeitos protetores.³² Além disso, os GLP-1RAs protegem as células β da lipotoxicidade em linhagens celulares e modelos animais.³³ A lipotoxicidade reduzida pode, então, promover a diferenciação reversa de células β indiferenciadas em células β maduras secretoras de insulina, aumentando assim a síntese de insulina.³⁴ Finalmente, a ativação do receptor GLP-1 parece modular diretamente a resposta ao estresse do retículo endoplasmático, levando à promoção da adaptação e sobrevivência das células β .³⁵ Coletivamente, esses mecanismos podem explicar o efeito sustentado do EX.⁶

Vale ressaltar que a deficiência de GLP-1 foi descrita em pacientes com DM2.³⁶ Dada a eficácia clínica do EX observada por Tao e cols. (2021), pode-se perguntar se a deficiência de GLP-1 endógeno faz parte da fisiopatologia subjacente do pré-diabetes na SOP, uma questão válida que merece investigação adicional.⁶

Os níveis séricos de insulina em 2 horas após o TOTG foram significativamente maiores em pacientes tratadas com EX do que naquelas tratadas com MET. Esses achados são consistentes com os apresentados por Anwar e Shikalgar (2017) em que foi sugerido que o metabolismo anormal da glicose em pacientes com SOP está associado à disfunção das células β -pancreáticas.³⁷

Além do metabolismo da glicose, estudos recentes mostraram que o EX pode melhorar a função do eixo hipotálamo-hipófise-gônada e a reserva ovariana em modelos animais com SOP.^{38,39} Esses achados, se comprovados em humanos, serão relevantes para EX como opção de tratamento para pacientes com SOP com pré-diabetes.

É interessante notar que os níveis de LH foram significativamente diminuídos nos grupos MET e EX + MET, mas não no grupo EX. Em camundongos, os GLP-1RAs não afetam os níveis circulantes de LH.⁴⁰ Mutações de ganho ou perda de função do receptor GLP-1 não alteram a concentração ou distribuição das gonadotrofinas.⁴¹ Embora um nível reduzido de LH associado ao tratamento com MET possa ser benéfico para a SOP, o significado desse achado ainda precisa ser elucidado.

A sociedade endócrina recomenda MET como terapia de segunda linha para mulheres com SOP com irregularidade menstrual que não podem tomar ou não toleram contraceptivos hormonais.⁴² No entanto, é digno de nota que o hiperandrogenismo foi melhorado de forma semelhante por EX e MET.⁶

Como a maioria dos GLP-1RAs, incluindo EX, requer administração subcutânea, o que representa um obstáculo para a aplicação deste grupo de fármacos aos pacientes pré-diabéticos,

incluindo as com SOP, uma alternativa viável são os inibidores de DPP4 que, bloqueando a degradação do GLP-1 endógeno, aumentam a secreção de insulina estimulada pela glicose.⁶

Estudos utilizando culturas de células e modelos animais mostraram que os inibidores de DPP-4 têm efeitos tróficos por células β -pancreáticas e podem melhorar outras características metabólicas, como hiperlipidemia e inflamação de baixo grau. No entanto, os efeitos dos inibidores de DPP-4 em mulheres com DM2 e SOP permanecem incertos.^{43,44}

Tao e cols. (2018) observaram efeitos semelhantes da saxagliptina (SAX) e MET na redução dos níveis de glicose em pacientes recém-diagnosticadas com DM2 e SOP.⁹ Em um estudo recente, os efeitos da SAX, MET e SAX + MET foram explorados em mulheres pré-diabéticas com SOP.⁴⁵ O tratamento SAX + MET mostrou-se mais eficaz na melhora da sensibilidade à secreção de insulina em mulheres pré-diabéticas com SOP.⁴⁵

Os parâmetros lipídicos bem como os níveis de glicose plasmáticas foram reduzidos após o tratamento com SAX e SAX + MET.^{42,45} Assim, é evidente os efeitos benéficos dos inibidores de DPP-4 sobre o metabolismo energético em mulheres pré-diabéticas e diabéticas com SOP, especialmente se for administrado em combinação com MET.

Os dados obtidos até o momento apontam na direção de que a SAX pode ser outra opção favorável para melhorar sensibilidade à insulina e manter o controle glicêmico em mulheres com SOP e DM2. O mecanismo pelo qual esses efeitos ocorrem pode estar relacionado à ativação da incretina e ao aumento da produção de insulina pelas células β -pancreáticas.^{6,9}

A MET pode ser mais eficaz a longo prazo para o controle da SOP e pode apresentar efeitos na prevenção da progressão para o diabetes. No entanto, as reações adversas mais comuns da MET, os sintomas gastrointestinais (como diarreia, náusea, vômitos, distensão abdominal, flatulência e anorexia), podem limitar seu uso em pacientes intolerantes à MET. Com respeito ao controle da glicemia de jejum, o tratamento com MET é prévio ao tratamento com SAX. No entanto, a monoterapia com MET pode ser inadequada para o controle da hiperglicemia pós-prandial.⁹

As condições de DM2 e SOP têm características especiais entre os diferentes grupos étnicos. Nos asiáticos orientais, o DM2 é caracterizado por disfunção das células β . Assim, uma prevenção e abordagem terapêutica que vise precisamente a disfunção das células β é necessária.⁴⁶ Neste contexto, o fato da SAX aumentar a liberação de insulina, dependente de glicose pelas células β , a torna uma escolha ideal para o tratamento de DM2 em asiáticos orientais.⁹

Por outro lado, mulheres asiáticas com SOP não são mais propensas a obesidade do que aquelas sem SOP; porém, quando presente, a obesidade ainda desencadeia efeitos metabólicos.⁴⁷ Além disso, como as mulheres de algumas etnias não caucasianas parecem ter maior risco para a obesidade, metas de índice de massa corporal (IMC) e peso corpóreo mais baixos podem ser prudentes em grupos étnicos de alto risco.⁴⁷ Desta forma, o efeito da MET na perda de peso, bem como sua capacidade de melhorar a captação e utilização de glicose em tecidos periféricos a torna uma escolha ideal para o tratamento da SOP em etnias não caucasianas. Portanto, a combinação de MET e SAX pode ter efeitos complementares no tratamento de pacientes com DM2 e SOP de início recente.⁹

Heidari e cols. (2019) relataram que o tratamento com MET melhorou a função endotelial

periférica no grupo de mulheres com SOP. Essa disfunção endotelial foi detectada em 35,7% das mulheres e essa melhora não foi mediada por mudanças nos andrógenos, metabolismo da glicose ou resistência insulínica.⁷ Entretanto, essa melhora só foi evidenciada nas mulheres com SOP com disfunção endotelial basal anormal.⁷

A MET pode melhorar a função endotelial diretamente por múltiplos mecanismos potenciais. Embora seu efeito primário seja a redução dos níveis de glicose circulante, atualmente é conhecida como um medicamento antienvhecimento que tem como alvo várias vias do envelhecimento. Também mostrou-se eficaz no aumento da expectativa de vida em modelos animais e também no retardo de doenças relacionadas à idade.⁷ O efeito da MET no envelhecimento inclui múltiplos mecanismos, como a ativação da proteína quinase AMP-dependente, o que resulta em aumento da produção de óxido nítrico no endotélio e, posteriormente, melhor relaxamento vascular.⁷

A MET diminui a inflamação e o estresse oxidativo, o que pode resultar em melhor função endotelial e dilatação vascular.^{48,49} Além disso, ao inibir o sistema renina-angiotensina, pode causar relaxamento vascular, diminuição da pressão arterial sistólica e hiperemia cutânea.⁵⁰

Embora o mecanismo de ação específico ou via pela qual a MET melhora a função endotelial ainda não tenha sido elucidado, os estudos clínicos e laboratoriais supracitados fornecem possíveis explicações pelas quais ela exerce um efeito protetor direto no endotélio vascular.^{50,51}

A disfunção endotelial pode, portanto, ser uma anormalidade independente ou um fator precoce no curso da desregulação metabólica, levando ao aumento do risco cardiovascular em mulheres com SOP. Esses dados sugerem que o rastreamento para disfunção endotelial pode ser feito de forma independente e em adição ao perfil de risco metabólico em mulheres com SOP para auxiliar na tomada de decisão sobre possíveis estratégias de tratamento.⁷

Além de seu valor prognóstico, a função endotelial pode ser alvo de tratamento para reduzir eventos cardiovasculares futuros. Como exemplo, Kitta e cols. (2009) verificaram que a melhora da disfunção endotelial pode reduzir futuros desfechos adversos em pacientes com doença arterial coronariana.⁵² Outro estudo relatou que a melhora da função endotelial após o tratamento anti-hipertensivo em mulheres na pós-menopausa está associada a desfechos cardiovasculares mais favoráveis.⁵³ Esses achados destacam ainda mais o valor do direcionamento da função endotelial para a prevenção da doença coronariana.

CONCLUSÃO

Embora seja consenso em várias sociedades médicas a prescrição da MET para mulheres com SOP, não se observa melhora na frequência menstrual e no aumento dos casos de gravidez. O LSM sozinho tende a proporcionar mais benefícios do que a associação LSM + MET. Além disso, os efeitos gastrintestinais da MET limitam a indicação desse antidiabético oral para as mulheres com SOP intolerantes aos eventos adversos.

A monoterapia com MET, EX ou MET + EX está associada a uma maior taxa de remissão de pré-diabetes entre mulheres com SOP, melhorando a secreção de insulina pós-prandial. Os

resultados obtidos têm mostrado valores clínicos potenciais de GLP-1RAs para mulheres com SOP com pré-diabetes. Entretanto, o único ponto negativo é a administração parenteral da grande maioria dos GLP-1RAs.

Dessa forma, trabalhos recentes descrevem que ambos os tratamentos de monoterapia com SAX e MET foram eficazes na redução dos níveis de glicose e HbA1c em mulheres com SOP e DM2 de início recente. Dessa forma, pode ser benéfico adicionar um inibidor de DPP-4 ao protocolo de tratamento para mulheres com SOP e DM2.

A MET melhora a função endotelial periférica em mulheres com SOP e disfunção endotelial independente de alterações no metabolismo da glicose, dislipidemia ou presença de pré-diabetes. Algumas pesquisas sugerem que a MET tem um efeito direto na função endotelial na SOP e que a medição da função endotelial microvascular periférica pode estadiar e acompanhar a resposta ao tratamento com MET na SOP.

REFERÊNCIAS

1. Kim CH, Chon SJ, Lee SH. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 8;10(1):7802.
2. Liu Y, Shao Y, Xie J, et al.; The efficacy and safety of metformin combined with simvastatin in the treatment of polycystic ovary syndrome: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2021, 6;100(31):e26622.
3. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, et al.; Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020, 13;8(8):CD005552.
4. Sharpe A, Morley LC, Tang T, et al.; Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;17;12(12):CD013505.
5. Wang J, Zhu L, Hu K, et al.; Effects of metformin treatment on serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8183.
6. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al.. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3): e1420-32.
7. Heidari B, Lerman A, Lalia AZ, et al.; Effect of Metformin on Microvascular Endothelial Function in Polycystic Ovary Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(12):2455-66.
8. Zeng XL, Zhang YF, Tian Q, et al.; Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(36):e4526.
9. Tao T, Wu P, Wang Y, et al.; Comparison of glycemic control and β -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment. *BMC Endocr Disord.* 2018; 27;18(1):14.
10. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation

- in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1995;96:801–10
11. Tao T, Li SX, Zhao AM, Mao XY, Liu W. Early impaired β -cell function in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012; 5:777–86.
 12. Kim JY, Tfayli H, Michaliszyn SF, Lee S, Arslanian S. Distinguishing characteristics of metabolically healthy versus metabolically unhealthy obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1603-1611. [PMCID: PMC4893886] [PubMed: 26921624]
 13. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3:153–65.
 14. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: implications for metformin. *Drugs.* 1999;58(Suppl 1):29–30. discussion 75-82
 15. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:193–212.
 16. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:47–54
 17. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(10):566-592. [PubMed: 27339889]
 18. Syed YY, McCormack PL. Exenatide extended-release: an updated review of its use in Type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015;75(10):1141-1152. [PubMed: 26071140]
 19. Davidson MB, Bate G, Kirkpatrick P. Exenatide. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(9):713-714. [PubMed: 16178120]
 20. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3:153–65
 21. Harris-Glocker M, Davidson K, Kochman L, et al.; Improvement in quality-of-life questionnaire measures in obese adolescent females with polycystic ovary syndrome treated with lifestyle changes and oral contraceptives, with or without metformin. *Fertil Steril.* 2010;93(3):1016-9.
 22. Chen Y, Li M, Deng H, et al. Impact of metformin on C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017. 23;8(21):35425-34.
 23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. ; Diabetes Prevention Program Research Group . Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403. [PMCID: PMC1370926] [PubMed: 11832527]
 24. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):866-875. [PMCID: PMC4623946] [PubMed: 26377054]
 25. Harris-Glocker M, Davidson K, Kochman L, et al.; Improvement in quality-of-life questionnaire measures in obese adolescent females with polycystic ovary syndrome treated with lifestyle changes and oral contraceptives, with or without metformin. *Fertil Steril.* 2010;93(3):1016-9.
 26. Moin T, Schmittziel JA, Flory JH, et al. Review of metformin use for Type 2 diabetes prevention. *Am J Prev Med.* 2018;55(4):565- 574. [PMCID: PMC6613947] [PubMed: 30126667]
 27. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs

- for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):566-592. [PubMed: 27339889]
28. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. ; Endocrine Society . Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-4592. [PMCID: PMC5399492] [PubMed: 24151290]
 29. Kubota T. Update in polycystic ovary syndrome: new criteria of diagnosis and treatment in Japan. *Reprod Med Biol*. 2013;12(3):71-77. [PMCID: PMC3695670] [PubMed: 23874146]
 30. Tang, T., Lord, J. M., Norman, R. J., Yasmin, E. & Balen, A. H. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. The Cochrane database of systematic reviews, Cd003053, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub5> (2012).
 31. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(7):665-670. [PubMed: 8819215]
 32. Shang J, Li J, Keller MP, et al. Induction of miR-132 and miR-212 Expression by glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in rodent and human pancreatic β -cells. *Mol Endocrinol*. 2015;29(9):1243-1253. [PMCID: PMC4552436] [PubMed: 26218441]
 33. Huang C, Yuan L, Cao S. Endogenous GLP-1 as a key self-defense molecule against lipotoxicity in pancreatic islets. *Int J Mol Med*. 2015;36(1):173-185. [PMCID: PMC4494597] [PubMed: 25976560]
 34. Wang Z, York NW, Nichols CG, Remedi MS. Pancreatic β cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy. *Cell Metab*. 2014;19(5):872-882. [PMCID: PMC4067979] [PubMed: 24746806]
 35. Yusta B, Baggio LL, Estall JL, et al. GLP-1 receptor activation improves beta cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab*. 2006;4(5): 391-406. [PubMed: 17084712]
 36. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia*. 2011;54(1):10-18. [PubMed: 20871975]
 37. Anwar S, Shikalgar N. Prevention of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a review. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(Suppl 2):S913-S917. [PubMed: 28711517]
 38. Artunc-Ulkumen B, Pala HG, Pala EE, Yavasoglu A, Yigitturk G, Erbas O. Exenatide improves ovarian and endometrial injury and preserves ovarian reserve in streptozocin induced diabetic rats. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(3): 196-201. [PubMed: 25366063]
 39. Jensterle M, Janez A, Fliers E, DeVries JH, Vrtacnik-Bokal E, Siegelaar SE. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):504-517. [PubMed: 31260047]
 40. Pujadas G, Drucker DJ. Vascular biology of glucagon receptor superfamily peptides: mechanistic and clinical relevance. *Endocr Rev*. 2016;37(6):554-583. [PubMed: 27732058]
 41. MacLusky NJ, Cook S, Scrocchi L, et al. Neuroendocrine function and response to stress in mice with complete disruption of glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Endocrinology*.

- 2000;141(2):752-762. [PubMed: 10650957]
42. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. ; Endocrine Society . Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-4592. [PMCID: PMC5399492] [PubMed: 24151290]
 43. Kubota T. Update in polycystic ovary syndrome: new criteria of diagnosis and treatment in Japan. *Reprod Med Biol.* 2013;12(3):71-77. [PMCID: PMC3695670] [PubMed: 23874146]
 44. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. ; International PCOS Network . Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-1618. [PMCID: PMC6112576] [PubMed: 30052961]
 45. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):942-947. [PubMed: 8772555]
 46. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995;96(1):520-527. [PMCID: PMC185226] [PubMed: 7615824]
 47. Kim JY, Tfayli H, Michaliszyn SF, Lee S, Arslanian S. Distinguishing characteristics of metabolically healthy versus metabolically unhealthy obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1603-1611. [PMCID: PMC4893886] [PubMed: 26921624]
 48. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab.* 2016;23(6):1060–1065. [PubMed: 27304507]
 49. Kulkarni AS, Brutsaert EF, Anghel V, et al. Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults. *Aging Cell.* 2018; 17(2):e12723.
 50. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(8):657–669. [PubMed: 28709719]
 51. Triggle CR, Ding H. Metformin is not just an antihyperglycaemic drug but also has protective effects on the vascular endothelium. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(1):138–151. [PubMed: 26680745]
 52. Kitta Y, Obata J, Nakamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(4):323–330. [PubMed: 19161880]
 53. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):505–510. [PubMed: 12142118]

O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

ACETYLSALICLIC ACID IN THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS

Pedro L. Guerra¹; Valter Luiz C. Gonçalves²

¹Graduando do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: Esta revisão aborda o uso profilático do ácido acetilsalicílico como prevenção primária de eventos cardiovasculares a partir dos primeiros ensaios randomizados que o abordaram na década de 1980 até as últimas recomendações das sociedades internacionais. **Objetivo:** Comparar em variadas subpopulações o uso de aspirina diariamente como forma de prevenir eventos vasculares, mostrando risco-benefício do uso em prevenção primária. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura narrativa que expõe 18 referências em ordem cronológica de publicação, buscadas nas bases de dados eletrônicas LILACS, PubMed, EMBASE, MEDLINE e CENTRAL. Foram incluídos os artigos que discorreram sobre o uso da aspirina em pacientes com algum grau de risco cardiovascular sem história de doença vascular prévia, onde artigos publicados entre 1988 e 2022 foram utilizados. **Resultados:** Os primeiros testes do uso de aspirina para prevenção primária identificaram menor risco absoluto de hemorragia grave, o contrário das publicações mais recentes, o que delineava um uso considerando risco-benefício favorável, não mais a prática atual, onde o risco e o benefício devem ser ponderados individualmente para cada paciente, sendo descrito que o risco de sangramento é considerável em todos os casos. **Conclusão:** A aspirina em baixa dose pode ser utilizada em casos específicos e na ausência de risco para qualquer causa de sangramento maior, qualquer uso na prevenção primária entre extremos de faixa etária ou sob qualquer risco de sangramento é desencorajado pelas últimas recomendações. **Descritores:** Aspirina; prevenção primária; mortalidade; risco cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: This review addresses the prophylactic use of acetylsalicylic acid as a primary prevention of cardiovascular events from the first randomized trials that addressed it in the 1980s to the latest recommendations of international societies. **Objective:** Compare in various subpopulations the use of aspirin daily to prevent vascular events, showing risk-benefit of use in primary prevention. **Methodology:** This is a narrative review of literature that exposes 18 references in chronological order of publication, searched in the electronic

databases LILACS, PubMed, EMBASE, MEDLINE and CENTRAL. Were included articles that approached the use of aspirin in patients with some degree of cardiovascular risk without a history of previous vascular disease, the articles were published between 1988 and 2022. **Results:** The first tests for primary prevention identified lower absolute risk of severe bleeding, which induced a use considering favorable risk-benefit, no longer the current practice, where the risk and benefit should be weighed individually for each patient, and it is described that the risk of bleeding is considerable in all cases. **Conclusion:** Low-dose aspirin can be used in specific cases and in the absence of risk for any major bleeding cause, any use in primary prevention between age extremes or at any risk of bleeding is discouraged by the latest recommendations. **Keywords:** Aspirin; primary prevention; mortality; cardiovascular risk.

INTRODUÇÃO

Os fármacos do grupo dos salicilatos, ao qual pertence o ácido acetilsalicílico, já eram utilizados por civilizações antigas há milênios, onde existem relatos do uso para diminuição da dor e da febre desde os egípcios até os gregos, que utilizavam as cascas do salgueiro para obter esse componente medicamentoso¹. Seu uso sempre foi restringido pelos efeitos colaterais gastrointestinais que causava, principalmente a irritação da mucosa gástrica e, nesse âmbito, somente no século XIX um grupo de pesquisadores alemães descobriu que ao adicionar um grupo acetila ao ácido havia grande redução de tais efeitos. Assim, no ano de 1899 o ácido acetilsalicílico foi patenteado e recebeu o conhecido nome Aspirina, derivado de A da palavra acetil e spirina de “Spiric acid”, como também era conhecido naquela época¹.

Seu uso atual, disseminado pelo mundo todo, dá-se pela capacidade de inibir a COX-1 plaquetária, reduzindo sua agregação por todo o tempo de vida das plaquetas (10 dias, aproximadamente), já que ocorre acetilação irreversível das enzimas COX². Nesse contexto, onde consideramos a proporção de plaquetas que é substituída diariamente, essa inibição diminui gradativamente, porém, uma dose baixa de AAS mostra-se capaz de suprimir essa função plaquetária de modo a trazer benefícios cardiovasculares aos pacientes². Dessa forma, seu uso foi difundido e, somente nos Estados Unidos, as projeções da última década indicam que aproximadamente 38 milhões de pessoas usem diariamente o AAS, muitas vezes sem prescrição ou seguimento médico adequado².

Nas últimas duas décadas do século XX surgiram alguns ensaios clínicos randomizados que demonstraram redução de mortalidade em pacientes pós-IAM (Infarto Agudo do Miocárdio), ou seja, havia certo benefício na prevenção secundária de eventos cardiovasculares³. Esses resultados abriram caminho para a pesquisa do uso de AAS em prevenção primária de pacientes com idade avançada e de risco cardiovascular alto, porém, naquela época os resultados foram controversos e admitiu-se uma redução em eventos como IAM e AVE (Acidente Vascular Encefálico), mas não havia diminuição na mortalidade e ainda se notou aumento dos riscos de eventos hemorrágicos³.

Dessa forma, considerando que não há definição concreta no meio científico internacional sobre o uso de AAS para a prevenção primária de eventos cardiovasculares e que os órgãos

reguladores Americano e Europeu nunca efetivamente aprovaram tal uso ainda deve-se considerar cada caso individualmente para iniciar a terapia considerando que há possibilidade de não haver diferença em prevenção ou aumento em risco de sangramento intra e extra-craniano e até mesmo aumento de mortalidade por todas as causas⁴. São casos específicos onde se nota que o risco-benefício está ligeiramente mais inclinado ao lado do benefício e, mesmo assim, não se deve desprezar o risco de sangramentos⁵. Dado o exposto, nessa revisão serão abordados o mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico, seu uso dentro dos planos atuais de prevenção de doenças cardiovasculares e quais as possíveis mudanças nesse padrão nos próximos anos, visando saber se a abordagem com AAS ainda é favorável em prevenção primária de eventos cardiovasculares.

JUSTIFICATIVA

Há mais de 40 anos, o uso de AAS mostrou benefício na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, com exemplo à redução de mortalidade em pacientes após IAM; em 2018 foram publicados 3 grandes estudos que compararam em diferentes populações o uso de AAS 100 mg/dia versus placebo como profilaxia primária, medicação comumente usada de forma imprecisa, onde a prescrição, a manutenção ou a desprescrição não foi individualizada, muitas vezes sem compartilhar com o paciente as possibilidades, riscos e benefícios, sendo assim, tema de debate importante devido ao número significativo de pacientes que fazem uso da medicação em questão⁴.

OBJETIVO

Primário: Comparar em diferentes populações o uso de AAS 100 mg/dia x placebo como profilaxia primária, apresentando resultados de eficácia na prevenção de eventos cardiovasculares ou dos efeitos indesejados, avaliando quais são as melhores condutas frente ao uso dessa medicação, ou seja, seu risco-benefício;

Secundários: Descrever o mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico e suas implicações cardiovasculares;

MÉTODOS

Esse trabalho é uma revisão de literatura narrativa a partir de revisões sistemáticas coletadas das plataformas de pesquisa CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library), LILACS (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe/BVS – Biblioteca Virtual em Saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed) e EMBASE (Elsevier). Foram selecionados artigos entre 1988 e 2022, nos idiomas português e inglês, utilizando as palavras-chave: aspirina, prevenção primária, mortalidade e risco cardiovascular. Foi encontrado um total de 851 artigos, sendo selecionados, a partir da análise dos resumos, 18 artigos para a realização da revisão. Os resultados serão avaliados de acordo com as abordagens que demonstrem a maior eficácia cientificamente comprovada.

Esse trabalho irá desenvolver uma revisão de literatura, definido como um delineamento

de estudo conduzido com descrição objetiva da evidência sumarizada. O estudo será desenvolvido a partir da problematização e descrição do tema, investigação dos tipos de abordagem e suas consequentes resoluções.

Para a elegibilidade dos estudos elegeu-se previamente critérios de inclusão (publicações em livros e documentos, artigos, ensaio clínico e revisão sistemática nos últimos 35 anos em idioma português e inglês, abrangência semelhante entre homens e mulheres dentro do estudo, uso de AAS prévio a eventos cardiovasculares e idade superior a 40 anos) e critérios de exclusão (publicações não condizentes com o objetivo de estudo, como: publicações que consideram o desfecho econômico, publicações que abrangem somente o uso de AAS como prevenção secundária de eventos cardiovasculares) que nortearam a seleção da amostra ao revelar artigos científicos que abordassem o tema da revisão.

Os estudos selecionados que serão apresentados na discussão, comparativamente, são aqueles que tiveram como foco a pesquisa do uso de AAS e suas implicações em um grupo variado de pessoas com diferentes comorbidades e/ou idade avançada que justificasse algum risco cardiovascular, seus benefícios e na contrapartida, o risco do uso.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, a COX (ciclooxigenase) que é alvo de ação do ácido acetilsalicílico, existe em duas isoformas nos humanos. Sendo de interesse maior a ação irreversível do AAS sobre a COX-1, que inibe a agregação plaquetária através do efeito negativo sobre a produção de tromboxanos. A COX-2 regula a produção de prostaglandinas que atuam como antiagregantes e vasodilatadores.⁶

A questão é que ambas são atuantes na proteção da mucosa gástrica e, a depender da dose investida em um paciente, temos a inibição da COX-1 (em doses menores, como 75mg/dia) e da COX-2, quando a dose é maior (considerando 150 mg/dia a até 300 mg/dia). Ou seja, doses menores inibem a COX-1, o que diminui a produção de tromboxanos e invariavelmente reduz a agregação plaquetária e o processo de trombogênese. Já em doses maiores, é inibida também a COX-2, o que leva a diminuição de produção de prostaglandinas, causando o conhecido efeito antipirético e analgésico da aspirina.⁷

E, considerando seu uso contínuo, alguns efeitos adversos podem ser observados principalmente em paciente com função hepática e renal comprometidas, sendo os principais: hemorragia intra e pós-operatória, hematomas, epistaxe, hemorragias urogenital, gastrointestinal alta e baixa e sangramento gengival, estes causados pelo aumento do risco de sangramento determinado pela ação quando da inibição da COX-1.⁷

Linha do tempo do uso de AAS na prevenção primária de eventos cardiovasculares BRITISH MALE DOCTORS (1998)

O primeiro ensaio clínico randomizado que testou a aspirina na prevenção primária de doenças cardiovasculares foi o BMD (Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors), estudo que incluiu somente profissionais da saúde do sexo masculino. Aqui,

5.139 homens distribuídos em dois grupos (50% abaixo dos 60 anos e 50% acima dos 60 anos), considerando que 15% do total já possuía histórico de doença cardiovascular. Foram usadas doses diárias de 300 mg a 500 mg de aspirina, distribuída aleatoriamente em metade do grupo total, ou seja, metade deles receberam medicação e a outra metade não fez uso de medicação.⁸

Foram acompanhados durante 6 anos de estudo, onde a incidência de eventos cardiovasculares e até mesmo na mortalidade foi praticamente igual entre os grupos, com o IAM (Infarto Agudo do Miocárdio) sendo o evento cardiovascular notavelmente presente em ambos.⁸ Dessa forma, os resultados do estudo dividem-se entre os eventos cardíacos não fatais (IAM), onde não houve diferença significativa entre os grupos (42 para o grupo medicado e 43 para o grupo controle) e eventos fatais, onde o IAM também foi o mais frequente (42 naqueles em uso de aspirina e 49 eventos no grupo controle); eventos cerebrovasculares, onde houve redução da frequência de AIT (Ataque Isquêmico Transitório) no grupo utilizando aspirina (15 pacientes, contra 27 casos no grupo controle), porém, o número de acidentes vasculares não fatais chegou próximo de ser 50% maior nesse grupo (10 casos nos 6 anos do estudo), mas pela falta de dados inerentes ao estudo, não podemos quantificar quantos eram isquêmicos e quantos eram hemorrágicos, sendo que mortes por eventos cerebrovasculares ficaram quantitativamente similares (5 e 6 casos).⁸

As mortes entre todas as causas (Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, Neoplasias, Causas Externas, Aneurisma Aórtico, Embolia Pulmonar) foram 6% menores no grupo que utilizou aspirina, sendo registradas 143 neste grupo e 159 mortes no grupo controle, considerando que 62 mortes foram causadas por IAM e AVE, em ambos os grupos.⁸

Outro ponto importante é que o número de eventos não fatais como úlcera péptica e sangramentos gastrointestinais foi maior no grupo que recebeu medicação, sendo 46 casos de úlcera péptica e 5 casos de sangramento gastrointestinal nos pacientes usando aspirina e 29 casos de úlcera péptica e nenhum caso de sangramento gastrointestinal no grupo controle.⁸

THROMBOSIS PREVENTION TRIAL (1998)

Neste estudo para o tratamento de HAS de 1998, foram acompanhados homens e mulheres com pelo menos um fator de risco cardiovascular (idade entre 65-69 anos, tabagismo, hiperlipidemia, IMC > que 27 kg/m³), que usaram 75 mg de aspirina diariamente, considerando 9.399 indivíduos em uso do ácido e 9.391 em uso de placebo.⁹

Os resultados em uma média de 6,8 anos de seguimento demonstraram que houve 188 mortes naqueles que mantiveram pressão arterial diastólica (PAD) menor ou igual a 90 mmHg, 194 mortes para a PAD menor ou igual a 85 mmHg e 207 mortes naqueles com PAD menor ou igual a 80 mmHg, o que pode ser considerado na contramão do que se pensava, mas deve-se considerar que a pressão arterial sistólica não foi levada em consideração e a existência dos outros fatores de risco.⁹

Houve de fato uma redução de 15% no risco cardiovascular geral, porém, ocorreram mais casos de IAM no grupo com aspirina (73) comparado ao placebo (57), o que não esclarece e impossibilita uma correlação direta ao uso de aspirina e eventos cardiovasculares pois o parâmetro do estudo estava centrado no controle pressórico e não nos desfechos cardiovasculares.⁹

Há de se observar que a redução do risco cardiovascular em pacientes com alto risco foi

admitida pois foi usada associação de AAS e varfarina, mas esse tipo de utilização foge do escopo desta revisão.⁹

PRIMARY PREVENTION PROJECT (2001)

Aqui foram analisadas 4.495 pessoas com mais de 50 anos (homens e mulheres) e pelo menos um critério para risco cardiovascular alto: idade maior que 65 anos, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, diabetes mellitus e história familiar de IAM em familiar de primeiro grau com menos de 55 anos.¹⁰

Foram divididos em dois grupos; o grupo 1 (em uso de aspirina 100 mg/dia) com 2.226 pessoas e o grupo 2 (em uso de placebo) com 2.269 participantes. O tempo médio de acompanhamento foi de 4 anos e resultou para grupo 1 vs grupo 2 em: Todos os eventos cardiovasculares (141 vs 187); IAM não fatal (15 vs 22); AVC não fatal (15 vs 18); morte por evento cardiovascular (17 vs 31).¹⁰

A redução é visível em todos os eventos no grupo 1, porém, um número aumentado de sangramentos gastrointestinais ocorreu nesses pacientes em uso de ácido acetilsalicílico (24 vs 6), estes considerados graves pelo estudo e que demandaram internação hospitalar.¹⁰

WOMEN'S HEALTH STUDY (2005)

O estudo para a saúde da mulher buscou evidenciar se existia diferença entre o uso de aspirina em homens e mulheres a partir de estudos prévios e seus resultados no sexo masculino e da utilização de 39.876 mulheres que, aleatoriamente, usaram 100 mg de aspirina em dias alternados ou receberam placebo. A saber, a média da idade neste estudo foi de 55 anos, onde 13% eram fumantes, 26% eram hipertensas e 30% tinham hiperlipidemia; encontrou-se, respectivamente para o grupo que usou aspirina e o grupo placebo, os seguintes dados: comparando todas as causas de mortalidade foram 609 e 642; principal evento cardiovascular (IAM) apresentou 477 e 522; morte por evento cardiovascular apresentou 120 mortes no primeiro grupo e 126 mortes no segundo; novamente os sangramentos gastrointestinais foram referidos onde ocorreram 127 casos no grupo em uso de aspirina e 91 casos no grupo placebo, todos necessitando de transfusão sanguínea.¹¹

PROGRESSION OF ARTERIAL DISEASE AND DIABETES (2008)

É um dos estudos mais atuais que manteve foco em paciente com Diabetes Mellitus 1 ou 2 que não apresentavam sintomas por doença cardiovascular. Foram usados 1.276 pacientes com mais de 40 anos de idade nesse ensaio, que aleatoriamente receberam 100 mg de aspirina/dia ou placebo. As mortes registradas durante o seguimento (novembro de 1997 a junho de 2006) foram classificadas em: doença cardíaca, acidente vascular encefálico, câncer, entre outras. Sendo que as doenças cardíacas foram representadas por infarto agudo do miocárdio ou outra doença coronariana, enquanto os derrames classificaram-se em hemorrágicos, isquêmicos e de causas desconhecidas. No total, 233 participantes foram vítimas de alguma doença cardiovascular, envolvimento com AVE, fatais ou não fatais, com registro de 195 mortes por qualquer causa, destas, 78 por doença cardiovascular.¹²

Importante ressaltar que entre os dois grupos a aspirina não reduziu a ocorrência e desfechos como IAM e AVE, sendo que no grupo com placebo ocorreram 101 mortes e no grupo em uso de aspirina ocorreram 94 mortes. O índice de sangramento, principalmente, gastrointestinal

não foi elevado (28 vs 31) e manteve taxas similares entre os dois grupos, sem acometimentos fatais.¹²

JAPANESE PRIMARY PREVENTION PROJECT (2014)

Foi um projeto japonês para prevenção primária de eventos cardiovasculares em idosos acima dos 60 anos. Quase 15.000 pessoas foram acompanhadas nesse estudo não cego, com metade deles usando 100 mg/dia de aspirina, todos com múltiplos fatores de risco cardiovascular. Embora tenha acontecido uma redução dos infartos agudos do miocárdio, o estudo foi interrompido por insignificância em seu desfecho por morte cardiovascular, IAM e AVE não fatais. Além disso, houve aumento de sangramentos extracranianos que necessitaram transfusão ou hospitalização. Aqui, a mortalidade nos dois grupos foi numericamente similar (176 vs 186) e associado a um número de hemorragias graves que demandaram internação hospitalar maior no grupo em uso do ácido (34 vs 20).¹³

Ensaio de 2018 sobre a prevenção primária e o uso de aspirina e as recomendações recentes de sociedades internacionais

Os ensaios de aspirina para reduzir o risco de eventos vasculares iniciais (ARRIVE), estudo de eventos cardiovasculares em diabetes (ASCEND) e o ensaio de aspirina para redução de eventos cardiovasculares em idosos (ASPREE) de 2018 foram os maiores estudos sobre o assunto que tentaram elucidar o risco-benefício do uso dessa medicação como prevenção primária, sendo seguidos por novas recomendações da American Heart Association (AHA) de 2019 e da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA (USPSTF) de 2022.

ASPIRIN TO REDUCE RISK OF INITIAL VASCULAR EVENTS – ARRIVE (2018)

Nomeado como “Uso de aspirina para reduzir o risco de eventos vasculares iniciais em pacientes com risco moderado de doença cardiovascular” foi um estudo randomizado, realizado em sete países. Aqui, entre 2007 e 2016, 12.546 pacientes foram designados para receber uma dose diária de aspirina ou placebo, aleatoriamente. Para ser considerado paciente elegível era requerido ser homem com 55 anos ou mais ou mulher com 60 anos ou mais que eram considerados de risco cardiovascular moderado a depender do número de fatores de risco associados. Assim, na existência de dois a quatro fatores de risco para os homens e três ou mais fatores de risco para as mulheres elegia-se para o estudo, sendo eles: colesterol total maior que 200 mg/dl ou colesterol LDL maior que 130 mg/dl para homens; colesterol total maior que 240 mg/dl ou colesterol LDL maior que 160 mg/dl para mulheres; e, independentemente do sexo pontuava quem era tabagista ou que havia sido tabagista até os últimos 12 meses, colesterol HDL menor que 40 mg/dl, hipertensos com pressão arterial sistólica maior que 140 mmHg e em uso de medicação anti-hipertensiva e história de doença cardiovascular na família. Atentar que aqui o risco cardiovascular moderado representa um risco de 20% a 30% de doença cardiovascular no decorrer de 10 anos.¹⁴

O desfecho primário foi caracterizado pela eficácia, considerando o tempo até o primeiro evento cardiovascular, nesse caso: infarto do miocárdio, morte cardiovascular, angina instável, ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral. Pode-se considerar que o desfecho primário foi neutro e não houve diferença observada para os casos de infarto não fatais. E, embora o risco médio estimado tenha ficado entre 20% e 30%, as taxas desses eventos ficaram mais baixas

(menores que 10% em 10 anos), e esse fato pode refletir algum benefício da terapia preventiva.

De forma geral, tão pouco as taxas de sangramento tiveram diferença maior, sendo que eventos de sangramento gastrointestinais foram da ordem de 69 casos para o grupo usando aspirina e 29 casos para os pacientes em uso de placebo.¹⁴

A STUDY OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN DIABETES – ASCEND (2018)

O ensaio dos efeitos da aspirina para prevenção primária em pessoas com diabetes mellitus designou uma amostra de 15.480 participantes para receber aspirina 100 mg/dia ou placebo, com maioria formado por pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus (qualquer tipo), do sexo masculino e acima dos 40 anos.¹⁵

O desfecho primário foi modificado durante o ensaio, assim como o tamanho da amostra, passando a considerar o ataque isquêmico transitório na definição de evento grave, juntamente com o infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte por qualquer causa vascular.¹⁵

Nas análises de dados os resultados descritos a seguir foram observados principalmente nos cinco primeiros anos, com ganho aparentemente neutro posterior a esse tempo. Ressalta-se que, neste ensaio, havia grande quantidade de participantes que fazia tratamento contínuo com algum cardioprotetor (estatinas e anti-hipertensivos).¹⁵

No ASCEND a aspirina resultou em redução de 12% em eventos cardiovasculares não fatais, porém com aumento do número de sangramentos graves. Ao final do estudo os resultados permitiram detectar uma redução do risco absoluto consideravelmente pequena (1,1%), resultado esse que é próximo ao risco de sangramento absoluto (0,9%), aliado ainda há resultados neutros sobre a mortalidade por causas cardiovasculares.¹⁵

Sabendo dos resultados, aferiu-se que houve muita dificuldade em comparar o equilíbrio entre benefício e risco em usar aspirina, já que é difícil contrastar a gravidade dos eventos vasculares que foram evitados e os eventos hemorrágicos que foram causados.¹⁵

ASPIRIN IN REDUCING EVENTS IN THE ELDERLY – ASPREE (2018)

No estudo dos efeitos da aspirina na mortalidade por todas as causas em idosos saudáveis, 19.114 pessoas foram selecionadas aleatoriamente para receber aspirina ou placebo. Foram idosos acima dos 70 anos com exceção a negros e hispânicos, que eram selecionados a partir dos 65 anos. Houve 1.052 óbitos durante o ensaio (5,5%), sendo 141 após algum dos desfechos primários, entre eles: demência e incapacidade física persistente. O risco de morte por qualquer causa foi de 12,7 eventos por 1.000 pessoas-ano no grupo em uso de 100 mg/dia de aspirina e 11,1 eventos por 1.000 pessoas-ano no grupo placebo, sendo classificados de acordo com a maior proporção de ocorrência: câncer, doença cardiovascular e hemorragia grave.¹⁶

Considerando as mortes por qualquer causa, que também faziam parte do desfecho primário, ocorreram 558 casos no grupo aspirina e 494 casos no grupo placebo, dessa forma, os resultados não puderam descartar um aumento de 1% a 29% na mortalidade por todas as causas.¹⁶ Essa mortalidade aumentada no grupo em uso de aspirina em parte explica-se pela maior mortalidade relacionado ao câncer nesse grupo, que é um resultado controverso, já que meta-análises de estudos randomizados anteriores sugeriam efeito protetor da aspirina para morte

relacionada ao câncer.¹⁶

De forma geral, no tempo médio de 4,7 anos, não houve diferença relatada em eventos cardiovasculares entre os grupos, o que inclui infartos do miocárdio não fatais e fatais, além dos acidentes vasculares cerebrais, e ainda ocorreu aumento do risco de hemorragias intracranianas e extracranianas. Vale considerar que não houve redução nos desfechos primários, principalmente demência e incapacidade física, que provavelmente pode ser mais importante para os idosos do que os resultados em doenças cardiovasculares.¹⁶

Limitações dos ensaios de 2018

Pelo menos cinco motivos podem ser considerados para justificar as limitações desses ensaios, que em sua totalidade, evidenciaram resultados nulos. Primeiro, os participantes de todos os estudos tiveram taxas de eventos cardiovasculares consideradas menores do que o esperado; segundo, somente uma porção pequena dessa população foi tratada concomitantemente com inibidores de bomba de prótons, o que poderia diminuir sintomas irritativos gastrointestinais e sangramentos altos; terceiro, não houve controle efetivo quanto ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais e álcool, o que poderia aumentar o risco de sangramento; quarto, o tempo médio de seguimento variou entre 4,7 e 7,4 anos, provavelmente curto demais para considerar resultados em prevenção primária; o quinto motivo é que esses ensaios não fornecem dados sobre o uso de aspirina em pessoas com alto risco cardiovascular, considerado uma lacuna importante no uso dessa medicação. Resumidamente, no ASCEND, em pacientes diabéticos, a aspirina em doses baixas reduziu de maneira significativa os eventos isquêmicos vasculares, mas as custas de aumento quase similar de sangramento clinicamente importante. No estudo ASPREE, em pacientes com mais de 70 anos, o uso de aspirina não reduziu eventos cardiovasculares, além disso, se associou a aumento de mortalidade global.

Recomendações atualizadas de 2019 e 2022:

AMERICAN HEART ASSOCIATION - AHA (2019)

A Associação Americana do Coração juntamente com o Colégio Americano de Cardiologia publicou em 2018 recomendações sobre prevenção primária de doença cardiovascular em adultos, focado em desfechos como infarto agudo do miocárdio, síndromes coronarianas agudas, angina estável e instável, acidente vascular encefálico e ataque isquêmico transitório. Considerando que o uso de aspirina é bem estabelecido em prevenção secundária também é recorrente observar o uso em pacientes com risco moderado a alto de desenvolver doença cardiovascular, mesmo sem história de doença prévia. Nessa recomendação de 2018 a dúvida a ser sanada é um desafio clínico com diferentes abordagens pelo mundo, onde, por exemplo, a aspirina não é recomendada como prevenção primária na União Europeia, mas é recomendada em casas de pacientes com risco aumentado nos Estados Unidos.¹⁷

Especificamente, a preocupação é estipular o risco de sangramentos e cenários que incluem o desenvolvimento de úlcera péptica, sangramentos em outros sítios e trombocitopenia, principalmente em idosos com idade superior a 70 anos, ou onde não há controle sobre o uso concomitante de anti-inflamatórios, álcool e anticoagulantes. Os ensaios mais antigos viam benefício no uso profilático de aspirina em indivíduos com mais de 10% de risco cardiovascular

em 10 anos, o que não é relatado nos ensaios recentes, de forma geral, os estudos mais recentes evidenciam que o risco de eventos vasculares comumente excede o de sangramentos sendo que a grande maioria vê o benefício dessa profilaxia comparável ao risco, o que leva a concentrar esforços no controle dos fatores de risco modificáveis.¹⁷

Sobre a dosagem, não há justificativa suficiente para o uso de doses diárias maiores que 100 mg, sendo que os benefícios sobre o risco cardiovascular são equivalentes utilizando doses maiores, aumentando somente o risco de sangramento, em complemento, não se recomenda o uso rotineiro de aspirina em idosos com mais de 70 anos, assim como em adultos com menos de 40 anos, onde nenhuma evidência capaz de avaliar o risco-benefício foi encontrada. Também não há evidência suficiente que justifique o uso profilático em casos específicos nessas faixas etárias, como no contexto de história familiar positiva para doença vascular, dislipidemia e diabetes mellitus.¹⁷

Para tanto, o AHA faz as seguintes recomendações: pode-se considerar o uso de aspirina em baixas doses (75 a 100 mg/dia) nos adultos com risco cardiovascular elevado que não apresentam chance aumentada de sangramento; não é recomendado o uso de aspirina em prevenção primária de pessoas com mais de 70 anos; caso exista risco maior de sangramento o uso de aspirina é sempre contraindicado.¹⁷

U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE – USPSTF (2022)

Recentemente a Força-Tarefa dos Serviços de Prevenção dos Estados Unidos atualizou os dados referentes ao uso de aspirina na prevenção primária, incorporando evidências atuais a respeito desse assunto. Essa atualização, de outubro de 2021, não recomenda o uso de aspirina na prevenção primária em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, além disso, considera que essa estratégia pode ser usada, em baixas doses, nos adultos entre 40 e 59 anos que tenham risco estimado de doença cardiovascular em 10 anos maior ou igual a 10%, com baixo risco de sangramento. São recomendações que se alinham com as diretrizes do AHA e do ACC e que levam em consideração o fato de pacientes com mais de 60 anos, apesar de risco maior para doença cardiovascular, também podem sofrer as consequências de sangramento maior aumentado nessa idade.¹⁸ Em resumo, de acordo com o USPSTF:

“A indicação de aspirina em prevenção primária atualmente deve ser restrita a grupos de maior risco de eventos isquêmicos, com baixo risco de sangramento e de preferência deve ser iniciada em uma idade menor que 60 anos. Além disso, deve-se pesar o conjunto dos fatores de risco do paciente, bem como suas comorbidades e estilo de vida a fim de se fazer o balanço adequado entre risco de eventos isquêmicos e de sangramento.”

Nota-se que outras sociedades trazem observações similares nas suas atualizações, como foi com a AHA em 2019, a Sociedade Brasileira de Cardiologia, também de 2019, que admitiu não haver benefício mesmo com uso em pacientes de maior risco, visto que houve indução de sangramentos e a redução dos eventos vasculares foi discreta mesmo em comparação com pacientes com risco cardiovascular menor. Já a Sociedade Europeia de Cardiologia em 2021 admitiu, de forma abrangente, que se pode considerar prevenção primária com aspirina em pacientes diabéticos com risco cardiovascular alto ou muito alto e sem contraindicações, porém, todas elas baseadas em

recomendações fracas e níveis baixos de evidência.¹⁸

CONCLUSÃO

É notável que as recomendações são modificadas com frequência, principalmente nos últimos anos e as publicações de novos ensaios clínicos randomizados abordados neste texto demonstram isso; também deve-se lembrar que todos os estudos mais recentes foram conduzidos em uma realidade onde fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia tem controle muito mais preciso, o contrário do que se via em estudos antigos.

O ASPREE (Aspirin in reducing events in the elderly) que conduziu uma população maior de 70 anos não encontrou evidência sobre o uso da profilaxia, não havendo diferença em prevenção, com aumento do risco de sangramento intra e extra-craniano associado a aumento de mortalidade por todas as causas. O ARRIVE (Aspirin to reduce risk of initial vascular events) que usou uma população maior que 55 anos entre homens e maior que 60 anos entre as mulheres, todos com risco cardiovascular estimado em 10% a 20% nos próximos 10 anos, também não notou diferença em prevenção com aumento na incidência de sangramento gastrointestinal. O ASCEND estudou pacientes diabéticos com mais de 40 anos e evidenciou que há discreta redução de eventos vasculares não fatais, porém, associado ao aumento do risco de sangramento maior.

A Sociedade Europeia de Cardiologia diz que aspirina pode ser considerada em pacientes diabéticos de risco cardiovascular alto ou muito alto na ausência de contraindicações claras. A Sociedade Brasileira de Cardiologia considera que mesmo em pacientes sob maior risco estimado de eventos cardiovasculares, a aspirina não trouxe benefício, uma vez que induziu mais sangramento nessa subpopulação e a redução proporcional dos eventos vasculares foi discreta em comparação com indivíduos de menor risco.

A AHA considera que aspirina pode ser considerada em casos selecionados de pacientes com alto risco cardiovascular, baixo risco de sangramento e idade entre 40 e 70 anos e a USPSTF considerada uso com idade inferior a 60 anos em casos em que o risco de sangramento é baixo. A partir desses estudos conclui-se que o risco de sangramento com AAS não é desprezível e parece superar os benefícios, as diretrizes são cada vez menos favoráveis ao uso como profilaxia primária de eventos cardiovasculares e a prevenção primária com AAS não é uma recomendação forte por parte de qualquer sociedade de cardiologia e as que contemplam o uso dessa medicação fazem em cenários muito específicos, de exceção.

REFERÊNCIAS

1. Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, Bhatt DL, Wood DA, Cleland JGF, et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *The Lancet* [Internet]. 2019 May [cited 2019 Nov 17];393(10186):2155–67. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30541-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30541-0/fulltext).
2. Boakye E, Uddin SMI, Obisesan OH, Osei AD, Dzaye O, Sharma G, et al. Aspirin for

- cardiovascular disease prevention among adults in the United States: Trends, prevalence, and participant characteristics associated with use. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2021 Dec;8:100256. Disponível em: [Aspirina para prevenção de doenças cardiovasculares entre adultos nos Estados Unidos: Tendências, prevalência e características dos participantes associadas ao uso - PubMed \(nih.gov\)](#).
3. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 18;379(16):1519–28. Disponível em: [Efeito da Aspirina sobre a Mortalidade por Todas as Causas em Idosos Saudáveis - PubMed \(nih.gov\)](#).
 4. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009 May;373(9678):1849–60. Disponível em: [Aspirina na prevenção primária e secundária de doenças vasculares: meta-análise colaborativa de dados individuais participantes de ensaios randomizados - PubMed \(nih.gov\)](#).
 5. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research* [Internet]. 2003 Jun;110(5-6):255–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14592543/>.
 6. Kummer CL, Coelho TCRB. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2021 Mar 3];52(4):498–512. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942002000400014&script=sci_arttext
 7. PRIME PubMed | Thromboxane A2, prostacyclin and aspirin: effects on vascular tone and platelet aggregation [Internet]. *neuro.unboundmedicine.com*. [cited 2022 Jul 3]. Disponível em: https://neuro.unboundmedicine.com/medline/citation/7002350/Thromboxane_A2_prostacyclin_and_aspirin:_effects_on_vascular_tone_and_platelet_aggregation_
 8. 1. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* [Internet]. 1988 Jan 30 [cited 2019 Nov 26];296(6618):313–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2544821>
 9. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Lancet (London, England)* [Internet]. 1998 Jan 24 [cited 2022 Jul 3];351(9098):233–41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9457092/>
 10. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary Prevention of Cardiovascular Events With Low-Dose Aspirin and Vitamin E in Type 2 Diabetic Patients: Results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care*. 2003 Nov 21;26(12):3264–72. Disponível em: [Prevenção primária de eventos cardiovasculares com aspirina de baixa dose e vitamina E em pacientes diabéticos tipo 2: resultados do teste Primary Prevention Project \(PPP\) - PubMed \(nih.gov\)](#)
 11. Ridker PM, Cook NR, Lee I-Min, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A Randomized

- Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 31;352(13):1293–304. Disponível em: [Um ensaio randomizado de aspirina de baixa dose na prevenção primária de doenças cardiovasculares em mulheres | NEJM](#)
12. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ [Internet]*. 2008 Oct 16 [cited 2020 Oct 28];337. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/337/bmj.a1840>
 13. Sugawara M, Goto Y, Yamazaki T, Teramoto T, Oikawa S, Shimada K, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Elderly Japanese Patients with Atherosclerotic Risk Factors: Subanalysis of a Randomized Clinical Trial (JPPP-70). *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2018 Dec 18;19(3):299–311. Disponível em: [Aspirina de baixa dose para prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes japoneses idosos com fatores de risco ateroscleróticos: Subanálise de um Ensaio Clínico Randomizado \(JPPP-70\) - PubMed \(nih.gov\)](#)
 14. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet [Internet]*. 2018 Sep;392(10152):1036–46. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31924-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31924-X/fulltext)
 15. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *American heart journal [Internet]*. 2018 [cited 2019 Nov 25];198:135–44. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653635>
 16. Wolfe R, Murray AM, Woods RL, Kirpach B, Gilbertson D, Shah RC, et al. The aspirin in reducing events in the elderly trial: Statistical analysis plan. *International Journal of Stroke*. 2017 Nov 7;13(3):335–8. Disponível em: [A aspirina na redução de eventos no estudo de idosos: Plano de análise estatística - PubMed \(nih.gov\)](#)
 17. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation [Internet]*. 2019 Mar 17;140(11). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678>
 18. USPSTF Report on Aspirin for Primary Prevention [Internet]. American College of Cardiology. [cited 2022 Jul 3]. Disponível em: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2022/04/25/21/07/uspstf-report-on-aspirin>

CÂNCER DE TRATO DIGESTIVO SUPERIOR: UMA REVISÃO DE LITERATURA

UPPER DIGESTIVE TRACT CANCER: A LITERATURE REVIEW

Alex C. Ferreira¹; Agustin M. R. de Lima²

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

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

RESUMO

Introdução-O câncer do trato digestivo superior compreende as neoplasias malignas que envolvem estruturas da boca e orofaringe. No Brasil, segundo dados do INCA estima-se 15.190 novos casos da doença para cada ano do triênio 2020-2022, sendo 11.180 em homens e 4.010 em mulheres. **Objetivos-**Revisar a literatura atual sobre os principais assuntos referente ao câncer do trato digestivo alto. **Métodos-** Revisão de literatura nas bases de dados PubMed, SciELO, EBSCOhost e Lilacs, de artigos publicados nos últimos cinco anos, sem restrição de idioma. Foram utilizados para consulta os descritores: “câncer do trato digestivo”, “neoplasia de boca e orofaringe”, “epidemiologia do câncer de boca e orofaringe”, “prevenção do câncer de boca e orofaringe” e “tratamento do câncer de boca e orofaringe”. Foram descartados artigos que não respeitavam os descritores. **Resultados-** O tipo histológico mais comum é carcinoma de células escamosas, os principais fatores de riscos são o etilismo e o tabagismo. O diagnóstico na maioria das vezes é realizado tardiamente, comprometendo o bom prognóstico da doença. O tratamento pode ser cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico; isoladamente ou em combinação. **Conclusões-** A literatura atual sobre o câncer do trato digestivo superior consiste em enfatizar a importância do diagnóstico precoce da doença. Possui fatores de risco relacionados ao tabagismo, etilismo, exposição excessiva ao sol, estresse, má alimentação, infecção pelo HPV e má higiene bucal. Mas estudos são necessários para que se avance na imunoterapia, para que os tratamentos sejam menos invasivos e eficientes, proporcionando menos complicações. **Descritores:** Câncer do trato digestivo, neoplasia de boca e orofaringe, epidemiologia do câncer de boca e orofaringe, prevenção do câncer de boca e orofaringe e tratamento do câncer de boca e orofaringe.

ABSTRACT

Introduction- Upper digestive tract cancer comprises malignant neoplasms involving structures of the mouth and oropharynx. In Brazil, according to INCA data, 15,190 new cases of the disease are estimated for each year of the 2020-2022 triennium, 11,180 in men and 4,010 in women. **Objectives-** To review the current literature on the main subjects related to cancer

of the upper digestive tract. **Methods-** Literature review in PubMed, SciELO, EBSCOhost and Lilacs databases, of articles published in the last five years, without language restriction. The following descriptors were used for consultation: “cancer of the digestive tract”, “neoplasia of the mouth and oropharynx”, “epidemiology of cancer of the mouth and oropharynx”, “prevention of cancer of the mouth and oropharynx” and “treatment of mouth and oropharynx cancer”. Articles that did not respect the descriptors were discarded. **Results-** The most common histological type is squamous cell carcinoma, the main risk factors are alcohol consumption and smoking. The diagnosis is most often made late, compromising the good prognosis of the disease. Treatment can be surgical, radiotherapy or chemotherapy; alone or in combination. **Conclusions-** The current literature on cancer of the upper digestive tract emphasizes the importance of early diagnosis of the disease. It has risk factors related to smoking, alcoholism, excessive exposure to the sun, stress, poor diet, HPV infection and poor oral hygiene. But studies are needed to advance in immunotherapy, so that treatments are less invasive and efficient, providing fewer complications. **Keywords-** Cancer of the digestive tract, neoplasia of the mouth and oropharynx, epidemiology of cancer of the mouth and oropharynx, prevention of cancer of the mouth and oropharynx and treatment of cancer of the mouth and oropharynx.

INTRODUÇÃO:

O câncer do trato digestivo superior compreende as neoplasias malignas que envolvem estruturas da boca e orofaringe. Na boca pode envolver lábios, mucosa jugal, língua, palato, assoalho bucal, estruturas ósseas e glândulas salivares. Na orofaringe pode acometer palato mole, tonsilas, base da língua, das paredes da faringe e valécula. Dentre os tipos histológicos se destaca o carcinoma de células escamosas, sendo de origem epitelial e que apresenta uma patogenia agressiva.¹

No Brasil, de acordo com dados do INCA é estimado 15.190 novos casos da doença para cada ano do triênio 2020-2022, sendo 4.010 em mulheres e 11.180 em homens. Esses dados correspondem a um risco esperado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta colocação. Para as mulheres, corresponde a 3,71 para cada 100 mil mulheres, sendo a décima terceira mais frequente entre todas as neoplasias. Os principais fatores de riscos envolvidos são tabagismo e etilismo. Além desses, estudos indicam associação com outros fatores de riscos como exposição excessiva ao sol, próteses dentárias mal adaptadas, higiene bucal inadequada, estresse, alimentação inadequada e uma patogenia relacionada ao Papiloma Vírus Humano (HPV).²

O diagnóstico precoce representa uma importante intervenção no aumento da sobrevida do paciente e taxa de sucesso do tratamento. Além da não exposição a fatores de riscos, é muito importante o acesso à informação, com orientação ao autoexame bucal do paciente, a fim de identificar lesões suspeitas e procurar o serviço de saúde para melhor acompanhamento e intervenção. O diagnóstico confirmatório é realizado através de biópsia para análise histopatológica, sendo o padrão-ouro.³

O tratamento envolve um caráter multiprofissional, sendo individualizado conforme

a região acometida e o estágio da doença. Para planejar uma melhor estratégia é fundamental realizar-se o estadiamento através de exames de imagem. A terapia pode ser realizada por dissecação cirúrgica, ou radioterapia associada ou não à quimioterapia. Com o avanço da biologia molecular, estudos evidenciam novas terapêuticas, envolvendo a terapia imunológica e genética para o câncer.

4

JUSTIFICATIVA

O câncer de boca e orofaringe representa no Brasil, uma incidência e mortalidade alta. Esse estudo de revisão possui relevância científica, pois pretende abordar os assuntos mais recentes referente ao caso, a fim de reunir um compilado de ideias e evidências para melhor conhecimento e abordagem ao assunto.

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Revisar a literatura atual sobre os principais assuntos referente ao câncer do trato digestivo alto.

Objetivos secundários:

- Identificar os aspectos patogênicos, etiológicos e fatores de riscos envolvidos no câncer de boca e orofaringe.
- Abordar os meios de prevenção e de diagnóstico do câncer do trato digestivo superior.
- Discutir sobre os tratamentos disponíveis para uma melhor abordagem do câncer do trato digestivo superior.

MÉTODOS:

Trata-se de um estudo de revisão de literatura sistemática e observacional, na qual será realizada uma consulta a estudos e artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados PubMed, SciELO, EBSCOhost e Lilacs, sendo selecionados trabalhos no período de 2016 a 2021, sem restrição de idioma. Foram utilizados para consulta os seguintes descritores: “câncer do trato digestivo”, “neoplasia de boca e orofaringe”, “epidemiologia do câncer de boca e orofaringe”, “prevenção do câncer de boca e orofaringe” e “tratamento do câncer de boca e orofaringe” e seus respectivos correspondentes em inglês: “oral andoropharyngealcancer”, “epidemiologyof oral andoropharyngeal câncer”, “preventionof oral andoropharyngealcancer” e “treatmentof oral andoropharyngeal câncer”.

Os critérios de escolha para a inclusão foram por estudos e artigos referentes à epidemiologia da doença, patogênica, fatores de riscos, diagnóstico e abordagem terapêutica das neoplasias de boca orofaringe. Os critérios de exclusão foram por artigos que se referiam a outros tipos de cânceres que não sendo os do trato digestivo superior e por artigos há anos abaixo de 2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na abordagem inicial do paciente, a anamnese deve se atentar pela a busca de fatores de riscos nos quais o paciente esteja exposto. Os artigos revisados destacaram o alcoolismo, tabagismo, exposição excessiva ao sol, próteses dentárias mal adaptadas, má higiene bucal, estresse, alimentação inadequada, histórico familiar de câncer de cabeça e pescoço e infecção pelo HPV, como sendo os principais elementos a serem investigados na consulta inicial. Muitas das vezes o paciente pode se encontrar assintomático, sendo uma situação que contribua infelizmente para o diagnóstico tardio da doença.⁵

Vários estudos evidenciaram que no mundo contemporâneo, onde cada vez mais se vive de forma estressante, associado à má alimentação com produtos processados e industrializados vem contribuindo também como fatores de riscos relevantes para o desenvolvimento do câncer. Tanto o estresse e a má alimentação aceleram a carcinogênese, dificultando agentes supressores tumorais e facilitando as mutações celulares desordenadas. Existe uma importante relação entre o aumento de casos de câncer de orofaringe e as mudanças nas condições de vida, de hábitos e costumes inerentes ao processo de industrialização e urbanização. Além da associação com o aumento da expectativa de vida, como também dos meios diagnósticos.⁶

Pelos estudos, apesar do quadro clínico se iniciar inocente, eles existem e devem ser investigados, pode se apresentar inicialmente com queixa de adenopatia cervical. Os sinais e sintomas mais comuns são: otalgia, trismo, disfonia, disfagia, odinofagia, hemoptise, perda de peso e lesão ulcerada e endurecida em cavidade oral sem regressão por mais de 2 ou 3 semanas. Quanto à lesão, a mais frequente é uma úlcera endurecida, podendo ser verrucosa ou infiltrativa. Em suma, por unanimidade dos resultados é muito importante no acolhimento o olhar atento de médicos e odontólogos para que o diagnóstico seja instituído o mais precoce possível, conseqüentemente melhorando o sucesso do tratamento.⁷

Em virtude da suspeição clínica de câncer de orofaringe, um exame otorrinolaringológico completo deve ser realizado, incluindo avaliação nasal e bucal. A revisão nos mostrou que as regiões mais envolvidas no câncer de boca e orofaringe são: palato, língua, palato mole, espaço retromolar, mucosa jugal, assoalho bucal, lábios e tonsilas palatinas. Além do exame ectoscópico, pode-se fazer o uso do exame endoscópico que permite a visualização direta das amígdalas e faringe, analisa as paredes laterais da faringe, nasofaringe, hipofaringe e faríngea, parede posterior da faringe, palato mole e garganta, incluindo valécua e fossa piriforme. O uso de endoscópio para examinar a orofaringe e comparar a simetria das estruturas bilaterais deve ser incentivado. A palpação do pescoço para procurar linfadenopatia é especialmente importante nos casos em que o tumor primário não é encontrado apesar da forte suspeita clínica. Se uma massa estiver presente no pescoço, a aspiração com agulha fina pode ser realizada com ou sem sintomas. A adenopatia cervical associada ao câncer de orofaringe tem características particulares: localiza-se no triângulo anterior do pescoço, abaixo do ângulo digástrico, denominado gânglio de Küttner. Quando associado à infecção pelo HPV, esse linfonodo apresenta grandes dimensões sem doença primária visível e é um cisto ultrassonográfico em oposição à linfadenopatia cervical metastática devido ao câncer queratinizado clássico.⁸

Na suspeita de neoplasia, uma biópsia sob anestesia local deve ser realizada para análise anatomopatológica. Após isto, deve-se estadiar a extensão da lesão primária e avaliar a possibilidade de metástases à distância ou outros tumores primários. O estadiamento é realizado pelo sistema TNM, onde o T avalia a extensão do tumor e o envolvimento com estruturas adjacentes, o N classifica as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza e o M determina a presença ou ausência de metástase a distância. O diagnóstico precoce do câncer proporciona melhores resultados terapêuticos de uma forma geral. Em dois centros de referência foram pesquisados o atraso no diagnóstico do câncer de boca e orofaringe. Foi observado que as variáveis clínicas e epidemiológicas não influenciaram no atraso do diagnóstico, mas na verdade o atraso foi por conta do próprio paciente, onde se destaca também a importância do autoexame e a informação em saúde para que obtenha melhores resultados terapêuticos.⁹

Para auxiliar no estadiamento o PET-CT, que significa tomografia computadorizada por emissão de pósitrons, pode ser utilizado. O PET-CT é também importante na avaliação da resposta da quimioterapia e radioterápica após seis meses de tratamento, monitorando a recidiva do tumor primário, nódulos de pescoço e metástase à distância. A punção por agulha fina (PAAF) é um exame de alta sensibilidade e especificidade, sendo utilizado para avaliar linfonodo suspeito em pescoço e podendo diagnosticar o câncer ainda sem clínica específica. É importante fazer o uso da ecografia para melhor guiar a punção. É recomendado a pesquisa de infecção por HPV, por identificação imuno-histoquímica de superexpressão da proteína p16, uma vez que estudos indicam que a sua associação a ao câncer de orofaringe confere melhor prognóstico. O teste é realizado por hibridização in situ do DNA do HPV para confirmação etiológica mais específica. Os estudos indicaram que a infecção pelo HPV possui forte associação com Câncer do trato digestivo superior, entretanto apontaram que tal relação confere melhor prognóstico.¹⁰

Em relação ao tratamento, os carcinomas de células escamosas da orofaringe podem ser tratados com cirurgia primária ou com terapia de radiação definitiva (RT) nos tumores precoces com dimensão de ≤ 4 cm sem invasão a estruturas adjacentes e sem evidência clínica ou de imagem do envolvimento dos linfonodos. Estudos orientam que as técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, como a microcirurgia a laser e a cirurgia robótica, fazem com que a ressecção de cânceres orofaríngeos iniciais se torne viável e bem tolerada, contribuindo para baixa morbidade e complicações. A cirurgia seguida por radioterapia ou quimiorradioterapia em conjunto é uma alternativa em doentes com estágios mais avançados. Em caso de câncer não ressecável, é realizada uma abordagem com quimioterapia associada a RT, seja em sequência e/ou concomitante.¹¹

Foi abordado e enfatizado a importância do seguimento regular do paciente após o tratamento do câncer orofaríngeo. Os pacientes devem ser informados para ficarem atentos a possíveis sinais e sintomas de recorrência tumoral, como dor, disfagia, rouquidão, sangramento e linfonodos aumentados. É recomendável uma maior frequência do seguimento nos primeiros dois a quatro anos pós tratamento, uma vez que aproximadamente 80-90% de todas as recorrências durante este período. O exame clínico deverá ser complementado com estudos de imagem por tomografia computadorizada e endoscopia digestiva alta com intenção de rastrear possível surgimento de outro sítio primário. O seguimento contínuo além de cinco anos é geralmente recomendado devido

ao risco de complicações tardias, ou de malignidades secundárias.¹²

No Câncer do trato digestivo superior, como também em outros tipos de câncer, vários estudos adentraram sobre a terapia imunológica, tal terapia tem a proposta de ao invés de destruir o tumor, a medicação atua estimulando as células de defesa do próprio organismo afim de neutralizar o câncer. Esses imunoterápicos chamados de Inibidores de PD-1, nomeados depembrolizumabe e o nivolumabe, têm como alvo a PD-1, que é uma proteína de verificação de células T, essas proteínas têm a função de impedir células T ataquem outras células do corpo. Ao bloquear a PD-1, esses medicamentos aumentam a resposta imunológica contra as células cancerígenas, podendo reduzir o tamanho de alguns tumores ou retardar seu crescimento. Essa terapia tem a proposta de ser utilizada após a quimioterapia em pacientes com câncer de cavidade oral ou orofaringe que voltou após o tratamento ou em que apresentaram metástase. A terapia poderá ser administrada isoladamente ou com medicamentos quimioterápicos, sendo indicada para alguns pacientes com recidiva, ou com o retorno metastático, ou para casos que o câncer não pode ser removido cirurgicamente. Desta maneira é uma alternativa de tratamento interessante, porém ainda sua atuação é mais eficaz de forma coadjuvante, necessitando de um avanço científico mais conciso para se obter melhores evidências.¹³

A taxa de sobrevida dos pacientes com câncer de boca e orofaringe depende da localização anatômica, da idade do paciente e do estágio tumoral. Na maioria das vezes o diagnóstico é tardio, detectando o tumor em estágio avançados, diminuindo a sobrevida dos doentes. Em relação ao sítio de localização, os tumores localizados da região de orofaringe demonstraram piores índices de sobrevida, enquanto os que se localizavam em região labial obtiveram os melhores índices de sobrevida.¹⁴

Pelos estudos o prognóstico dos carcinomas da cavidade oral e orofaringe se apresentam como incerto e imprevisível, a infecção pelo HPV é um fator forte, mas o fato do paciente ser negativo para HPV independente de melhor prognóstico. Houve um considerado avanço nos meios diagnósticos para esse tipo de câncer, porém mais estudos são necessários para que se possa determinar os métodos mais eficazes e de menor custo que propiciem o manejo adequado para cada paciente.¹⁵

O câncer envolvendo o trato digestivo superior é uma doença que afeta diretamente a qualidade de vida do paciente, podendo afetar a fala e alimentação. Estima-se que 4% de todos os cânceres sejam da cavidade oral ou orofaríngea. Atualmente, o manejo dos cânceres orais inclui principalmente cirurgia, radioterapia e quimioterapia, isoladamente ou em combinação, dependendo do caso individual. A cirurgia exige a remoção do tecido canceroso causando desfiguração e comprometimento funcional. A radioterapia tem efeitos colaterais significativos como mucosite, mielossupressão, xerostomia e cárie dentária. Com o advento de novos métodos de tratamento, como terapia direcionada, terapia imunológica e terapia genética, os resultados do tratamento são melhores com menos efeitos colaterais. Isso geralmente melhorou as taxas de sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes com câncer. A literatura citou como tratamentos mais utilizados cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Pesquisas científicas e aprimoramentos mais aprofundadas são necessárias para se obter tratamentos menos invasivos, afim de proporcionar

resultados menos incapacitantes aos pacientes. Cada vez mais a terapia deve ser multidisciplinar, pois a patologia altera múltiplas funções do paciente. É muito importante que medidas preventivas sejam desenvolvidas para a comunidade, como a importância do autoexame, vacinação contra HPV e desencorajando o tabagismo e o consumo de álcool.¹⁶

CONCLUSÃO

O câncer do trato digestivo superior é uma doença na qual faz se necessário e importante o diagnóstico precoce para se obter um resultado terapêutico satisfatório. Possui no Brasil e no mundo estatísticas expressivas com uma elevada incidência e mortalidade, o tipo histológico mais comum é o carcinoma de células escamosas. Possui desencadeantes fisiopatológicos fatores de risco relacionados ao tabagismo, etilismo, exposição excessiva ao sol, estresse, má alimentação, infecção pelo HPV e má higiene bucal.

O diagnóstico envolve suspeição e propedêutica clínica associado a análise histopatológica confirmatória e exames de imagem para determinar o estadiamento do tumor em questão.

O tratamento envolve cirurgia, radioterapia, e quimioterapia, podendo estar isolados ou em conjunto, dependendo do grau de estadiamento do tumor. Mais estudos são necessários para que se avance na imunoterapia, para que os tratamentos sejam menos invasivos e mais eficientes, proporcionando menos complicações e aumentando a sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Panorama da vigilância de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2018. BolEpidemiol. 2019 [citado em 10 mar. 2020];50(40):1-15. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/03/Boletim-epidemiologico-SVS-40.pdf>
2. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional de Câncer. Estimativa. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2021. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021 [citado em jan. 2022];71(1):7-33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433946/>
4. Archilla AR, Parada AS. Risk factors related to human papilloma virus infection in oral squamous cell carcinoma. Archives of Medicine and Health Science[Internet]. 2019 [citado em 3 mar. 2022];7, 33-7. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/amhs.amhs>
5. Zhang H, Yi J, Kim E, Choo Y, Hai H, Kim K, et al. 20(S)-Ginsenoside Rh2 suppresses oral cancer cell growth by inhibiting the Src-Raf-ERK signaling pathway. Anticancer Res [Internet]. 2021;41(1):227-35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419817/>
6. Brito DA, Maynard DC. Avaliação da relação entre nutrição e câncer: Uma visão do impacto no estado nutricional e qualidade de vida de pacientes oncológicos. Nutr. clín. diet. Hosp [Internet]. 2019 [citado em 25 mar. 2019]; 39(1):169-175. Disponível em: <https://revista.nutricion.org/PDF/AQUINO.pdf>

7. Gadbail AR, Sarode SC, Chaudhary MS, Gondivkar SM, Tekade SA, Yuwanati M, et al. Ki67 Labelling Index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma. *J Appl Oral Sci* [Internet]. 2021; 29. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/jaos/article/view/187143/172912>
8. Bradford CR, Eisbruch A, Worden FP. Treatment of early (stage I and II) head and neck cancer: the oropharynx [Internet]. In: UpToDate. 2017 [cited 2017 Jul 7]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-early-stage-i-and-ii-head-and-neck-cancer-the-oropharynx>
9. Nandini DB, Rao RS, Hosmani J, Khan S, Patil S, Awan KH. Novel therapies in the management of oral cancer: an update. *Dis Mon* [Internet]. 2020;66(12):123-136.
10. Konno SN. Neoplasias da cavidade oral e da orofaringe [Internet]. 2017 [citado 2017 Jun 26]. Disponível em: http://forl.org.br/Content/pdf/seminarios/seminario_57.pdf.
11. Harsha C, Banik K, Ang HL, Girisa S, Vikkurthi R, Parama D, et al. Targeting AKT/mTOR in oral cancer: mechanisms and advances in clinical trials. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384682/>
12. Huang H, Kim MO, Kim KR. Anticancer effects of 6-shogaol via the AKT signaling pathway in oral squamous cell carcinoma. *J Appl Oral Sci*. Aug [Internet]. 2021; 29. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jaos/a/7SPMNk7wV4qLjV5LNBTTrnJf/?format=pdf&lang=en>
13. Oliveira BA, Gomide LMM. Imunoterapia no tratamento do Câncer. *Rev. Intersaude*. 2020; 1(2):89-100.
14. Perea LME, Antunes JLF, Peres MA. Mortalidade por câncer de boca e orofaringe: efeito idade-período-coorte, Brasil, 1983–2017. *RevSaude Publica* [Internet]. 2021;55:72. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/192875/177731>
15. Eidt AS, Nunes B, Steffen L, Steffen N. Neoplasia de Orofaringe e sua Relação com o HPV. *Acta Medica*. 2018;39(2): 225-236.
16. Souza ATSF, Moura MCL, Costa MMS, Moura ALDA, Moraes CS, Souza VM, et al. Imunoterapia Oncológica: Uma Revisão Integrativa. *Braz. J. Surg. Clin. Res*. 2019;27(2):181-4.

USO DE PSICODÉLICOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO REFRACTÁRIA

USE OF PSYCHEDELIC USE OF PSYCHEDELICS IN THE TREATMENT OF REFRACTORY DEPRESSION

Carla Carolina de P. Liberato¹; Andreia S. S. Moreira²

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

RESUMO

Introdução: A depressão se tornou muito comum em todas as faixas etárias, havendo o agravante de que as atuais terapias têm sido ineficazes para entre 30 e 50% dos pacientes, o que eleva as taxas de depressão refratária. Diante da escassez de novas opções de terapias, se justifica uma investigação atual da psicoterapia baseada em psicodélicos para tratamento da depressão refratária, como a Ayahuasca e a Psilocibina, visto que a pesquisa sobre o potencial terapêutico dessas substâncias ressurgiu nos últimos anos. **Objetivos:** Primário: Apresentar o resultado de estudos com o uso de substâncias psicodélicas no tratamento da depressão refratária. Secundário: Explicar o mecanismo de ação do tratamento da depressão com psicodélicos. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura, com buscas realizadas em: Medline/Pubmed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde. Foram selecionados 14 artigos sobre pesquisas clínicas, que integraram os resultados desse estudo, mas no total foram utilizadas 29 publicações nesse estudo. **Resultados:** Os 14 estudos clínicos reuniram dados de 461 pacientes, sendo que todos apresentaram resultados satisfatórios, comprovando que essas substâncias têm uma ação potencial positiva para o tratamento da depressão refratária. **Conclusão:** Os psicodélicos têm se mostrado eficazes no tratamento da depressão refratária, sendo seguros e bem tolerados em doses terapêuticas. Seu mecanismo de ação ainda não está bem claro, porém existem hipóteses, como a modulação do sistema serotoninérgico através da ação agonista dos receptores 5-HT_{2A}; modulação dos níveis de cortisol; modulação da rede de modo padrão; e/ou um efeito anti-inflamatório. **Descritores:** Depressão, Substância Psicodélica, Tratamento, Psilocibina, Ayahuasca.

ABSTRACT

Introduction: Depression has become very common in all age groups, with the aggravating factor that current therapies have been ineffective for between 30 and 50% of patients, which increases the rates of refractory depression. Given the scarcity of new therapy options, a current investigation of psychotherapy based on psychedelics for the treatment of refractory

depression, such as Ayahuasca and Psilocybin, is justified, as research on the therapeutic potential of these substances has resurfaced in recent years. **Objectives:** Primary: To present the results of studies with the use of psychedelic substances in the treatment of refractory depression. Secondary: Explain the mechanism of action of treating depression with psychedelics. Methods: Systematic literature review, with searches performed in: Medline/Pubmed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Library and Virtual Health Library. Fourteen articles on clinical research were selected, which integrated the results of this study, but in total 29 publications were used. **Results:** The 14 clinical studies gathered data from 461 patients, all of which showed satisfactory results, proving that these substances have a potential positive action for the treatment of refractory depression. **Conclusion:** Psychedelics have been shown to be effective in the treatment of refractory depression, being safe and well tolerated at therapeutic doses. Its mechanism of action is not yet clear, but there are hypotheses, such as the modulation of the serotonergic system through the agonist action of 5-HT_{2A} receptors; modulation of cortisol levels; standard mode network modulation; and/or an anti-inflammatory effect. **Keywords:** Depression, Psychedelic Substance, Treatment, Psilocybin, Ayahuasca.

INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental muito comum em todas as faixas etárias. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) identifica os transtornos depressivos como a presença de um humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam muito a capacidade funcional do indivíduo. [1]

A prevalência de depressão do Brasil é de 15,5% e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ocupa o 4º lugar em termos das principais causas de ônus acarretados por todas as doenças durante a vida, mas torna-se o 1º quando considerado o tempo vivido com incapacitação ao longo da vida. [2] A depressão é considerada um transtorno mental e sua fisiopatologia é incerta, mas existem muitas teorias, como as relacionadas aos receptores monoaminérgicos, expressão gênica, estresse, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e atrofia cerebral, mas nenhuma delas esclarece totalmente essa questão. [3]

Entre as teorias biológicas que tentam explicar os mecanismos moleculares dos transtornos depressivos, destaca-se a clássica hipótese monoaminérgica, que sugere uma diminuição da atividade das monoaminas (dopamina, serotonina e noradrenalina) em vários circuitos cerebrais, ao lado da hipótese atualizada segundo a qual a ação terapêutica de longo prazo dos antidepressivos é mediada por vias de transdução de sinal intracelular. Essa ideia é a base de muitos dos medicamentos disponíveis no mercado. Novas teorias surgiram, como as referentes a alterações da neuroplasticidade e neurotrofinas em áreas cerebrais vulneráveis seletivas, as relacionadas ao envolvimento de processos inflamatórios, além das sobre alterações na função mitocondrial e bioenergética neuronal. De qualquer forma, essas hipóteses não são mutuamente exclusivas, pelo contrário, são fortemente correlacionadas, oferecendo uma visão integrada e abrangente sobre a neurobiologia dos transtornos depressivos. No entanto, ainda que os modelos existentes tenham

servido de Norte aos esforços de pesquisa nessa área por décadas, não foram capazes de gerar um modelo convincente e conclusivo para a fisiopatologia da depressão ou mesmo para a ação dos medicamentos antidepressivos. [4]

Contudo, ainda que existam farmacoterapias eficazes para a depressão, esses fármacos possuem eficácia limitada, a maioria precisa de várias semanas para obter efeitos terapêuticos, e o uso a longo prazo desses medicamentos está frequentemente associado a efeitos colaterais indesejados significativos e reduções resultantes na adesão ao tratamento. [5,6]

E há o agravante de que aproximadamente 30% a 50% dos pacientes não respondam totalmente ao tratamento, e até 10% a 30% dos pacientes são considerados resistentes ao tratamento, o que se denomina como depressão refratária ao tratamento, ou apenas depressão refratária. [5] Segundo Belouin e Henningfield [7], os pacientes com depressão estão se tornando cada vez mais resistentes às atuais terapias, o que eleva as taxas de depressão refratária. Portanto, são necessários antidepressivos mais eficazes, seguros e de ação mais rápida com efeitos duradouros. [6]

Por outro lado, o tratamento padrão atual da depressão, refratária ou não, pode trazer efeitos a curto prazo, porém os efeitos colaterais e o grau de dependência que causam sintomas graves de abstinência são fatores que estimulam a busca por novas drogas, fazendo ressurgir a pesquisa com substâncias psicodélicas, também chamadas de enteógenos, em especial para o tratamento da depressão refratária.

Os psicodélicos são compostos que alteram a consciência agindo nos receptores de serotonina no cérebro. O termo “psicodélico” tem origem grega, e significa “manifestação da mente”. Foi utilizado pela primeira vez em 1956, por Humphry Osmond, referindo-se aos efeitos subjetivos causados por essas substâncias. [8]

Psicodélicos têm sido usados em práticas religiosas, espirituais e místicas por milênios. [9] Mas a pesquisa científica com psicodélicos se iniciou com a descoberta da dietilamida do ácido lisérgico (LSD), na década de 1940, seguida por estudos que levaram ao seu desenvolvimento promissor como tratamento para vários tipos de doenças mentais. Porém, em seguida, houve o abuso de seu uso recreativo, gerando sua estigmatização na década de 1960, culminando na colocação do LSD e de outras drogas psicodélicas no esquema de restrição de drogas pela Lei de Substâncias Controladas dos Estados Unidos em 1970, o que foi seguido por outros países. Em decorrência disso, as pesquisas com substâncias psicodélicas ficaram altamente restringidas, e seu potencial para pesquisa clínica em transtornos psiquiátricos foi adiado por anos, só retornando na década de 1990. [7,10]

Costuma-se classificar os psicodélicos em clássicos e atípicos, sendo os clássicos as: fenetilaminas, triptaminas, N,N-dimetiltriptamina (DMT) (Ayahuasca), N,N-dimetil-4-fosforiloxitriptamina (Psilocibina) e as ergolinas. Os atípicos podem ser divididos em psicodélicos dissociativos (fenciclidina, ketamina e ibogaína), agonistas canabínicos, antagonistas dos receptores muscarínicos e entactogênicos. Para esse estudo interessa os clássicos Psilocibina e Ayahuasca.

A Psilocibina é a pró-droga da Psilocina (4-OH-dimetiltriptamina), um agonista não seletivo do receptor 2A da serotonina (5-HT_{2A}R). [11] A Psilocina é o principal metabólito ativo

e responsável pelos efeitos psicodélicos experimentados. [9] Ocorre naturalmente no gênero de cogumelos *Psilocybe*, estando estruturalmente relacionada ao neurotransmissor endógeno serotonina. [11]

A Ayahuasca é uma preparação botânica em forma de chá, tradicionalmente utilizada por populações indígenas de países do noroeste da Amazônia para fins rituais e terapêuticos, e também como sacramento e instrumento terapêutico por religiões sincréticas brasileiras como o Santo Daime, Barquinha e União do Vegetal. Geralmente o preparado é feito com uma mistura da casca do cipó *Banisteriopsis caapi* juntamente com as folhas do arbusto *Psychotria viridis*. O chá é rico em alcaloides β -carbólicos e DMT, que atua como agonista 5-HT_{1A/2A/2C4}. Estudos pré-clínicos, observacionais e experimentais sugerem que a Ayahuasca e seus alcaloides têm efeitos ansiolíticos e antidepressivos. [12,13]

Sendo assim, diante da escassez de novas opções de tratamento para a depressão refratária, se justifica uma investigação renovada e atual da psicoterapia baseada em psicodélicos para seu tratamento, visto que a pesquisa sobre seu potencial terapêutico ressurgiu nos últimos anos, havendo estudos clínicos pilotos que foram conduzidos para avaliar o uso dessas substâncias em conjunto com psicoterapias para tratar uma variedade de condições de saúde mental, incluindo dependência, ansiedade e depressão.

OBJETIVOS

Primário:

Apresentar o resultado de estudos com o uso de substâncias psicodélicas no tratamento da depressão refratária.

Secundário:

Explicar o mecanismo de ação do tratamento da depressão com psicodélicos, apontando suas vantagens.

MÉTODOS

O estudo compreende uma revisão sistemática da literatura sobre o uso de psicodélicos no tratamento da depressão refratária. As buscas foram realizadas em quatro bases de dados bibliográficas diferentes: Medline/Pubmed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

A busca foi por artigos internacionais, portanto foram utilizadas combinações de termos descritores em inglês: (psychedelics) AND (refractory depression); ou (psychedelics) AND (depression). Foram utilizados alguns critérios (filtros de busca) para inclusão dos artigos, como ter disponibilidade do texto integral, ser publicação dos últimos cinco anos (entre 2017-2022) e estar escrito em inglês, espanhol ou português.

Com a primeira combinação (psychedelics AND refractory depression) e os filtros de busca selecionados, as bases escolhidas apresentaram as seguintes quantidades de artigos: Pubmed n=44, sendo escolhidos 15; Scielo n=0; Chocraine n=0; e BVS n=21, sendo escolhidos 6 após a exclusão

das duplicidades com os ofertados pelo Pubmed. Nas bases que não ofereceram nenhum artigo, foi feita nova tentativa, com a segunda combinação de descritores (psychedelics AND depression), quando apresentaram as seguintes quantidades de artigos: Scielo n=3, sendo escolhido 1; Cochrane n=65, sendo escolhidos 2, após a exclusão das duplicidades com as demais bases. Portanto, foram oferecidos 133 artigos que, após a exclusão das duplicatas, foram analisados e selecionados 24 no total para integrar essa pesquisa. Excluíram-se os artigos que não relacionassem os psicodélicos com o tratamento da depressão refratária. Dentre os selecionados, 14 são artigos sobre pesquisas clínicas, que integraram os resultados desse estudo, enquanto os demais 10 são revisões ou estudos que investigaram outras questões relacionadas aos psicodélicos, e participaram da introdução e/ou da discussão desse trabalho. Além destes, mais 5 referências foram utilizadas apenas na introdução, para trazer informações conceituais e estatísticas sobre a depressão. Em resumo, foram utilizadas 29 publicações nesse estudo.

RESULTADOS

Foram selecionados 14 estudos clínicos que exploraram o tratamento da depressão refratária com Ayahuasca ou Psilocibina. O Quadro 1 apresenta os estudos sobre Ayahuasca e o Quadro 2 os sobre Psilocibina.

Quadro 1: Informações sobre os estudos clínicos cujo objetivo foi o tratamento da depressão refratária com Ayahuasca, selecionados para essa revisão sistemática.

Ano e Autor(es)	Dose de Ayahuasca	Nº de Pacientes	Tempo de Estudo*	Resultados
2018 Dos Santos et al. [13]	Dose única (2,2 mL/kg; teor de alcaloides: 0,8 mg/mL DMT, 0,21 mg/mL harmina)	17	7 anos	A Ayahuasca foi associada a reduções significativas nos sintomas de depressão por 2-3 semanas após a sessão experimental, sendo bem tolerada. A maioria dos pacientes acreditava que tal experiência estava entre as mais importantes de suas vidas, mesmo 7 anos depois.
2018 Galvão et al. [14]	Dose única (teor de alcaloides: 0,36 mg/mL DMT, 1,86 mg/mL harmina, 0,24 mg/mL harmalina, 1,20 mg/mL tetrahydroharmina)	71	48 horas	O intuito do estudo era explorar o efeito da Ayahuasca no cortisol plasmático e na resposta do cortisol salivar, e constatou aumentos maiores nos pacientes que receberam Ayahuasca em comparação aos controles, durante a sessão, mas não 48h após. Isso evidenciou uma ação da Ayahuasca na modulação dos níveis de cortisol.
2019 Palhano-Fontes et al. [15]	Dose única (teor de alcaloides: 0,36 mg/mL de DMT, 1,86 mg/mL de harmina, 0,24 mg/mL de harmalina, 1,20 mg/mL de tetrahydroharmina)	29	7 dias	Foram observados efeitos antidepressivos significativos da Ayahuasca quando comparados com placebo em todos os momentos avaliados, com taxa de remissão mostrando uma tendência de significância no dia 7.

2020 Galvão-Coelho et al. [16]	Dose única (1 mL/kg, teor de alcaloides: 0,36 mg/mL de DMT, 1,86 mg/mL de harmina, 0,24 mg/mL de harmalina, 1,20 mg/mL de tetra-hidroharmina)	73	48 horas	Pacientes tratados com Ayahuasca apresentaram correlação significativa entre maiores reduções da proteína C reativa e menores sintomas depressivos 48 horas após a ingestão da substância, o que não ocorreu nos que receberam placebo
--------------------------------------	---	----	----------	--

* Tempo de estudo se refere ao tempo de acompanhamento.

Quadro 2: Informações sobre os estudos clínicos cujo objetivo foi o tratamento da depressão refratária com Psilocibina, selecionados para essa revisão sistemática.

Ano e Autor(es)	Dose de Psilocibina	Nº de Pacientes	Tempo de Estudo*	Resultados
2017 Carhart-Harris et al. [11]	2 doses orais (10 e 25 mg) com 7 dias de intervalo	19	5 semanas	Foram observadas reduções significativas nos sintomas depressivos. A ressonância magnética (RM) do cérebro revelou redução no fluxo sanguíneo cerebral da amígdala, o que se correlacionou com a redução dos sintomas depressivos. A RM também demonstrou aumento na conectividade funcional em estado de repouso.
2018 Carhart-Harris et al. [17]	2 doses orais (10 e 25 mg) com 7 dias de intervalo	20	6 meses	Reduções acentuadas nos sintomas depressivos nas primeiras 5 semanas pós-tratamento. Os resultados permaneceram positivos até os 6 meses de acompanhamento e nenhum paciente procurou tratamento antidepressivo convencional.
2018 Erritzoe et al. [18]	2 doses orais (10 e 25 mg) com 7 dias de intervalo	20	3 meses	Os escores de neuroticismo diminuíram significativamente enquanto a extroversão aumentou após a terapia com Psilocibina. Essas mudanças nas medidas de personalidade foram consistentes com relatos semelhantes em relação ao tratamento antidepressivo convencional.
2018 Lyons e Carhart-Harris [19]	2 doses orais (10 e 25 mg) com 7 dias de intervalo	14	12 meses	Verificou-se que a Psilocibina pode produzir mudanças duradouras nas atitudes e crenças, tendo aumentado a relação com a natureza e reduzido o autoritarismo significativamente após as sessões em pacientes com depressão refratária.
2018 Roseman et al. [20]	2 doses orais (10 e 25 mg) com 7 dias de intervalo	20	7 dias	Os resultados do grupo revelaram melhorias rápidas e duradouras nos sintomas depressivos após a Psilocibina. E a Psilocibina com apoio psicológico foi associada ao aumento das respostas da amígdala a estímulos emocionais.
2018 Stroud et al. [21]	2 doses orais (10 e 25 mg) com 7 dias de intervalo	33	1 mês	A Psilocibina com apoio psicológico parece melhorar o processamento de faces emocionais na depressão refratária, e isso se correlaciona com a redução da anedonia.

2020 Mertens et al. [22]	2 doses orais (10 e 25 mg) com 7 dias de intervalo	19	8 dias	Os resultados (RM) mostraram diminuição da conectividade funcional do córtex pré-frontal ventromedial-amígdala direita durante o processamento da face pós- (versus pré-) tratamento; essa diminuição foi associada aos níveis de ruminação em uma semana. Também revelaram um aumento pós-tratamento na conectividade funcional entre a amígdala e o córtex pré-frontal ventromedial aos córtices occipital-parietais.
2021 Davis et al. [5]	2 doses orais (20 e 30 mg/70kg) com 7 dias de intervalo	24	4 semanas	Tratou-se de estudo randomizado, com grupo de espera funcionando como controle, observando-se uma rápida diminuição no escore médio de depressão no grupo tratamento, que permaneceu estatisticamente e significativamente reduzido ao longo da semana 4 de acompanhamento.
2022 Daws et al. [23]	Estudo 1 = 2 doses orais (10 e 25 mg) com 7 dias de intervalo Estudo 2 = 2 doses orais (25 mg) com 3 semanas de intervalo	Estudo 1 = 19 Estudo 2 = 59	6 meses	Em ambos os ensaios, a resposta antidepressiva à Psilocibina foi rápida, sustentada e correlacionada com um aumento global na integração da rede cerebral. As análises de cartografia de rede por RM indicaram que as redes funcionais de ordem superior ricas em receptores 5-HT _{2A} tornaram-se mais interconectadas funcionalmente e flexíveis após o tratamento com Psilocibina.
2022 Gukasyan et al. [24]	2 doses orais (20 e 30 mg/70kg) com 14 dias de intervalo	24	12 meses	Os achados demonstram que os efeitos antidepressivos substanciais da terapia assistida com psilocibina podem durar pelo menos 12 meses após a intervenção aguda em alguns pacientes, com aumento do bem-estar.

* Tempo de estudo se refere ao tempo de acompanhamento.

Dentre esses estudos clínicos, há 4 sobre Ayahuasca [13-16] e 10 sobre Psilocibina [5,11,17-24], sendo 6 estudos randomizados com grupo controle [5,14,15,16,23,24]. Os estudos foram realizados com pesquisadores dos seguintes países: Brasil, Espanha, Estados Unidos e Inglaterra. No total, foram analisados dados de 461 pacientes, sendo que todos os estudos apresentaram resultados satisfatórios, comprovando que essas substâncias têm uma ação potencial positiva para o tratamento da depressão refratária.

DISCUSSÃO

Como visto, os estudos clínicos selecionados apresentam resultados bastante animadores sobre a terapia com essas substâncias. Além dos estudos clínicos apresentados, há vários estudos de revisão sobre o tema, que acrescentam informações importantes para o debate sobre esse assunto.

Analisando os resultados de forma comparativa, iniciando por aqueles que utilizaram a Ayahuasca, observa-se que a experiência gerada por ela é profundamente marcante, tendo sido constatados efeitos duradouros de até 7 anos após o tratamento com apenas uma única dose do chá. [13] Os 4 estudos encontrados que testaram clinicamente seu uso no tratamento da depressão refratária apresentaram resultados bastante positivos, com reduções significativas na depressão,

todos utilizando apenas uma dose da substância, na forma de chá. [13-16]

No entanto, a maioria dos estudos encontrados foi sobre o uso da Psilocibina, todos também com resultados significativamente positivos. [5,11,17-24] Ela já é considerada como um paradigma promissor para o tratamento da depressão refratária. [17] Inclusive, já há ensaios clínicos de fase 2 apresentando resultados favoráveis no tratamento de várias indicações, sendo que um deles, realizado pelo Instituto Usona, em Wisconsin nos Estados Unidos (ainda não publicado), recebeu a designação de Terapia Inovadora pela Food and Drug Administration (FDA), em apoio tanto à depressão refratária quanto ao transtorno depressivo maior. [25]

Além da efetividade dos psicodélicos no tratamento da depressão refratária, esforços também têm sido efetuados na direção de compreender o mecanismo de ação dessas substâncias. Segundo estudos realizados por Carhart-Harris juntamente com outros pesquisadores [11,17,26], os psicodélicos parecem desregular a atividade cortical, produzindo um estado cerebral “entrópico”. Segundo esses estudos, a hipótese do cérebro entrópico prevê a existência de diferentes estados mentais apresentando diferentes assinaturas entrópicas. Nesse caso, os estados de consciência alterados provocados pelo uso de substâncias psicodélicas apresentam maior entropia ao serem comparados à entropia de estados ordinários e depressivos. Esse estado se caracteriza por uma conectividade global modular, mas aprimorada (anteriormente referida como “desintegração” e “dessegregação” da rede). Descobriu-se que esses efeitos se correlacionam com aspectos importantes da experiência psicodélica, o que inclui a dissolução do ego, sendo preditivos de mudanças pós-agudas no domínio de uma personalidade mais expansiva. No caso, o que ocorre é que os efeitos provocados pelas substâncias psicodélicas, ao estimularem os receptores de serotonina no córtex cerebral, despolarizam neurônios piramidais e dessincronizam a atividade cortical. Isso leva à desintegração e desagregação de redes cerebrais em grande escala por todo o cérebro, se manifestando em novos parâmetros funcionais, gerando um aumento na entropia do cérebro.

Uma informação importante já descoberta é que a atividade agonista exercida no receptor 5HT2A é geralmente considerada um mecanismo farmacológico chave para induzir efeitos psicodélicos. Nesse sentido, já foi comprovado que a psilocina apresenta alta afinidade para esse receptor. Também já foi verificado que os efeitos psicotrópicos induzidos pela Psilocibina podem estar relacionados tanto com a liberação de dopamina estriatal quanto com a transmissão de serotonina. [9] Outra constatação importante observada pelos estudos de Carhart-Harris et al. [11] e de Daws et al. [23] é que o mecanismo antidepressivo envolvido na terapia com Psilocibina está relacionado com a promoção de aumentos globais na integração da rede cerebral.

Um estudo analisou as respostas da amígdala a processamento da face com rostos emocionais (no qual são analisadas as respostas do paciente a faces com diferentes expressões) para verificar se seriam alteradas após o tratamento com Psilocibina. Os pacientes foram expostos a visão de rostos neutros, medrosos e felizes e as análises em ressonância magnética (RM) focaram na amígdala. Os resultados, além de demonstrarem melhorias rápidas e duradouras nos sintomas depressivos, também revelaram respostas aumentadas para rostos com medo e felizes que foram observadas na amígdala direita pós-tratamento, e aumentos da amígdala direita para rostos com

medo versus neutros foram preditivos de melhorias clínicas em uma semana. A conclusão à que chegou o estudo foi de que a Psilocibina foi associada ao aumento das respostas da amígdala a estímulos emocionais, sendo esse um efeito oposto aos achados com antidepressivos tradicionais. Isso sugere diferenças fundamentais nas ações terapêuticas desses tratamentos, nos quais os tradicionais atuam mitigando as emoções negativas, enquanto a Psilocibina atua permitindo que os pacientes os confrontem e trabalhem com eles. Sendo assim, acredita-se que a Psilocibina é uma abordagem de tratamento que potencialmente revive a capacidade de resposta emocional na depressão, permitindo que os pacientes se reconectem com suas emoções. [20]

Em estudo semelhante, também utilizando o processamento da face como parâmetro comparativo, foi investigado se a Psilocibina altera os vieses de processamento emocional dos pacientes com depressão refratária. O estudo contou com grupo controle e verificou que, na fase pré-tratamento, os pacientes com depressão foram mais lentos em reconhecer as emoções faciais em comparação com os controles, mas após a Psilocibina essa diferença foi corrigida. Na sequência, constatou-se que o reconhecimento de emoção foi mais rápido no acompanhamento em comparação com a linha de base no grupo de pacientes, mas não controles. Essa alteração foi significativamente correlacionada com uma redução na anedonia no mesmo período, para o grupo dos pacientes. Devido a isso, pode-se concluir que a Psilocibina, associada ao apoio psicológico, parece melhorar o processamento de faces emocionais na depressão refratária, e isso se correlaciona com a redução da anedonia. [21]

No estudo de Mertens et al. [22], os pesquisadores investigaram a conectividade funcional da amígdala alterada, mais precisamente a conectividade funcional do córtex pré-frontal amígdala-ventromedial diminuída, durante o processamento da face após o tratamento com Psilocibina. Os resultados revelaram, através das imagens de ressonância magnética, que pacientes com depressão refratária tratados com Psilocibina apresentaram diminuição da conectividade funcional do córtex pré-frontal ventromedial-amígdala direita durante o processamento da face pós- (versus pré-) tratamento. Essa diminuição observada foi relacionada aos níveis de ruminação (associado ao desenvolvimento, manutenção e nível de severidade da depressão) em uma semana. Também revelaram um aumento pós-tratamento na conectividade funcional entre a amígdala e o córtex pré-frontal ventromedial aos córtices occipital-parietais. Esses resultados são consistentes com a teoria de que a terapia com Psilocibina é capaz de reviver a capacidade de resposta emocional em nível neural e psicológico, o que pode ser um mecanismo de tratamento chave na terapia psicodélica.

Em outro estudo, se verificou que a Psilocibina pode produzir mudanças duradouras nas atitudes e crenças de pacientes com depressão refratária, melhorando sua relação com a natureza e reduzindo seu autoritarismo diante da vida, o que influi diretamente na melhoria da depressão. [19] Ainda que tenha sido em uma amostra pequena (n=14), essas mudanças induzidas pela substância nos sistemas de crenças são intrigantes e merecem uma investigação mais aprofundada através de estudos com amostras maiores.

Em relação a Ayahuasca, entende-se que as β -carbolinas atuam como inibidores reversíveis da monoaminoxidase (MAO)-A e o DMT atua como agonista 5-HT_{1A/2A/2C4}. Porém, o DMT por si só não é oralmente ativo devido à degradação pela MAO-A periférica, mas a inibição da

MAO-A pelas β -carbolinas o torna ativo, permitindo que o DMT atinja o cérebro. Também sabe-se que a base neural dos efeitos da Ayahuasca envolve a modulação de estruturas cerebrais frontais e da linha média, como a rede de modo padrão (que seria a responsável pelo modo padrão de consciência). [13]

Outra descoberta interessante em relação ao mecanismo de ação da Ayahuasca é trazida pelo estudo de Galvão et al. [14], que descobriram que o uso desse chá promove modulação dos níveis de cortisol plasmático e salivar. Isso é importante, tendo em vista que o cortisol atua na regulação de vias fisiológicas, processos emocionais e cognitivos distintos, além de estar significativamente envolvido na etiologia da depressão. Portanto, a regulação do cortisol parece ser importante para seu tratamento e remissão.

Já o estudo de Galvão-Coelho et al. [16] investigou os biomarcadores inflamatórios sanguíneos de proteína C reativa e interleucina 6, como potencial consequência da ingestão de Ayahuasca e sua correlação com níveis séricos de cortisol e fator neurotrófico derivado do cérebro. O estudo revelou que os pacientes com depressão refratária apresentaram níveis de proteína C reativa mais elevados do que os controles saudáveis no pré-tratamento, e uma correlação negativa significativa entre a proteína C reativa e os níveis de cortisol sérico. Após o tratamento com o chá, houve uma redução significativa dos níveis de proteína C reativa ao longo do tempo, tanto nos pacientes como nos controles tratados com Ayahuasca, o que não ocorreu nos que receberam placebo. Além disso, os pacientes tratados com Ayahuasca apresentaram correlação significativa entre maiores reduções da proteína C reativa e menores sintomas depressivos 48 horas após a ingestão da substância. Mas nenhum resultado significativo com relação à interleucina 6 e fator neurotrófico derivado do cérebro foi encontrado. Essas descobertas aumentam a compreensão em relação aos mecanismos biológicos relacionados aos efeitos antidepressivos observados da Ayahuasca.

Uma informação interessante levantada pelos pesquisadores Kaelen et al. [27] é a relação da música com a terapia com psicodélicos. Esse citado estudo não foi incluído no quadro de resultados, pois seu objetivo era a avaliação da música nessa terapia, mas como acrescenta mais um fator importante para essa terapia, cabe apresentar suas observações aqui. O estudo avaliou 19 pacientes submetidos ao tratamento com Psilocibina para depressão refratária, constatando que a música desempenha uma função terapêutica central na terapia psicodélica. A música teve influências tanto bem-vindas quanto indesejadas nas experiências subjetivas dos pacientes, sendo que a natureza da experiência musical durante o tratamento foi significativamente preditiva de reduções na depressão uma semana após. Isso demonstra a importância de uma escolha adequada da trilha sonora a ser executada durante o tratamento, pois ela irá guiar o paciente em suas experiências, estando associada à ocorrência de experiências místicas e autodescobertas, maximizando a terapia.

Existem várias revisões sistemáticas e meta-análises [12,28,29] que analisaram estudos anteriores ao do período estipulado pelo presente estudo, que já apontavam a eficácia do tratamento com psicodélicos para a depressão ou depressão refratária, sugerindo alguns mecanismos de ação também apontados pelos estudos aqui analisados, como a modulação do sistema serotoninérgico pelo agonismo dos receptores 5-HT_{2A}, a modulação da rede de modo padrão, ou um efeito anti-

inflamatório. [28]

Por fim, na opinião de Belouin e Henningfield [7] e de Chi e Gold [10], com a qual esse estudo concorda, as pesquisas acumuladas até o momento sugerem que a psicoterapia associada a substâncias psicodélicas tem se apresentado como um potencial tratamento inovador para vários tipos de condições psiquiátricas refratárias aos tratamentos convencionais, o que inclui a depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático e dependência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se observar que os psicodélicos têm se mostrado eficazes no tratamento da depressão refratária, sendo seguros e bem tolerados em doses terapêuticas. Já há uma boa variedade de estudos clínicos disponíveis, apontando ótimos e encorajadores resultados dessas substâncias em pacientes que sofrem de depressão refratária, sem causar dependência ou efeitos adversos significativos.

O mecanismo de ação dos psicodélicos ainda não está bem claro, porém existem algumas hipóteses, como a modulação do sistema serotoninérgico através da ação agonista dos receptores 5-HT_{2A}; modulação dos níveis de cortisol; modulação da rede de modo padrão, promovendo inicialmente sua desintegração modular aguda, seguida por sua reintegração com um funcionamento normal (como um reset), favorecendo aumentos globais na integração da rede cerebral; ou ainda um efeito anti-inflamatório deste tratamento, relacionado com a proteína C reativa.

Porém, ainda são necessários estudos maiores e mais robustos, com maior número de pacientes, randomizados, com grupo controle e acompanhamento em longo prazo, para analisar se esses resultados tão satisfatórios se seguem por períodos mais longos. Mesmo porque, ainda há muito a se descobrir a respeito do mecanismo de ação dessas substâncias, que vêm se apresentando como uma forma inovadora para o tratamento da depressão refratária, podendo ser o futuro do tratamento para essa doença mental que tanto aflige uma parcela considerável da população mundial.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014.
2. Ministério da Saúde (BR). Depressão. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. [acesso em 5 jul 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao-1>
3. Stahl MS. Stahl Psicofarmacologia: Bases neurocientíficas e aplicações práticas. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. p.220-257.
4. Ferrari F, Villa RF. The Neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Mol Neurobiol.* 2017; 54(7): 4847-4865. doi: 10.1007/s12035-016-0032-y.
5. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2021; 78(5): 481-489. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.

6. Santos RG, Hallak JE, Baker G, Dursun S. Hallucinogenic/psychedelic 5HT_{2A} receptor agonists as rapid antidepressant therapeutics: Evidence and mechanisms of action. *J Psychopharmacol.* 2021; 35(4): 453-458. doi: 10.1177/0269881120986422.
7. Belouin SJ, Henningfield JE. Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology.* 2018; 142: 7-19. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.02.018.
8. Kelmendi B, Kaye AP, Pittenger C, Kwan AC. Psychedelics. *Curr Biol.* 2022; 32(2): 63-67. doi: 10.1016/j.cub.2021.12.009.
9. Coppola M, Bevione F, Mondola R. Psilocybin for treating psychiatric disorders: a psychonaut legend or a promising therapeutic perspective? *J. Xenobiot.* 2022; 12: 41-52. doi: 10.3390/jox12010004.
10. Chi T, Gold JA. A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses. *J Neurol Sci.* 2020; 411: 116715. doi: 10.1016/j.jns.2020.116715.
11. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 13187. doi: 10.1038/s41598-017-13282-7.
12. Santos RG, Bouso JC, Alcázar-Córcoles MA, Hallak JEC. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11(9): 889-902. doi: 10.1080/17512433.2018.1511424.
13. Santos RG, Sanches RF, Osório FL, Hallak JEC. Long-term effects of ayahuasca in patients with recurrent depression: a 5-year qualitative follow-up. *Arc. Clin. Psychiatr.* 2018; 45(1): 22-24. doi: 10.1590/0101-60830000000149
14. Galvão ACM, de Almeida RN, Silva EADS, Freire FAM, Palhano-Fontes F, Onias H, et al. Cortisol modulation by ayahuasca in patients with treatment resistant depression and healthy controls. *Front Psychiatry.* 2018; 9: 185. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00185.
15. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med.* 2019; 49(4): 655-663. doi: 10.1017/S0033291718001356.
16. Galvão-Coelho NL, Galvão ACM, Almeida RN, Palhano-Fontes F, Braga IC, Soares BL, et al. Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *J Psychopharmacol.* 2020; 34(10): 1125-1133. doi: 10.1177/0269881120936486.
17. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl).* 2018; 235(2): 399-408. doi: 10.1007/s00213-017-4771-x.
18. Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, MacLean K, Kaelen M, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand.* 2018; 138(5): 368-378. doi: 10.1111/acps.12904.
19. Lyons T, Carhart-Harris RL. Increased nature relatedness and decreased authoritarian political views after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol.* 2018; 32(7):

- 811-819. doi: 10.1177/0269881117748902.
20. Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*. 2018; 142: 263-269. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.041.
 21. Stroud JB, Freeman TP, Leech R, Hindocha C, Lawn W, Nutt DJ, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; 235(2): 459-466. doi: 10.1007/s00213-017-4754-y.
 22. Mertens LJ, Wall MB, Roseman L, Demetriou L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol*. 2020; 34(2): 167-180. doi: 10.1177/0269881119895520.
 23. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, Sexton JD, Wall MB, Erritzoe D, et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nat Med*. 2022; 28(4): 844-851. doi: 10.1038/s41591-022-01744-z.
 24. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, Griffiths RR. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol*. 2022; 36(2): 151-158. doi: 10.1177/026988112111073759.
 25. Fricke J, Kargbo R, Regestein L, Lenz C, Peschel G, Rosenbaum MA, et al. Scalable hybrid synthetic/biocatalytic route to psilocybin. *Chemistry*. 2020; 26(37): 8281-8285. doi: 10.1002/chem.202000134.
 26. Carhart-Harris RL. The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology*. 2018; 142: 167-178. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.03.010.
 27. Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, Evans L, Timmerman C, Rodriguez N, et al. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; 235(2): 505-519.
 28. Romeo B, Hermand M, Pétillion A, Karila L, Benyamina A. Clinical and biological predictors of psychedelic response in the treatment of psychiatric and addictive disorders: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2021; 137: 273-282. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.002.
 29. Luoma JB, Chwyl C, Bathje GJ, Davis AK, Lancelotta R. A meta-analysis of placebo-controlled trials of psychedelic-assisted therapy. *J Psychoactive Drugs*. 2020; 52(4): 289-299. doi: 10.1080/02791072.2020.1769878.

ANÁLISE DO USO DE DROGAS PSICOATIVAS NA GESTAÇÃO

ANALYSIS OF PSYCHOACTIVE DRUGS USE IN PREGNANCY

Milena V. Pires¹; Marcus J. do A. Vasconcellos²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. e-mail: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução - Desde 1999 a incidência de partos complicados por opiáceos aumenta. Acréscimo de quatro vezes, chegando até dez vezes. Clara preocupação de saúde pública pela morbidade e mortalidade associadas a esta doença crônica. As taxas de recaída são altas no pós-parto precoce, com mortes por overdose. **Objetivos** - revisão na literatura sobre uso de drogas ilícitas na gestação. Como tratar estas pacientes e lembrar efeitos sobre o recém-nato. Metodologia - revisão bibliográfica dos últimos dez anos, usando seguintes descritores: drogas ilícitas na gravidez, gestação de risco, pré-natal, tratamento de drogadição. **Resultados** - metanálises com piores resultados cognitivos, psicomotores, comportamentais, deficit de atenção e executiva, além de alterações visuais. Morte induzida por drogas mais no pós-parto em comparação com mortes por outras causas associadas à gravidez. A percentagem de mortes envolvendo metadona ou opiáceos naturais/semissintéticos diminuiu em relação à heroína ou opioides sintéticos. Uso de opioides é tratado com buprenorfina sublingual com redução das complicações obstétricas, mas somente uma em cinco grávidas recebe tratamento assistido. **Conclusão** - uso de drogas ilícitas, principalmente os opioides, vem crescendo. O uso na gestação não está fora deste contexto. Sendo, o principal momento do início da droga, ou mesmo uma recaída ou episódio de overdose, é no primeiro ano pós parto; as principais drogas que devem ser monitoradas são a morfina, a metadona, a heroína e fentanil; a rotina pré-natal híbrida, incluindo consultas presenciais e pela telemedicina aumentaram a adesão, devido a maior comodidade em relação a necessidade de transporte. **Descritores:** drogas ilícitas na gravidez, gestação de risco, pré-natal, tratamento de drogadição

ABSTRACT

Introduction - Since 1999, the incidence of deliveries complicated by opiates has increased. This increment increases 4 times, reaching up to ten times. It is a public health concern for the morbidity and mortality associated with this chronic disease. Relapse rates are high in the early postpartum period, with overdose deaths. **Objectives** - literature review on illicit drug use during pregnancy. How to treat these patients and remember effects on the newborn. **Methodology** - literature review of the last ten years, using the following descriptors: illicit drugs in pregnancy, high-

risk pregnancy, prenatal care, drug addiction treatment. Results - meta-analyses with worse cognitive, psychomotor, behavioral, attention deficit and executive results, in addition to visual changes. Drug-induced death more postpartum compared to deaths from other causes associated with pregnancy. The proportion of deaths involving methadone or natural/semi-synthetic opiates has decreased relative to heroin or synthetic opioids. Opioid use can be treated with sublingual buprenorphine with reduced obstetric complications, but only one in five pregnant women receives assisted treatment. **Conclusion** - use of illicit drugs, especially opioids, has been increasing. Use during pregnancy is not out of this context. Therefore, the main moment of drug initiation, or even a relapse or overdose episode, is in the first year postpartum; the main drugs that should be monitored are morphine, methadone, heroin and fentanyl; the hybrid prenatal routine, including face-to-face consultations and telemedicine, increased adherence, due to greater convenience in relation to the need for transport. **Keywords:** illicit drugs in pregnancy, high-risk pregnancy, prenatal care, drug addiction treatment

INTRODUÇÃO

Introduzimos este trabalho, valorizando a escolha do tema, ao relatar o caso apresentado por Guille et al. ¹ (2021) no periódico de psiquiatria. Em abril de 2020, uma mulher com 29 anos e 21 semanas de gestação, no decurso da terceira gravidez, participou de uma teleconsulta, relatando problemas com o uso diário de substâncias opiáceas. Na anamnese, constatou que foi introduzida aos analgésicos opioides após o nascimento de seu 2º filho, em cesariana de emergência. No pós-operatório, foi prescrito oxicodona com doses crescentes, devido ao quadro algico importante. Na alta hospitalar, em uso de oxicodona 60 mg por dia, a paciente continuou a medicação, na dose de 15mg a cada 6 horas.

Semanas após o parto, ela tentou por conta própria reduzir a dose, todavia, sentiu sintomatologia algica significativa que interferiu em sua capacidade de realizar atividades diárias, incluindo os cuidados ao recém-nascido. Imediatamente, retomou a dose prescrita na alta hospitalar.

Aos três meses pós-parto, solicitou renovação da medicação prescrita, negada pelo obstetra, por julgar que a paciente se encontrava em um estado de dependência. Neste momento, o profissional decidiu por prescrever a oxicodona 5mg, diminuindo a dosagem, e com recomendação de reduzir esta medicação gradativamente. A paciente começou a sentir sintomas de abstinência significativos, contudo, não procurou suporte médico, devido a experiência anterior de ser acusada de “vício”, temendo assim ser denunciada ao Departamento de Serviços Sociais. Como solução, passou a usar comprimidos de oxicodona de um membro da família.

Ela relatou sentir desejo de uso, sintomas de depressão, e incapacidade de atender as demandas de casa e do trabalho ao tentar reduzir o uso da medicação. Aproximadamente 1 ano após o parto, começou a comprar comprimidos de oxicodona de uma amiga e declarou: “Eu sabia que naquele momento, eu tinha um problema.” Desde 2018 ela fez duas tentativas de tratamento.

Foi encaminhada para um programa público, entretanto, o programa estava a mais de uma hora de carro de sua casa, o que a impedia de trabalhar. Como era incapaz de comprar pílulas, ela optou pela heroína que era significativamente mais barata.

Na terceira gestação, tentou cessar o uso da heroína, sem sucesso, em consequência ao retorno de sintomas depressivos e de abstinência, assim como a falta de apoio social. Diante da terceira gravidez, ela reconhecia que precisava de uma assistência obstétrica, porém, receava o risco de perder a guarda de seus filhos. Este receio foi maximizado pela ameaça do Covid 19, uma vez que sua cidade estava em lockdown, devido a pandemia. Espontaneamente, começou a procurar uma plataforma virtual de atendimento para gestantes ou puérperas com serviço profissional especializado em saúde mental e uso de substâncias. Foi contatada por telefone naquele mesmo dia por um coordenador de atendimento, que marcou um psiquiatra com treinamento, na manhã seguinte, por meio de uma visita de vídeo caseiro. Nas próximas manhãs, a paciente foi avaliada por videoconferência e foi iniciado um plano de tratamento incluindo suboxone e terapia de prevenção de recaídas, além de conectá-la a um obstetra de confiança.¹

Desde 1999 a incidência de partos complicados por opiáceos aumenta nos Estados Unidos. Na maioria das regiões, este acréscimo chega a quatro vezes mais, enquanto em outras já atingem um aumento de dez vezes. Se falarmos em cifras, corresponderia a cerca de 26.000 gestações.^{2 3 4}

Segundo as sociedades envolvidas com Obstetrícia e Perinatologia americanas, mesmo que as gestantes interrompam a droga durante a gestação, o primeiro ano após o parto é o mais vulnerável para recaídas, overdoses e até a morte. Estas entidades são taxativas em afirmar que o controle das mulheres é fundamental, constatando que se faz necessário a administração da buprenorfina rotineiramente, durante um ano após o parto, nas pacientes que iniciarem o opiáceo antes ou durante a gestação.^{2 4}

Para reforçar estes conceitos e informações apareceu a publicação de Guille et al.¹ confirmando que o uso espontâneo e indevido de opioides entre mulheres grávidas aumentou cinco vezes na última década; mais de 20.000 nascimentos expostos a opiáceos ocorrem anualmente. De 1999 a 2014, o número de gestantes em uso de opioides (OUD) mais do que quadruplicou, aumentando de 1,5 para 6,5 casos por 1.000 nascimentos vivos hospitalares. A crescente prévia de OUD perinatal e seus efeitos em grávidas e lactentes é uma constante preocupação de saúde pública, pela significativa morbidade e mortalidade associadas a esta doença crônica.^{1 3}

JUSTIFICATIVA

Diante do importante aumento na incidência de partos complicados por uso de opiáceos no decorrer da gestação, assim como uma preocupação de saúde pública pelos riscos de morbidade e mortalidade, o trabalho vigente visa destacar os efeitos da drogadição na gestante, puérpera e no recém-nato, o tratamento do uso de opioides, ressaltando a importância de uma abordagem humanizada que priorize o bem estar do binômio materno-fetal e não apenas em tratar a dependência química, considerando o contexto social de cada indivíduo.

OBJETIVOS

Primário:

Realizar uma revisão na literatura sobre o uso de drogas ilícitas, principalmente opioides,

na gestação e pós-parto.

Secundários:

- Avaliar a melhor forma de tratar estas pacientes.
- Reforçar os efeitos da drogadição sobre o feto e recém-nato.

MÉTODOS

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações, realizada nas bases de dados eletrônicos Scielo, Medline, EBSCOhost, Pubmed e Lilacs. Tendo como os seguintes descritores: drogas ilícitas na gravidez, gestação de risco, pré-natal, tratamento de drogadição.

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

RESULTADOS

Uso de drogas ilícitas e suas repercussões

Esta secção do capítulo de resultados, começa com um grupo de opioides que envolve a metadona e buprenorfina. A metadona é um narcótico do grupo dos opioides, utilizado principalmente no tratamento de pacientes tóxico dependentes de heroína e outros opiáceos. A metadona é praticamente idêntica, em suas propriedades, à morfina, agindo nos mesmos receptores e com os mesmos efeitos, contudo, com maior tempo de ação. Sendo, a buprenorfina o agonista da metadona.⁸

Artigo de Andersen et al.⁸ objetivou combinar metanálises de múltiplos resultados de longo prazo, em crianças expostas no período pré-natal as duas substâncias, por meio da terapia de manutenção com opioides (OMT) materna.

Estudos clínicos que avaliam os efeitos sobre as funções comportamentais, cognitivas e visuais em crianças, de 3 meses ou mais, expostas no período pré-natal às drogas, comparado com grupo(s) controle, foram envolvidos nas metanálises. Os estudos experimentais em animais, com exposições e resultados semelhantes, foram incluídos na revisão sistemática.⁸

As metanálises revelaram piores resultados cognitivos, psicomotores, comportamentais, assim como, déficit de atenção e executivo. Muitos dos estudos experimentais com animais mostraram malefícios após exposição pré-natal à metadona. Existem poucos estudos com crianças mais velhas.⁸

Os autores concluíram que, crianças expostas a metadona e buprenorfina na gestação, apresentam piores resultados para uma série de diferentes comportamentos, além de, visão prejudicada em comparação com crianças nascidas de não usuários.⁸

O aumento de lactentes diagnosticados com Síndrome de Abstinência Neonatal de Opioides está relacionado ao uso impróprio de opiáceos no decorrer da gestação. Sendo, as principais características, irritabilidade a curto prazo e complicações neurológicas, porém, as

consequências a longo prazo são desconhecidas.⁶

Um modelo pré-clínico recém-desenvolvido por Zanni et al.⁶ administrou oxicodona a ratas antes, no decorrer da gravidez e no puerpério, mantendo uma ingestão normal de líquidos, titulando a dosagem, e evitando a abstinência. Os resultados constataram que a oxicodona foi detectada no soro de mães e filhotes. Parâmetros de crescimento nos filhotes, massa e tamanho da ninhada foram semelhantes aos controles. Os filhotes submetidos à oxicodona e do grupo controle tiveram coordenação motora semelhante, tempo de andar em linha reta, giro,

aprendizagem espacial e olfativa, todos semelhantes. Finalmente, os filhotes com oxicodona apresentaram comportamentos de abstinência

Os autores publicaram que no modelo criado de autoadministração oral de oxicodona em ratos na gravidez, demonstra afeto/comunicação social em filhotes de maneira dependente do sexo, mas poupou a cognição e os comportamentos sensório-motores. Este modelo pré-clínico apresentou aspectos do uso de opioides humanos na gestação, permitindo a análise longitudinal de como a administração materna de oxicodona altera o comportamento emocional na prole.⁶

Hirai et al.³ observaram aumentos consideráveis na Síndrome de Abstinência Neonatal (NAS) e no transtorno materno pelo uso de opioides na gestação, até 2014. Examinaram a variação nacional e estadual nas taxas de NAS, assim como diagnósticos maternos relacionados a opióides (MOD) em 2017, para descrever as mudanças nacionais e estaduais, nos Estados Unidos, desde 2010.

Em 2017 houve 748.239 internações para partos no país: 5.375 recém-nascidos tiveram NAS e 6.065 mulheres tiveram MOD documentados nos registros de alta. De 2010 a 2017, a taxa de NAS estimada aumentou significativamente de 3,3 por 1.000 hospitalizações (IC 95%, 2,5-4,1), para 4,0 (IC 95%, 3,3-4,7) e para 7,3 (IC 95%, 6,8-7,7). A taxa de MOD estimada aumentou 3,5 (IC 95%, 3,0-4,1) para 8,2 (IC 95%, 7,7-8,7).³

Camden et al.¹⁰ realizaram um estudo de coorte, de base populacional, no antigo Institute for Clinical Evaluative Sciences, instituto de pesquisa independente, sem fins lucrativos, cujo status legal permite a coleta e análise de dados de saúde e demográficos.

Os autores avaliaram todas as hospitalizações, na província de Ontário, a partir de 1º de janeiro de 2014 até 31 de dezembro de 2019, incluindo partos com nascidos vivos ou natimortos entre mulheres de 12 a 50 anos. Os opioides durante a gravidez, foram categorizados como (1) analgésicos para dor, (2) opioide para tosse, (3) terapia com agonista de opioides para transtorno por uso de opiáceos (metadona e cloridrato de buprenorfina), (4) registros hospitalares maternos relacionados a opioides durante gravidez, (5) registros de recém-nascidos com síndrome de abstinência neonatal e (6) consultas ambulatoriais para controle de drogadição. Estes grupos foram usados com a finalidade de, estimar a prevalência e o tipo de exposição a opioides, entre todos os nascimentos, durante o período de estudo.¹⁰

Os partos hospitalares no período, totalizaram 701.896, e 37.415 recém-nascidos (5,3%) apresentaram exposição pré-natal à opioides. A prevalência anual de uso, reduziu de 6,1% em 2014 para 4,5% em 2019 ($P < 0,001$). As taxas mais elevadas de exposição pré-natal à opioides ocorreram em mulheres de 20 a 24 anos (8,8% em 2014 para 7,1% em 2019), aquelas que vivem

em áreas rurais (8,3% em 2014 a 6,6% em 2019) e residentes em bairros de renda mais baixa (8,3% em 2014 a 6,7% em 2019). O uso de analgésicos opioides diminuiu de 4,5% para 3,1% ($P < 0,001$) e foi mais significativa entre as mulheres para as quais foi prescrito analgésico opioide por menos de 30 dias. No entanto, o uso de metadona diminuiu de 0,6% para 0,5% ($P < 0,001$), enquanto em relação a buprenorfina o uso aumentou de 0,1% para 0,3% ($P < 0,001$).¹⁰

As taxas de, uso ilícito de opioides, cuidados hospitalares maternos associados a opiáceos e síndrome de abstinência neonatal permaneceram estáveis ao longo do tempo. A exposição pré-natal a opioides decresceu ao longo do tempo; esta diminuição está relacionada, principalmente, a menor prescrição de opioides analgésicos e fármacos para tosse.¹⁰

Com a finalidade de exemplificar o pior desfecho que pode acontecer a partir do uso de opioides na gestação, trazemos artigo de Schiff et al.⁹ que estimaram eventos fatais e não fatais de overdose por opiáceos em gestantes e puérperas no estado de Massachusetts, e compararam as taxas de pacientes que receberam ou não farmacoterapia para transtorno por uso de opioides (OUD).

Sendo um estudo de coorte retrospectivo, de base populacional, que utilizou bancos de dados estatísticos vitais, daquele estado, objetivando verificar mulheres com sinais de OUD, que deram à luz a um recém-nascido vivo, entre 2012-2014. Assim como, pontuaram as características sociodemográficas, médicas, uso de substâncias maternas, taxas computadas de eventos de overdose por opioides, no ano antes e após o parto, além de compararem as taxas de grupos que receberam a farmacoterapia com metadona ou buprenorfina nos períodos pré-natal e pós-parto.⁹

Do total de 177.876 partos únicos, 4.154 (2,3%) foram de pacientes com evidência de OUD no ano antes do parto, que apresentaram 242 eventos de overdose relacionados a opiáceos (231 não fatais, 11 fatais) no ano anterior ou posterior ao parto. Os índices gerais de overdose foram de 8,0 por 100.000 pessoas-dia. As overdoses reduziram no terceiro trimestre (3,3/100.000 pessoas-dias no terceiro trimestre) e depois aumentaram no período pós-parto, com a maior taxa de overdose 7-12 meses após o parto (12,3/100.000 pessoas-dias).⁹

Os autores advertem que, as gestantes em Massachusetts apresentam elevadas taxas de OUD. O ano que sucede o parto é um período vulnerável para mulheres usuárias de opioides. Uma rede de suporte adicionais e intervenções, para pacientes no primeiro ano pós-parto, são necessárias para prevenir e reduzir os eventos.⁹

Smid et al.¹¹ empregando o banco de dados do Comitê de Revisão da Moralidade Perinatal de Utah, realizaram um estudo, de coorte retrospectivo, verificando as mortes gestacionais entre 2005-2014, e compararam características de mulheres com mortes induzidas por drogas e outras mortes associadas à gravidez.

No período analisado foram identificados 136 óbitos na gravidez. Sendo, a principal causa de morte, o uso de drogas (n=35, 26%) e 89% ocorreram no período pós-parto. Mais especificamente, aqueles com morte induzida por drogas eram mais propensos a morrer no pós-parto tardio, definido como óbito ocorrido dentro de 43 dias a 1 ano do final da gravidez, (n=28/35, 80%) em comparação com mulheres cujas mortes foram por outras causas associadas à gravidez (n=34/101, 34%) ($P < 0,001$).¹¹

A maioria das mortes induzidas por drogas foi atribuída a opioides recreativos (n=27/35, 77%), opioides prescritos (n=21/35, 60%) e uso de polissubstâncias (n=29/35, 83%). Os autores sugerem medidas de intervenção, focadas na identificação e no tratamento de mulheres em risco de morte, induzida por drogas.¹¹

Uma outra publicação que reflete a gravidade do uso de opióides na gestação, é a de Gemmill et al.¹² que descreveram os níveis e tendências de mortalidade associados à gravidez por qualquer causa do uso de opioides. Utilizaram como base de dados a certidão de óbito e de nascidos vivos do Sistema Nacional de Estatísticas Vitais dos Estados Unidos de 2007 a 2016.

Primeiramente, identificaram óbitos associados à gravidez, definidos como óbitos por qualquer causa durante a gravidez ou no período de 1 ano após o término da gravidez, para mulheres entre 15 e 49 anos. Calcularam as taxas de mortalidade associadas à gravidez, expressas como óbitos por 100.000 nascidos vivos, para todos os óbitos, e para os que envolvem opioides. Também calcularam a distribuição das mortes associadas à gravidez devido ao uso de opioides por tempo de morte e tipo de opioide: heroína, natural/semisintético, metadona e outros sintéticos.¹²

O estudo revelou que, entre 2007 e 2016, a taxa de mortalidade associada à gravidez aumentou 34% (31,7 para 42,3). A maioria (70% em 2016) das mortes associadas à gravidez envolvendo opioides ocorreu durante gravidez ou dentro de 42 dias após o término da gestação. A proporção de mortes envolvendo metadona ou opiáceos naturais/semisintéticos (excluindo heroína) diminuíram substancialmente e, em 2016, 78% das mortes consequentes aos opioides foram devidas à heroína ou outros opiáceos sintéticos, acima dos 17% em 2007.¹²

Como inibir o uso de opioides da paciente drogadicta

Visando melhorar o envolvimento materno no pré-natal e reduzir as complicações obstétricas, o transtorno por uso de opioide por ser tratado pelo uso da buprenorfina sublingual. Porém, menos de uma a cada cinco gestantes iniciam a terapia medicamentosa.¹³

A indução de buprenorfina deve se iniciar no momento da remissão espontânea, sendo que, o início precoce da terapia permite que a buprenorfina desloque o outro opioide do receptor específico, consequentemente, evita a abstinência grave na paciente. A privação materna, provocada ou antecipada, está relacionada a elevadas taxas de recaída.¹³

Há informações limitadas sobre a terapia no transtorno por uso de opióides (OUD). Donohue et al.¹⁴ analisaram o tratamento medicamentoso para OUD e potenciais indicadores de qualidade da assistência, em vários estados americanos.

Os principais resultados foram que, as drogas preferenciais para a interrupção da adição foram buprenorfina, metadona ou naltrexona. Os melhores indicadores de qualidade da assistência foram, continuidade da medicação empregada na OUD por 180 dias, aconselhamento de saúde, solicitação frequente de exame de urina.¹⁴

O estudo revelou que, em 2018, 41,7% dos pacientes com OUD tinham idades entre 21 e 34 anos, sendo 51,2% do sexo feminino, 76,1% eram brancos não hispânicos e 50,6% tinha outros transtornos por uso de substâncias. A prevalência de OUD aumentou nesses 11 estados de 3,3% em 2014 para 5,0% em 2018. A prevalência dos que receberam tratamento medicamentoso aumentou de 47,8% em 2014 para 57,1% em 2018. Nesta observação, pode ser constatado que gestantes

tiveram maior uso de medicamentos OUD, e continuidade da medicação, do que outros grupos de elegibilidade. Os autores afirmaram que, mulheres grávidas integram o grupo com maior demanda de cuidados e vigilância.¹⁴

Esta é uma análise retrospectiva, nacional e transversal, realizada por Tiako et al.¹⁵ sobre episódios de tratamento para OUD entre gestantes, no período entre 2013-2017. O desfecho primário foi o início de metadona, buprenorfina ou naltrexona, enquanto os desfechos secundários incluíram, tratamento com duração de seis meses ou mais e finalização da terapia medicamentosa.

Como resultados houve 42.239 episódios de tratamento para OUD entre grávidas, que relataram uso de heroína (65,0%, 27.459), opióide sintético (33,2%, 14.034) ou metadona não prescrita (1,8%, 746) no período estudado. Medicamentos para OUD foram administrados em 47,4% (20.013) dos episódios. A adesão ao tratamento ocorreu em 16,6% dos episódios sem medicamentos para OUD e 37,8% dos episódios com medicamentos para OUD ($P = 0,01$). A taxa de administração de medicamentos para OUD aumentou de 41,0% em 2013 para 52,0% em 2017; no entanto, as taxas de adesão diminuíram de 39,0% para 33,0% entre os episódios de tratamento com medicação para OUD.¹⁵

Os autores concluíram que, apesar das diretrizes atuais, a maioria dos tratamentos para OUD, durante a gravidez, não incluíram a terapia medicamentosa. Embora, a administração de medicamentos para OUD tenha melhorado ao longo do tempo, a adesão ao tratamento está atrasada. Essas descobertas destacam lacunas no sistema de tratamento de dependências dos EUA.

A gestação como atenuante do uso do opioide, com importância da rede social envolvida

Algumas propostas de trabalho partiram da premissa que um grupo social envolvido com uma gestante usuária de opioides, pode atuar de maneira positiva no contexto da gestação. Asta et al.⁷ publicaram um exemplo desta hipótese.

Os autores descreveram as características da rede de apoio das gestantes usuárias de opioides (OUD), além de explorarem como mudanças nas relações sociais durante a gravidez, podem influenciar o uso de substâncias e comportamentos. Entre 2017 e 2018, desenvolveram um estudo piloto exploratório com 50 gestantes OUD. Os participantes preencheram um formulário detalhado da rede social envolvida com esta mulher, buscando caracterizar o comportamentos deste grupo (por exemplo, uso de substâncias), as características de apoio social (financeiro, emocional, informativo) e quais os papéis destes membros (membro da família, amigo).

O desfecho primário foi a redução do consumo de substâncias ilícitas, ao longo da gravidez. Correlações de Pearson foram usadas para testar associações entre variáveis que refletem diferentes aspectos das redes sociais dos participantes e diminuição do uso de substâncias durante a gravidez. Os resultados mostraram que maioria das gestantes (84,0%) diminuíram o uso de drogas psicoativas durante a gravidez, e afirmaram que a gestação as incentivaram a iniciarem o tratamento para o abandono do vício (94,0%). Os participantes tiveram uma mediana de 8 membros da rede de apoio que ajudaram nesta direção. A gravidez levou os participantes da rede social a aumentarem consideravelmente o contato com a gestante (26,4% vs. 5,0%), um maior apoio (35,7 % vs. 7,5 %), sendo que a maior proximidade (26,1 % vs. 3,3%) foi com membros da rede que não faziam uso de substâncias.

No entanto, a redução do uso de substâncias durante gravidez foi menos impactante entre membros da rede que usavam substâncias. Os autores são veementes, ao defenderem o papel das pessoas que cercam a gestante quando se trata do uso de drogas ilícitas durante o ciclo gravídico-puerperal.⁷

DISCUSSÃO

Um dos pontos importantes que devemos abordar é a incidência da síndrome de abstinência neonatal (NAS), que continua a aumentar nos Estados Unidos, devido ao acréscimo do transtorno por uso de opioides na gravidez. Embora, as escoriações cutâneas tenham sido observadas no NAS, há uma escassez de literatura sobre achados anormais ungueais no NAS.

Flanagan et al.¹⁶ apresentaram uma série de casos de maneira retrospectiva e observacional, com doze pacientes com NAS e achados ungueais anormais, que foram admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal entre 1º de janeiro de 2018 e 1º de maio de 2020.

Os resultados incluíram doze recém-nascidos (10 meninos, 2 meninas, com idade gestacional média ao nascimento de 38,1 semanas) com diagnóstico de NAS. Os pacientes necessitaram de tratamento farmacológico para a síndrome de abstinência neonatal. Destes, sete (58,3%) careceram de fenobarbital, além de morfina, como primeira linha terapêutica. Os achados ungueais incluíram, eritema periungueal, crostas amarelas, descamação das dobras ungueais laterais proximais e/ou distais e bordas ungueais distais cortadas. Dois pacientes (16,7%) necessitaram de tratamento antibiótico para paroníquia.¹⁶

Os autores concluíram que, os exames de unhas são importantes no cenário de suspeita de NAS, de forma a confirmar as possíveis alterações, para limitar os traumas e as infecções ungueais contínuas. Os achados também introduzem uma associação entre a gravidade do NAS e anormalidades nas unhas, que exigirão estudos maiores para confirmações adicionais.¹⁶

A pandemia do COVID-19 intensificou a demanda da telemedicina. No período que antecede a pandemia do COVID-19, os médicos empregavam a telemedicina com sucesso no gerenciamento de doenças crônicas, com grande limitação na rotina obstétrica. No entanto, o status socioeconômico, o acesso à tecnologia e a diversidade de alfabetização podem limitar a capacidade dos pacientes de acessar à telemedicina.⁴

A ampliação da telemedicina em março de 2020, permitiu que o Sistema de Saúde Americano evoluísse para um modelo híbrido de assistência pré-natal, ou seja, por telemedicina e presencial.⁴

Para avaliar este comportamento necessário diante do cenário pandêmico, Patton et al.⁴ acompanharam 90 pacientes, sendo a maioria com transtorno primário do uso de opioides (OUD), tratadas com medicação, com 53%, 34% e 13% utilizando metadona, buprenorfina e sem OUD, respectivamente. A avaliação dos autores deste modelo de telemedicina híbrida, está em andamento. Foi evidenciado que, as taxas de não comparecimento no modelo híbrido COVID-19, é menor do que no modelo presencial pré-COVID-19. Como resultados iniciais com as equipes envolvidas, as pacientes notaram uma variedade de dados positivos, incluindo a comodidade de

não precisar de transporte ou creche para consultas de telemedicina; evitando um ambiente clínico ou bairro da cidade vinculado ao uso prévio de substâncias; e os efeitos do isolamento social que o COVID-19 impôs.

As gestantes estão cientes e receosas do envolvimento dos Serviços Sociais quando procuram o tratamento OUD. O estudo de Leiner et al.⁵ contribuiu para orientar como os profissionais podem lidar com tais medos nos atendimentos agendados. As mulheres apreciaram as conversas honestas, que facilitaram bastante as necessidades sobre requisitos de notificação dos Serviços Sociais, como onde moravam e o que esperavam da entrevista.

Criar o espaço ideal para essas conversas, assim como, garantir a experiência integrada na equipe clínica, é indispensável para fortalecer a confiança entre pacientes e profissionais.⁵

Os autores recomendam, programas de tratamento que incluam o uso de fármacos antagnistas, sendo necessário a explicação do mecanismo de ação dos medicamentos a paciente. Além de, orientar em relação a “criminalização” do uso de drogas ilícitas, e o papel das leis, como fator de proteção e não de punição. Os programas de assistência, devem oferecer um profissional especializado para conversar com as pacientes, objetivando abordar os receios das gestantes com OUD e aumentando a segurança na equipe de saúde envolvida no pré-natal e parto.⁵

CONCLUSÃO

O principal momento do início da droga, ou mesmo uma recaída ou episódio de overdose, é no primeiro ano pós parto.

O aumento do número de lactentes diagnosticados com Síndrome de Abstinência Neonatal (NAS) está intimamente relacionado ao maior uso de drogas psicoativas no período gestacional.

As principais drogas que devem ser monitoradas são a oxicodona, morfina, a metadona, a heroína e o fentanil.

A rotina pré-natal híbrida, incluindo consultas presenciais e pela telemedicina aumentaram a adesão, devido a maior comodidade em relação a necessidade de transporte.

A gestação, assim como, uma importante rede de apoio envolvida com a paciente, podem ser fatores decisivos no início do tratamento para abandono do vício.

Os programas de assistência devem garantir uma equipe multiprofissional especializada, para conversar com as gestantes com OUD, visando manter relações de segurança e afastar os receios das pacientes diante da “criminalização” do uso de drogas ilícitas e o envolvimento do Serviço Social.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guille C, McCauley JL, Moreland A. Leveraging Telehealth in the United States to Increase Access to Opioid Use Disorder Treatment in Pregnancy and Postpartum During the COVID-19 Pandemic. *The Am J Psychiatry*.2021;178(4):290-293. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023749/>
2. Smid MC, Saitz R. Postpartum treatment of individuals with opioid use disorder: maternal

- risk and need for evidence do not end when pregnancy ends. *J Addiction Med.*2021;15(4):267-8. Disponível em: https://journals.lww.com/journaladdictionmedicine/Citation/2021/08000/Postpartum_Treatment_of_Individuals_With_Opioid.1.aspx
3. Hirai AH, Ko JY, Owens PL, Stocks C, Patrick SW. Neonatal Abstinence Syndrome and Maternal Opioid-Related Diagnoses in the US 2010-2017. *JAMA.* 2021;325(2):146–155. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2774834>
 4. Patton EW, Saia K, Stein MD. Integrated substance use and prenatal care delivery in the era of COVID-19. *J Subst Abuse Treat.*2021;124: Disponível em doi: 10.1016/j.jsat.2020.108273 PMID. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7979279/>
 5. Leiner C, Cody T, Mullins N, Ramage M, Ostrac BMM. “The elephant in the room;” a qualitative study of perinatal fears in opioid use disorder treatment in Southern Appalachia *BMC Preg Childbirth.*2021;21:143. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12884-021-03596-w>
 6. Zanni G, Robinson-Drummer PA, Dougher AA, Deutsch HM, DeSalle MJ, Teplitzky D et al. Maternal continuous oral oxycodone self administration alters pup affective/social communication but not spatial learning or sensory motor function. *Drug Alcohol Depend.*2021;221. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761428/>
 7. Asta D, Davis A, Krishnamurti T, Klocke L, Abdullah W, Krans EE. The influence of social relationships on substance use behaviors among pregnant women with opioid use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2021;222. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33775448/>
 8. Andersen JM, Hoiseth G, Nygaard E. Prenatal exposure to methadone or buprenorphine and long-term outcomes: A meta-analysis. *Early Hum Dev.*2020;143. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146140/>Schiff DM, Nielsen T, Terplan M, Hood M, Berson D, Diop H et al. Fatal and Nonfatal Overdose Among Pregnant and Postpartum Women in Massachusetts. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):466-474. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29995730/>
 9. Camden A, Ray JG, To T, Gomes T, Bai L, Guttman A. Prevalence of Prenatal Opioid Exposure in Ontario, Canada, 2014- 2019. *AMA New Open.*2021;4(2):e2037388. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2776527>
 10. Smid MC, Stone NM, Baksh L, Debbink MP, Einerson BD, Varner MW. Pregnancy-Associated Death in Utah: Contribution of Drug-Induced Deaths. *Obst Gynecol.*2019 ;133(6):1131-1140. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31135726/>
 11. Gemmill A, Kiang MV, Alexander MJ. Trends in pregnancy-associated mortality involving opioids in the United States, 2007–2016. *Research Letter.*2018;220(1):115-116. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(18\)30820-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)30820-2/fulltext)
 12. Galati BM, Carter EB, Perez M, Russell S, Nazeer S, Raghuraman N et al. Buprenorphine Patch as a Bridge to Sublingual Treatment of Opioid Use Disorder in Pregnancy. *Obstet Gynecol.*2021;137(4):713-716. Disponível em: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2021/04000/Buprenorphine_Patch_as_a_Bridge_to_Sublingual.23.aspx
 13. Donohue JM, Jarlenski MP, Kim JY, Tang L, Ahrens K, Allen L et al. Use of Medications for

- Treatment of Opioid Use Disorder Among US Medicaid Enrollees in 11 States, 2014-2018 Medicaid Outcomes Distributed Research Network. *JAMA*.2021;326(2):154-164. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8278273/>
14. Tiako N, Jordan M, Jordan M, Friedman A, Culhane J, South E. Predictors of Initiation of Medication for Opioid Use Disorder and Retention in Treatment Among U.S. Pregnant Women, 2013–2017. *Obstetrics & Gynecology*.2021;137(4):687-694. Disponível em: https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2021/04000/Predictors_of_Initiation_of_Medication_for_Opioid.20.aspx
15. Flanagan KE, Blankenship K, Gorji N, Rosk J, Wiss K, Nail disease in neonatal abstinence syndrome. *Pediatric Dermatology*,2021;38(4):787-793. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pde.14632>

CANDIDÍASE RECORRENTE E OS TRATAMENTOS CONHECIDOS

RECURRENT CANDIDIASIS AND THE KNOWN TREATMENTS

Thainá V. Lamas¹; Carlos Romualdo B. Gama²

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

RESUMO:

Introdução: A candidíase vulvovaginal (CVV) consiste em uma inflamação vaginal e vulvar, causada pelo fungo do gênero *Candida*, acometendo cerca de 75% das mulheres ao longo de suas vidas. Aproximadamente 8% dessas apresentarão novos casos em menos de um ano, desenvolvendo a CVV recorrente (CVVR). Apresenta fisiopatogenia multifatorial e suas manifestações mais comuns da CVV são eritema, prurido, edema e leucorreia. O diagnóstico deve ser feito adequadamente para melhor escolha do tratamento, que pode ser feito com medicamentos antifúngicos convencionais. Frente à resistência a esses fármacos e outros fatores, apresentam-se novas possibilidades terapêuticas. **Objetivos:** Conhecer os tratamentos disponíveis para o manejo da CVV e CVVR, bem como o mecanismo de ação desses, descrevendo a fisiopatogenia e imunologia da doença e os fatores de risco que determinam CVVR, entendendo suas características e dificuldades de seu manejo. **Métodos:** Uma revisão de literatura que aborda a candidíase vulvovaginal recorrente e os tratamentos disponíveis para essa infecção. As pesquisas foram realizadas em 5 bases de dados bibliográficas distintas e os artigos foram selecionados de acordo com a classificação da plataforma Scopus. **Resultados:** A fisiopatogenia da CVV é determinada por fatores do patógeno, resistência medicamentosa, bem como condições intrínsecas e extrínsecas ao hospedeiro. Os fatores de risco, didaticamente divididos em ordinários e complexos, geralmente estão associados à CVV e à CVVR, respectivamente. O diagnóstico será realizado com anamnese adequada, exames físico e laboratorial. O tratamento engloba antifúngicos convencionais, mas sobretudo destacam-se alternativas como a anfotericina B, ácido bórico, flucitosina, LED azul, probióticos, fitoterápicos, hábitos de vida e, futuramente, o ibrexafungerp. **Conclusão:** A CVVR traz impactos significativos à saúde física e mental da mulher e diferentes perspectivas de tratamento podem resultar em melhora da sua qualidade de vida. **Descritores:** Candidíase; Vulvovaginal; Recorrente; Tratamento.

ABSTRACT:

Introduction: Vulvovaginal candidiasis (CVV) consists of a vaginal and vulvar

inflammation, caused by the fungus of the genus *Candida*, affecting about 75% of women throughout their lives. Approximately 8% of them will present new cases in less than a year, developing recurrent VVC (RVVC). It has a multifactorial pathophysiology and its most common manifestations are erythema, pruritus, edema and leucorrhoea. The diagnosis must be properly made for a better choice of treatment, which can be done with conventional antifungal drugs. Due to the resistance to these drugs and other factors, new therapeutic possibilities are presented. **Objectives:** To know the treatments available for the management of VVC and RVVC, as well as their action mechanism, describing the pathophysiology and immunology of the disease and the risk factors that determine RVVC, understanding its characteristics and difficulties of its management. **Methods:** A literature review addressing recurrent vulvovaginal candidiasis and available treatments for this infection. The researches were carried out in 5 different bibliographic databases and the articles were selected according to the classification of the Sucupira platform. **Results:** The pathophysiology of VVC is determined by pathogen factors, drug resistance, as well as intrinsic and extrinsic conditions to the host. The risk factors, didactically divided into ordinary and complex, are generally associated to VVC and RVVC, respectively. The diagnosis will be made with adequate anamnesis, physical and laboratory exams. The treatment includes conventional antifungals, but above all alternatives such as amphotericin B, boric acid, flucytosine, blue LED, probiotics, herbal medicines, life habits and, in the future, the ibrexafungerp. **Conclusion:** RVVC has significant impacts on women's physical and mental health and different treatment perspectives can improve their quality of life. **Keywords:** Candidiasis; Vulvovaginal; Recurrent; Treatment.

INTRODUÇÃO:

A candidíase vulvovaginal (CVV) consiste em uma inflamação vaginal e vulvar, de etiologia fúngica do gênero *Candida* e fisiopatogenia multifatorial, que acomete cerca de 70-75% das mulheres ao menos uma vez na vida, sendo a segunda causa mais comum de vaginite. Na grande maioria dos casos, a vulvovaginite por fungo é desencadeada pela espécie *Candida albicans*, a qual é responsável, em média, por 90% das infecções por *Candida*. É possível ainda identificar que cerca de 50% dessas mulheres experimentarão novos casos de CVV ao longo de suas vidas e que aproximadamente 8% das mesmas apresentarão a forma recorrente da candidíase. A candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) pode ser compreendida pela ocorrência de 4 ou mais episódios de CVV em um intervalo menor ou igual a um ano ^(1, 2, 3).

As manifestações clínicas da CVV podem ser descritas por sinais e sintomas como eritema, edema e prurido vulvovaginal, corrimento grumoso e inodoro, presença de placas brancas aderidas à vagina, fissuras vulvares, podendo ainda haver disúria e dispareunia como consequência desse quadro. Sendo assim, o diagnóstico deve ser realizado através de anamnese adequada e exame ginecológico e laboratorial, que incluem uma avaliação ectoscópica e microscópica do conteúdo vaginal a fresco ou ainda a bacterioscopia do esfregaço vaginal. Para os casos de CVVR, torna-se importante realizar uma cultura para fungos, a fim de identificar a espécie de *Candida* responsável pela infecção para a realização de um adequado tratamento, tendo em vista que, apesar

da imensa maioria das infecções serem causadas pela espécie *Candida albicans*, também pode haver colonização e infecção por espécies não *albicans* ^(1,4).

Em pacientes que apresentam recorrência é de suma importância mencionar que, além dos fatores predisponentes ordinários, como o uso de antibióticos, uso de preservativo de látex e espermicida, hábitos sexuais, de higiene e vestuário, uso de substâncias alergênicas e irritativas, uso de anticoncepcional oral (ACO) e de dispositivo intrauterino (DIU), devem também ser considerados fatores de maior complexidade, como a gestação, desordens na resposta imune, a composição da microbiota vaginal, HIV, Diabetes mellitus (DM) sem controle e uso de corticoide, fatores genéticos, resistência aos antifúngicos, coinfeção do parceiro e presença de *Candida* não *albicans*, recordando essencialmente dos mecanismos fisiopatogênicos em todos os casos ^(1,3,4,5,6,7).

Relativamente aos tratamentos disponíveis atualmente, vale destacar o uso de antifúngicos azólicos (fluconazol, miconazol) e poliênicos (nistatina, anfotericina B) tópicos ou sistêmicos como linha de frente e principal abordagem terapêutica em casos agudos de CVV, os quais também são utilizados em casos de CVVR, contudo em terapia prolongada e/ou considerando a possibilidade de suscetibilidade dose-dependente e resistência a essas drogas, o que vem emergindo nas últimas décadas ^(4,5,8,9,10,11).

Destacam-se ainda como tratamento para os casos de recorrência opções como o ácido bórico, flucitosina e a terapia fotodinâmica com LED azul. Além disso, abordar-se-á o emprego de alternativas naturais/não farmacológicas no tratamento complementar e manejo da CVV e CVVR, como o uso de probióticos e de fitoterápicos, bem como hábitos alimentares e comportamentais ^(7,9,10,12,13,14,15,16).

Ainda acerca do crescimento dos casos de recorrência e resistência, surge um novo medicamento para o tratamento de CVV e CVVR, o ibrexafungerp, um antifúngico triterpenoide sistêmico de via oral, que atua através da inibição do 1,3-beta-D-glucano-sintase, o qual teve início de comercialização há cerca de um ano. O ibrexafungerp é uma novidade promissora no que tange o tratamento das infecções fúngicas, porém ainda não está disponível no Brasil ^(17,18).

Diante da frequência da candidíase vulvovaginal (CVV), do impacto que sua recorrência traz à vida da mulher e dos novos desafios encontrados relativamente ao seu manejo clínico, se faz importante uma melhor compreensão da fisiopatologia dessa vulvovaginite, bem como dos fatores associados e tratamentos disponíveis, sejam eles farmacológicos ou não, para essa condição.

OBJETIVOS:

Primário:

Conhecer os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos disponíveis para o manejo da candidíase vulvovaginal (CVV) e de sua forma recorrente.

Secundário:

- Apresentar os fatores de risco associados à CVV.
- Descrever o processo fisiopatológico e imunológico da CVV, além dos determinantes

para sua apresentação recorrente e as características desta.

- Entender a dificuldade do manejo da candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR).
- Explicar o mecanismo de ação dos principais tratamentos, apontando suas vantagens.

MÉTODOS:

O estudo compreende uma revisão de literatura que aborda a candidíase vulvovaginal recorrente e os tratamentos disponíveis atualmente para essa infecção. As buscas foram realizadas em cinco bases de dados bibliográficos diferentes – Scielo, PubMed, BVSMS, Medline e Cochrane. Foram utilizados os seguintes termos descritores na busca: “candidíase”, “vulvovaginal”, “recorrente” e “tratamento”; bem como seus correspondentes em inglês: “candidiasis”, “vulvovaginal”, “recurrent” e “treatment”.

Foram selecionados 25 artigos publicados entre os anos de 2005 e 2022, escritos em português e inglês. O critério de escolha dos artigos foi realizado de acordo com a classificação da plataforma Scupira em relação a essas publicações, de modo que, em concordância com tal classificação, foram selecionados os estudos que abordavam a candidíase vulvovaginal, bem como sua forma recorrente e os principais tratamentos disponíveis atualmente para manejo da infecção, além de tempo de publicação inferior a 20 anos e redigidos em português e inglês. Deste modo, a exclusão dos demais foi feita para os artigos que não cumpriam todos os critérios acima descritos, além daqueles que se repetiam nas diferentes bases.

DISCUSSÃO E RESULTADOS:

Fisiopatogenia da candidíase:

Espécies de fungo do gênero *Candida* habitam o organismo humano através de uma relação de comensalismo, ou seja, fazem parte da microbiota autóctone do hospedeiro. Diversos fatores podem alterar essa relação, como a diminuição do pH vaginal, alterações significativas das concentrações hormonais, atividades citopatológicas e distúrbios imunes, onde o microrganismo consegue proliferar-se desordenadamente e passa a ser capaz de causar infecção através de seus fatores de virulência, que consistem em adesão, formação de hifas e biofilme, produção de enzimas hidrolíticas extracelulares e variabilidade fenotípica ^(1, 3, 7, 19).

A adesão da *Candida* é o primeiro fator de virulência para a invasão do fungo ao epitélio vaginal, ou até mesmo para sua ligação ao fio do dispositivo intrauterino (DIU) presente no canal vaginal de mulheres que fazem uso dele, sendo essencial para o estabelecimento da infecção. Relativamente à formação de hifas ou polimorfismo, estas provêm das leveduras de algumas espécies de *Candida*, como a *Candida albicans*, pode-se dizer que as hifas possuem alta força mecânica e grande resistência à fagocitose devido à maior aderência, o que favorece a colonização e invasão do tecido hospedeiro. A formação de biofilme é consequência da adesão, tendo em vista que após isso esses fungos se organizam de forma estruturada mantendo uma ligação irreversível e fixa à parede vaginal, sendo assim desempenham papel importante no que diz respeito à resistência aos antifúngicos, ao estresse físico e químico do hospedeiro, à insuficiência da resposta imune e à recorrência da candidíase vulvovaginal. A produção de enzimas hidrolíticas extracelulares

é característica das espécies de *Candida*, as quais desempenham papel fundamental na adesão, penetração, invasão e destruição do epitélio pelo fungo, uma vez que promovem a destruição da membrana das células dos hospedeiros. Por fim, quanto à variabilidade fenotípica, esta consiste na capacidade adaptativa do fungo em assumir diferentes morfologias, incluindo de sua superfície celular, de forma espontânea e reversível, o que contribui para a sua eficácia em promover infecções, resistência aos antifúngicos e de esquivar-se da defesa do hospedeiro, potencializando a chance de colonização de diversos sítios anatômicos, além da região vulvovaginal ^(1, 19).

Do ponto de vista imunológico, entende-se que uma deficiência na resposta imune celular é o ponto inicial para o desenvolvimento da CVV. O início da resposta imune ocorre quando há o reconhecimento dos padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) através dos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) presentes na superfície dos fagócitos, como os receptores semelhantes a Toll (TLRs), amplamente envolvidos no reconhecimento da *Candida*. Quando esse fungo adere e invade o epitélio vaginal, a imunidade inata é ativada, os macrófagos iniciam a fagocitose e sinalizam, através de citocinas e quimiocinas, para que outras células sejam recrutadas ao local de infecção, como os neutrófilos e as células natural killer (NK), bem como ativa células de defesa ali presentes. Se ainda assim a infecção não for controlada, a imunidade adquirida será ativada, onde as células dendríticas (DCs) realizarão a apresentação dos antígenos às células Th (imunidade celular), tendo em destaque as células Th1, responsáveis pela produção de interferon gama (INF- γ) e de interleucina 2 (IL-2) – citocinas vinculada à ativação dos fagócitos e à proliferação celular, respectivamente, e Th17, responsáveis pela produção de interleucina 17 (IL-17) e 22 (IL-22) – citocinas vinculadas à ativação e ao recrutamento de neutrófilos. Contudo, vale frisar que as células Th2 estão relacionadas com a susceptibilidade à candidíase, através da proliferação de IL-4, IL-5 e IL-10, e sua predominância favorece a infecção fúngica. Além disso, falhas imunológicas pouco compreendidas, mutações e polimorfismos genéticos relacionados à imunidade celular também podem contribuir com a CVV, bem como com a CVVR ^(2,20).

É importante considerar que, para além das falhas imunológicas conhecidas que favorecem o crescimento de *Candida*, esse fungo depende de uma ação inflamatória para sua infiltração no tecido e consequente manifestação infecciosa, logo, respostas exacerbadas ou estados hiperinflamatórios desencadeados por neutrófilos polimorfonucleares (PMN), associados aos fatores de virulência do fungo, favorecem o desenvolvimento de CVV ^(2,20).

É de extrema relevância mencionar que a disbiose é fator importante quanto se discute a CVVR, uma vez que esse fenômeno descreve justamente um desequilíbrio da microbiota intestinal, principalmente pela diminuição de Lactobacilos, microrganismos capazes de produzir ácido láctico e peróxido de hidrogênio, por exemplo, o que dificulta a proliferação de fungos e bactérias patogênicas. A disbiose é responsável por causar alterações orgânicas como queda do estado imunológico e alterações também na microbiota vaginal. Fatores como obesidade, DM, uso frequente e/ou inapropriado de antibióticos, estresse, dieta rica em consumo de alimentos processados, tempo de trânsito e pH intestinal podem causar disbiose, ocorrendo diminuição da imunidade e favorecendo o aumento de *Candida* sp. e colonização do trato gastrointestinal, bem como formação de biofilme. Com o crescimento da população fúngica, o reto e o períneo também

são colonizados e por conseguinte a vagina, devido à proximidade, aumentando a susceptibilidade de CVV e da sua forma recorrente (2, 7).

Fatores de risco e mecanismos associados:

Quanto aos fatores de risco, é importante destacar, de forma breve, os mecanismos envolvidos em cada caso para que a infecção fúngica efetivamente ocorra, onde os fatores predisponentes ordinários geralmente cursam com os casos esporádicos de CVV e os fatores complexos geralmente estão associados aos casos de CVVR, como se observa nas figuras 1 e 2 (1, 3, 4, 5, 12).

Figura 1: Fatores de risco à CVV – fatores ordinários e mecanismos associados.

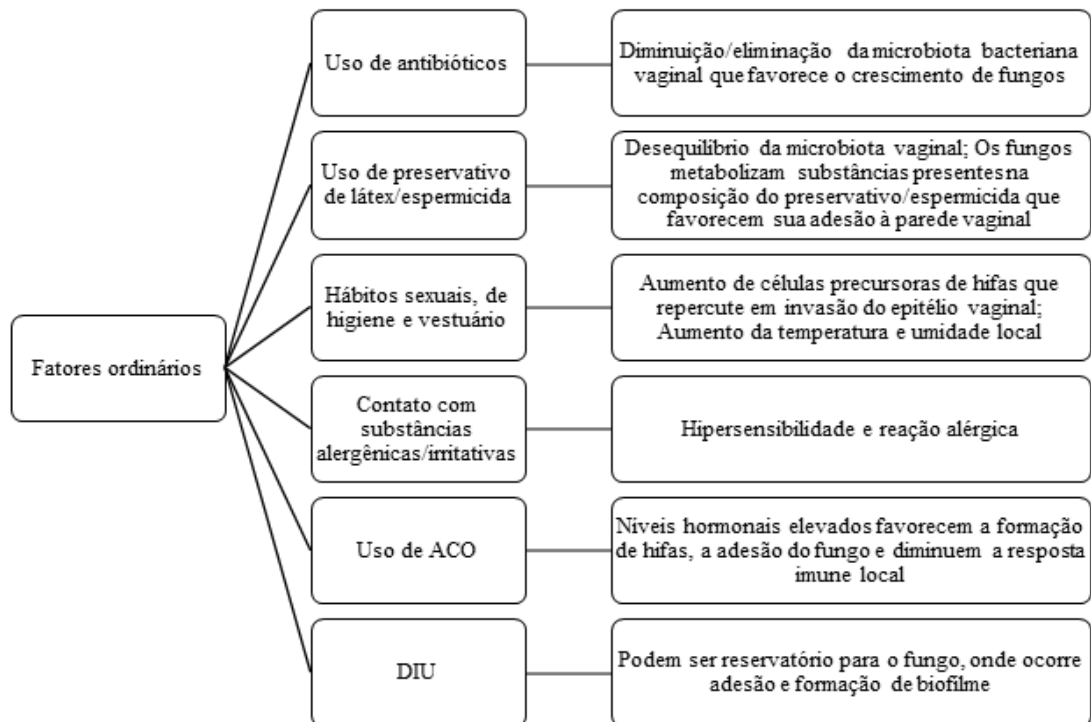
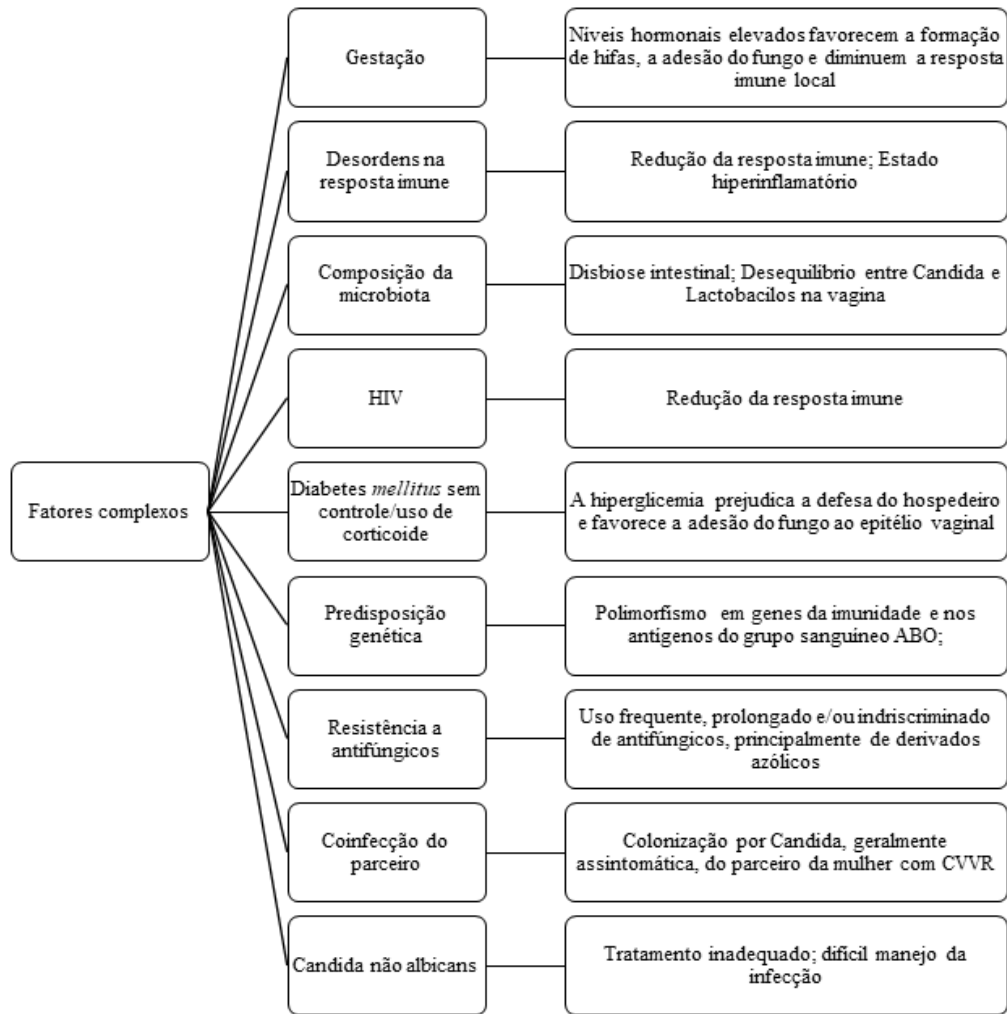


Figura 2: Fatores de risco à CVV – fatores complexos e mecanismos associados.



Diagnóstico e tratamento:

O diagnóstico para CVV ou CVVR deve ser realizado, inicialmente, através de anamnese adequada, onde busca-se entender quais sinais e sintomas a paciente apresenta, se é um caso esporádico ou recorrente e quais fatores podem ter influenciado a infecção. Lembrando que a CVVR é definida pela presença de 4 ou mais episódios de CVV em um intervalo menor ou igual a um ano. Por conseguinte, deve-se realizar o exame físico para realizar a avaliação ginecológica da paciente, podendo ainda realizar uma avaliação laboratorial do conteúdo vaginal. Na possibilidade de realizar exame a fresco, avaliar a presença de hifas à microscopia, pH menor que 4,5 e teste das aminas negativos, que são achados da CVV. Caso não haja a possibilidade de realizar o exame a fresco, a bacterioscopia do esfregaço vaginal é o outro exame laboratorial disponível, além da cultura para fungos, indicada para os casos de CVVR, a fim de identificar a espécie de *Candida* responsável pela infecção para a realização de um adequado tratamento^(2, 4, 9).

O primeiro tratamento a ser empregado, geralmente com boa resposta terapêutica nos casos esporádicos de CVV, lança mão dos derivados azólicos, que são compostos que atuam através da inibição enzimática no citocromo P-450 dos fungos, levando à depleção de substância vitais, acúmulo de substâncias tóxicas e quebra da integridade da membrana do microrganismo. Exemplos de medicamentos mais usados dessa classe são o fluconazol, itraconazol, miconazol,

entre outros, os quais variam entre apresentação, via de administração e dose. Seguem na tabela 1 algumas possibilidades terapêuticas utilizando essa classe farmacológica ^(4, 9, 10, 11).

Tabela 1: Tratamento da CVV com derivados imidazólicos.

Medicamento	Via de administração	Posologia
Fluconazol 150 mg	Via oral	1 comprimido em dose única
Itraconazol 200 mg	Via oral	1 comprimido duas vezes ao dia, por 1 dia
Miconazol creme 2%	Via vaginal	5 g por noite, por 7 dias
Clotrimazol 100 mg	Via vaginal	1 comprimido por noite, por 7 dias

Nos casos de CVVR pode-se considerar um tratamento prolongado com esses medicamentos, onde o Fluconazol 150 mg seria administrado por via oral uma vez por semana, por 6 meses, enquanto o Miconazol creme 2% seria administrado por via vaginal duas vezes na semana, por 6 meses. Entretanto, a emergente resistência a esses fármacos vem colocando essa abordagem em questão, que pode ser explicada por diversos fatores, incluindo prescrição e uso indiscriminado desses fármacos, bem como seu uso prolongado, e adaptações do fungo à substância, como o fenômeno de efluxo celular da droga, redução da permeabilidade da membrana, superprodução e redução da afinidade do citocromo P-450 pela substância ^(4, 5, 8, 10, 11).

Outros antifúngicos geralmente empregados são aqueles da classe dos poliênicos, como a Nistatina e a Anfotericina B, que apresentam atividade fungicida de amplo espectro, exercida por meio da ligação com o ergosterol, pela promoção do aumento da permeabilidade da membrana do fungo, indução do desequilíbrio osmótico e consequente morte celular. A Nistatina também apresenta bons resultados nos casos esporádicos, sendo administrada por via vaginal, à noite, por 14 dias, porém já existem frequentes relatos de falha terapêutica para esse medicamento, sendo necessário seu uso prolongado (3-6 meses) para resultados satisfatórios nos casos de repetição. Já a Anfotericina B está mais indicada para os casos de CVVR ou infecção por *Candida não albicans* e nos casos de falha terapêutica com outras substâncias, devendo ser prescrita também por via vaginal, à noite, por 2 semanas ^(4, 10, 12).

Em decorrência da resistência aos medicamentos convencionais e a consequente falha no tratamento, torna-se necessário ampliar as opções terapêuticas, já existentes, porém nem sempre empregadas no tratamento. Frente a isso, descreve-se o uso do Ácido bórico, um antisséptico utilizado principalmente para os casos de CVVR e para as infecções por *Candida não albicans*. De forma simplificada, sugere-se que seu mecanismo de ação ocorre por atividade fungistática e pela ruptura da membrana celular do fungo. Sua administração deve ocorrer através de óvulos contendo 600 mg da substância, por via vaginal, durante 2 semanas ^(9, 12, 21).

Para os casos de falha com o uso do Ácido bórico, está indicado o uso de Flucitosina, um medicamento da classe das pirimidinas, que apresenta ação fungicida por comprometer através de enzimas a síntese do RNA e do DNA do fungo. Esse medicamento pode ser utilizado isolado ou concomitantemente à Anfotericina B. A Flucitosina deve ser utilizada em concentração de 17%,

também por via vaginal, aplicando 5 g por noite, durante 2 semanas ^(12,22).

Os Probióticos são microrganismos vivos benéficos à saúde humana e, nos casos de CVV ou CVVR, podem atuar como coadjuvantes em terapias antifúngicas ou ainda protagonizar o tratamento e a profilaxia dessas infecções. Espécies de Lactobacilos atuam promovendo a saúde da mucosa e inibindo o crescimento patogênico de fungos comensais através da produção de ácido láctico, da competição com eles nesses tecidos, da inibição do seu crescimento e formação de hifas /biofilmes, principalmente. O uso de Probióticos pode se dar por via oral, para o manejo da disbiose, ou ainda por via vaginal, atuando direta e ostensivamente na saúde do trato genital inferior feminino; as doses variam de acordo com a necessidade individual de cada mulher e seu uso deve ser adequadamente avaliado em indivíduos imunodeprimidos ou em uso contínuo de anticoagulantes, podendo ser contraindicado ^(7, 14, 23).

O uso de Fitoterápicos vem crescendo para as mais variadas finalidades. O emprego de algumas substâncias naturais no auxílio ao combate da infecção fúngica também é crescente, contudo, para resultados mais efetivos, o uso geralmente deve ser de longa duração. Nos casos de CVV e CVVR, produtos como a Curcuma longa L, a Mangífera indica L e o Óleo de coco são mencionados para o tratamento. Essas substâncias apresentam atividade antifúngica e anti-inflamatória, atuando inclusive na biossíntese do ergosterol e no pH vaginal. Por se tratar de fitoterápicos, suas doses e aplicabilidade variam e demandam mais estudos para maior entendimento de seu mecanismo de ação, dose recomendada e de seus benefícios ^(10, 15, 16).

O tratamento com LED azul, ainda pouco difundido, porém promissor, é uma opção não farmacológica com resultados altamente satisfatórios. Essa fototerapia atua de forma fungicida e bactericida, sem que haja prejuízo para as células do hospedeiro, preservando inclusive os Lactobacilos da microbiota. Seu mecanismo de ação consiste em atuar na porfirina do fungo, produzindo espécies reativas de oxigênio, determinando a morte celular. Esse tratamento deve ser realizado em sessões semanais, por pelo menos 3 semanas, podendo ser ampliado de acordo com cada caso ^(10, 13, 24).

Os hábitos alimentares e comportamentais relacionam-se com um tratamento adequado e manutenção da saúde vaginal. Dentre os hábitos alimentares que podem contribuir para o controle da CVVR pode-se mencionar uma redução do consumo de carboidratos, gorduras, bebidas cítricas e alcoólicas, tendo em vista que esses alimentos podem atuar como substrato e ainda no favorecimento de alterações imunológicas e do meio para desenvolvimento do Candida. Pode-se ainda incrementar a dieta com alimentos prebióticos, ricos em fibra e que tenham ação anti-inflamatória, antioxidante e antifúngica. Relativamente aos hábitos comportamentais, vale mencionar que pacientes que vivem com essa condição devem usar roupas soltas e de material natural, bem como evitar roupas justas e sintéticas, não realizar duchas vaginais ou utilizar substâncias irritativas e alergênicas na vulva, manter hábitos regulares e adequados de higiene; o repouso sexual está recomendado em períodos de crise ^(1,25).

Ibrexafungerp: uma novidade no cerne da CVVR e outras infecções por Candida sp

O Ibrexafungerp é um antifúngico triterpenoide sistêmico de via oral, que atua através da inibição do 1,3-beta-D-glucano-sintase. É a primeira nova classe de antifúngico aprovada

após mais de 20 anos, o único medicamento não derivado azólico com apresentação oral para o tratamento de CVV e ainda capaz de tratar *Candida albicans* e espécies não *albicans* ⁽¹⁷⁾.

Esse fármaco estará sob patente até 2035, já comercializado nos EUA há cerca de um ano, com o nome ético de Brexafemme®. No Brasil, apresenta fase avançada em estudos para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas, porém ainda não foi aprovado pela ANVISA a comercialização da apresentação oral do fármaco para o tratamento da CVV ^(17, 18).

A administração do ibrexafungerp deve ocorrer em dose de 300 mg duas vezes ao dia, por 1 dia em pacientes saudáveis e em dose de 150 mg com o mesmo esquema para pacientes com alterações hepáticas. O seu uso é contraindicado para gestantes e apresenta diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal e tontura como efeitos adversos mais comuns, mas pouco frequentes ⁽¹⁷⁾.

CONCLUSÃO:

A candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) apesar de não representar risco para mortalidade, traz morbidades significativas como estresse, ansiedade, depressão, alterações imunológicas frequentes, entre outras, que repercutem com impacto negativo à saúde física e mental da mulher. As possibilidades terapêuticas acima abordadas trazem uma nova perspectiva na abordagem e manejo da CVVR e promove maior qualidade de vida à parcela de mulheres que vivem com essa condição.

REFERÊNCIAS:

1. Gonçalves B, Ferreira C, Alves C, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*. 2016; 42(6): 905-927. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3109/1040841X.2015.1091805>. Acesso em 19 de novembro de 2021.
2. Goulart L, Santiago E, Ramon J, Moura S, Silva A, Silva Junior I et al. Species distribution and antifungal susceptibility to vulvovaginal *Candida* spp. in southern Mato Grosso State, Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2016; 52(4): 233-237. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160039>. Acesso em 04 de janeiro de 2022.
3. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Oever J, Netea M. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute – Microorganisms*. 2020; 8(2): 144. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020144>. Acesso em: 04 de janeiro de 2022.
4. Carvalho N, Eleutério Junior E, Travassos A, Santana L, Miranda A. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2021; 30 (esp. 1). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100007.esp1>. Acesso em: 19 de novembro de 2021.
5. Zomorodian K, Bandegani A, Mirhendi H, Pakshir K, Alinejhad N, Fard A. In Vitro Susceptibility and Trailing Growth Effect of Clinical Isolates of *Candida* Species to Azole Drugs. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2016; 9(2): e28666. Disponível em: <https://>

- [dx.doi.org/10.5812/jjm.28666](https://doi.org/10.5812/jjm.28666). Acesso em 30 de janeiro de 2022.
6. Boatto H, Girão M, Moraes M, Francisco E, Gompertz O. O papel dos parceiros sexuais sintomáticos e assintomáticos nas vulvovaginites recorrentes. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2015; 37(7): 314-318. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-720320150005098>. Acesso em: 04 de janeiro de 2022.
 7. Paludo R, Marin D. Relação entre candidíase de repetição, disbiose intestinal e suplementação com probióticos: uma revisão. 2018; 0(3): 46-57. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.22410/issn.2176-3070.v10i3a2018.1745>. Acesso em: 30 de janeiro de 2022.
 8. Santos Junior I, Souza I, Borges R, Souza L, Santana W, Coutinho H. Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao fluconazol. *Sci med*. 2005; 15(3): 189-197. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-445226>. Acesso em 04 de janeiro de 2022.
 9. Shiozawa P, Cechi D, Figueiredo M, Sekiguchi L, Bagnoli F, Lima S. Tratamento da candidíase vaginal recorrente: revisão atualizada. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da SCSP*. 2007; 52(2): 48-50. Disponível em: <https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/download/421/474#:~:text=ainda%20o%20uso%20de%20%C3%81cido,por%20per%C3%ADodo%20de%2014%20dias.&text=%C3%89%20comum%20a%20recidiva%20com,fim%20de%20erradicar%20o%20organismo>. Acesso em 04 de janeiro de 2022.
 10. Costa E, Campos A, Souza A. Terapias para o tratamento de candidíase vulvovaginal. *Revista Referências em Saúde – FESGO*. 2020; 3(2): 61-67. Disponível em: <http://periodicos.estacio.br/index.php/rrefsfego/article/viewFile/9186/47967417>. Acesso em: 04 de janeiro de 2022.
 11. Lírio J, Giraldo P, Amaral R, Sarmiento A, Costa A, Gonçalves A. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol. *British Medical Journal Open*. 2019; 9: e027489. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027489>. Acesso em: 30 de janeiro de 2022.
 12. Feuerschuette O, Silveira S, Feuerschuette I, Corrêa T, Grando L et al. Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. *Femina*. 2010; 38(2): 31-36. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-545642>. Acesso em: 02 de junho de 2022.
 13. Pavie M, Robatto M, Bastos M, Tozetto S, Vilas Boas A, Vitale S et al. Blue light-emitting diode in healthy vaginal mucosa: a new therapeutic possibility. *Lasers in Medical Science*. 2018; 34: 921-927. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2678-3>. Acesso em 15 de dezembro de 2021.
 14. Oerlemans E, Bellen G, Claes I, Henkens T, Allonsius C et al. Impact of a Lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidiasis and the vaginal microbiome. *Scientific Reports*. 2020; 10(7976). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64705-x>. Acesso em 02 de junho de 2022.
 15. Oliveira K, Silva R, Cavalcante G. Investigação da atividade antifúngica de *Mangifera indica* L. frente a diferentes espécies de *Candida* spp associadas à Candidíase Vulvovaginal. *Arquivo de Ciências da Saúde da UNIPAR*. 2015; 19(3): 179-183. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2678-3>.

- [org/10.25110/arqsaude.v19i3.2015.5234](https://doi.org/10.25110/arqsaude.v19i3.2015.5234). Acesso em 04 de janeiro de 2022.
16. Mendes M. Avaliação in vitro da atividade antifúngica do óleo de coco ozonizado contra *Candida* spp. Dissertação [Mestrado em Odontologia] – Universidade Federal do Sergipe; 2017. Disponível em: <https://ri.ufs.br/handle/riufs/13147>. Acesso em 02 de junho de 2022.
 17. Lee A. Ibrexafungerp: First Approval. *Drugs*. 2021; 81: 1445–1450. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01571-5>. Acesso em: 30 de maio de 2022.
 18. Ministério da Saúde (BR), Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Anidulafungina para tratamento de pacientes com candidíase invasiva. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220509_Relatorio_CP_30_anidulafungina_candidiase.pdf. Acesso em: 02 de junho de 2022.
 19. Santana D, Ribeiro E, Menezes A, Naves P. Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans*. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2013; 12(2): 229-233. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v12i2.6953>. Acesso em 15 de junho de 2022.
 20. Araújo I, Lopes L, Cruz C. Caracterização sistemática da resposta imune à infecção por *Candida*. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020; 3(2): 3788-3803. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-203>. Acesso em 15 de junho de 2022.
 21. Ferreira C, Leitenberg R. Elaboração de óvulos para o tratamento de vulvovaginites. *Disciplinarum Scientia – Ciências da Saúde*. 2013; 14(2): 153-166. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/1043>. Acesso em: 15 de junho de 2022.
 22. Pereira J. Atividade antifúngica do geraniol sobre leveduras multirresistentes do gênero *Candida* e perfil farmacológico e toxicológico em estudos in sílico. Tese [Pós-Graduação em Produtos Naturais Sintéticos e Bioativos] – Universidade Federal da Paraíba; 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/tede/9504>. Acesso em: 15 de junho de 2022.
 23. Russo R, Superti F, Karadja E, Seta F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrinas maintenance treatment. *Mycoses*. 2019; 62: 328-335. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/myc.12883>. Acesso em: 15 de junho de 2022.
 24. Robatto M, Pavie M, Garcia I, Menezes M, Bastos M et al. Ultraviolet A/blue light-emitting diode therapy for vulvovaginal candidiasis: a case presentation. *Lasers in Medical Science*. 2019; 34(9): 1819-1827. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02782-9>. Acesso em: 15 de junho de 2022.
 25. Firmiano L, Dias D, Santos T, Terra S, Queiros V. Benefício dos alimentos usados como terapia complementar para Candidíase Vulvovaginal Recorrente. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*. 2020; 14(53): 913-925. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14295/online.v14i53.2785>. Acesso em: 15 de junho de 2022.

O IMPACTO CLÍNICO DO DIABETES NA MORBIMORTALIDADE PELO NOVO CORONAVÍRUS

THE CLINICAL IMPACT OF DIABETES ON MORBIDITY AND MORTALITY FROM THE NEW CORONAVIRUS

Marina M. S. Lopes¹; Jorge André M. Bravo²

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

RESUMO:

Introdução: No final de 2019 teve origem na China um surto do novo coronavírus que logo se espalhou mundialmente. O SARS-CoV-2 é da família do Betacoronavírus e atua provocando a destruição da parede alvéolo-capilar. Essa infecção é caracterizada por uma ampla gama de apresentações clínicas, variando desde forma assintomáticas e contagiosas até doenças graves. O Diabetes é um dos principais fatores de risco para desfechos fatais e causa um estado de inflamação crônica devido a redução da Enzima Conversora de Angiotensina. **Objetivo:** Avaliar o impacto do diabetes em pacientes infectados pelo novo coronavírus. **Métodos:** Realizou-se uma pesquisa de artigos indexados na base de dados da Scielo, MEDLINE/PubMed[®] (National Institutes of Health) e Scholar Google. Foram selecionados 21 artigos no período de 2020-2022, utilizando-se os descritores “COVID-19”, “Diabetes Mellitus” e “Mortalidade”. **Resultados:** A COVID-19 pode causar em suas formas mais graves a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, que é caracterizada pela infiltração de leucócitos, o que causa uma tempestade de citocinas e essa resposta inflamatória extrema persiste potencialmente. O diabetes está associado a um estado inflamatório crônico de baixo grau que afeta a regulação da glicose e a sensibilidade periférica à insulina. Recentemente foi demonstrado que há uma expressão aumentada de ECA2 no pâncreas (principalmente nas células das ilhotas), com isso, é possível que o SARS-CoV-2 possa se ligar a esse receptor e entrar nas células β causando uma disfunção celular. **Conclusão:** Vários mecanismos têm sido demonstrados para correlacionar a importância do diabetes para o mau prognóstico da doença viral, no entanto, ainda são necessários novos estudos, por se tratar de uma condição nova e não muito elucidada. **Descritores:** “COVID-19”, “Diabetes Mellitus” e “Mortalidade”

ABSTRACT

Introduction: At the end of 2019, an outbreak of the new coronavirus originated in China and soon spread worldwide. SARS-CoV-2 is from the Betacoronavirus family and acts by causing the destruction of the capillary alveoli wall. This infection is characterized by a wide range of clinical presentations, ranging from asymptomatic and contagious to serious illness. Diabetes

is one of the main risk factors for fatal outcomes and causes a state of chronic inflammation due to the reduction of Angiotensin Converting Enzyme. **Objective:** To assess the impact of diabetes on patients infected with the new coronavirus. **Methods:** A search was performed for articles indexed in the Scielo database, MEDLINE/PubMed® (National Institutes of Health) and Google Scholar. 21 articles were selected in the period 2020-2022, using the descriptors “COVID-19”, “Diabetes Mellitus” and “Mortality”. **Results:** COVID-19 can cause in its most severe forms acute respiratory distress syndrome, which is characterized by leukocyte infiltration, which causes a cytokine storm and this extreme inflammatory response potentially persists. Diabetes is associated with a chronic, low-grade inflammatory state that affects glucose regulation and peripheral insulin sensitivity. Recently, it was shown that there is an increased expression of ACE2 in the pancreas (mainly in islet cells), so it is possible that SARS-CoV-2 can bind to this receptor and enter β cells causing cellular dysfunction. **Conclusion:** Several mechanisms have been demonstrated to correlate the importance of diabetes to the poor prognosis of the viral disease, however, further studies are still needed, as it is a new and not very elucidated condition. **Keywords:** “COVID-19”, “Diabetes Mellitus”, “Mortality”

INTRODUÇÃO:

COVID-19 é uma doença infecciosa pandêmica causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). No final de 2019, a cidade de Wuhan, na China, teve origem um surto do novo coronavírus que logo se espalhou mundialmente, caracterizando-se como pandemia no início de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS).¹ O SARS-CoV-2 é da família do Betacoronavírus e atua provocando a destruição das paredes alvéolo-capilares levando à uma perda na interface entre o espaço intra-alveolar e o estroma circundante, resultando em vazamento do fluido e preenchimento dos sacos alveolares.¹ A infecção com SARS-CoV-2 é caracterizada por uma ampla gama de apresentações clínicas, desde formas assintomáticas, mas contagiosas, até doenças graves e potencialmente letais.² Como outros coronavírus, o SARS-CoV-2 causa predominantemente manifestações respiratórias, incluindo sintomas semelhantes aos da gripe e pneumonia intersticial, que podem progredir rapidamente para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), exigindo admissão na unidade de terapia intensiva².

O diabetes é um dos principais fatores de risco para desfechos fatais de COVID-19, além de ser uma das comorbidades mais frequentes em pacientes com COVID-19³, com prevalência que varia entre 7 e 30%⁴. Diabéticos infectados com SARS-CoV-2 têm maior taxa de internação hospitalar, pneumonia grave e maior mortalidade em comparação com indivíduos não diabéticos, além de que são vulneráveis à infecção devido à hiperglicemia, função imunológica prejudicada, complicações vasculares e comorbidades frequentemente associadas como hipertensão, dislipidemia e doenças cardiovasculares⁵.

Além disso, o paciente diabético se encontra em um estado de inflamação crônica de baixo grau, devido a redução da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), uma

enzima amplamente expressa nos pulmões e que desempenha um potente papel anti-inflamatório e antioxidante, o que favorece a instituição de uma resposta inflamatória exagerada.⁴ Assim, a baixa expressão de ECA2 em DM pode também explicar o aumento da incidência de lesão pulmonar grave e, o aparecimento da síndrome do desconforto respiratório agudo⁶, sendo estas, complicações que podem levar à falência de múltiplos órgãos e morte⁷.

Diante do exposto, neste trabalho revisaremos os mecanismos fisiopatológicos que explicam a relação bidirecional entre COVID-19 e diabetes mellitus e sua implicação no prognóstico e manejo da hiperglicemia nesse grupo de pacientes, a fim de investigar o diabetes como um fator de risco relevante para o aumento na morbimortalidade dos pacientes internados com COVID.⁴

OBJETIVO:

Avaliar o impacto do diabetes em pacientes infectados pelo novo coronavírus.

MÉTODOS:

O presente estudo de revisão de literatura abordou a seguinte temática: O Impacto Clínico do Diabetes na Morbimortalidade pelo Novo Coronavírus. Realizou-se uma pesquisa de artigos indexados na base de dados da Scielo, do MEDLINE/PubMed® (National Institutes of Health) e Scholar Google. Não foi utilizado nenhum protocolo para avaliar a qualidade das publicações incluídas. Como critério de inclusão, considerou-se as publicações que relatavam pacientes com DM e a associação dessa comorbidade com a gravidade da COVID-19, onde o levantamento bibliográfico para esta revisão foi realizado no dia 10 de maio de 2022. Conforme os descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram utilizados os termos “Diabetes Mellitus”, “COVID-19” e “Mortalidade”, associados pela expressão “AND” em todas as bases de dados supracitadas. Essa busca inicial encontrou 2439 artigos. Em um segundo momento, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: artigos em outro idioma que não o português, inglês e espanhol; estudos que não sugerissem no título ou resumo informações pertinentes ao foco de discussão desta revisão; inacessibilidade dos textos completos em bibliotecas públicas, trabalhos classificados dentre os seguintes tipos de estudo: metanálises, editoriais, cartas ao editor, guidelines, protocolos, artigos de opinião, comentários e relatos de casos e trabalhos publicados entre os anos de 2020-2022. Esse processo permitiu a seleção de 28 artigos. Posteriormente, esses estudos foram lidos e aqueles cujas informações ainda não se enquadravam ao objetivo deste trabalho foram excluídos. Por fim, foram incluídos 21 artigos que se adequavam aos filtros selecionados.

DISCUSSÃO:

As manifestações clínicas da COVID-19 tem apresentado um padrão bem amplo, causando desde uma infecção assintomática até quadros mais severos, que podem culminar na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) grave, sendo uma importante causa de morte nessa população.⁸ Acredita-se que os casos mais graves tenham relação com fatores de

risco como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, no entanto, múltiplos aspectos que englobam a fisiopatologia da doença, a evolução clínica e o padrão de resposta imunológica ainda não tenham sido totalmente elucidados.⁹

Acredita-se que a infecção por COVID-19 ative descontroladamente as respostas imunes inatas e humorais, e isso poderia resultar em danos teciduais tanto em sítios específicos como de forma sistêmica.⁹ A SDRA é caracterizada pela infiltração de leucócitos, o que causa uma tempestade de citocinas e essa resposta inflamatória extrema persiste potencialmente. Muitos pacientes com infecção severa por COVID-19 exibem concentrações altas de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A ativação conjunta destas citocinas cria um ambiente inflamatório propício para alterações metabólicas, lesões pulmonares e hiperglicemia crônica.¹⁰

A hiperglicemia crônica pode acarretar comprometimento da imunidade inata e humoral. Além disso, o diabetes está associado a um estado inflamatório crônico de baixo grau que afeta a regulação da glicose e a sensibilidade periférica à insulina. Em pacientes diabéticos infectados com SARS-CoV-2, observou-se uma elevação dos níveis de IL-6 e proteína C reativa (PCR), de modo que o estado pró-inflamatório desses indivíduos pode favorecer a tempestade de citocinas e a resposta inflamatória sistêmica que acompanha a SDRA em pacientes com COVID-19.¹¹

O SARS-CoV-2 é um vírus de genoma RNA e suas proteínas estruturais mais importantes são a proteína de membrana (M), proteína do envelope (E), proteína do núcleo capsídeo (N) e as espículas (S1 e S2).¹² A S1 facilita a ligação do envelope viral aos receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2). Essa ligação ocorre através do Domínio de Ligação Obrigatório (RBD) e o Domínio da Peptidase N-terminal (PD) que pertencem à ECA, favorecendo a fusão da proteína do vírus ao receptor celular. Após esse processo, a subunidade S2 fica exposta e é fragmentada, propiciando a fusão da membrana viral com a célula hospedeira, tendo como resultado uma condição favorável para o RNA viral ser liberado no citoplasma e consolidar a infecção.¹³

O Sistema Renina Angiotensina (SRA) está envolvido na fisiopatologia tanto da COVID-19 como no Diabetes Mellitus (DM), e acredita-se que pacientes com DM tem um SRA desregulado, o que pode influenciar sua vulnerabilidade ao SARS-CoV-2, além de que a perda dos efeitos protetores do SRA está relacionada à regulação dos níveis teciduais e circulantes de Angiotensina II e podem gerar sequelas no contexto do DM como o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares.¹⁴ O SRA age através da interação dos seus hormônios, a renina é liberada na circulação através do aparelho justaglomerular localizado nos rins, catalisando a conversão do angiotensinogênio que foi produzido no fígado em angiotensina I, que ao entrar em contato com a ECA2 localizada no endotélio pulmonar vai ser convertida em angiotensina II, e esta, pode promover nos pulmões a contração da musculatura lisa brônquica, aumento de fibroblastos, apoptose de células epiteliais alveolares e aumento da permeabilidade vascular.¹³

É possível observar no endotélio de indivíduos diabéticos níveis reduzidos da ECA2, o que torna essa população em maior risco de infecção por COVID-19, pois essa enzima tem papel anti-inflamatório e antioxidante, o que protege o pulmão contra a SDRA. A perda da ECA2 exacerba as complicações cardiovasculares diabéticas através do aumento da Angiotensina II.

Outro ponto importante é o aumento das múltiplas patologias em órgãos-alvo, elevando as espécies reativas de oxigênio (ERO) e promovendo fibrose, hipertrofia e inflamação agravadas pela perda dos efeitos protetores da Angiotensina I. A estimulação da Angiotensina II também altera os perfis metabólicos e modula a sensibilidade à insulina nos tecidos afetados.¹⁴

Existe um segundo mecanismo que pode explicar a relação entre o DM e a COVID-19, que envolve a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP4), a qual faz ligação com a proteína S1 do SARS-CoV-2. Como a expressão da ECA2 é maior nos alvéolos pulmonares do que em outros tecidos, isso aumenta a chance de serem utilizados outros correceptores, como a DPP-4. Essa enzima atua no sistema imune, ativando as células T e alterando a funcionalidade de citocinas e quimiocinas, e no metabolismo da glicose, reduzindo a secreção de insulina. A DPP-4 é capaz de intensificar o estado inflamatório de pacientes com DM2 e/ou obesidade.¹⁵

Em relação as condições clínicas, um estudo recente relatou hipocalemia em pacientes mais graves, devido à perda renal de potássio por conta do aumento da Angiotensina II e consequente elevação da Aldosterona. Essa perda excessiva de potássio na urina pode diminuir ainda mais a secreção de insulina.¹³ Além disso, há elevados níveis de D-Dímero e de fibrinogênio no sangue durante o estágio inicial da infecção, que são ocasionados pela tempestade inflamatória. Esses fatores, somados com a hipóxia causada pelo vírus no pulmão, ativam a trombina diretamente e com isso a via de coagulação externa, causando um estado de hipercoagulação que contribui para as altas taxas de complicações trombóticas no COVID-19. Visto isso, pacientes diabéticos tem um risco aumentado para eventos trombóticos durante ataques inflamatórios (como é o caso da infecção pelo SARS-CoV-2)¹⁵

Recentemente foi demonstrado que há uma expressão aumentada de ECA2 no pâncreas (principalmente nas células das ilhotas), com isso, é possível que o SARS-CoV-2 possa se ligar a esse receptor e entrar nas células β causando uma disfunção celular. Pode ocorrer a alteração da morfologia e funcionamento das células pancreáticas, reduzindo a quantidade de grânulos secretores de insulina. Com isso, vai favorecer um estado de resistência insulínica e hiperglicemia, que podem ser transitórios pela disfunção aguda causada nas células β , ou podem se tornar crônicos em casos mais graves.¹⁶

Com relação a gravidade da doença, um estudo mostrou alguns fatores mais abrangentes em pacientes graves que contribuem para o aumento da mortalidade. O sexo masculino tem se colocado como prevalente nos casos mais severos, considerando que o vírus utiliza como mecanismo de entrada na célula humana a ECA2, essa suscetibilidade à infecção nos homens pode ser explicada por sua expressão cerca de três vezes maior quando comparados às mulheres. Outro ponto importante também é a faixa etária entre 40-77 anos, com isso, reafirmando que a idade é um importante biomarcador de maus prognósticos, e se o paciente possui comorbidades associadas como Hipertensão Arterial Sistêmica, pois medicamentos rotineiramente utilizados como IECA e BRA para tratamento dessa condição crônica aumentam a expressão de ECA2, facilitando assim a entrada do vírus nos pneumócitos e conseqüentemente, causam infecção grave e fatal.^{17,18}

A partir de um estudo foi possível observar que o DM estava associado a um desfecho desfavorável que compreendia COVID-19 grave, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e

maior mortalidade, entretanto essa associação foi influenciada pela idade e presença de hipertensão arterial. Além disso, outro fator também foi relevante na gravidade da doença, que foi o descontrole da glicemia, estando relacionado com maior mortalidade em pacientes com COVID-19. Sabe-se que níveis de glicose plasmática são indicadores importantes para o controle do DM, como também são preditores de mortalidade e morbidade em pacientes com SARS-CoV-2.¹⁹

Baseado nesses fatores, foi comprovado que pacientes com COVID-19 e DM com glicemia bem controlada necessitaram de menos tratamentos integrados. Sendo assim, o manejo da glicemia de forma insatisfatória em alguns pacientes foi associado a piores desfechos, aumento da demanda de intervenções médicas, lesões de múltiplos órgãos e maior mortalidade.²⁰ O pior prognóstico em pacientes diabéticos internados com Coronavírus foi observado a partir da avaliação de alguns parâmetros bioquímicos específicos, como contagem reduzida de linfócitos e plaquetas, bem como níveis aumentados de D-dímero, representam outros fatores de risco importantes. Evidências emergentes documentaram que, além da trombose venosa profunda (TVP), o D- dímero elevado em pacientes com COVID-19 pode ser a expressão de microtrombos capilares, devido à lesão endotelial capilar pulmonar, o que pode contribuir para o aumento do risco de morte.²¹

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática avaliou a relação entre a COVID-19 e o Diabete Mellitus. Um ponto importante na elucidação desta correlação é a diminuição da Enzima Conversora de Angiotensina II no Diabetes Mellitus, que favorece a entrada no vírus no organismo, podendo causar formas mais graves por conta da perda do fator protetivo. Foi possível concluir também que o perfil dos pacientes infectados pelo Coronavírus que evoluíram para a gravidade, são os indivíduos mais velhos, predominantemente do sexo masculino e com, ao menos, uma comorbidade associada. Além disso é importante ressaltar que pacientes com DM têm um maior risco para infecções graves produzidas por diferentes tipos de agentes, incluindo o SARS-CoV-2. As teorias propostas para explicar a associação entre DM e COVID-19 englobam um processo inflamatório exacerbado, uma tempestade de citocinas, alterações na coagulação e na resposta imune, e agressão direta do SARS-CoV-2 às células das ilhotas pancreáticas, responsáveis pela regulação glicêmica. Esse estado de hiperglicemia pode ser agudo e transitório ou se tornar crônico em casos mais graves.

Em suma, vários mecanismos têm sido demonstrados para correlacionar a importância do diabetes para o mau prognóstico da doença viral, no entanto, ainda são necessários novos estudos, por se tratar de uma condição nova e não muito elucidada. Para o melhor manejo desses pacientes seria necessário a otimização do perfil glicêmico, juntamente com uma estratégia adequada de prevenção de complicações trombóticas e suporte respiratório, principalmente em homens.

REFERÊNCIAS:

1. Soares KHD, Oliveira LS, da Silva RKF, Silva DC de A, Farias AC do N, Monteiro EMLM, Compagnon MC. Medidas de prevenção e controle da covid-19: revisão integrativa. REAS

- [Internet]. 5 fev. 2021 [citado 7 maio 2022]; 13(2):e6071. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6071>
2. Pugliese G, Vitale M, Resi V, Orsi E. Is diabetes mellitus a risk factor for COronaVirus Disease 19 (COVID-19)? *Acta Diabetol.* 2020 Nov;57(11):1275-1285. doi: 10.1007/s00592-020-01586-6. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32865671; PMCID: PMC7456750.
 3. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546-550. doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2
 4. Lima-Martínez, Marcos M et al. “COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship.” “COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional.” *Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis* vol. 33,3 (2021): 151-157. doi:10.1016/j.arteri.2020.10.001
 5. Jeong IK, Yoon KH, Lee MK. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Aug;166:108303. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108303. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32623038; PMCID: PMC7332438
 6. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):513-517. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049. Epub 2020 May 6. PMID: 32388331; PMCID: PMC7202837.
 7. Li G, Deng Q, Feng J, Li F, Xiong N, He Q. Clinical Characteristics of Diabetic Patients with COVID-19. *J Diabetes Res.* 2020 Jul 16;2020:1652403. doi: 10.1155/2020/1652403. PMID: 32851093; PMCID: PMC7436283.
 8. Tomazini BM, Maia IS, Bueno FL, et al. Síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 tratada com DEXametasona (CoDEX): delineamento e justificativa de um estudo randomizado. *Rev. bras. ter. intensiva* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 May 08]; 32(3): 354-362. Available from: http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2020000300354&lng=en. Epub Oct 12, 2020. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200063>.
 9. Anghebem M, Rego FG, Pichetch G. COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. *Rev. Bras. Anal. Clin;* 52 (2): 154-159, Junho 2020. doi: 10.21877/2448-3877.20200001
 10. Govender, Nalini et al. “Insulin resistance in COVID-19 and diabetes.” *Primary care diabetes* vol. 15,4 (2021): 629-634. doi:10.1016/j.pcd.2021.04.004
 11. Lima-Martínez, M. M., Carrera Boada, C., Madera-Silva, et al. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 2021, 33(3), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
 12. Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
 13. Azevedo MCA de, Pereira DA, Cordeiro Júnior CWL, et al. Relação fisiopatológica entre Covid-19 e diabetes mellitus tipo 2: uma revisão narrativa. *REAS* [Internet]. 14 abr. 2022 [citado 10 maio 2022]; 15(4):e10154. <https://doi.org/10.25248/reas.e10154.2022>
 14. Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A, et al (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-

CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation research*, 126(10), 1456–1474. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>

15. Pereira. FM, Loyola IS, Monteiro IO, et al. Inter-relação entre COVID-19 e diabetes mellitus: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 2, 2021. I: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12191>

16. Liu, F., Long, X., Zhang, B, et al. (2020). ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(9), 2128–2130.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>

17. Brito VP de, Carrijo AMM, Oliveira SV de. Associação da Diabetes Mellitus com a gravidade da COVID-19 e seus potenciais fatores mediadores: uma revisão sistemática. *Revista Thema [Internet]*. 25º de agosto de 2020 [citado 11º de maio de 2022];18(ESPECIAL):204-17. Disponível em: <https://periodicos.ifsul.edu.br/index.php/thema/article/view/1820>

18. Huang, I., Lim, M. A., & Pranata, R. (2020). Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>

19. de Andrade, A. F. F., Korthals, A. M., de Freitas Santos, E. M., Gomes, J. A. M. G., Costa, L. M., de Souza, M. G. G. R., ... & Gomes, T. F. (2021). O impacto da obesidade e do diabetes mellitus no desfecho clínico de pacientes portadores de Covid-19: uma revisão integrativa. *Revista de Medicina*, 100(3), 269-278.

20. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: lessons learned for our future. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108137. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108137.

21. Wu X, Liu L, Jiao J, Yang L, Zhu B, Li X. Characterisation of clinical, laboratory and imaging factors related to mild vs. severe covid-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020;52(7):334–44. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1802061>.

MANIFESTAÇÕES PULMONARES DAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO

*PULMONARY MANIFESTATIONS OF RHEUMATOLOGICAL DISEASES:
A REVIEW*

Edeonne C. S. Ferreira¹; Mário C. A. Perez²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO; ²Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: As doenças reumatológicas acometem diversos órgãos, não sendo raras as complicações pulmonares, que podem levar a importante morbidade e mortalidade. Sintomas pulmonares podem ser a primeira manifestação de uma doença reumática ou se desenvolver tardiamente em portadores de uma síndrome reumatoide. Quando presentes, indicam a necessidade de avaliação clínica regular e tratamento adequado. **Objetivos:** Analisar as manifestações pulmonares das doenças reumatológicas, com ênfase na síndrome de Sjögren, incluindo o processo de diagnóstico e tratamento. **Métodos:** Pesquisa nas bases de dados PubMed e SciELO, sendo utilizados os descritores: “rheumatic diseases AND pulmonary manifestations”; “rheumatic diseases AND pulmonary manifestations AND diagnosis”; “rheumatic diseases AND pulmonary manifestations AND treatment”. Foram selecionados 17 artigos. **Resultados e discussão:** Doenças do tecido conjuntivo podem causar danos multissistêmicos, sendo o pulmão um órgão particularmente suscetível a tais injúrias. O lúpus eritematoso sistêmico é uma das doenças que mais atingem os pulmões, podendo o diagnóstico ser realizado por meio de TC de tórax de alta resolução. Na síndrome de Sjögren, a doença pulmonar intersticial (DPI) é o acometimento pulmonar mais prevalente e a complicação pulmonar mais grave, o que resulta em significativa morbimortalidade. Também na artrite reumatoide (AR), a DPI é uma das manifestações mais frequentes. Portadores de AR têm cerca de 9 vezes mais chance de desenvolver manifestações pulmonares quando comparados ao restante da população. Os glicocorticoides são utilizados como terapia de forma isolada ou em associação. **Conclusão:** O acometimento pulmonar nas doenças reumatológicas traz significativa morbimortalidade. Porém, a discussão dessa manifestação permanece pouco explorada na literatura médica. **Descritores:** Doenças reumáticas; manifestações pulmonares; diagnóstico; tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatologic diseases may affect several organs and pulmonary complications are not uncommon. Such damage can lead to significant morbidity and mortality.

Pulmonary symptoms may be the first manifestation of a rheumatic disease or may develop later in the course of a rheumatic syndrome. When present, they indicate the need for regular clinical evaluation and appropriate treatment. **Aims:** To analyze the pulmonary manifestations of rheumatologic diseases, with emphasis on Sjögren's syndrome, including its investigation process and treatment. **Methods:** Search in PubMed and SciELO databases, using the descriptors: "rheumatic diseases AND pulmonary manifestations"; "rheumatic diseases AND pulmonary manifestations AND diagnosis"; "rheumatic diseases AND pulmonary manifestations AND treatment". Seventeen articles were selected. **Results and Discussion:** Connective tissue diseases can cause multisystem damage, with the lungs being particularly susceptible to related injuries. Lupus is one of the diseases that most often affect the lungs. The diagnosis of such involvement can be made through high-resolution chest CT. In Sjögren's syndrome, interstitial lung disease (ILD) is the most common lung involvement and the most severe pulmonary complication, resulting in significant morbidity and mortality. Also, in rheumatoid arthritis (RA), ILD is one of the most frequent manifestations. RA patients are about 9 times more prone to develop pulmonary manifestations than the rest of the population. Glucocorticoids alone or in combination modalities are used as therapy. **Conclusion:** Pulmonary involvement in rheumatologic diseases is associated with significant morbidity and mortality, but this issue remains poorly explored in medical literature. **Keywords:** Rheumatic diseases; pulmonary manifestations; diagnosis; treatment.

INTRODUÇÃO

As doenças reumatológicas são um conjunto de doenças de origem autoimune, inflamatória ou metabólica. Podem ocorrer em qualquer faixa etária, não sendo transmissíveis e nem contagiosas. Na doença autoimune ocorre lesão tecidual resultante de uma reação imunológica contra os próprios tecidos do corpo. Entre os sistemas e órgãos possivelmente acometidos, não são raras as complicações pulmonares, que podem levar a importante morbidade e mortalidade. Em alguns pacientes, os sintomas pulmonares podem ser a primeira manifestação de uma doença reumática que aparecerá em breve, enquanto em outros, previamente portadores de uma síndrome reumática estabelecida, sintomas pulmonares indicarão a necessidade de avaliação clínica e tratamento adequado. Nesses casos, o diagnóstico logo no início dos sintomas pode ofertar melhores chances de delimitar a morbidade e mortalidade implícitas à condição.¹

Pacientes com doenças reumáticas podem apresentar doença pulmonar parenquimatosa, no contexto de uma doença pulmonar intersticial crônica (DPI) semelhante à fibrose pulmonar idiopática, ou doença pulmonar inflamatória agressiva relacionada a mucosite autoimune, esclerose sistêmica ou um processo autoimune indiferenciado.¹

Sob a designação DPI encontra-se um grupo de doenças pulmonares que causam inflamação do tecido intersticial do pulmão, o que leva a infiltrados celulares nos espaços aéreos dos bronquíolos terminais, podendo até progredir para fibrose pulmonar irreversível, situação em que, diante de uma cicatrização exagerada, dificulta-se o processo de trocas gasosas. A DPI pode ter diversas origens, sendo elas idiopática, por doenças autoimunes, por infecção pulmonar, por

inalação de substâncias irritantes, por malignidade ou por efeito adverso de alguns medicamentos. Os sintomas mais encontrados nos pacientes com DPI são tosse seca e dispneia.²⁻⁴

Na fase inicial do acometimento, os pacientes com DPI leve, podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas inespecíficos como febre, fadiga, dispneia sob esforço e tosse não produtiva, que também podem ser originados de outros acometimentos não pulmonares provocados pelas doenças/causas subjacentes, como anemia, envolvimento da parede torácica, fraqueza muscular ou doença articular. Já nos casos de progressão da DPI, bem como de outros padrões de acometimento pulmonar das doenças reumatológicas, como doença das vias aéreas, doença vascular ou acometimento pleural, podem ocorrer dificuldades respiratórias.⁴

As doenças reumáticas que mais cursam com DPI são a esclerodermia, mucosite autoimune, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren e as desordens reumáticas indiferenciadas. Entre essas, é mais comum a relação entre DPI e artrite reumatoide, sendo uma situação de difícil manejo terapêutico para os médicos.^{1, 2, 5}

O acometimento pulmonar nas doenças reumatológicas requer uma avaliação clínica que revele a presença de dano local e estime a gravidade da doença, bem como a sua progressão para que se reconheça quais pacientes precisam de tratamento. Para tanto, o diagnóstico pode ser feito por meio da clínica aliada a imagens torácicas por tomografia computadorizada (TC) de alta resolução, testes de função pulmonar e, se necessário, biópsia pulmonar.^{1,2,5} Especialmente em pacientes com síndrome de Sjögren primária, os testes de função pulmonar são úteis para diagnóstico e seguimento do envolvimento pulmonar.⁴

A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune crônica que afeta principalmente as mulheres, atingindo as glândulas exócrinas por meio de infiltração linfocitária, o que leva a um quadro clínico de xerostomia e xeroftalmia. Uma porcentagem significativa dos pacientes apresenta manifestações sistêmicas, sendo essa condição a segunda doença autoimune multissistêmica mais frequente, atrás apenas da artrite reumatoide. Entre as manifestações pulmonares que ocorrem nessa síndrome, encontram-se a DPI, as alterações das vias aéreas e distúrbios linfoproliferativos, sendo a primeira e a doença traqueobronquial as mais comuns. As manifestações clínicas apresentadas por esses pacientes podem ser inespecíficas, tais como dispneia, que ocorre em 62% dos casos, tosse (54%), escarro, dor no peito e/ou febre. A doença pulmonar intersticial crônica é uma significativa causa de morte nos pacientes portadores de síndrome de Sjögren.^{6, 7}

No caso específico dessa condição, o tratamento da associação entre DPI e síndrome de Sjögren primária é dependente da gravidade dos sintomas, assim como dos seus efeitos na função pulmonar. Para aqueles casos com DPI assintomática, sintomática leve ou não progressiva e sem anormalidades importantes nos testes de função pulmonar, a conduta expectante parece ser plausível. Entretanto, nos casos de doença progressiva ou grave, a conduta terapêutica primária se dá através do uso de glicocorticoides, administrados isoladamente ou conjuntamente a drogas imunossupressoras. Há que se destacar, contudo, que essas condutas continuam sendo tomadas de forma empírica, baseadas em pequenos relatos de casos que abrangem pacientes com síndrome de Sjögren primária e com doença do tecido conjuntivo, visto que ainda não há ensaios clínicos controlados e randomizados acerca da temática finalizados.⁴

De outra forma, no caso do dano pulmonar associado à artrite reumatoide, após um ano de acompanhamento, o tocilizumab – além do uso de corticoides – mostrou-se uma possível ferramenta terapêutica que concede certo controle da doença sem piorar a DPI, dado confirmado por meio de ultrassonografia das articulações atingidas e TC de tórax.^{1,2,5}

OBJETIVOS

Primário:

Apresentar o contexto das manifestações pulmonares observadas nas doenças reumatológicas, com ênfase na síndrome de Sjögren.

Secundários:

- Descrever o quadro clínico e a investigação diagnóstica do acometimento pulmonar nas principais doenças reumatológicas;
- Apresentar o acometimento pulmonar especificamente associado à síndrome de Sjögren;
- Discutir o tratamento indicado para o acometimento pulmonar observado nas doenças reumatológicas.

MÉTODOS

Foi efetuada uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo, na qual foram realizadas pesquisas nas bases de dados eletrônicas PubMed e SciELO, sendo utilizados os seguintes descritores e operadores booleanos: “rheumatic diseases AND pulmonary manifestations”; “rheumatic diseases AND pulmonary manifestations AND diagnosis”; “rheumatic diseases AND pulmonary manifestations AND treatment”; “rheumatic diseases AND pulmonary manifestations (diagnosis OR treatment)”.

Os critérios de inclusão foram artigos que expusessem o texto completo gratuito, sendo artigos do tipo ensaio clínico, meta-análise, estudo randomizado, análise e revisão sistemática. Dentre os 239 artigos encontrados, foram selecionados 17 trabalhos que abordavam o tema principal de pesquisa pela pré-leitura dos títulos e resumos, com posterior leitura completa. Os filtros utilizados foram publicações dos últimos 10 anos, de 2012 a 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol. Já os critérios de exclusão foram artigos referentes à infecção pulmonar por tuberculose e outras doenças pulmonares não reumatológicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças do tecido conjuntivo são um grupo composto de diversas enfermidades inflamatórias crônicas que podem afetar vários locais do corpo, desde os ossos até os vasos sanguíneos e órgãos. Diversas dessas doenças são mediadas por autoimunidade, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a síndrome de Sjögren (SS), a artrite reumatoide (AR) e a esclerodermia. Essas doenças podem causar danos multissistêmicos, sendo o pulmão o órgão particularmente suscetível

a essas injúrias devido ao fato de, anatomicamente, ter colágeno e vasos sanguíneos de forma copiosa, aspectos fundamentais para exercer funções importantes para a homeostase.

O acometimento pulmonar pode manifestar-se como distúrbios das vias aéreas, do parênquima pulmonar, da vascularização ou da pleura. A doença pulmonar intersticial (DPI) é o tipo mais comum entre esses distúrbios, sendo caracterizada pela progressiva cicatrização do interstício pulmonar, bem como inflamação, com conseqüente formação de fibrose. Isso pode resultar, em longo prazo, em um processo de insuficiência respiratória.

Com relação à SS, os pacientes podem ter como manifestações clínicas pulmonares a DPI, as alterações das vias aéreas (doença de pequenas vias aéreas) e os distúrbios linfoproliferativos, sendo a DPI o acometimento pulmonar mais prevalente e a complicação pulmonar mais grave, o que resulta em significativa morbimortalidade. Inicialmente, a DPI era identificada como uma manifestação tardia nesses pacientes. Entretanto, recentemente, observou-se que a DPI pode apresentar-se anos antes do diagnóstico da SS, sendo, então, uma primeira manifestação da síndrome durante o surgimento de outras manifestações sistêmicas, mas também pode aparecer tardiamente, ao longo do desenvolvimento da condição.^{8-10,16}

Entre os subtipos de DPI da SS, a pneumonia intersticial não especificada (PINE) é o mais comumente observado. Os sinais físicos desse envolvimento pulmonar, que podem ser comuns, são a taquipneia, as crepitações inspiratórias bibasilares e, raramente, o baqueteamento digital. No caso de doença avançada, pode-se apresentar cianose, edema e sinais de hipertensão pulmonar, além de dessaturação de oxigênio ou presença de sintomas resultantes de exercício físico desproporcional à gravidade do envolvimento pulmonar. De modo geral, os sintomas respiratórios não são tão graves e os pacientes podem apresentar tosse seca ou dispneia.^{8-10,16}

Para o diagnóstico da SS, o exame clínico foi avaliado como insensível para identificar pacientes com SS e DPI, visto que a clínica de dispneia aos esforços, presença e gravidade de fadiga e tosse mostrou ter pouca relação evidente de DPI, além de serem sintomas inespecíficos. Ademais, fatores extrapulmonares como a limitação musculoesquelética, limitação vascular pulmonar, envolvimento cardíaco, envolvimento da parede torácica, doença articular e anemia, também podem apresentar sintomas respiratórios. Já com o exame físico, pode-se suspeitar de DPI em pacientes com a SS, em casos que na ausculta há crepitações finas bibasilares inspiratórias finais, “similar a velcro”, que podem anteceder a evolução de DPI clinicamente notória e devem orientar para mais investigações.^{9, 11}

Em relação aos exames complementares, os testes de função pulmonar são importantes para o diagnóstico e rastreamento desses pacientes com SS e DPI ao evidenciarem insuficiência ventilatória restritiva, reconhecida pela Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (CDCO) e pela Capacidade Vital Forçada (CVF), reduzidos com um Volume Expiratório Final Forçado no primeiro segundo (VEF1) sem alterações. Quanto aos exames de imagem, a radiografia de tórax é utilizada, sobretudo, para diagnosticar complicações, tais como derrame pleural, infecções posteriores ou câncer de pulmão. A TCAR é o principal responsável pelo diagnóstico, a qual funciona como a ferramenta mais importante para avaliar as anormalidades pulmonares, sendo encontradas frequentemente as bronquiectasias e as opacidades em vidro fosco. Esse exame

de imagem é bastante sensível para detectar anormalidades leves até mesmo em pacientes assintomáticos. Contudo, a TCAR não deve ser utilizada como ferramenta de triagem, devendo ter indicação clínica apropriada, particularmente em pacientes mais jovens.^{8-10, 16}

A distinção entre quais anormalidades pulmonares irão progredir daquelas que irão permanecer estabilizadas segue sendo difícil de prever, em especial quando a doença pulmonar parece limitada em extensão. Os padrões de TCAR, que podem ser encontrados, são as anormalidades das vias aéreas, fibrose intersticial e pneumonia intersticial linfóide, sendo que as anormalidades das vias aéreas podem dificultar ainda mais a interpretação dos dados clínico-funcionais. Sendo assim, foi enfatizada a importância da avaliação reumatológica, bem como, uma avaliação multidisciplinar para a investigação diagnóstica desses pacientes. Dentre os profissionais envolvidos, têm importância as avaliações de pneumologistas, radiologistas e histopatologistas especializados em DPI.^{8, 9, 10, 16}

A doença pulmonar na AR segue usualmente a evolução da doença articular, entretanto, em alguns casos, a doença pulmonar é a primeira manifestação, sendo esta extra-articular e a mais comum, além de ser a particularidade mais agressiva da AR. Diante disso, percebeu-se que se deve manter a atenção em todos os pacientes com AR para a possibilidade de doença pulmonar, uma vez que essa associação é uma das principais causas de doença e de morte nesses pacientes.¹²⁻¹⁴

Entre as manifestações pulmonares da AR, pode-se incluir doenças das vias aéreas, parenquimatosas, vasculares e/ou pleurais. Sendo a DPI a manifestação com maior prevalência estimada nestes pacientes. Logo após, vêm as doenças das vias aéreas, o derrame pleural e os nódulos reumatóides. Foi avaliado que esses pacientes com doença pulmonar associada à AR têm cerca de 9 vezes mais chances de desenvolver DPI em relação à população em geral. Além do mais, estudos disponíveis indicaram que pacientes com essa associação têm risco 3 vezes maior de morte em relação àqueles pacientes sem DPI associada. As formas clínicas mais comuns de DPI em associação com AR são a Pneumonia Intersticial Usual (PIU) e a Pneumonia Intersticial Não Especificada (PINE). Observou-se que fatores de risco, como tabagismo, idade avançada, presença do alelo do antígeno leucocitário humano (HLA-DRB1), mutações genéticas, altos títulos de anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), altos títulos de fator reumatóide, histórico familiar de AR e sexo masculino influenciam no desenvolvimento de DPI em pacientes com AR.¹¹⁻¹⁴

Como sintomas clínicos preponderantes nesses pacientes foram encontrados a dispnéia de esforço e a tosse seca de início insidioso, além de apresentarem com frequência fadiga e fraqueza generalizada. Sendo menos comum dor torácica, sibilos e tosse produtiva. Comumente, essas manifestações surgem nos primeiros 5 anos de doença, apesar de que esses sintomas respiratórios podem anteceder o começo dos sintomas articulares em 10 a 20% dos casos.¹¹⁻¹⁴

No que se refere ao diagnóstico de pacientes com AR e à manifestação pulmonar, compõe-se de avaliação dos pulmões com testes de função pulmonar, exame de imagem e avaliação da oxigenação em repouso e em atividade. Os testes de função pulmonar devem abranger o volume pulmonar, o fluxo de ar com broncodilatador e medidas de CDCO. O exame de imagem que foi recomendado como escolha para o diagnóstico foi a TCAR, visto que em relação à radiografia

de tórax, mostrou ter sensibilidade superior para a detecção precoce de doença parenquimatosa e doença de pequenas vias aéreas, bem como, seus padrões, como foi observado em um estudo com 150 pacientes, em que 19% deles tinham evidência de DPI na TCAR. Embora possam ocorrer todos os padrões de pneumonia intersticial, a manifestação mais comum encontrada é o padrão PIU, que é caracterizado por anormalidades reticulares subpleurais com predomínio na base, com faveolamento e bronquiectasias de tração com relativa ausência de opacidades em vidro fosco e aprisionamento aéreo na expiração. Além disso, não foi indicada, na maioria dos casos, a biópsia pulmonar, deixando reservado para casos de diagnóstico incerto ou achados na TCAR atípicos. Destaca-se ainda a importância de uma abordagem multidisciplinar cooperativa entre especialistas em radiologia, patologia, reumatologia e pneumologia, a fim de uma investigação minuciosa de outras causas potenciais de DPI.⁸⁻¹²

O LES é uma das doenças do tecido conjuntivo mais comuns que atingem os pulmões. Foi visto que cerca de 50% a 70% dos pacientes com LES poderão ter algum tipo de envolvimento respiratório ao longo do desenvolvimento da doença, a exata prevalência dessa relação não é conhecida ainda, os estudos realizados até o momento variaram as suas estimativas. Assim, poderão apresentar distúrbios do parênquima pulmonar, como a DPI e pneumonite aguda; da pleura, como a pleurisia e o derrame pleural; e da vasculatura pulmonar, como a hipertensão arterial pulmonar, doença embólica pulmonar e vasculite pulmonar; sendo uma complicação rara a síndrome do pulmão encolhido. Além do mais, pelo uso frequente de imunossupressores no manejo do LES, há um aumento dos riscos de infecções respiratórias e essas infecções podem assemelhar-se e até mimetizar as manifestações pulmonares agudas do LES. Geralmente, esses pacientes apresentam a associação clínica de dispneia, tosse e dor torácica, porém, há casos de pacientes assintomáticos cujo único sinal sugestivo de doença respiratória é encontrado acidentalmente por meio de exames de imagem ou teste de função pulmonar. Por isso, a avaliação do envolvimento respiratório desses pacientes dever ser feita com frequência. O surgimento de sintomas como dor torácica pleurítica, tolerância reduzida a exercício, tosse, dispneia e hemoptise precisam ser levados em consideração e a busca ativa de uma doença pulmonar pressuposta.^{8, 15}

Vale ressaltar que, diferente da alta prevalência de DPI na artrite reumatoide e em outras doenças reumáticas autoimunes sistêmicas, no LES a DPI é comparativamente menor, a estimativa é que atinja cerca de 3% a 9% dos pacientes. Sendo que a evolução clínica da DPI no LES é lenta e pode se estabilizar com o tempo.¹⁷ Os achados clínicos da DPI nesses pacientes podem ser tosse e dispneia, sem desprezar que podem ter casos assintomáticos. Para além disso, o diagnóstico de DPI associado ao LES pode ser realizado por meio de TC de tórax de alta resolução (TCAR), após a exclusão de outras causas atribuíveis de DPI. Foram encontrados, como achados comuns, o derrame pleural, a consolidação e a atelectasia. Em relação aos testes de função pulmonar, estes podem revelar uma diminuição da CDCO e um padrão restritivo da doença. Ademais, os estudos histológicos de biópsias de pacientes com PINE relacionada ao LES revelaram a presença de infiltrados intersticiais e peribronquiolares linfocíticos.^{8, 15}

A manifestação pulmonar mais comum relacionada ao LES é o comprometimento pleural/pleurite, onde os pacientes exibem dor torácica pleurítica, tosse e dispneia como consequência da

inflamação da pleura, além de poderem ter associado derrame pleural por vezes bilateral e de natureza exsudativa. Nestes casos, o diagnóstico é realizado por meio da clínica com características típicas na história desses pacientes, contudo, é imprescindível a exclusão de outras causas de inflamação da pleura durante o LES, como em casos de infecção, embolia pulmonar, malignidade, insuficiência cardíaca congestiva ou pericardite. Levando em consideração também a pleurite por drogas que ocorrem ao utilizar medicações como a hidralazina, a procainamida e medicações antifator de necrose tumoral alfa.^{8,15}

Uma outra doença que pode enquadrar-se nesta revisão é a esclerodermia, uma doença caracterizada pela formação exagerada de colágeno que leva à fibrose de diferentes órgãos, entre eles o pulmão. Entre todas as doenças reumáticas, é nesta que a DPI é mais comum, podendo ocorrer em mais de 50% dos pacientes e o subtipo mais frequente é a PINE. Foi visto que cerca de 20% a 65% dos pacientes com esclerodermia têm como achado mais comum na radiografia a fibrose pulmonar. No entanto, a TCAR se mostrou mais sensível que a radiografia, tendo como achados semelhantes aos encontrados na PINE.^{1,8}

Quanto ao tratamento, na SS os glicocorticoides são utilizados empiricamente como terapia de primeira linha de forma isolada ou em associação com drogas imunossupressoras, como a ciclofosfamida e o micofenolato de mofetil (MMF), em pacientes com doença progressiva ou grave. Em pacientes com DPI leve, não progressiva ou com contraindicações aos imunossupressores, orientou-se a terapia conservadora, a qual inclui a reabilitação pulmonar, apoio psicológico e orientações educacionais com relação à doença e tudo que a envolve. Como uma terapia paliativa, reservou-se a suplementação de oxigênio para a melhora da qualidade de vida dos pacientes com doença grave e alívio dos sintomas respiratórios durante o cotidiano. Outra medicação que se utilizou no tratamento das manifestações sistêmicas e parece ser eficaz em pacientes com SS precoce é o rituximab, todavia, ainda é necessária avaliação da eficácia dessa droga em pacientes com DPI secundária a SS, visto que os estudos realizados até o momento foram pequenos e de curto período, um deles foi realizado com 10 pacientes que foram acompanhados por 6 meses após o uso de rituximab, houve relato de alguma melhora na CDCO, na fadiga, na dispneia ou tosse, também nos achados de TC.^{4,7,9}

A respeito da terapia da DPI no LES, há a carência de ensaios clínicos comparativos, sendo as recomendações terapêuticas baseadas em relatos de casos, experiência médica e na aplicação de apanhados de estudos de DPI em outras doenças reumáticas autoimunes. Nesses casos, foi declarado que a ciclofosfamida intravenosa revelou melhora importante da capacidade vital e o metotrexato oral revelou melhora acentuada na função pulmonar. A terapia atual utilizada nesses pacientes compreende corticosteroides em altas doses associadas à ciclofosfamida e rituximab em casos graves para impulsionar a remissão, já em casos mais leves ou para a manutenção da contenção a longo prazo da doença, recomenda-se o MMF e azatioprina. Já a terapia da pleurisia no LES tem sido feita com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e, em alguns casos, com corticosteroides. Em casos de doença refratária, há uso apropriado da pleurodese. Em casos raros é indicada a utilização de azatioprina, metotrexato, ciclosporina e ciclofosfamida.^{15,17}

No caso da DPI em pacientes com AR, faltam ensaios clínicos randomizados para

estabelecer diretrizes terapêuticas, sendo também utilizada a prática clínica para o manejo desses pacientes. Foi visto que se realiza monitorização frequente quanto à progressão da doença e inicia-se o tratamento quando há o surgimento dos sintomas ou quando há evidência de doença progressiva. Sendo assim, deve-se sempre avaliar o risco-benefício da terapia medicamentosa, uma vez que a gravidade e a progressão da doença são fatores principais a serem considerados, ademais, há aumento do risco de toxicidade com o uso prolongado em alguns casos.¹¹⁻¹⁴

No geral, para pacientes com doença leve ou contraindicações à terapia medicamentosa, utiliza-se medidas de suporte e terapia anti-inflamatória. Contudo, as medidas não farmacológicas devem ser estabelecidas no manejo de todos os pacientes com AR associada à DPI, sendo elas: a cessação do tabagismo, suplementar oxigênio quando houver indicação, vacinação anual contra pneumonia e influenza, reabilitação com exercícios e profilaxia para pneumonia pneumocística por *jirovecii* em pacientes imunossuprimidos.¹¹⁻¹⁴

A terapia medicamentosa empregada atualmente para estabilizar e melhorar o curso da doença envolve o uso de corticosteroide com ou sem agente citotóxico, como azatioprina, MMF ou ciclofosfamida. Também podem ser utilizados rituximab e tocilizumab associados ao MMF, tendo essas modalidades terapêuticas mostrado melhora dos sintomas e da capacidade vital forçada após início da terapia. Ainda, pode-se lançar mão do uso de ciclosporina, metotrexato (MTX) e inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) alfa. Entretanto, em virtude do potencial de toxicidade pulmonar associado ao MTX, seu uso é limitado como agente para o tratamento da DPI na AR. Outrossim, foi destacada a importância da abordagem conjunta e coordenada entre um experiente pneumologista e um reumatologista para o manejo desses pacientes, pois o controle da doença articular não se entende necessariamente como controle da doença pulmonar.^{5,11-14}

AGRADECIMENTOS

Ao professor Jorge André Bravo e a professora Cláudia Cristina Dias Granito pelo auxílio e disposição para finalização deste trabalho.

CONCLUSÃO

Embora ainda seja pouco explorado na literatura especializada, o acometimento pulmonar nas doenças reumatológicas tem uma importante prevalência. São diversas as manifestações clínicas que podem advir do acometimento das vias aéreas e/ou do parênquima pulmonar. Além disso, muitos dos sintomas associados são imprecisos, inespecíficos, havendo ainda os casos assintomáticos, o que dificulta o diagnóstico precoce e a diferenciação de outras condições clínicas, especialmente processos infecciosos. Associado a isso, encontra-se o baixo nível geral de evidência científica com relação aos tratamentos utilizados, o que determina a necessidade de maior atenção na avaliação dos pacientes afetados. Particularmente, os pacientes com a síndrome de Sjögren necessitam de acompanhamento sistemático quanto ao acometimento pulmonar, exigindo tratamento específico segundo a sua forma de apresentação. Tais pacientes apresentam a DPI como uma complicação pulmonar de forma frequente e grave.

Dessa forma, há a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados e sistemáticos para a avaliação da terapia imunossupressora e manejo adequado desses pacientes com agressão pulmonar num contexto reumatológico, assim como uma abordagem diagnóstica estruturada em diretrizes diagnósticas e terapêuticas com respaldo de evidências científicas, visto que, quando há progressão para a fibrose pulmonar, o prognóstico se torna desfavorável. Por fim, não se pode deixar de mencionar a importância de uma abordagem multidisciplinar para os pacientes afetados, mantendo-se uma colaboração continuada dos especialistas envolvidos, voltada à efetiva implementação de planos de tratamento individualizados.

REFERÊNCIAS

1. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest* [Internet]. Dez 2017 [citado 2 jan 2022];152(6):1283-95. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.015>.
2. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology* [Internet]. Maio 2020 [citado 2 jan 2022];32(3):255-63. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000703>
3. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 23 out 2019 [citado 2 jan 2022];6. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00238>.
4. Luppi F, Sebastiani M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Lung complications of Sjogren syndrome. *European Respiratory Review* [Internet]. 18 ago 2020 [citado 2 jan 2022];29(157):200021. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0021-2020>.
5. Picchianti Diamanti A, Markovic M, Argento G, Giovagnoli S, Ricci A, Laganà B, D'Amelio R. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* [Internet]. 12 out 2016 [citado 2 jan 2022];11(1):64-72. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1753465816668780>.
6. Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Current Allergy and Asthma Reports* [Internet]. 25 jun 2013 [citado 2 jan 2022];13(4):354-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0357-9>.
7. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome: Underlying Immunological Mechanisms, Clinical Presentation, and Management. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 12 jun 2019 [citado 2 jan 2022];10. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01327>.
8. Gul M, Moinuddin S, Alam A, Aftab I, Shah Z, Chaudhry A. Thoracic imaging finding of rheumatic diseases. *Journal of Thoracic Disease* [Internet]. Set 2020 [citado 5 jul 2022];12(9):5110-8. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.04.16>.
9. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A.

- Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. Jul-Aug 2020 [citado 5 jul 2022]; 38 Suppl 126(4):291-300. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095142. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095142. Disponível em: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=16129>.
10. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg JE, Mariette X, Theander E, Bombardieri S, De Vita S, Mandl T, Ng WF, Kruize A, Tzioufas A, Vitali C. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology* [Internet]. 31 jul 2015 [citado 5 jul 2022];54(12):2230-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev200>.
 11. Shao T, Shi X, Yang S, Zhang W, Li X, Shu J, Alqalyoobi S, Zeki AA, Leung PS, Shuai Z. Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease: A Common Lesion With Heterogeneous Mechanisms and Treatment Considerations. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 7 jun 2021 [citado 6 jul 2022];12. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.684699>.
 12. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* [Internet]. Maio 2015 [citado 6 jul 2022];41(2):225-36. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.12.004>.
 13. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *European Respiratory Review* [Internet]. 23 jun 2021 [citado 6 jul 2022];30(160):210011. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2021>.
 14. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clinics in Chest Medicine* [Internet]. Set 2019 [citado 6 jul 2022];40(3):545-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.003>.
 15. Amarnani R, Yeoh SA, Denneny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 18 jan 2021 [citado 5 jul 2022];7. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.610257>.
 16. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review* [Internet]. 31 maio 2016 [citado 9 jul 2022];25(140):110-23. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2016>.
 17. Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. Abr 2019 [citado 9 jul 2022];40(02):227-34. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685537>.

A SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO E O DESENVOLVIMENTO COGNITIVO EM PEDIATRIA

IRON SUPPLEMENTATION AND COGNITIVE DEVELOPMENT IN PEDIATRICS

Tainara C. Reis¹, Simone Rodrigues²

¹Acadêmica Curso em Graduação em Medicina do Unifeso. Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professora do Curso em Graduação em Medicina do Unifeso. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A Organização Mundial da Saúde estima alta prevalência da anemia ferropriva na população pediátrica. Este é um dado importante, haja visto que esta é a fase em que ocorre o neurodesenvolvimento. Apesar de estudos *in vitro* e em animais sinalizarem a presença de um papel do ferro na mielinização de neurônios, formação de neurotransmissores e nos perfis de proteínas e genes, estudos humanos apresentam resultados ambíguos. Ademais, a suplementação de ferro, se em excesso, pode trazer sérios efeitos adversos. **Objetivos:** Analisar as relações entre a suplementação de ferro e o desenvolvimento cognitivo em lactentes, bem como os efeitos adversos desta conduta. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura médica utilizando as bases de dados indexadas do MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), ScieLO (Scientific Electronic Library), plataforma Cochrane e New England Journal of Medicine (NEJM). A busca utilizou os descritores: “anemia”, “cognitive” e “children”. Foram encontrados 938 artigos, e destes selecionados 28 por apresentarem compatibilidade de conteúdo. **Resultados:** Foram encontrados resultados controversos, com maior prevalência de estudos que negam haver relação entre a suplementação de ferro e o desenvolvimento cognitivo em lactentes saudáveis, sem anemia ferropriva ou deficiência de ferro. No entanto, foi relatado um possível benefício para lactentes com deficiência de ferro e anemia ferropriva. Entre os efeitos adversos, os mais comuns entre as crianças saudáveis foram a diarreia e sintomas de infecção, como febre e sintomas respiratórios. **Conclusão:** Apesar dos benefícios da suplementação de ferro entre as crianças com sua deficiência e anemia ferropriva, é questionável a decisão de seu uso ser estendido a todos os lactentes, uma vez que há efeitos adversos naqueles que não possuem indicação clínica. **Descritores:** Anemia Ferropriva; Lactente; Desenvolvimento Infantil.

ABSTRACT

Introduction: The World Health Organization estimates a high prevalence of iron deficiency anemia in the range of pediatric. This is an important fact, since this is a phase in which neurodevelopment takes place. Although studies *in vitro* and in animals signal the presence of a role of iron in the myelination of neurons, formation of neurotransmitters and in the profiles of proteins

and genes, the studies in humans are ambiguous. In addition, excess iron supplementation can have serious adverse effects. **Aims:** To analyze the existing conditions between iron supplementation and cognitive development in infants, as well as the adverse effects of this conduct. **Methods:** A review of the medical literature was performed using MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), ScieLO (Scientific Electronic Library), Cochrane platform and New England Journal of Medicine (NEJM) as indexed databases. The search used the descriptors: “anemia”, “cognitive” and “children”. A total of 938 articles were found, and 28 of these were selected for having content compatibility. **Results:** Controversial results were found, with a higher prevalence of studies that deny iron supplementation and cognitive development in infants, without iron deficiency anemia or iron deficiency. However, benefits for those with iron deficiencies and iron deficiency anemia was reported. As for adverse effects, the more common among children was diarrhea and infection symptoms, such as fever and respiratory symptoms. **Conclusion:** Despite of benefits of iron supplementation among children with their deficiency and iron deficiency anemia, it is questionable the decision of clinical application in all infants in view of the adverse effects. **Keywords:** Iron-Deficiency; Infant; Child Development.

INTRODUÇÃO

Dados da Organização das Nações Unidas (ONU), estimam que em 2019, havia uma prevalência de 269 milhões de crianças anêmicas no mundo¹. Considerando que as crianças passam por rápido crescimento e compõem o grupo populacional de maior risco para a anemia, a deficiência de ferro, a longo prazo, pode gerar efeitos deletérios no desenvolvimento motor e cognitivo.²

É sabido que os primeiros 1.000 dias de vida são cruciais no desenvolvimento neural da criança, e desse modo, fatores como estresse inflamatório e infeccioso, além de deficiência nutricionais podem influenciar negativamente essa fase.³ Entre as alterações relatadas por deficiência de ferro, destacam-se distúrbios no perfil de genes e proteínas e metabolismo de neurotransmissores⁴.

Estudos realizados em animais e in vitro demonstraram que o ferro é uma molécula essencial para muitos dos processos cerebrais. O ferro é componente do citocromo C oxidase, a última enzima da cadeia de fosforilação oxidativa, a qual é uma parte essencial do metabolismo celular. Assim, sua deficiência pode comprometer a função metabólica durante o desenvolvimento do cérebro por alterar as cascatas de sinais.⁵ Além disso, as células do hipocampo e aquelas que ainda necessitam ser mielinizadas são particularmente vulneráveis à deficiência de ferro. O ferro também é essencial para a produção de dopamina, adrenalina, noradrenalina e serotonina, o que sugere que o desenvolvimento socioemocional, as funções executivas e a memória, processos dependentes destes neurotransmissores, também podem sofrer impacto nos casos de carência desse nutriente.^{6, 7, 8}

Estudos realizados em seres humanos possuem resultados ambíguos haja vista existir evidência de associação entre deficiência de ferro e atrasos cognitivos, confundida, no entanto,

pela presença não raro desprezada, de outros fatores a serem considerados, tais como outras deficiências nutricionais, privação socioeconômica, baixa qualidade dos estímulos recebidos pelas crianças e doenças de base.^{9,10, 11, 12}

Além disso, existem relatórios que sinalizam efeitos adversos da suplementação excessiva de ferro nos lactentes e pré-escolares.¹² Dentre eles estão o aumento dos índices de infecções, tais como gastroenterite e malária em áreas em que a exposição à patógenos é intensa.^{13,14} Deste modo, apesar da existência de estudos que sinalizam a relação da suplementação de ferro com efeitos imediatos na linguagem, cognição, motricidade, crescimento e bem-estar, é preciso avaliar se os ganhos provêm da suplementação do ferro ou de outros fatores ambientais. Em contrapartida, existem estudos que negam a relação entre a suplementação de ferro e melhor desenvolvimento cognitivo.¹⁵

OBJETIVOS

Primário:

Analisar a relação da suplementação de ferro com o desenvolvimento cognitivo em lactentes saudáveis e com deficiência de ferro e anemia ferropriva.

Secundário:

Identificar quais os possíveis efeitos adversos da suplementação de ferro sem indicação clínica ou hematológica.

MÉTODOS

Esse trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine), plataforma Cochrane, Scielo (Scientific Electronic Library Online) e New England Journal of Medicine (NEJM), no período entre 2016 e 2021. As palavras-chave utilizadas foram “anemia”, “cognitivo” e “crianças” e suas correspondentes em inglês, “anemia”, “cognitive” e “children”. Foram utilizados como filtro o “tipo de estudo”, dando preferência à estudos com caso controle, estudo de coorte e revisões bibliográficas; e o “assunto principal do artigo”, cujo critério de inclusão são: suplementação de ferro em crianças e achados em seu desenvolvimento, o papel do ferro no desenvolvimento cognitivo e efeitos da privação de ferro em animais. Foram excluídos artigos que discutiam outros aspectos do neurodesenvolvimento, como o desenvolvimento motor e psicossocial; estudos em crianças acima de 4 anos e àqueles que discutiam a suplementação de ferro pré-natal. A busca resultou em 938 artigos. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que 43 deles se repetiram nas diferentes bases e que 57 deles não possuíam o texto completo disponível. Foram selecionados 69 artigos para a leitura do resumo e excluídos os que não diziam respeito ao propósito deste estudo e os que se enquadravam nos critérios de exclusão. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 34 artigos que preenchiam os critérios inicialmente propostos e que foram lidos na íntegra, dos quais 28 foram utilizados para a confecção do trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A suplementação alimentar em crianças, especialmente nos pré-escolares menores de 2 anos, tem sido realizada com o objetivo de prover subsídios para o adequado desenvolvimento neurológico, com principal foco para o cognitivo. Múltiplos estudos têm sido feitos para avaliar se esta prática traz benefícios ou não.

Um estudo realizado no Paquistão com 1.302 lactentes não anêmicos e com idade entre 2 e 5 meses sem comorbidades, submetidos a avaliações de desenvolvimento, foi conduzido dividindo-os em quatro grupos: 1) educação nutricional para os pais e suplementação com pós de múltiplos nutrientes; 2) estimulação adequada; 3) estimulação combinada à suplementação alimentar; e 4) visitas de rotina à centros de saúde e nutricional. Os resultados dos testes cognitivos demonstraram que as crianças expostas a estimulação obtiveram valores de QI, função executiva e habilidade pré-acadêmicas superiores àquelas que não receberam esta estimulação, ainda que as últimas recebessem suplementação nutricional com ferro e micronutrientes diversos. Já se comparar os resultados entre as crianças que receberam a nutrição aprimorada e aquelas que não a receberam, não foi possível observar diferenças significativas. Resultados semelhantes ocorreram quando da avaliação do desenvolvimento social, a saber: quando comparadas com as crianças que receberam estimulação, àquelas com nutrição aprimorada obtiveram desempenho inferior. Adicionalmente, as crianças que receberam a estimulação associada a nutrição tiveram resultados melhores do que as que tiveram apenas um destes de maneira isolada.¹⁶

Outros ensaios fizeram comparação do neurodesenvolvimento com a suplementação de ferro; zinco; ferro e zinco; e placebo. Na Indonésia foi conduzida uma análise com 680 lactentes não anêmicos e com seis meses de idade em que foi evidenciado que não há benefício para o desenvolvimento cognitivo com a suplementação com ferro e ferro e zinco em comparação com apenas zinco e o placebo. A mesma análise em outra faixa etária, crianças com 2 a 5 anos de idade, obteve resultados semelhantes, sendo incapaz de demonstrar benefício cognitivo da suplementação de ferro quando comparada a placebo.¹⁷ Apesar de utilizar métodos para avaliar o desenvolvimento cognitivo diferentes do estudo realizado em Bangladesh, foi encontrado resultado similar. Em uma meta-análise cuja suplementação de ferro foi de 15 mg por dia e de zinco de 10 mg/dia em lactentes de 6 a 23 meses também não foram identificados benefícios para o desenvolvimento cognitivo. No entanto, houve aumento das taxas de hemoglobina e da concentração de ferritina e queda das chances de anemia ferropriva e deficiências de ferro e zinco.¹⁸

Também foram realizados estudos visando apenas a comparação entre a administração de ferro e placebo. Um estudo em Bangladesh foi realizado entre os anos de 2017 e 2019 com 3300 crianças que foram suplementadas com xarope de ferro, pós de múltiplos nutrientes e grupo placebo. Estas foram avaliadas após três e nove meses do fim da suplementação, não encontrando diferença nos scores cognitivos entre as crianças em uso de xarope de ferro, pós de múltiplos nutrientes e placebo¹⁵. Outro estudo comparou resultados obtidos através do índice de desenvolvimento psicomotor Bayley e o índice de desenvolvimento mental infantil Bayley. Neste caso, as crianças receberam de 5 a 10 mg de fortificação diária de ferro e foram avaliadas em 3 e 9 meses, sem também encontrar benefício para o desenvolvimento cognitivo¹⁸. Ambos os estudos

se utilizaram de lactentes com a mesma faixa etária e mesmo método avaliativo, o que pode ter contribuído para o resultado similar.

Uma revisão de literatura contendo 17.878 crianças comparou placebo com micronutrientes em pó, e identificou que tal suplementação é capaz de reduzir em 32% o risco de anemia, em 72% o risco de anemia ferropriva, 56% a deficiência de ferro, 58% a deficiência de vitamina A, em 64% a vitamina B2, 91% a vitamina B6 e em 58% a vitamina B12.¹⁹ Outra revisão de literatura com dados de diversos países comparou resultados da fortificação de ferro em farinha para avaliar os benefícios trazidos à população. Foram intervenções realizadas por 3 a 24 meses em uma população de 3.319 crianças com fortificação de 40 a 60 mg de ferro por quilo de farinha tendo como resultado a redução do risco de anemia em 27%, com resultado inconclusivo quanto aos níveis de hemoglobina. Adicionalmente, nesses estudos não foram evidenciados efeitos adversos desta fortificação em crianças. Esses achados demonstram a importância da suplementação alimentar com pós de múltiplos nutrientes para a redução de anemia ferropriva, deficiência de ferro e deficiência de vitaminas, como a A e as pertencentes ao complexo B^{19,20}.

Um estudo realizado com 57 lactentes com idades entre 8 e 18 meses, dos quais 68% possuíam algum marcador nutricional anormal (redução da proteína de ligação ao retinol, deficiência de zinco, deficiência de vitamina D ou deficiência de ferro), demonstrou que a deficiência de ferro prejudica o desenvolvimento cognitivo, com pontuações reduzidas na Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil – III²¹. Um estudo semelhante foi realizado 1.194 lactentes ao aferir os níveis de ferro e ferritina séricos ao nascer e as nove meses de idade, identificando que aqueles com deficiência possuíam menores pontuações na Escala Motora de Desenvolvimento Peabody e na Bateria Internacional Neurológica Infantil, demonstrando menor desenvolvimento motor, sem, contudo, haver déficit na avaliação da cognição. Tal trabalho, no entanto, não distinguiu entre as crianças com carência de ferro no início do estudo e as demais, o que, considerando a prevalência de tal acometimento, conforme demonstrado nos demais trabalhos, compromete a extrapolação desse achado, favorável à suplementação indiscriminada, para a população geral²².

A suplementação de ferro por via intramuscular também foi avaliada. Esta foi instituída em crianças com anemia ferropriva e sem anemia, podendo ou não ter deficiência de ferro. Após oito dias de tratamento, as crianças foram avaliadas pelo índice de desenvolvimento mental infantil Bayley. Comparado ao grupo placebo, as crianças com anemia obtiveram pontos mais altos que anteriormente, além disso foi observado que melhoraram a motricidade grossa e fina e que estavam mais responsivas e alertas. Já nas crianças não anêmicas, porém com deficiência de ferro, houve resultados semelhantes, mas com melhoras menos acentuadas. Já nas que não possuíam deficiência de ferro a suplementação não trouxe benefícios aparentes.¹⁷

Nesta mesma revisão foi apresentado um estudo em lactentes de 4 a 23 meses e em crianças de dois a cinco anos que não evidenciou clara evidência da suplementação oral de ferro pudesse trazer benefícios, mesmo nos menores com anemia ferropriva comprovada.¹⁷ Uma justificativa para este conflito de dados seria a diferença de via de suplementação, evidenciando que a via intramuscular provavelmente é a capaz de gerar alterações sistêmicas que promovam o desenvolvimento cognitivo.

Já em um estudo realizado no México foi comparado o desenvolvimento cognitivo entre lactentes de 3 a 12 meses de idade que receberam suplementação diária de ferro na dose de 5mg/kg/dia por quatro meses. Novamente, o índice de desenvolvimento mental infantil Bayley foi o utilizado para avaliar o impacto da suplementação de ferro no desenvolvimento mental e os lactentes foram submetidos a eletroencefalografia antes e após a suplementação. Contrariamente aos demais resultados apresentados, foi encontrado relação favorável entre a suplementação com os escores de desenvolvimento, especialmente entre as crianças com anemia ferropriva preexistente, nas quais a suplementação produziu resultados significativos após 4 meses.²³ Uma possível causa para esta discrepância de achados seria a ausência de grupo controle e o pequeno número de crianças avaliadas, o que aumenta o risco de viés no estudo.

Em contrapartida, 14 estudos com crianças na faixa etária de 3 a 12 meses que também foram avaliadas pelo índice de desenvolvimento mental infantil Bayley obtiveram resultados diferentes. Foi descrito melhora da pontuação no índice após a suplementação de ferro em apenas seis estudos, sendo que os lactentes anteriormente anêmicos atingiram melhora mais acentuada. Os demais trabalhos que apresentavam maiores amostragens, o que os diferencia da análise realizada no México, não evidenciaram benefício. Questiona-se se os benefícios se restringem aos lactentes previamente anêmicos, uma vez que a distinção entre eles e os demais não foi realizada em todos os estudos abarcados²³.

Análises visando a dose para a suplementação de ferro também foram realizadas, especialmente aquelas que comparam altas com menores doses. Na Espanha foi feito um teste controlado em 133 lactentes com idades entre 6 e 12 meses. Estas foram avaliadas pelo índice de desenvolvimento mental e psicomotor antes e após a intervenção com leite em pó fortificado com 1,2 mg de ferro a cada 100 ml em um grupo e 0,4 mg de ferro a cada 100 ml em outro grupo. Apesar do aumento da ferritina sérica e da redução da deficiência de ferro e da anemia ferropriva ter maior proporção no grupo com maior dose de ferro, os achados no neurodesenvolvimento não teve diferenças significantes, sendo, inclusive, considerados irrisórios.²⁴

No Chile também foi realizado um estudo visando identificar relação entre a quantidade suplementada de ferro e o neurodesenvolvimento. Neste, foram selecionados lactentes de seis meses que não possuísem doenças congênitas, tiveram peso maior que três quilos ao nascer, sem complicações perinatais ou fototerapia, sem tempo de hospitalização maior que cinco dias ou anemia ferropriva antes dos seis meses. Estes, foram selecionados em grupos com leite em pó fortificado com 12 mg de ferro por litro e leite em pó fortificado com 2,3 mg por litro e suplementados durante seis meses. Quando estes lactentes atingiram 16 anos foram usados instrumentos padronizados para aferir suas habilidades cognitivas, vocabulário, compreensão, memória visual, capacidade de percepção visual e habilidades matemáticas. Com os resultados, foi observado que os recipientes de altas doses suplementares de ferro tiveram menores pontuações nos dados avaliados do que aqueles aos quais foram oferecidas menores doses. Os parâmetros hematimétricos, por sua vez, não identificaram diferença significativa entre os grupos.²⁵ No estudo anteriormente apresentado, nota-se que não houve resultados díspares entre as duas doses, enquanto neste houve. A diferença neste resultado pode ser atribuída ao fato de os efeitos lesivos da suplementação se manifestarem

ao longo de anos, uma vez que um estudo avaliou os grupos após meses da suplementação, e foi incapaz de observar efeito danoso da mesma, enquanto o outro o fez após 15 anos, e a quantificou.

Existem benefícios para a suplementação de ferro, especialmente para as crianças previamente anêmicas. No entanto, estudos realizados em Honduras, Suécia e Indonésia identificaram efeitos adversos do excesso de suplementação, uma vez que lactentes que receberam maiores concentrações de ferro possuíam menores níveis séricos de cobre e zinco. O excesso de ferro também foi associado ao aumento do estresse oxidativo, uma vez que foram encontradas maiores concentrações de glutathione peroxidase naqueles com maior suplementação do ferro, bem como da morbidade. Além disso, uma vez que o ferro é necessário para o ciclo de proliferação e crescimento de patógenos, seu excesso é capaz de gerar distúrbios na microbiota intestinal. É hipotetizado que estes efeitos sejam decorrentes da imaturidade da homeostase do ferro.²⁶

Um estudo conduzido em Honduras e na Suécia ofertou ferro em gotas à lactentes e placebo. Dentre os lactentes que receberam a suplementação, porém sem deficiência de ferro, houve mais diarreia do que no grupo que recebeu placebo. Já os lactentes anêmicos que receberam ferro tiveram menos diarreia do que as crianças no grupo placebo.²⁷ A redução da diarreia em bebês anêmicos decorre da restauração imunológica que é dependente de ferro. Já o efeito negativo, que ocorre naqueles repletos de ferro, se dá porque este tem um efeito estimulador no crescimento e proliferação da microbiota intestinal, o que a altera quantitativamente.

Esses achados são congruentes com o estudo realizado em Bangladesh, em que houve relatos de aumento de sintomas de infecção, como febre, sintomas respiratórios e diarreia entre as crianças não anêmicas e sem deficiência de ferro em comparação os lactentes que necessitavam da suplementação. Além disso, intervenções mais longas são capazes de exacerbar o risco de diarreia por surtir efeito proliferativo na microbiota intestinal. Tal pesquisa foi abarcada em uma meta-análise com crianças de 6 a 23 meses, às quais foi ofertado 15 mg de ferro e 10 mg de zinco por dia, mais de três vezes na semana. Foi avaliado o nível de hemoglobina entre os 6.569 lactentes que receberam a suplementação, sendo evidenciado que aqueles suplementados com ferro obtiveram maiores índices. Também foi evidenciada uma queda no risco de anemia (hemoglobina < 110 g/L) e deficiência de ferro (níveis de ferritina sérica < 12 µg/L), comparado com o grupo que não recebeu o ferro, além de aumento nos níveis de ferritina. Já para o estudo de desenvolvimento cognitivo foram utilizadas fortificação de 5 a 10 mg de ferro por 3 a 9 meses, avaliadas pela escala de desenvolvimento mental Bayley, não sendo evidenciado benefícios. Um total de 11 estudos comparou a fortificação de ferro com morbidades como infecção respiratória, febre e diarreia, sendo que nenhum deles indicou vantagens para a fortificação.¹⁸

Um ensaio conduzido em crianças com idade inferior a três anos em uma região com alta prevalência de malária teve de ser interrompida pelo aumento de infecções graves nos grupos que estavam sendo suplementados o ferro sem que houvesse deficiência deste.²⁸ É possível que esta ocorrência seja devido a função inibitória do ferro sob a expressão de óxido nítrico sintase. Com isso, há desregulação de sua síntese em macrófagos, prejudicando sua ação para com o *Plasmodium falciparum*.

O quadro 1 a seguir resume os achados de alguns dos estudos descritos nesse trabalho.

Quadro 1: Estudos Relacionados as Referências Utilizadas.

Autor, local e ano	Número de participantes	Faixa Etária	Achados	Conclusão
Yousafzai AK et al., Paquistão, 2016.	1.302 lactentes não anêmicos.	2 a 5 meses.	Lactentes expostos à estimulação obtiveram melhores resultados que os demais grupos.	A estimulação produz melhores resultados no desenvolvimento cognitivo que a suplementação.
Larson LM et al., revisão sistemática, 2017.	5.731 crianças.	6 meses a 4 anos.	Suplementação de ferro por via oral não trouxe benefícios. A suplementação via parenteral obteve benefícios em lactentes anêmicos.	Suplementação de ferro é válida para crianças anêmicas por via parenteral.
Nicolai P et al., Bangladesh, 2016.	74 lactentes.	6 a 23 meses.	Aumento das taxas de hemoglobina e ferritina. Não encontrado relação com o desenvolvimento cognitivo.	A suplementação de ferro não contribui para o desenvolvimento cognitivo.
Das JK et al., revisão de literatura, 2019.	17.878 crianças.	6 meses a 14 anos.	A suplementação com pós de micronutrientes é capaz de reduzir a anemia, a deficiência de ferro e a deficiência de vitaminas.	Não encontrou relação com o desenvolvimento cognitivo.
Field MS et al., revisão de literature, 2021.	3.319 crianças.	3 a 24 meses.	Redução dos riscos de anemia com a fortificação alimentar. Dados inconclusivos para a hemoglobina. Não houve efeitos adversos.	Inconclusivo quanto ao desenvolvimento cognitivo.

Fuglestad AJ et al., crianças adotadas da Etiópia, China e países da ex união soviética, 2016.	57 lactentes.	8 a 18 meses.	A deficiência de ferro prejudica o desenvolvimento da criança.	A deficiência de ferro foi associada a menor velocidade de processamento e menor pontuação na Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil.
Santos DCC et al., China, 2018.	1.194 lactentes.	Ao nascer e 9 meses.	Crianças com deficiência de ferro possuem menores pontuações em escala de desenvolvimento.	Crianças anêmicas possuem menor desenvolvimento motor.
McCann S et al., revisão sistemática, 2020.	3.912 lactentes.	3 a 12 meses.	6 estudos: Crianças anêmicas suplementadas com ferro melhoram suas pontuações. 7 estudos: Não há relação entre ferro e desenvolvimento	Não encontrado benefício entre a suplementação de ferro e a cognição.
Vázquez LI et al., Espanha, 2019.	133 lactentes.	6 a 12 meses.	Aumento da ferritina sérica e redução da anemia ferropriva e deficiência de ferro no grupo com maior concentração de ferro.	Não houve diferença entre os dois grupos quanto à cognição.
Gahagan S et al., Delker E, Chile, 2019.	835 lactentes.	6 meses a 16 anos.	Lactentes que receberam maiores doses de ferro tiveram menor desenvolvimento cognitivo. Não houve diferenças entre os índices hematimétricos.	Altas doses de suplementação de ferro prejudicam o desenvolvimento cognitivo a longo prazo.

Lönnerdal B et al., Honduras, Suécia e Indonésia, 2017	86 lactentes.	6 semanas a 5 meses.	Excesso de suplementação gera menor índice sérico de cobre e zinco; aumento de estresse oxidativo; e aumento da microbiota intestinal.	A suplementação de ferro em demasia traz efeitos adversos.
Paganini D et al., Honduras e Suécia, 2017.	139 crianças.	6 meses a 14 anos.	Em crianças repletas de ferro, houve mais diarreia que o grupo placebo. Já nos anêmicos, houve menos diarreia se comparados ao placebo.	A suplementação de ferro em crianças não anêmicas aumenta as chances de diarreia, enquanto diminui nas anêmicas.
Lönnerdal B et al., revisão de literatura, 2017.	606 lactentes.	6 meses a 3 anos.	A suplementação de ferro em grupos sem sua deficiência aumentou índices de infecção.	A suplementação de ferro em demasia aumenta o risco de infecção.

Fonte: autor.

CONCLUSÃO

A suplementação de ferro oferece benefícios significativos para lactentes portadores de anemia, a saber: aumento dos estoques de ferro; diminuição da incidência de atraso cognitivo, avaliado por meio da escala de Bayley; e da ocorrência de diarreia. Ocorre, no entanto, que o uso indiscriminado de tal recurso, a oferta de ferro suplementar a lactentes que não portem anemia, acarreta efeitos deletérios relativamente brandos, como ônus financeiro sem benefício significativo, ao contrário do observado em lactentes anêmicos, e graves, como aumento da gravidade de certas infecções, como a malária, bem como a maior frequência de episódios de diarreia, febre e sintomas respiratória. A suplementação de zinco, por sua vez, não ofereceu benefícios quanto ao desenvolvimento cognitivo, apesar de ter oferecido outros benefícios que carecem de maior investigação.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. (2021). The Global Health Observatory. Anaemia in women and children. https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children.
2. Georgieff MK. Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency. *Nutr Rev* 2011;69 Suppl 1:S43–8. Doi: [10.1111/j.1753-4887.2011.00432.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00432.x).
3. Wachs TD, Georgieff MK, Cusick S, McEwen B. Issues in the timing of integrated early interventions: Contributions from nutrition, neuroscience, and psychological research. *Ann. N. Y.*

- Acad. Sci. 2014;1308:89–106. Doi: 10.1111/nyas.12314.
4. Hare DJ, Arora M, Jenkins NL, Finkelstein DI, Doble PA, Bush AI. Is early-life iron exposure critical in neurodegeneration? *Nat Rev Neurol* 2015;11:536–44. Doi: 10.1038/nrneurol.2015.100.
 5. Little AG, Lau G, Mathers KE, Leary SC, Moyes CD. Comparative biochemistry of cytochrome c oxidase in animals. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 2018;224:170–184. Doi: 10.1016/j.cbpb.2017.11.005.
 6. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front. Hum. Neurosci.* 2013. Doi: [10.3389/fnhum.2013.00585](https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00585).
 7. Georgieff MK. The role of iron in neurodevelopment: Fetal iron deficiency and the developing hippocampus. *Biochem. Soc. Trans.* 2008;36:1267–1271. Doi: 10.1042/BST0361267.
 8. de Deungria M, Rao R, Wobken JD, Luciana M, Nelson CA, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase (CytOx) activity in selected regions of neonatal rat brain. *Pediatr. Res.* 2000;48:169–176. Doi: 10.1203/00006450-200008000-00009.
 9. Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, Biggs BA. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4–23 months: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Glob. Health.* 2013;1:e77–e86. Doi: 10.1016/S2214-109X(13)70046-9.
 10. Thompson J, Biggs BA, Pasricha SR. Effects of daily iron supplementation in 2- to 5-year-old children: Systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2013;131:739–753. Doi: 10.1542/peds.2012-2256.
 11. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 6. Doi: 10.1002/14651858.CD001444.pub2.
 12. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1261–76. Doi: 10.1093/ajcn/84.6.1261.
 13. Yousafzai AK, Rasheed MA, Rizvi A, Armstrong R, Bhutta ZA. Effect of integrated responsive stimulation and nutrition interventions in the Lady Health Worker programme in Pakistan on child development, growth, and health outcomes: a cluster-randomised factorial effectiveness trial. *Lancet* 2014;384:1282-93. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60455-4.
 14. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;367:133-43. Doi: 10.1016/S0140-6736(06)67962-2.
 15. Pasricha S-R, Hasan MI, Braat S, et al. Benefits and risks of iron interventions in infants in rural Bangladesh. *N Engl J Med* 2021;385:982-95. Doi: 10.1056/NEJMoa2034187.
 16. Yousafzai AK, Obradovic J, Rasheed MA, Rizvi A, Portilla XA, Tirado-Strayer N, Siyal S, Memon U: Effects of responsive stimulation and nutrition interventions on children’s development and growth at age 4 years in a disadvantaged population in Pakistan: a longitudinal follow-up of a cluster-randomised factorial effectiveness trial. *Lancet Glob Health* 2016;4:e548-e558.
 17. Larson LM, Phiri KS, Pasricha SR: Iron and cognitive development: What is the evidence? *Ann Nutr Metab* 2017;71(suppl 3):25-38.

18. Nicolai P, Ironke O, Erick B, Moira DA, Fabian R: The Effect of Low Dose Iron and Zinc Intake on Child Micronutrient Status and Development during the First 1000 Days of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016 Nov 30;8(12):773. doi: 10.3390/nu8120773.
19. Das JK, Salam RA, Mahmood SB, Moin A, Kumar R, Muktar K, Lassi ZS, Bhutta ZA. Food fortification with multiple micronutrientes: impacto n health outcomes in general population. Cochrane database of systematic reviews. 18 December 2019.
20. Field MS, Mithra P, Penã-Rosas JP. Wheat flour fortification with iron and other micronutrientes for reducing anaemia and improving iron status in populations. 2021 Jan 18;1(1):CD011302. doi: 10.1002/14651858.CD011302.pub3.
21. Fuglestad AJ, Kroupina MG, Johnson DE, Georgieff MK. Micronutrient status and neurodevelopment in internationally adopted children. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2016;105:e67–e76. doi: 10.1111/apa.13234.
22. Santos DCC, Angulo-Barroso RM, Li M, Bian Y, Sturza J, Richards B, Lozoff B. Timing, duration, and severity of iron deficiency in early development and motor outcomes at 9 months. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018;72:332–341. doi: 10.1038/s41430-017-0015-8.
23. McCann S, Amadó MP, Moore SE. The role of iron in brain development: A systematic review. PMCID: PMC7400887, PMID: [32635675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635675/). Published online 2020 Jul 5. doi: [10.3390/nu12072001](https://doi.org/10.3390/nu12072001).
24. Vázquez LI, Canals J, Voltas N, Jardí C, Hernández C, Bedma C, Escrivano J, Aranda N, Jiménez R, Barroso JM, Ribot B, Arija V. Does the fortified milk ith high ion dose improve the neurodevelopment of healthy infants? Randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2019 Sep 5;19(1):315. doi: 10.1186/s12887-019-1679-0.
25. Gahagan S, Delker E, Blanco E, Burrow R, Lozoff B. Randomized trial of iron-fortidied ve low-iron infant formula: developmental outcomes at 16 years. Published in final edited form as: *J Pediatr.* 2019 Sep; 212: 124–130.e1.
26. Lönnerdal B. Development of iron homeostasis in infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(Suppl):1575S–80S.
27. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106 (Suppl): 1688S–93S.
28. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 106, Issue suppl_6, December 2017, Pages 1681S-1687S, <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156042>.

AINES ESPECÍFICOS DA CICLOOXIGENASE-2 E SEUS RISCOS CARDIOVASCULARES

SPECIFIC CYCLOOXYGENASE-2 NSAIDS AND THEIR CARDIOVASCULAR RISKS

Mauro J. C. G. Santos¹; Leandro Vairo²

¹Discente do Curso de Medicina no UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina no UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são medicamentos muito utilizados e indicados na terapia anti-inflamatória e são responsáveis por diversos efeitos colaterais indesejáveis. Buscando diminuir tais eventos, houve o desenvolvimento de AINES seletivos (coxibes) que, com sua inserção no mercado, foi constatado um aumento de eventos cardiovasculares, iniciando-se assim, uma grande monta de estudos para correlacionar o medicamento a tal fato. **Objetivos:** Elucidar a relação entre os efeitos cardiovasculares e o uso de AINES seletivos da ciclooxigenase-2, ponderando os benefícios e aplicabilidade dos coxibes. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, na qual foram utilizados banco de dados como Scielo e Pubmed, abrangendo o período entre 2002 e 2020, baseando-se em 15 fontes para o estudo. **Resultados:** Dados epidemiológicos sugerem que os coxibes aumentam a probabilidade de disparar eventos cardíacos, especialmente se utilizados em altas doses e por longo período de tempo. Além disso, podem interferir com anti-hipertensivos acarretando em uma elevação de 5 a 6 mmHg da pressão arterial média, além de serem evitados sobretudo em portadores de insuficiência cardíaca congestiva grave e cardiopatia isquêmica pelo alto risco de indução de IAM e AVC. **Conclusão:** Diante das evidências, os coxibes são medicamentos que precisam ser prescritos levando em consideração a individualidade e o risco-benefício de cada paciente, objetivando um tratamento seguro e eficaz. Além disso, necessita-se de mais estudos para comprovar se os riscos de desenvolvimento dos efeitos adversos são atribuídos à classe dos inibidores seletivos da COX-2 ou a medicamentos específicos. **Descritores:** Anti-Inflamatórios não Esteroides & Risco Cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs widely used and indicated in anti-inflammatory therapy and responsible for several undesirable side effects. Seeking to reduce such events, there was the development of selective NSAIDs (coxibs) which, with their insertion in the market, an increase in cardiovascular events was observed, thus initiating a large number of studies to correlate the drug with this fact. **Objective:** To elucidate the relationship between cardiovascular effects and the use of cyclooxygenase-2-selective NSAIDs,

considering the benefits and applicability of coxibs. **Methods:** This is a narrative literature review, in which databases such as Scielo and Pubmed were used, covering the period between 2002 and 2020, based on 15 sources for the study. **Results:** Epidemiological data suggest that coxibs increase the probability of triggering cardiac events, especially if used in high doses and for a long period of time. In addition, they can interfere with antihypertensive drugs, leading to a 5 to 6 mmHg increase in mean arterial pressure, in addition to being avoided especially in patients with severe congestive heart failure and ischemic heart disease due to the high risk of inducing AMI and stroke. **Conclusion:** Given the evidence, coxibs are drugs that need to be prescribed taking into account the individuality and risk-benefit of each patient, aiming at a safe and effective treatment. In addition, further studies are needed to prove whether the risk of developing adverse effects is attributed to the class of selective COX-2 inhibitors or to specific drugs. **Keywords:** Anti-inflammatory Agents, Non-Steroidal & Cardiovascular Risk

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados no mundo. Esses medicamentos apresentam funções analgésica, anti-inflamatória e antipirética, sendo utilizados no tratamento da dor aguda e crônica nos casos de pós-operatório, osteoartrite, artrite reumatoide e dores musculares.¹

O mecanismo de ação dos AINEs é baseado na inibição da enzima ciclooxigenase (COX) que se apresenta em duas isoformas: COX-1 e COX-2, diminuindo a geração de seus produtos.²

A COX-1 é caracterizada por diversas células que apresentam importante função na homeostase e proteção do organismo, enquanto os produtos da enzima COX-2 estão envolvidos em diversos processos fisiológicos como o controle da pressão arterial, dor, inflamação e realiza a proteção do endotélio dos vasos contra eventos trombóticos.³

Com a chegada dos primeiros medicamentos dessa classe, se tornou evidente a toxicidade pelo seu uso prolongado, evidenciada pelos efeitos gastrointestinais, como dor epigástrica e úlceras gástricas, sendo esse efeito associado à inibição da enzima COX-1. Com o intuito de diminuir os efeitos adversos, foram desenvolvidos novos medicamentos que exercem função seletiva sobre a COX-2, chamados coxibes.⁴ Contudo, o resultado da utilização dessas novas drogas passou a gerar controvérsias pelo aumento de eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio e aumento da pressão arterial, tornando essa classe não tão atrativo além do seu alto custo, levando, dessa forma, a realização de estudos para quantificar o risco-benefício do uso desses medicamentos e também o desenvolvimento de novas terapias a partir da individualidade de cada paciente.⁵

Considera-se que os tradicionais AINES e coxibes apresentam ação analgésica e anti-inflamatórias muito similares, dessa forma, o critério utilizado para definir qual classe seria a mais apropriada se baseia na segurança cardiovascular e gastrointestinal das diferentes drogas.⁵⁻⁶ E ao analisar o uso de medicamentos como ibuprofeno em associação com inibidores da bomba de próton, foi constatado uma segurança gastrointestinal similar aos coxibes.³ Nesse contexto, a situação em que os coxibes mais se encaixam como uma alternativa de terapia anti-inflamatória, é

quando o paciente não responde ou não tolera os AINES tradicionais.⁶

Frente ao exposto, o uso desses medicamentos é bastante prevalente, sendo importante uma abordagem ampla acerca dos riscos cardiovasculares e benefícios da terapia já estabelecidos através de estudos, como os citados neste trabalho.

OBJETIVOS

Primário:

Elucidar a relação entre o uso de AINES seletivos da ciclooxigenase-2 e o sistema cardiovascular.

Secundários:

- Apresentar estudos em que o uso de AINES seletivos da ciclooxigenase-2 demonstraram relação com eventos cardiovasculares.
- Ponderar o benefício e aplicabilidade dos AINES seletivos da COX-2.

MÉTODOS

O estudo é uma revisão de literatura narrativa, no qual foram realizadas buscas de artigos e publicações dentro do período de 2002 a 2020, nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Public/Publisher Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed). Essas buscas foram baseadas no preenchimento dos descritores a seguir: COX-2, Cardiovascular, Ciclooxigenase-2, efeitos cardiovasculares, cardiovascular events, AINES seletivos. E, ainda, em publicações de sociedades, associações, estudos e eventos importantes no cenário da cardiologia, como a Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Foram então encontrados 32 artigos, que prosseguiram em uma seleção que incluiu a análise dos títulos e resumos dos artigos e ensaios clínicos encontrados na língua portuguesa e inglesa. Foram excluídos aqueles que não atendiam à proposta - como aqueles que falavam sobre inibidores não seletivos da COX -2, ou de outros efeitos não cardiovasculares como, por exemplo, relacionados ao desenvolvimento de câncer de cólon. Após essa etapa, foi realizada a leitura acurada do material selecionado. Assim, chegou-se à totalidade de 15 fontes selecionadas para confecção da revisão.

DISCUSSÃO

Os AINES pertencem a uma classe de medicamentos amplamente utilizada para o tratamento de dor e febre, presentes na inflamação, sendo assim, importante entender os mecanismos em que se desdobra o processo inflamatório para que, a partir de sua farmacodinâmica, seja possível correlacionar seus efeitos desejáveis e indesejáveis.⁷

O processo fisiopatológico da inflamação tem início a partir da cascata do ácido araquidônico, que é um ácido graxo liberado pelo organismo frente à uma injúria, como inflamação e danos teciduais e, a partir disso, é convertido pelas COX em metabólitos, como as prostaglandinas e tromboxanos.⁷

Apesar dos AINES apresentarem uma grande variedade de representantes da classe com

diferentes composições estruturais, todos têm como base o mecanismo de inibição das enzimas COX, conseqüentemente gerando uma diminuição da produção de prostaglandinas, responsáveis pelo processo fisiopatológico da inflamação, dor e piroxia.⁷

São conhecidas três isoformas da COX: COX-1, COX-2 e COX-3, sendo esta última sem aplicabilidade clínica nessa cascata da inflamação.⁸

A COX-1 é expressa pela maioria das células do corpo e seus produtos apresentam ação na homeostase do organismo, como proteção da mucosa gástrica, regulação sanguínea renal, ação na agregação plaquetária e angiogênese.⁷ Possui propriedade constitutiva, influenciada pelo tromboxano A2 (TXA2), o qual exerce ação nas plaquetas, responsáveis pela coagulação sanguínea e vasoconstrição, com objetivo de impedir sangramentos, promovendo a atividade plaquetária.⁶

Já a COX-2, encontrada no cérebro, rim, útero e próstata, promove a produção de prostaglandinas (PGE2, PGI2, PGF2a, PGD2) e tem seus níveis suprarregulados por dano e lesão tecidual.⁵⁻⁶ Ela possui uma propriedade induzida que leva a formação de prostaglandinas em processos de inflamação, dando origem a sinais flogísticos e, uma propriedade constitutiva, mediada pela prostaciclina (PGI2) que atua no endotélio vascular, promovendo vasodilatação e antiagregação plaquetária. Diante disso, é evidente que a ação da prostaciclina é antagônica a ação do TXA2.⁷

Tendo em vista as funções das COX, os AINEs seletivos da COX-2, ao inibirem a produção das prostaglandinas E2 e I2 - estas responsáveis pela resposta mediada por estímulos dolorosos por atuarem em receptores nociceptivos centrais e periféricos - dão origem a uma resposta analgésica pela falta da ação dessas substâncias em seus receptores de ação, reduzindo a dor do paciente, além de causar uma diminuição indireta do edema pela redução da vasodilatação. Além disso, a febre, causada pelo alto nível de PGE2 que atua nos neurônios do hipotálamo desregulando o controle de temperatura, é suprimida pela inibição da prostaglandina E2.⁸

Contudo, o uso indiscriminado e contínuo dos inibidores seletivos da COX-2 pode causar inúmeros efeitos adversos, sendo um dos principais, eventos cardiovasculares. Diante disso, é válido ressaltar que os AINEs apresentam uma classificação baseada na seletividade da COX, que ocorre da seguinte maneira:⁸

Tabela 1. Classificação dos AINEs baseado na sua inibição seletiva da COX⁸

Grupo 1	AINEs fracamente seletivos com capacidade de inibir a COX-1 e COX-2 (<5 vezes de seletividade a COX-2)	Ibuprofeno, diclofenaco, aspirina, piroxicam, naproxeno
Grupo 2	AINEs com capacidade de inibir COX-1 e COX-2, com preferência a COX-2. (5 a 50 vezes seletividade da COX-2)	Celecoxib, meloxicam, nimesulida, etodolaco
Grupo 3	AINEs que inibem fortemente a COX-2 mas inibem apenas fracamente a COX-1 (> 50 vezes de seletividade da COX-2)	Rofecoxib, NS-398
Grupo 4	AINEs que parecem ser fracos inibidores da COX-1 e COX-2	Salicinato de sódio, nabumetona

*COX: ciclooxigenase ⁸

É importante ressaltar que não há seletividade absoluta pelas COX, sendo que, um inibidor seletivo da COX-2 também inibe a COX-1 quando em altas concentrações, porém em graus diferentes.⁷

Recentemente, tem sido questionada a segurança do uso de AINEs devido a um aumento do risco da ocorrência de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, além de um aumento de efeitos adversos, principalmente com uso dos inibidores seletivos da COX-2.⁹

Diante da classificação dos AINEs, dados epidemiológicos sugerem que tanto o grupo 2 quanto o 3 (tabela 1) – seletivos da COX-2, têm probabilidade de disparar eventos cardíacos, especialmente se usados em altas doses e por um longo período de tempo.⁹ Ao mesmo tempo, apresentam eficácia semelhante aos AINEs tradicionais na diminuição da dor e inflamação crônica, porém reduzindo os efeitos secundários relacionados à inibição da COX-1, tais como dor abdominal, dispepsia e úlceras gástricas.¹⁰

A partir das evidências que fundamentam o uso terapêutico dos coxibes – inibidores seletivos da COX-2, começaram a ser realizados estudos acerca dos efeitos adversos causados por esses medicamentos. O estudo CLASS, feito entre 1998 e 2000, foi o primeiro realizado e avaliou especificamente a segurança e eficácia do celecoxibe, comparado aos AINEs tradicionais – diclofenaco e ibuprofeno, no qual não foram observadas diferenças significativas no perfil cardiovascular. Um ano depois, o estudo APC – Adenoma Prevention with Celecoxib, que perdurou de 1999 a 2005, observou uma taxa anual de eventos cardiovasculares fatais associados ao uso do Celecoxibe de forma que, o grupo em que foi feita a maior dose, obteve uma maior porcentagem desses eventos, ocasionando a interrupção do estudo em questão. Já no programa MEDAL, o perfil de segurança do etoricoxib foi aceitável, com uma taxa anual de 1,24% de incidência de eventos cardiovasculares, em comparação com o outro AINE estudado.⁹

A partir daí, vários outros estudos foram sendo iniciados para enriquecer os conhecimentos sobre esses efeitos adversos dos inibidores da COX-2. Durante o estudo VIGOR, uso do rofecoxib foi associado a um aumento do número de infarto do miocárdio (IM) quando comparado ao naproxeno, porém foi contestado por alguns pesquisadores pelo não uso adjunto do AAS para prevenção dos eventos cardiovasculares e pelo naproxeno ter característica cardioprotetora secundária. Todavia, quatro anos depois, as suspeitas sobre o rofecoxib foram confirmadas pela publicação do estudo APPROVE, que utilizou também um grupo placebo. Foram observadas altas taxas de IM e AVC associados aos coxibes, o que foi suficiente para a remoção do rofecoxib do mercado em diversos países.¹¹

De acordo com o estudo CRESCENT, que comparou o rofecoxib e o celecoxibe com o naproxeno, foi constatado o desenvolvimento de quadros de hipertensão, nos quais o rofecoxib foi associado a 30%, o naproxeno a 19% e o celecoxibe a 16%. E, através do estudo TARGET, foram avaliados o ibuprofeno e o naproxeno em comparação com o lumiracoxib, de modo que, ao final, o índice de eventos cardiovasculares fatais para o grupo dos coxibes foi de 0,65% e, para o grupo dos AINEs tradicionais, 0,55%.¹¹

Um estudo que tinha como função verificar qual coxibe apresenta maior risco de evento cardiovascular teve resultado um pouco divergente, apontando que, na base de dados VIGIBASE, o medicamento mais associado com eventos foi valdecoxibe, seguido de celecoxibe e eterocoxibe. Porém na base de dados FEDRA, o eterocoxibe esteve associado a um maior número de eventos, seguido da celecoxibe.¹²

Em contrapartida aos estudos supracitados, houveram dois estudos mais recentes realizados que contradisseram a afirmação de que os inibidores seletivos da COX-2 oferecem maior risco de eventos cardiovasculares, sendo um deles o Coxib and Traditional NSAID Trialists - CNT, que reportou que a utilização do diclofenaco e ibuprofeno em altas doses estão associados a maior risco de eventos cardiovasculares na mesma proporção que os coxibes, enquanto que o uso de duas vezes ao dia de 500 mg de naproxeno está associado a menor risco de eventos cardiovasculares quando comparado aos AINEs tradicionais.¹³ O segundo estudo a contestar foi o PRECISION, que apresentou fortes evidências que o risco cardiovascular associado a doses moderadas de celecoxibe não foi maior que o associado aos AINES não seletivos. Em comparação com dois AINES não seletivos amplamente utilizados - naproxeno e ibuprofeno - celecoxibe foi associado com menor risco de eventos cardiovasculares.¹⁴

Tabela 2. Segurança cardiovascular dos AINEs seletivos

Estudo	Ano	nº pacientes	Delineamento	Resultado	Conclusão
CLASS ⁹	1998 - 2000	4 . 5 7 3 participantes	Ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego	Não houve diferença estatística	Não se observou diferença no perfil CV
APC ⁹	1999 - 2005	2 . 0 3 5 participantes	Ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego	Taxa de incidência de eventos CV: Celecoxib 200mg 2,3% ano e celecoxib 400mg 3,4% ano	Celecoxibe foi associado com aumento de desfechos CV
MEDAL ⁹	2002 - 2006	3 ensaios com 34.701 participantes	Estudo comparativo	Taxas de eventos trombótico de 1,24 e 1,30 paciente-ano	Taxa de eventos CV pelo uso de eterocoxib foi semelhante ao de diclofenaco
VIGOR ¹¹	2000	8 0 7 6 participantes	Ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego	As taxas de IM eram maiores para rofecoxib (0,4%/ano) do que naproxeno (0,1%/ano)	Aumento das taxas de infarto agudo do miocárdio associado ao rofecoxib

APPROVE ¹¹	2005	2 . 5 8 6 participantes	Ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego	Taxa de incidência de eventos trombóticos de 1,5%/ano	Aumento das taxas de eventos trombótico associado a rofecoxib
CRESCENT ¹¹	2001	3 9 6 participantes	Ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego	Aumento PA de 130,3±1,2 para 134,5±1,4mmHg após 6 semanas de uso de rofecoxib	Aumento da PA sistólica associado ao uso de rofecoxib
TARGET ¹¹	2004	1 8 3 2 5 participantes	Ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego	O índice de eventos CV de Lumiracoxib foi de 0,65% e os de ibuprofeno e naproxeno foi 0,55%	Houve baixa incidência de eventos CV associado ao uso de Lumiracoxib
Base de dados VIGIBASE/FEDRA ¹²	2018	Não há informações	Estudo comparativo de bases de dados	Não houve diferença estatisticamente relevante	Não houve associação de risco CV associado aos coxibes
CNT ¹³	2013	747 ensaios com 289.969 participantes	Metanálise	Houve aumento em 40% de eventos vasculares pelo uso de coxibes ou diclofenaco, e 75% de aumento em eventos coronarianos	Mesma proporção de risco de eventos CV de coxibes e altas doses de diclofenaco e ibuprofeno
PRECISION ¹⁴	2006-2016	2 4 . 0 8 1 participantes	Ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego	Taxa de IM e AVC: Celecoxib (2,3%) Naproxeno (2,5%) Ibuprofeno (2,7%)	Celecoxib apresentou segurança CV semelhante a ibuprofeno e naproxeno

*CV - Cardiovascular; IM - Infarto do Miocárdio; PA - Pressão Arterial

Foi ressaltado também que os AINEs interferem com os anti-hipertensivos, principalmente, daqueles cujo mecanismo de ação envolve a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras, como diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, betabloqueadores, podendo acarretar

em uma elevação de 5 a 6 mmHg da pressão arterial média, sobretudo em hipertensos prévios.⁹ Além disso, é válido evitar o uso dos AINES - sobretudo coxibes - em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva grave e cardiopatia isquêmica pelo risco de induzir IAM e AVC.¹⁵

Diante de tais fatos, ainda é necessária a realização de mais estudos para avaliar os efeitos adversos de outros componentes do grupo dos coxibes. Dessa maneira, esses anti-inflamatórios são medicamentos que necessitam ser avaliados quanto a sua prescrição em relação ao risco-benefício individualizado de cada paciente, baseando-se na toxicidade relativa, conveniência de administração para o paciente, custo favorável e experiência de emprego, além de ser prescrito na menor dose terapêutica pelo menor tempo possível quando não houver medicamentos que os substituam com a mesma função, objetivando um tratamento seguro e eficaz para cada condição clínica.¹⁵

CONCLUSÃO

Diante dos estudos mais recentes realizados acerca do uso dos inibidores seletivos da COX-2, foi constatado que há uma semelhança na eficácia dos AINES seletivos e não seletivos da COX-2, sendo que, nestes últimos, foi relatado um aumento de eventos cardiovasculares, como IAM e AVC, principalmente em altas doses e por longo período de tempo. Ainda ressaltam que esses AINES interferem com alguns anti-hipertensivos, provocando um aumento da pressão arterial média, sobretudo em hipertensos prévios, demonstrando que, esses pacientes necessitam de um olhar mais criterioso para prescrição desses medicamentos. Frente ao exposto, torna-se visível a importância da consideração do risco-benefício na prescrição desses medicamentos de forma individual, relacionando ao perfil de cada paciente, buscando, dessa forma, reduzir os possíveis eventos adversos e atingir o sucesso terapêutico. Por fim, foi verificado que nem todos os medicamentos pertencentes a essa classe foram estudados, gerando ainda dúvidas a respeito dos efeitos adversos que podem ser causados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DA SILVA, Jerusa Marques; MENDONÇA, Patrícia Pereira; PARTATA, Anette Kelsei. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. Revista Científica do ITPAC, v. 7, n. 4, p. 5-12, out. 2014. Disponível em: https://www.unitpac.com.br/arquivos/Revista/26/Artigo_5.pdf
2. ARAUJO, Leila Fernandes et al. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online], v. 85, n. 3, p. 222-229, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005001600016>
3. GODOY, Arthus Franco de et al. Benefícios e riscos do uso de coxibes. Revista InterSaúde, v. 1, n. 2, p. 118-128, 2020. Disponível em: http://revista.fundacaojau.edu.br:8078/journal/index.php/revista_intersaude/article/view/142
4. MITCHELL, Jane A.; KIRKBY, Nicholas S. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. British journal of pharmacology, v. 176, n. 8, p. 1038-1050, 21 fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.14167>
5. BISOFFI, Alex et al. Uso de anti-inflamatórios não esteroides inibidores específicos da

- ciclooxigenase 2. In: DE OLIVEIRA, Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira (ed.). Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas. Ponta Grossa: Atena, 2020. v. 10: Uso de anti-inflamatórios não esteroides inibidores específicos da ciclooxigenase 2, p. 104-116. ISBN 978-65-5706-406-1. Disponível em: <https://doi.org/10.22533/at.ed.061202109>
6. COSTA, João Izael Lopes Dalla. Os riscos de eventos cardiovasculares ocasionados pelo uso de coxibes. 2017. 34 p. TCC de Graduação em Farmácia — FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE, Ariquemes, 2017. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br:8000/jspui/handle/123456789/1236>
 7. Sylvester J. Sociedade Brasileira de Anestesiologia | SBA [Internet]. Anti-inflamatórios não-esteroidais; 18 jun 2019 [citado 11 jun 2022]. Disponível em: <https://www.sbahq.org/resources/pdf/atotw/405.pdf>
 8. Grosser T, Ricciotti E, A FitzGerald G. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Trends in Pharmacological Sciences [Internet]. 23 jun 2017 [citado 5 maio 2022];38(8):733-48. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.05.008>
 9. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. Abr 2010 [citado 11 jun 2022];94(4):556-63. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2010000400019>
 10. Mendes RT, Stanczyk CP, Sordi R, Otuki MF, Santos FA, Fernandes D. Inibição seletiva da ciclooxigenase-2: riscos e benefícios. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet]. Out 2012 [citado 11 jun 2022];52(5):774-82. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0482-50042012000500011>
 11. Guy Howes L. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and cardiovascular events – is celecoxib the safest choice? Therapeutics and Clinical Risk Management [Internet]. Out 2007 [citado 11 jun 2022];3(5):831-45. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376081/?report=classic>
 12. ARIAS, Luis Hermenegildo Martin et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a case/non-case study. International Journal of Clinical Pharmacy, V. AO, n. Ay p. 928-935, 24 jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0705-x>
 13. PATRONO, Carlo. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: mechanistic and clinical perspective. British journal of clinical pharmacology, v. 82, n. 4, p. 957-964, 17 jun. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.13048>
 14. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. New England Journal of Medicine [Internet]. 6 abr 2017 [citado 26 jun 2022];376(14):1389-90. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmc1702534>
 15. Mota Pinheiro R, Wannmacher L. Uso Racional de Anti-inflamatórios Não Esteroides. Uso racional de medicamentos [Internet]. 2012 [citado 26 jun 2022];1(5):41-50. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf

EPILEPSIA E ESTIGMA: UM OLHAR HISTÓRICO-SOCIAL

EPILEPSY AND STIGMA: A SOCIAL-HISTORIC VIEW

Juliana A. O. S. Henriques¹; Daniel Pinheiro Hernandez²;

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

RESUMO:

Introdução: a epilepsia é uma doença neurológica grave, com alta prevalência mundial. Apresenta prognóstico otimista se tratada adequadamente, porém, a maioria das pessoas não se submetem a cuidados médicos. Uma possível explicação para este fato seria o forte estigma associado à patologia. **Objetivos:** analisar como os aspectos histórico-sociais, relacionados à epilepsia, interferem atualmente na qualidade de vida das pessoas com epilepsia. **Métodos:** foi realizada uma revisão narrativa de literatura nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar. Os critérios de inclusão utilizados foram epilepsia como tema central, publicação entre 1995 e 2022, e idiomas português e inglês. Foram excluídos os artigos duplicados, não relacionados aos objetivos, não se encontravam no período de tempo pré-estabelecido e/ou o texto na íntegra estava indisponível. Foi utilizado um total de 29 artigos, e 4 livros para complementar a busca. **Resultados:** a epilepsia possui relatos milenares e uma robusta bagagem histórica associada a superstições, geradora de estigma para seus portadores e, apesar dos esforços para reduzi-lo, ainda é muito presente na sociedade atual. **Conclusões:** os estereótipos associados à patologia geram prejuízo aos seus portadores. O presente artigo procura demonstrar a importância da atenção continuada do profissional de saúde à pessoa com epilepsia, além da necessidade de maior incentivo à educação em saúde da população. **Descritores:** epilepsia; convulsões; história da medicina; estigma social; qualidade de vida

ABSTRACT:

Introduction: epilepsy is a serious neurological disease with a high worldwide prevalence. It presents an optimistic prognosis if treated properly, however, most people do not undergo medical care. A possible explanation for this fact would be the strong stigma associated with the pathology. **Aims:** to analyze how the historical-social aspects related to epilepsy currently interfere in the quality of life of people with epilepsy. **Methods:** a narrative literature review was carried out in PubMed, Scielo and Google Scholar databases. The inclusion criteria used were epilepsy as a central theme, publication between 1995 and 2022, and Portuguese and English languages. Duplicate articles, unrelated to the objectives, were not in the pre-established period of time and/or the full text was unavailable were excluded. A total of 29 articles and 4

books were used to complement the search. **Results:** epilepsy has millenary reports and a robust historical background associated with superstitions, generating stigma for its patients and, despite efforts to reduce it, it is still very present in today's society. **Conclusions:** the stereotypes associated with the pathology generate harm to its carriers. This article seeks to demonstrate the importance of the continued attention of the health professional to the person with epilepsy, in addition to the need for greater encouragement of health education for the population. **Keywords:** epilepsy; seizures; history of medicine; social stigma; quality of life

INTRODUÇÃO:

A epilepsia é a doença neurológica grave mais antiga de que se tem notícia.¹ É uma predisposição persistente do cérebro em originar crises epilépticas que geram consequências neurobiológicas cognitivas, psicológicas e sociais.² Estima-se que afete aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo, sendo, destes, três milhões de brasileiros, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).³ Projeta-se, ainda, que 5 a 10% da população terá pelo menos uma convulsão, com as taxas mais altas ocorrendo na primeira infância e na idade adulta avançada.⁴

Tal doença tem tratamento conhecido e bem estabelecido, além de bom prognóstico. Entretanto, a lacuna entre pessoas com epilepsia (PCE) que não estão em tratamento, em países em desenvolvimento, como no caso do Brasil, estão em torno de 60 a 90%, de acordo com Neto e Marchetti.³ Sugere-se que um dos principais fatores que explicam essa porcentagem é o forte estigma associado a esta patologia.

A epilepsia apresenta uma extensa linhagem de associações com possessão demoníaca ou expressão divina, a começar pela origem da palavra: o termo epilepsia deriva do verbo grego “epilambanein”, significando atacar, possuir, afligir.⁵ Tais associações são compreensíveis, considerando as manifestações clínicas da epilepsia, principalmente as convulsões, levando a sua identificação como uma doença sobrenatural, acarretando, nos pacientes, significativas repercussões sociais, marcadas por marginalização, ostracismo, violações dos direitos civis e atitudes baseadas na eugenia.

Assim, nos anos 80, surgiram os primeiros estudos avaliando a qualidade de vida das PCE e, em 1997, foi criada a Campanha Global – “Epilepsia Fora das Sombras”, uma parceria entre a OMS, a Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) e o International Bureau of Epilepsy (IBE), com a intenção de, entre outros objetivos, aumentar a consciência pública e profissional da epilepsia como uma doença neurológica universal e tratável, bem como colocar a epilepsia num novo nível de aceitação no domínio público, encorajando governos e departamentos de saúde a contemplar as necessidades das PCE, nos campos da consciência coletiva, educação, diagnóstico, tratamento, cuidados, serviços e prevenção.⁶

Apesar disso, ainda encontramos relatos de PCE submetendo-se ao uso de prescrições baseadas em credices ou superstições, como o uso de chás com excrementos de galinha preta e aplicação de exorcismos, além da crença de que é uma condição contagiosa e que, portanto, crianças com epilepsia deveriam ser mantidas afastadas da sociedade. Não fosse isso tudo, ainda

há o olhar pouco aprofundado, de parte considerável da população médica não especialista em neurologia, sobre o assunto.⁷⁻⁹

Portanto, o presente estudo se justifica em virtude da importância da compreensão do papel do estigma imposto à epilepsia e suas consequências para as pessoas com a epilepsia, para que, assim, possam ser fornecidas informações adequadas à sociedade, promovendo, conseqüentemente, uma maior conscientização sobre a doença.

OBJETIVOS:

Primário:

Analisar como os aspectos histórico-sociais, relacionados à epilepsia, interferem atualmente na qualidade de vida das pessoas com epilepsia.

Secundário:

- Promover a conscientização sobre as implicações sociais e na qualidade de vida advindas do diagnóstico de epilepsia.
- Demonstrar a relevância do acolhimento e atendimento adequados à pessoa com epilepsia.

MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, em publicações indexadas nas bases de dados MEDLINE/PubMed®, SciELO e Google Scholar, com a utilização dos seguintes descritores: “epilepsia”, “história”, “estigma”, “literatura”, “qualidade de vida” e “erro de diagnóstico”, e os respectivos correspondentes em inglês – “epilepsy”, “history”, “stigma”, “literature”, “quality of life”, e “misdiagnosis”.

Os artigos selecionados, a partir da leitura dos resumos, atendem aos critérios de inclusão seguintes: epilepsia como tema central, publicados entre 1995 e 2022, e nos idiomas português e inglês. Foram excluídos os artigos que, após análise, encontravam-se duplicados, não estavam relacionados aos nossos objetivos, não se encontravam no período de tempo pré-estabelecido e/ou o texto na íntegra estava indisponível. Foi utilizado um total de 29 artigos. Para complementar a pesquisa, foram selecionados quatro livros.

RESULTADOS:

Definindo Epilepsia

Esta patologia neurológica, ricamente incorporada à História da Humanidade, seja por sua interpretação religiosa, seja pela representação social que enseja, é caracterizada, principalmente, pela predisposição que o indivíduo portador demonstra de apresentar crises epilépticas repetidas, sendo estas definidas como a “ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas decorrentes de uma atividade anormal excessiva ou síncrona no cérebro”.²

Segundo a classificação proposta pela ILAE em 2014, a epilepsia pode ser definida do

ponto de vista operacional, como

- “(1) pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo superior à 24 horas; (2) uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e a probabilidade de ocorrência de crises epiléticas similar ao risco de recorrência em geral (de pelo menos 60%) após duas crises epiléticas não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos; (3) diagnóstico de uma síndrome epilética.”²

Ressalta-se que crise não provocada é aquela ocorrida na ausência de fatores transitórios ou reversíveis que possam abaixar o limiar convulsivo, a exemplo de infecções e abstinência alcoólica.^{2,10}

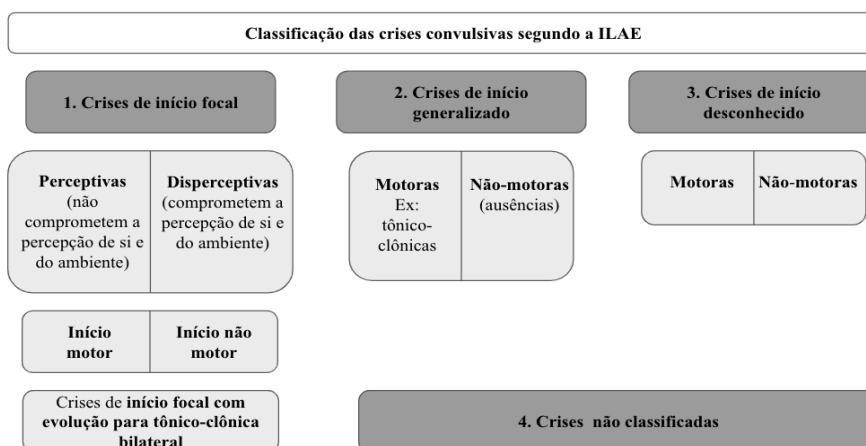
É importante salientar que o termo “crise epilética” abrange um conjunto sinais e sintomas distintos, e não uma condição de apresentação única. Em razão disto, foi elaborado, em 2017, também pela ILAE, um método revisado para caracterizar as crises, fundamentado nas manifestações clínicas e achados eletroencefalográficos, a fim de simplificar o raciocínio diagnóstico: (1) crises de início focal, (2) início generalizado motoras (ex: tônico-clônicas) e não motoras (de ausência), (3) início desconhecido, e (4) não classificadas.¹¹ Estas informações encontram-se expostas na figura 1.

As crises focais, mais comuns na fase adulta, têm princípio em redes neuronais restritas a um dos dois hemisférios cerebrais, comprometendo, ou não, a percepção de si e do ambiente durante a crise – crises disperceptivas e perceptivas, respectivamente.¹¹

Por sua vez, as crises generalizadas, mais comuns na infância e adolescência, têm princípio em redes neuronais distribuídas em ambos os hemisférios cerebrais, sendo todas disperceptivas. Ambas as crises são subdivididas em motoras e não motoras.¹¹

O diagnóstico inclui anamnese e avaliação clínica rigorosas, exame neurológico, exames de neuroimagem, eletroencefalograma (EEG) e, dependendo do caso, investigação laboratorial. A abordagem terapêutica possui os fármacos antiepiléticos como o pilar do tratamento das epilepsias, considerando as características únicas de cada paciente, bem como os efeitos adversos dos medicamentos, objetivando restaurar a qualidade de vida.^{10,12,13}

Figura 1. Classificação das crises convulsivas segundo a ILAE



Fonte: Adaptado de Fisher et al, 2017¹¹.

A despeito dos constantes esforços da ILAE em tornar a classificação das convulsões o mais didática possível, ainda se percebe uma taxa expressiva de diagnósticos errôneos de epilepsia no mundo, chegando a 30%.¹⁴ Este número pode representar uma consequência do ponto exposto no estudo de Melo et al, que aponta como parte considerável da população médica, não especialista em neurologia, não demonstra competência adequada para realizar o atendimento médico primário do paciente com sintomas neurológicos sugestivos de crise epilética, e isso se dá devido à pouca ênfase que é dada a esse tema, ao longo da graduação, apesar da alta incidência da patologia⁹ Além disso, Devinsky relata, também, como obstáculos, o acesso limitado ou a completa falta de ferramentas diagnósticas essenciais, como o EEG.¹²

Histórico

Os primeiros relatos de crises convulsivas de que se tem conhecimento datam de 2.000 a.C., em textos mesopotâmicos que as propunham como uma vingança da Deusa da Lua aos pecadores – antasubbû, “a mão do pecado”.⁵ Na Grécia Antiga, a epilepsia também era explicada como uma punição da Deusa da Lua, neste caso, Selene.¹⁵ Era considerada a “Doença Sagrada” – “morbus sacer”, causada pela invasão do corpo por um ser sobrenatural.¹⁶

Hipócrates, em aproximadamente 400 a.C., contestou esta ideia mística em um dos capítulos do Corpus Hippocraticum, “Da Doença Sagrada”:

Eis aqui o que há acerca da doença dita sagrada: não me parece ser de forma alguma mais divina nem mais sagrada do que as outras [...].

Os homens, por causa da inexperiência e da admiração, acreditaram que sua natureza e sua motivação fossem algo divino [...].

[...] e devido à facilidade do modo de cura pelo qual é curada, engana, pois que curam-na por meio de purgações e encantamentos.

Mas, de fato, o cérebro é o causador dessa afecção [...].

Se (o fleuma) fica bloqueado nesse trajeto produz-se o fluxo para as veias das quais já falei; o indivíduo torna-se afônico e fica sufocado, e cai-lhe espuma da boca. Os dentes se cerram, as mãos se contraem, os olhos reviram, o indivíduo perde a consciência, e alguns eliminam excremento.

O indivíduo torna-se afônico quando repentinamente o fleuma que foi para as veias bloqueia o ar, e não é recebido pelo cérebro, nem pelas veias cavas, nem pelas cavidades, mas intercepta a respiração [...]

Tudo isso ocorre, quando o fleuma frio flui para o sangue, que é quente, pois o sangue esfria e se estagna.¹⁷

Na era pós-hipocrática, por volta de 130-200 a.C., Galeno, seguindo o curso de pensamento de Hipócrates, reforçou a noção do cérebro ser o principal afetado pela epilepsia, e descreveu, pela primeira vez, as auras.¹⁵

Na Idade Média, a epilepsia passa a ser considerada morbus demoniacus (doença do demônio). As PCE eram proibidas de participar da eucaristia. Com a publicação do Malleus Maleficarum (“O Martelo das Feiticeiras”), o manual inquisitorial de “caça às bruxas”, as mulheres com epilepsia sofreram perseguição constante, uma vez que as crises epiléticas e os sintomas

associados foram considerados como sinal de feitiçaria.¹⁸ Popularizou-se aqui, também, a noção de que epilepsia é uma condição contagiosa, e o nome “doença das quedas”.¹⁹

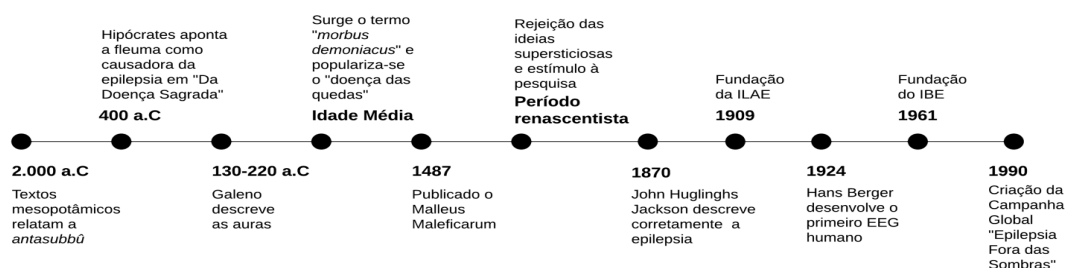
Com o início do período renascentista, houve rejeição dos conceitos médicos baseados em superstição e extensa pesquisa e produção de literatura sobre epilepsia. As PCE, até então “lunáticas”, se tornaram pacientes, passíveis de intervenção médico-científica, tendência que se manteve.¹⁹

Saltando para o século XIX, em 1870, com a publicação de “A study of convulsions” (em português, “um estudo das convulsões”) John Hughlings Jackson, neurologista inglês, descreveu a condição como “um sintoma resultante de uma descarga ocasional, excessiva e desordenada de tecido nervoso sobre os músculos”. A declaração, baseada apenas em observação clínica empírica, é considerada o marco inicial da epileptologia moderna. Jackson, ainda, diferenciou dois tipos de convulsões, as “em que o espasmo afeta os dois lados do corpo quase contemporaneamente” e as “em que o ataque começa por espasmo deliberado em um lado do corpo e em que partes do corpo são afetadas, uma após a outra”.²⁰

Posteriormente, em 1924, foi desenvolvido, por Hans Berger, o primeiro EEG humano, o que possibilitou a confirmação das hipóteses de Jackson.²¹ Por fim, na segunda metade do século XX, diversas associações internacionais foram estabelecidas a fim de promover o conhecimento científico e social sobre a epilepsia, a exemplo do IBE.¹⁶

Esta pesada carga histórica, repleta de interpretações de cunho religioso/mitológico, pode ser considerada a responsável pelo estigma associado à condição. Nos anos 90, com a criação da Campanha Global “Epilepsia Fora das Sombras”, teve início o esforço da ILAE, do IBE e da OMS para efetivamente reduzir esta noção tanto no contexto dos profissionais da área da saúde quanto na população em geral. Entretanto, o estudo de Fernandes e Li relata que, apesar destes esforços, o preconceito com as PCE baseado nos resquícios históricos persiste.²²

Figura 2. Linha do tempo expondo os marcos históricos da epilepsia apresentados neste artigo



Fonte: Desenvolvido pelos autores.

O Conceito de Estigma

Segundo o dicionário Aurélio, o termo estigma é definido como “cicatriz, sinal”.²³ Atribuiu-se a origem da palavra à Grécia Antiga, onde era utilizada para designar sinais corporais fabricados por cortes ou fogo, através dos quais se poderia demonstrar algo diferente ou terrível sobre a posição moral dos indivíduos que os exibiam, caracterizando um sujeito a ser rejeitado.²⁴

Em 1963, com a publicação de “Estigma: notas sobre a manipulação da identidade

deteriorada”, Erving Goffman, sociólogo canadense, fundamentou teoricamente como a sociedade é fator essencial para o desenvolvimento de um estigma. Ele define estigma como “referência a um atributo profundamente depreciativo”, ramificado em três tipos: anormalidades do corpo, culpas de caráter individual e estigmas tribais de raça, nação e religião. Para Goffman, os normais (termo utilizado pelo autor para designar os indivíduos sem um estigma) fabricam uma “teoria do estigma, uma ideologia para explicar a sua inferioridade e dar conta do perigo que ela representa”, neste caso o rompimento do padrão social de comportamento esperado.²⁴

A partir do estudo de Goffman, foram propostos diversos modelos para o conceito, com destaque para o de Ablon, no qual são aventadas cinco dimensões para a compreensão do estigma relacionado à saúde: a natureza da doença, causas que geram e sustentam o estigma, as características daqueles estigmatizados, tratamentos e técnicas de enfrentamento.²⁵ Em consonância, pode-se melhor definir o termo no âmbito da saúde, como

• “um processo social ou experiência pessoal caracterizada por exclusão, rejeição, culpa, ou desvalorização que resulta da experiência ou antecipação razoável de um julgamento social adverso sobre uma pessoa ou grupo identificado com um problema de saúde particular.”²⁶

Portanto, do ponto de vista da epilepsia, podemos entendê-la como geradora de estigma, de um sinal indelével, uma vez que “marca” o indivíduo frente àqueles que lhe presenciam as crises: será sempre aquele que “caiu”, que “se debateu”, ou que “ficou estranhamente quieto, olhando para o nada”. Tais expressões, dependendo da compreensão de quem as usa, representam claramente, a marca, o estigma – invisível, mas perfeitamente presente – identificado na pessoa com epilepsia.

Impacto da Epilepsia na Qualidade de Vida

A ideia de qualidade de vida (QV) é altamente subjetiva. A OMS a define como “a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”.²⁷ Por ser uma patologia crônica, altamente estigmatizante, dentre outros aspectos, a epilepsia interfere diretamente na QV de quem é acometido.

Exemplos do acima referido são os escritores Dostoiévski e Machado de Assis. Enquanto o primeiro descrevia a epilepsia como catártica, o segundo a tinha como motivo de vergonha. Para Machado de Assis, a mera menção da palavra era nociva, utilizando o eufemismo “pecado original” para se referir à condição.²⁸⁻³⁰

Diversos são os instrumentos para avaliação da QV de PCE que, apesar de terem sido originalmente formulados no idioma inglês, já foram validados para a língua portuguesa e adaptados à realidade cultural brasileira, a exemplo do Quality of Life in Epilepsy - QOLIE-31 e do Epilepsy Surgery Inventory - ESI-55. Aspectos avaliados em ambas incluem a autopercepção sobre saúde e QV, dificuldade em realizar atividades cotidianas, aspectos emocionais e sociais, dentre outros.^{31,32} O estudo de Pembroke et al analisou as estratégias que um grupo de 49 PCE acima de 18 anos utilizaram para tornarem-se confortáveis com a epilepsia. Dentre as citadas, se destaca a ideia de

perceber que a condição é corriqueira.³³ Conclui-se que cada pessoa reage de forma diferente ao fardo do diagnóstico de uma doença, e com a epilepsia não é diferente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O desenvolvimento deste estudo possibilitou demonstrar como a evolução histórica da humanidade influencia nos cuidados médicos dedicados a epilepsia, bem como na percepção que o paciente tem da doença. A princípio, as crises epiléticas eram vistas como diretamente relacionadas às questões sociorreligiosas do indivíduo, muito devido ao caráter expressivo da manifestação; logo, necessitavam de tratamentos de natureza religiosa e submissão a exclusão social. Mesmo após a adoção de tratamentos racionais e o contínuo estudo sobre a patologia, as percepções socioculturais a respeito da condição permaneceram quase inalteradas. As PCE seguem constantemente estigmatizadas, o que pode dissuadi-las de procurarem e/ou seguirem tratamento médico adequado. Portanto, se faz essencial o estímulo constante à educação em saúde, a fim de aprimorar a literacia em epilepsia da população em geral e dos próprios pacientes e, conseqüentemente, reduzir os estereótipos negativos e os riscos associados.

Entretanto, a literatura a respeito das conseqüências do estigma na PCE na população brasileira ainda é escassa, o que, por sua vez, oferece obstáculo ao desenvolvimento de estratégias para combatê-lo. É fundamental que mais pesquisas sejam conduzidas a respeito do assunto. Cabe salientar, também, que o Brasil é um país de dimensões continentais, com grande diversidade cultural e, portanto, um estudo desenvolvido em uma região pode apresentar resultados que não refletem a realidade de outra; assim, uma estratégia de caráter único, a ser aplicada em todo território nacional, provavelmente não se mostraria eficaz. As estratégias devem ser culturalmente sensíveis à região/população na qual será aplicada.

Ademais, dada a relevância do peso social e psicológico recebido ao diagnóstico de epilepsia, mostra-se necessária a constante atenção do profissional de saúde ao prestar assistência à PCE, para não tender ao reducionismo biomédico na abordagem, priorizando o modelo biopsicossocial de saúde. Doenças não são somente dados biomédicos absolutos, mas também produtos de sistemas socio-econômico-étnico-culturais, tão especialmente importante em dita abordagem. Desta forma, poderemos frisar a importância, no curso do acompanhamento, das PCE continuarem a ser pessoas, não somente pacientes ou “aquele que é epilético”.

REFERÊNCIAS:

1. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy – A review. *Epilepsy Research* [Internet]. 2009 Jul [citado 12 dez 2021]; 85(1):31-45. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696575/>
2. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross J, Elger C, et al. Relato oficial da ILAE: Uma definição prática de epilepsia [Internet]. Disponível em: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Definition-2014-Brazil.pdf>
3. Neto JG, Marchetti RL. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais

- associados à epilepsia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2005 Mar 18;27(4):323–8.
4. Kasper DL. *Medicina Interna de Harrison*. 19 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017. 1 v.
 5. Khalil N, Benbadis S, Robertson D. Ceasing Antiquated Conceptions: A Telling of the Early and Evolving History of Epilepsy. *European Neurology* [Internet]. 2020;83(3):341-4. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/509496>
 6. Reynolds EH. The ILAE/IBE/WHO Global Campaign against Epilepsy: Bringing Epilepsy “Out of the Shadows”. *Epilepsy & Behavior*. 2000 Aug;1 (4):S3-8.
 7. *Medicina Alternativa Em Pacientes Com Epilepsia Em Santa Catarina – Neurologia.UFSC.BR* [Internet]. Disponível em: <http://www.neurologia.ufsc.br/artigos-cientificos/medicina-alternativa-em-pacientes-com-epilepsia-em-santa-catarina/>
 8. Zanni KP, Matsukura TS, Maia Filho HS. Beliefs and Attitudes about Childhood Epilepsy among School Teachers in Two Cities of Southeast Brazil. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012;2012:1-13.
 9. Melo AN, Yakubian EM, Lopes-Cendes I, Fontenelle LC, Teixeira WA, Nunes ML. A Inserção da Epilepsia no Ensino Médico (Graduação). *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2005 Dez;11(4 suppl 1):7-10.
 10. Gagliardi RJ, Takayanagi OM. *Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019
 11. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Mar 8;58(4):522–30.
 12. Devinsky O, Vezzani A, O’Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, Perucca P. Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018 Mai 3;4(1). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201824> .
 13. Ali A. Global Health: Epilepsy. *Seminars in Neurology*. 2018 Apr;38(02):191–9. doi:[10.1055/s-0038-1646947](https://doi.org/10.1055/s-0038-1646947)
 14. Chowdhury FA, Nashef L, Elwes RDC. Misdiagnosis in epilepsy: a review and recognition of diagnostic uncertainty. *European Journal of Neurology*. 2008 Aug 20;15(10):1034–42.
 15. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy & Behavior*. 2010 Jan;17(1):103–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.023>
 16. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. *Cureus*. 2021 Mar 17;13(3). doi: 10.7759/cureus.13953
 17. Cairus HF. Da doença sagrada. Em: CAIRUS, HF., and RIBEIRO JR., WA. *Textos hipocráticos: o doente, o médico e a doença* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005. Coleção História e Saúde, pp. 61-90. ISBN 978-85-7541-375-3. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/9n2wg/pdf/cairus-9788575413753-06.pdf>
 18. Gomes MM. História da epilepsia: um ponto de vista epistemológico. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2006 Sep 1;12:161–7. doi: <https://doi.org/10.1590/S1676-26492006000500009>

19. Chaudhary UJ, Duncan JS, Lemieux L. A dialogue with historical concepts of epilepsy from the Babylonians to Hughlings Jackson: persistent beliefs. *Epilepsy & Behavior: E&B* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2022 Jul 2];21(2):109–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550316/>
20. Iniesta I. John Hughlings Jackson and our understanding of the epilepsies 100 years on. *Practical Neurology*. 2011 Jan 13;11(1):37–41. doi: 10.1136/jnnp.2010.235192
21. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Research and Treatment* [Internet]. 2014;2014:1–13.
22. Fernandes PT, Li LM. Percepção de estigma na epilepsia. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2006 Dec 1;12:207–18. doi: <https://doi.org/10.1590/S1676-26492006000700005>
23. Aurélio Buarque De Holanda, Margarida Dos Anjos, Marina Baird Ferreira. *Novo dicionário Aurélio da língua portuguesa*. Curitiba: Positivo, Cop; 2009.
24. Goffman E. *Stigma: notes on the management of spoiled identity*. New York: Touchstone; 1963.
25. Ablon J. The nature of stigma and medical conditions. *Epilepsy & Behavior*. 2002 Dez;3(6):2-9
26. Weiss M, Ramakrishna J. Stigma interventions and research for international health. *Lancet*. 2006; 367: 536.
27. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*. 1995 Nov;41(10):1403–9.
28. Ali R, Connolly ID, Feroze AH, Awad AJ, Choudhri OA, Grant GA. Epilepsy: A Disruptive Force in History. *World Neurosurgery* [Internet]. 2016 Jun 1;90:685–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.060>
29. Wolf P, Yacubian EM. The epileptic experience in the works of Dostoyevsky and Machado de Assis. *Epilepsy & Behavior: E&B* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Jul 2];121(Pt B):106205. doi: [10.1016/j.yebeh.2019.03.010](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.010)
30. de Freitas GR. Machado de Assis' Original Sin. *Frontiers of Neurology and Neuroscience* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 2];43:177–84. doi: [10.1159/000490685](https://doi.org/10.1159/000490685)
31. Alonso NB, Silva TI da, Westphal-Guitti AC, Azevedo AM, Caboclo LOSF, Sakamoto AC, et al. Quality of life related to surgical treatment in patients with temporal lobe epilepsy due to mesial temporal sclerosis. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2006 Dec;12(4):233–41.
32. Silva TI, Marques CM, Alonso NB, Azevedo AM, Westphal-Guitti AC, Caboclo LOSF, et al. Tradução e adaptação cultural do Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31). *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2006 Jun;12(2):107–10.
33. Pembroke S, Higgins A, Pender N, Elliott N. Becoming comfortable with “my” epilepsy: Strategies that patients use in the journey from diagnosis to acceptance and disclosure. *Epilepsy & Behavior*. 2017 May;70:217–23.

ANÁLISE DA EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS VIGENTES PARA ROSÁCEA

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF CURRENT TREATMENTS FOR ROSACEA

Fernanda R. Vessoni¹; Paula D. Granja²

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

RESUMO:

Introdução: A rosácea é uma doença inflamatória crônica que afeta principalmente a região centrofacial, caracterizando-se por episódios recorrentes com períodos de exacerbação e remissão dos sintomas. É classificada em quatro subtipos com base nas características morfológicas. Os mecanismos exatos envolvidos são desconhecidos e a etiologia é multifatorial. Algumas opções de tratamento são sugeridas nas diretrizes de rosácea e consensos de especialistas, mas seu manejo continua sendo um desafio. **Objetivos:** Discutir a eficácia dos tratamentos para rosácea. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica. **Resultados e Discussão:** Os pacientes apresentam uma combinação de sinais e sintomas típicos e devem ter abordagens individualizadas. Inúmeros gatilhos podem precipitar as crises e devem ser evitados. O tratamento oral fica reservado para casos mais graves e inclui: minociclina, doxiciclina, eritromicina, claritomicina e clindamicina. As terapias tópicas de primeira linha são o ácido azelaico, metronidazol e ivermectina e são amplamente utilizadas para casos leves e moderados e na manutenção. A brimodina e ozimetazolina são agonistas dos receptores adrenérgicos e atuam fazendo vasoconstrição seletiva. A espuma de minociclina apresenta boa difusão local na ausência dos efeitos adversos provocados pela ingestão. As modalidades físicas consistem em laser e luz intensa pulsada e atuam nas alterações vasculares, reduzindo a vasodilatação, além do potencial de realizar ablação. **Conclusão:** Apesar dos avanços e da disponibilidade de diversos tratamentos, o manejo da rosácea permanece complexo e todas as abordagens citadas são eficazes e seguras, devendo ser usadas a partir das lesões apresentadas juntamente com realização das medidas gerais e evitando os fatores desencadeantes. **Descritores:** Rosácea; Tratamento sistêmico; Tratamento tópico.

ABSTRACT:

Introduction: Rosacea is a chronic inflammatory disease that mainly affects the center region, characterized by recurrent episodes with periods of exacerbation and remission of

symptoms. It is classified into four subtypes based on morphological characteristics. The exact mechanisms involved are unknown and the etiology is multifactorial. Some treatment options are suggested in rosacea guidelines and expert consensus, but their management remains a challenge. **Objectives:** To discuss the effectiveness of treatments for rosacea. **Methods:** This is a bibliographic review. **Results and Discussion:** Patients present with a combination of typical signs and symptoms and should have individualized approaches. Numerous triggers can precipitate crises and should be avoided. Oral treatment is reserved for more severe cases and includes: minocycline, doxycycline, erythromycin, clarithromycin and clindamycin. Top-line topical therapies are azelaic acid, metronidazole, and ivermectin and are widely used for mild to moderate cases and maintenance. Brimodine and ozimetazoline are adrenergic receptor agonists and act by selective vasoconstriction. Minocycline foam has good local diffusion in the absence of adverse effects caused by ingestion. The physical modalities consist of laser and intense pulsed light and act on vascular changes, reducing vasodilation, in addition to the potential to perform ablation. **Conclusion:** Despite advances and the availability of several treatments, the management of rosacea remains complex and all the approaches mentioned are effective and safe, and should be used from the lesions presented together with performing general measures and avoiding triggering factors. **Keywords:** Rosacea; Systemic treatment; Topical treatment.

INTRODUÇÃO:

A rosácea é uma doença inflamatória crônica que afeta predominantemente a região centrofacial (regiões malares, mento, nariz e fronte), além dos olhos. ¹ Caracteriza-se por episódios recorrentes, flutuando entre períodos de exacerbação e remissão de rubor, pápulas e pústulas inflamatórias.(1,2)

Geralmente tem início entre 30 e 50 anos de idade, podendo ocorrer em qualquer idade. Em uma revisão sistemática recente, a prevalência global da rosácea foi estimada em 5,5% da população adulta e constatou-se que homens e mulheres são igualmente afetados, em contraste com estudos anteriores que encontraram uma maior prevalência em mulheres. (1)

Além disso, é mais frequentemente observada em populações com pele clara (fototipos de pele I e II) de ascendência celta e norte européia.(1,2)

Com base nas características morfológicas, a rosácea é classificada em quatro subtipos principais: Eritemato-telangiectásica: caracterizada por rubor e eritema persistente, podendo incluir vasos sanguíneos visíveis (telangiectasias); Papulopustular: eritema persistente com pápulas/ pústulas transitórias; Fimatosa: espessamento da pele, resultando em aumento do nariz devido ao excesso de tecido; Ocular: manifestações oculares como xerofthalmia, lacrimejamento e queimação, hordéolo recorrente e potencial perda de visão devido a danos na córnea.(2,3)

Na prática clínica, os pacientes costumam apresentar características morfológicas de mais de um subtipo que podem frequentemente se desenvolver em sucessão. Grande parte deles se queixam ainda de aumento da sensibilidade da pele facial com sintomas de queimação, ardência e prurido. Normalmente, há sobreposição com outros achados cutâneos de dermatose devido

a pele clara.(2,3)

Essa diversidade de apresentações clínicas dificulta a compreensão de sua fisiopatologia. Os mecanismos moleculares exatos envolvidos são desconhecidos e uma etiologia multifatorial associada a uma preposição genética é provável.(2)

Há evidências de que gatilhos endógenos e exógenos como microbiota, radiação ultravioleta (UV), alimentação, temperaturas extremas, ruptura da barreira cutânea, estresse psicossocial e níveis hormonais estimulem uma resposta imune inata aumentada e / ou desregulação neurovascular. Vários tipos de células têm sido implicados na promoção da rosácea, incluindo queratinócitos, mastócitos, neurônios, células endoteliais, macrófagos, fibroblastos e células Th1 / Th17.(2)

Pesquisas apontam a ativação de receptores de reconhecimento de padrão celular, como os canais iônicos do receptor toll like (TLR) 2 e do receptor potencial transitório (TRP), e a liberação de mediadores inflamatórios na pele como etapas principais que levam às manifestações clínicas.(2)

A rosácea é considerada uma doença limitada à pele, no entanto, há evidências crescentes de associações significativas à comorbidades sistêmicas. Estudos mostraram que os pacientes com rosácea tinham maior probabilidade de ter distúrbios cardiovasculares, gastrointestinais, neurológicos, autoimunes, psiquiátricos, doenças respiratórias, alergias, desequilíbrio hormonal feminino e risco aumentado de câncer. Além disso, por essa doença manifestar-se na face afeta a aparência física. Em uma pesquisa conduzida pela National Rosacea Society parte considerável dos entrevistados relataram baixa auto-estima e efeitos negativos até mesmo as relações profissionais, resultando por vezes em ansiedade e depressão decorrente da sensação de queimação dolorosa e da desfiguração estética que ocorre nos casos graves.(1,2)

Nos últimos anos, uma variedade de opções de tratamento foi sugerida nas diretrizes de tratamento da rosácea e consensos de especialistas, incluindo terapias tópicas (brimonidina, oximetazolina, ivermectina, metronidazol, ácido azelaico), terapias orais (doxicilina), dispositivos de luz, cuidados com a pele e gerenciamento de estilo de vida, de forma a evitar os gatilhos específicos individuais. No entanto, o manejo da rosácea continua sendo um desafio.(1,4)

Diante de suas repercussões e difícil controle das exacerbações, o foco desta revisão é analisar a eficácia dos tratamentos propostos para rosácea levando em consideração seus mecanismos de ação e os conhecimentos atuais sobre a fisiopatologia da doença.

OBJETIVOS:

Primário:

Discutir a eficácia das terapêuticas vigentes no quadro da Rosácea.

Secundário:

- Apresentar a fisiopatologia e os fatores associados à essa condição.
- Explicar o mecanismo de ação dos principais tratamentos.
- Entender como as medidas farmacológicas e não farmacológicas interferem na

fisiopatologia e prognóstico.

MÉTODOS:

O estudo compreende uma revisão de literatura que aborda a Rosacea e seus tratamentos vigentes. Foram realizadas buscas nos meses de outubro e novembro de 2021. Contou-se com busca por publicações científicas indexadas bases de dados PubMed, Google Scholar e Cochrane.

Definiu-se os critérios de inclusão artigos científicos em texto completo gratuito, especialmente revisão sistemática e metanálises nos idiomas inglês e português publicados no período entre 2016 e 2021. Os critérios de exclusão foram artigos que não respondiam os objetivos em questão e não foram publicados no período estabelecido. A busca resultou em 1857 artigos que através da leitura dos resumos foram excluídos 1842 artigos que não respondiam os objetivos do trabalho e não foram publicados no período estabelecido para pesquisa. Sendo, portanto, selecionados 15 artigos na discussão do trabalho. Foram utilizados os seguintes termos descritores na busca: “rosacea”, “tratamento tópico”, “tratamento sistêmico” e “tratamento”; bem como seus correspondentes em inglês: “Rosacea”; “Systemic treatment;”” “Topical treatment” e “treatment”.

Por fim, a exclusão dos demais foi feita para os artigos que não cumpriam todos os critérios acima descritos, além daqueles que se repetiam nas diferentes bases.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os pacientes com rosácea apresentam uma combinação de sinais e sintomas típicos que devem ser tratados individualmente a partir de abordagens e fármacos para controle da doença a longo prazo e obter uma melhora na qualidade de vida.(5)

É de fundamental importância informar ao paciente sobre o caráter crônico e recidivante da doença, e como tratar e prevenir as crises.(6)

Inúmeros gatilhos individuais podem precipitar as crises, os pacientes devem ser orientados a identificá-los e evitá-los.(5)

No que tange as medidas gerais, sendo os principais gatilhos a serem evitados: temperaturas extremas (quente e frio), exposição ultravioleta, alimentos condimentados e ricos em aminas biogênicas (vinho e queijo), bebidas quentes ou alcoólicas, vento, estresse físico e emocional e ainda alguns medicamentos (bloqueador dos canais de cálcio).(6,5)

A fisiopatologia precisa de cada fator desencadeante não foram elucidadas, mas análises dos circuitos neurovasculares indicam participação de receptores transcriptômicos das subfamílias anquirina e vaniloide, que transmitiriam respostas celulares a esses desencadeantes. Os canais TRP e PAR2 interagem com neuropeptídeos promovendo a ativação da vasculatura cutânea levando ao rubor e eritema sustentados observado.(7)

Além disso, observa-se um aumento no pH e perda de água transepidermica centro facial provocada por alteração na função de barreira com aumento da permeabilidade do estrato córneo. (5,8) Por este motivo os pacientes devem ser encorajados a usar hidratantes faciais hipoalergênicos e evitar substâncias oleosas, com aditivos e irritantes como tônicos e formulações que contenham

álcool, formaldeído, mentol, cânfora, sulfato de sódio e adstringentes.(5)

A exposição à luz ultravioleta aumenta a expressão de quimiocinas inflamatórias como o peptídeo catelicidina LL-37, nos queratinócitos e gera espécies reativas de oxigênio ocasionando modificações oxidativas de proteínas e lipídeos, potencializando a inflamação. Portanto, deve-se indicar um filtro solar que ofereça proteção contra os raios UVA e UVB com fator de proteção superior a 30 diariamente.(5)

No tratamento oral, antibióticos orais considerados seguros e mais utilizados no tratamento da rosácea grave incluem: minociclina, doxiciclina, eritromicina, claritomicina e clindamicina. (6,10)

A minociclina e a doxiciclina são tetraciclina de amplo espectro de segunda geração, quimicamente modificadas, que apresentam propriedades farmacodinâmicas e atividades antimicrobianas aprimoradas. Combinam a atividade bacteriostática que inibe a biossíntese de proteínas bacterianas através da ligação a subunidade ribossômica 30S e inibição da ligação do aminoacil-tRNA e atividade anti- inflamatórias que promove inibição de vias inflamatórias dependentes de fosfolipase A2, redução de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6), supressão da quimiotaxia de neutrófilos, inibição da fagocitose, das collagenases, além de diminuir a liberação de radicais livres e aumentarem a excreção espécies reativas de oxigênio. A minociclina ainda apresenta maior vantagem por atingir maior concentração folicular sebácea, ou seja, ser mais lipofílica.(8,9)

Os representantes dos macrolídeos, como azitromicina e a clindamicina, são menos eficientes do que os fármacos citados acima e eritromicina e claritromicina são indicadas apenas para pacientes intolerantes ou com doença grave refratária às tetraciclina.(6,10)

No entanto, os medicamentos mencionados apresentam efeitos adversos como desregulação da microbiota intestinal, seleção de cepas resistentes à antibióticos, favorecimento de infecções fúngicas e contraindicações em gestantes, pessoas com intenções de reprodução, portadores de insuficiência renal e hepática devido as concentrações sistêmicas que atingem. Além disso apresentam interação com medicamentos frequentemente usados como insulina, varfarina e digoxina, Dessa forma, seu uso tem sido desencorajado e reservado para casos específicos.(8)

A vitamina C aumenta a produção de imunoglobulina M e ajuda na integridade da barreira da pele e no processo de cicatrização e a vitamina D modifica o equilíbrio das células T auxiliares pela inibição de Th1, suas reposições devem ser incentivadas.(12)

Outra opção oral para o tratamento do rubor e eritema são drogas com propriedades vasoconstritoras como antagonistas adrenérgicos em baixas doses, sendo eles: mirtazapina (bloqueador alfa), propranolol (bloqueador beta) ou carvedilol (bloqueador não seletivo), contudo, são menos utilizadas devido a efeitos adversos.(6)

Em paralelo às terapêuticas descritas acima, os tratamentos tópicos podem ser sobrepostos para otimizar a atuação. As terapias tópicas aprovadas são ácido azelaico, metronidazol e ivermectina, Habitualmente utilizados no tratamento da rosácea leve e moderada e na manutenção do tratamento, são bem toleradas, podem ser usadas em monoterapia ou em combinação com qualquer outra abordagem e requerem uso contínuo.(13,14)

Sempre que possível o uso prolongado de antibióticos orais deve ser evitado devido aos efeitos colaterais já citados. (10) Além disso, a modalidade tópica apresenta vantagens em relação a forma oral pela maior concentração que atingem no alvo terapêutico requerendo menores quantidades para atingir níveis tegumentares e maior persistência na pele. (8)

O ácido azelaico é um dicarboxílico que ocorre naturalmente em humanos, não apresenta potencial mutagênico ou teratogênico podendo ser usado inclusive em gestantes e tem venda livre. Possui atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas importantes e antiqueratinizantes leves, sendo considerado preferível em relação ao uso tópico do metronidazol por promover maior redução das lesões e mínimo efeito adverso. (5,6,15)

O metronidazol é um derivado sintético do nitroimidazol, sua formulação tópica tem ação anti-inflamatória, alterando a quimiotaxia dos neutrófilos e inativando as espécies reativas de oxigênio reduzindo a contagem de lesões como eritema, pápulas e pústulas. (5,6)

A Ivermectina é um antiparasitário derivado macrocíclico da lactona sua formulação em creme apresenta efeito anti-inflamatório e redução dos ácaros *Demodex spp* que são naturalmente encontrados na flora humana e não podem ser erradicados, mas mostram-se aumentados em pacientes com rosácea e ativam a resposta imune local a produção de pústulas. (5,6,1)

A Brimodina é um agonista dos receptores adrenérgicos altamente seletivo que atua nas células musculares lisas da vasculatura cutânea periférica, reduzindo o eritema através da vasoconstrição cutânea direta dos vasos faciais dilatados, além disso relata-se discreto efeito anti-inflamatório. (5,15) Seu início de ação pode ser visto em 30 minutos e os apresentam redução importante do eritema com efeitos colaterais mínimos, no entanto, seu efeito é transitório. (15)

A espuma tópica de minociclina apresenta melhor distribuição local na pele afetada, limitando a exposição sistêmica e concentração plasmática, reduzindo os efeitos adversos descritos anteriormente, levando a redução considerável nas lesões inflamatórias e erradicando patógenos tópicos que causam infecções na pele como *Bacillus oleronius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Helicobacter pylori* e *Bartonella quintana*, sendo uma opção para o tratamento de pápulas e pústulas. (7,8,14)

No que diz respeito ao tratamento físico, hoje em dia há disponibilidade do uso do laser e luz intensa pulsada (LIP). Essa última modalidade é usada para o manejo das alterações vasculares presentes na rosácea e em média 4 sessões são suficientes para resultados consideráveis sobre o eritema e telangiectasia. (6,1).

Embora as lesões inflamatórias tendam a regredir com o tratamento, o eritema pode permanecer devido a desregulação neurovascular e neuroimune que acarretam em vasodilatação. Além disso, estudos demonstram que podem reduzir o ardor, sensibilidade, prurido e ressecamento da área afetada e vem sendo cada vez mais usados. (11)

O mecanismo de ação envolve a hemoglobina que absorve a energia emitida pelos dispositivos. Alguns representantes dessa terapia são Pulse-dye laser (PDL), laser dopado com neodímio, Lítio-alumínio-granada (Nd-YAG), Potássio-titani-fosfato (KTP), duplo comprimento de onda de pulso longo, neodímio: ítrio-alumínio (LPAN). Além desses, os laser de CO₂ e o Erbium:YAG promovem alterações ablativas devido a afinidade pela água apresentada na pele e

podem ser usados de forma eficaz no tratamento das alterações fimatosas.(1)

Dispositivos de radiofrequência são uma modalidade recente no tratamento do eritema e telangectasias, atuam induzindo danos focais na derme através do calor e corrente elétrica, isso estimula a formação de colágeno e cicatrização da pele.(11)

Novo tratamento promissor está sendo usado, a injeção intradérmica de toxina botulínica tipo A, interfere na liberação de acetilcolina que promove vasodilatação dos vasos cutâneos e resultam em diminuição do rubor e eritema.(11)

CONCLUSÃO:

Esta revisão de literatura possibilitou maior compreensão da fisiopatologia, abordagens e tratamentos da rosácea.

Apesar dos avanços realizados sobre o tema, a grande disponibilidade de fármacos com diferentes mecanismos de ação e propostas de tratamento por laser, o manejo dessa doença crônica, multifatorial de caráter recorrente permanece sendo complexo. A abordagem deve ser realizada a partir da sintomatologia dominante em cada paciente e todas as modalidades aqui apresentadas são seguras e eficazes e podem ser usadas em monoterapia e/ou em conjunto para abranger individualmente as lesões apresentadas.

Cada modalidade descrita deve ser escolhida a partir dessas características e normalmente causam benefícios estendidos nos critérios alterados da fisiopatologia e sintomatologia adjacente como ardor, sensibilidade e prurido. Eritema, rubor e telangiectasias costumam ser refratários e necessitam de tratamento contínuo de manutenção, respondem bem aos tratamentos físicos, tratamento tópicos e minimamente pela terapia oral; pápulas e pústulas são as principais lesões inflamatórias e devem ser abordadas com antibióticos orais e tratamento tópico e tendem a regredir após o tratamento. Por fim, a fimatose apresenta-se como a lesão que requer tratamento mais complexo e que deve ser realizado através de equipamentos específicos que promovem ablação do tecido em excesso.

Os fatores desencadeantes individuais devem ser identificados e evitados precocemente e as medidas gerais expostas devem ser adotadas por todos os pacientes com este diagnóstico e realizadas por toda a vida. Dessa forma é fundamental a educação do paciente quanto ao caráter crônico, benigno e recorrente da rosácea e a necessidade de acompanhamento especializado permanente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Van Zuuren, E.J., Arents, B.W.M., van der Linden, M.M.D. et al. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 22, 457–465 (2021)
2. Barbara M. Rainer, Sewon Kang & Anna L. Chien (2017) Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment, *Dermato-Endocrinology*, 9:1, DOI: 10.1080/19381980.2017.1361574
3. *Skin Appendage Disord* 2016;2:26-34

4. Zhang, H., Tang, K., Wang, Y. et al. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther (Heidelb)* 11, 13–24 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00461-0>
5. Schaller, M., Schöfer, H., Homey, B., Hofmann, M., Gieler, U., Lehmann, P., Luger, T., Ruzicka, T. e Steinhoff, M. (2016), Rosácea Management : Atualização sobre medidas gerais e opções de tratamento tópico. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14: 17-27. <https://doi.org/10.1111/ddg.13143>
6. Rivero AL, Whitfeld M. Na update on the treatment of rosacea. *Aust Prescr*. 2018 Feb;41(1):20-24. Doi: 10.18773/austprescr.2018.004. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29507456; PMCID: PMC5828925.
7. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018 Dec 3;7:F1000 Faculty Ver-1885. Doi: 10.12688/f1000research.16537.1. PMID: 30631431; PMCID: PMC6281021.
8. Martins AM, Marto JM, Johnson JL, Graber EM. A Review of Systemic Minocycline Side Effects and Topical Minocycline as a Safer Alternative for Treating Acne and Rosacea. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jun 22;10(7):757. Doi: 10.3390/antibiotics10070757. PMID: 34206485; PMCID: PMC8300648.
9. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul;22(4):457-465. Doi: 10.1007/s40257-021-00595-7. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33759078; PMCID: PMC8200341.
10. Hampton, P., Berth-Jones, J., Duarte Williamson, C., Hay, R., Leslie, T., Porter, I., Rauz, S., Seukeran, D., Winn, R., Hashme, M., Exton, L., Mohd Mustapa, M., Manounah, L. and (2021), diretrizes da Associação Britânica de Dermatologistas para o manejo de pessoas com rosácea 2021*. *Br J Dermatol*, 185: 725-735. <https://doi.org/10.1111/bjd.20485>
11. Engin B, Özkoca D, Kutlubay Z, Serdaroglu S. Conventional and Novel Treatment Modalities in Rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020 Feb 20;13:179-186. Doi: 10.2147/CCID.S194074. PMID: 32110082; PMCID: PMC7039055.
12. Vissing M, Wilson C, Mousdicas N, Ali S. Discrete and Coalescing Pustules Masking Severe Recalcitrant Rosacea Due to Demodex. *Integr Med (Encinitas)*. 2017 Oct;16(5):58-62. PMID: 30936806; PMCID: PMC6438092.
13. [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)30127-4/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30127-4/fulltext). Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea;
14. Jones TM, Stuart I. Safety and Pharmacokinetics of FMX103 (1.5% Minocycline Topical Foam) in Subjects with Moderate-to-Severe Papulopustular Rosacea under Maximum-use Treatment Conditions. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021 Mar;14(3):E53-E57. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33841618; PMCID: PMC8021408.
15. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, Charland L. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: na updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019 Jul;181(1):65-79. Doi: 10.1111/bjd.17590. Epub 2019 Mar 10. PMID: 30585305; PMCID: PMC6850438.

SÍFILIS CONGÊNITA: UM GRAVE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL

CONGENITAL SYPHILIS: A SERIOUS PUBLIC HEALTH PROBLEM IN BRAZIL

Eduardo V. F. Fabbri¹; Antônio H. Vasconcelos²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A sífilis é uma doença infectocontagiosa sistêmica, de evolução crônica. A sífilis congênita (SC), por sua vez, é a infecção do feto pelo *Treponema pallidum*, transmitida por via placentária, em qualquer momento da gestação ou estágio clínico da doença em gestante não tratada ou inadequadamente tratada. Atualmente, apesar da erradicação da sífilis ser uma prioridade global, no Brasil, nos últimos anos, foi observado um aumento no número de casos de sífilis em gestantes, sífilis congênita e sífilis adquirida, configurando a enfermidade como um problema de saúde pública no país. **Objetivo geral:** Elucidar os aspectos que configuram a sífilis congênita como uma problemática de saúde pública no país. **Metodologia:** Revisão integrativa de literatura acerca do tema, realizada nas bases de dados indexados do MEDLINE/PubMed[®] do Instituto Nacional de Saúde americano (National Institutes of Health), e da SciELO (Scientific Electronic Library Online). A revisão contemplou os artigos publicados nos últimos 5 anos. **Resultados:** No Brasil, nos últimos anos, houve crescimento de aproximadamente três vezes no número de casos de sífilis congênita, justificando assim a doença estar classificada atualmente como um problema de saúde pública. **Conclusão:** O crescimento significativo de SC no país revelou diversas fragilidades no manejo da sífilis na saúde pública brasileira, evidenciando uma insuficiente assistência pré-natal prestada às gestantes, dadas principalmente pelo diagnóstico tardio, pelo tratamento inadequado e da não realização do tratamento ao parceiro, entre outros fatores relevantes, comprometendo ainda mais a real situação desses agravos. **Descritores:** “Sífilis congênita”, “epidemiologia”, “prevalência”, “neonatologia”.

ABSTRACT

Introduction: Syphilis is a systemic infectious disease with chronic evolution. Congenital syphilis (CS), in turn, is the infection of the fetus by *Treponema pallidum*, transmitted via placenta, at any time of pregnancy or clinical stage of the disease in an untreated or inadequately treated pregnant woman. Currently, although the eradication of syphilis is a global priority, in Brazil, in recent years, an increase in the number of cases of syphilis in pregnant women, congenital syphilis and acquired syphilis has been observed, configuring the disease as a public health problem

in the country. **Objectives:** Elucidate the aspects that make congenital syphilis a public health problem in the country. **Methodology:** Integrative literature review about the theme, carried out in the MEDLINE/PubMed® indexed databases of the American National Institutes of Health, and SciELO (Scientific Electronic Library Online). The review included articles published in the last 5 years. **Results:** In Brazil, in recent years, the number of cases of congenital syphilis has increased approximately threefold, thus justifying the disease's current classification as a public health problem. **Conclusion:** The significant growth of KS in the country has revealed several weaknesses in the management of syphilis in Brazilian public health, evidencing insufficient prenatal care provided to pregnant women, mainly due to late diagnosis, inadequate treatment, and the non-treatment of the partner, among other relevant factors, further compromising the real situation of these diseases. **Keywords:** “Congenital syphilis”, “epidemiology”, “prevalence”, “neonatology”.

INTRODUÇÃO

A sífilis congênita resulta da transmissão do *Treponema pallidum*, presente na corrente sanguínea da gestante para o concepto, por via transplacentária ou, ocasionalmente, por meio de contato direto com a lesão sífilítica no momento do parto (transmissão vertical).^{1,2}

Apesar da erradicação da sífilis ser uma prioridade global, no Brasil, nos últimos cinco anos, foi observado um aumento no número de casos de sífilis em gestantes, sífilis congênita e sífilis adquirida. O aumento pode ser atribuído, em parte, à elevação nos números de testagem, decorrente da disseminação dos testes rápidos, diminuição do uso de preservativos, redução na administração da penicilina na Atenção Básica e ao desabastecimento mundial de penicilina, entre outros. Ademais, a falta do vínculo médico-paciente principalmente em órgãos públicos corrobora em um atendimento ineficaz.¹

Dentre os critérios diagnósticos destacam-se o acolhimento, o aconselhamento, a realização da sorologia para sífilis das gestantes infectadas e dos parceiros sexuais, uma vez que são inquestionáveis seus benefícios para a prevenção da sífilis congênita.³

O quadro clínico é variável, sendo que, didaticamente, classifica-se a sífilis congênita em precoce ou tardia, conforme a manifestação clínica tenha surgido antes ou depois dos dois primeiros anos de vida. A sífilis congênita precoce é aquela em que os sinais e sintomas surgem logo após o nascimento ou nos primeiros dois anos de vida. Mais da metade das crianças podem ser assintomáticas ao nascer ou ter sintomatologia discreta ou pouco específica. Além da prematuridade e do baixo peso ao nascer, os principais sinais e sintomas são: hepatomegalia, esplenomegalia, lesões cutâneas, periostite, anormalidades radiográficas, pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, febre, icterícia, anemia e linfadenopatia generalizada. Já a sífilis congênita (SC) tardia é definida como aquela em que os sinais/sintomas surgem após os dois anos de idade da criança. As principais manifestações clínicas são: tibia em “lâmina de sabre”, articulações de Clutton, fronte “olímpica”, nariz “em sela”, dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), molares em “amora”, mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, perda auditiva sensorial

e dificuldade no aprendizado. ¹

A infecção congênita tem sido diagnosticada em apenas 1 a 2% das mulheres tratadas adequadamente durante a gestação, em comparação com 70 a 100% das gestantes não tratadas. Estima-se que, na ausência de tratamento eficaz, 11% das gestações resultarão em morte fetal a termo e 13%, em partos prematuros ou baixo peso ao nascer, além de pelo menos 20% de recém-nascidos (RN) que apresentarão sinais sugestivos de SC. ⁴

Portanto, trata-se de uma doença que pode ser prevenida, sendo possível alcançar a sua erradicação por meio da implementação de estratégias efetivas de diagnóstico precoce e tratamento de sífilis nas gestantes e suas parcerias sexuais. Além disso, o risco de desfechos desfavoráveis à criança será mínimo se a gestante receber tratamento adequado e precoce durante a gestação.

OBJETIVOS

Elucidar os aspectos que configuram a sífilis congênita como uma problemática de saúde pública no país, detalhando os seus dados epidemiológicos e as lacunas encontradas pelo sistema de saúde na abordagem da sífilis.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada nas bases de dados indexados do MEDLINE/PubMed® do Instituto Nacional de Saúde americano (National Institutes of Health), e da SciELO (Scientific Electronic Library Online). A revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática.

Foram utilizados os seguintes descritores no idioma português e seus correspondentes em inglês: “Sífilis congênita”, “Epidemiologia”, “Pravalência”, “Tratamento” e “Neonatologia”, “Congenital Syphilis”, “Epidemiology”, “Prevalence”, “Neonatology”.

Para elaboração do estudo, estabeleceu-se as seguintes etapas: hipótese e objetivo da revisão; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão consistiram em publicações relacionadas à epidemiologia, aos fatores de risco associados que abordaram a relação entre sífilis congênita e o Sistema de Saúde Brasileiro, além de artigos publicados no período compreendido entre 2017 e 2022.

Os critérios de exclusão foram pautados nos trabalhos que não abordaram a temática epidemiológica ou conceitual, tais como os que não apresentaram a sífilis em sua forma congênita. Além disso, foram excluídos artigos anteriores à 2017. Os artigos selecionados foram lidos em sua íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sífilis congênita (SC) é uma doença infectocontagiosa sistêmica, de notificação

compulsória, com amplo espectro clínico e pode se manifestar desde as formas assintomáticas ou oligossintomáticas até às formas graves, com quadros sépticos, óbitos fetais e neonatais. As alterações clínicas da sífilis congênita, após a liberação do *T. pallidum* diretamente na circulação fetal, são variáveis e decorrem da resposta inflamatória ocasionada pela ampla disseminação das espiroquetas por quase todos os órgãos e sistemas. Entre os desfechos adversos resultantes da sífilis materna recente não tratada, 40% resultarão em perdas gestacionais precoces, 11% em morte fetal a termo e 12% a 13% em partos pré-termo ou baixo peso ao nascer. Pelo menos 20% dos recém-nascidos apresentarão sinais sugestivos de sífilis congênita.^{1,5}

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que, no mundo, ocorram anualmente cerca de 12 milhões de novos casos de sífilis, ressaltando que destes, 1,5 a 1,85 milhões dos registros encontrados são de gestantes, e que 50% delas têm filhos com resultados adversos devido às consequências da doença.² No Brasil, nos últimos anos, houve crescimento no número de casos de sífilis adquirida na população adulta, sífilis em gestantes e sífilis congênita.¹ O país apresentou um aumento na taxa de incidência de sífilis gestacional e congênita, no período de 2010 a 2016, na qual a sífilis gestacional passou de 3,5 para 12,4 casos a cada mil nascidos vivos, e a sífilis congênita aumentou de 2,4 para 6,8 casos por mil nascidos vivos, um aumento de aproximadamente três vezes no número de casos². Segundo dados apresentados no Boletim Epidemiológico da Sífilis de 2017, essas crianças são filhas de mães jovens, pardas (56,8%) e de baixa escolaridade (23,2% apresentavam da 5ª à 8ª série incompleta). Em todo o mundo, a sífilis acarreta mais de 300 mil mortes fetais e neonatais, além de 215.000 óbitos infantis a cada ano. No Brasil, segundo o Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), foram notificados 188 445 casos de SC em menores de 1 ano de idade e 2 318 óbitos entre 1998 e junho de 2018.⁴ A região Nordeste ocupa o segundo lugar do ranking das regiões com maior número de casos de sífilis em gestantes no País, sendo o estado do Maranhão o que apresenta a maior taxa de incidência dessa região, com seis casos por mil nascidos vivos². Em 2010, foi determinado pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), uma meta para a redução da incidência de SC na América Latina para 0,5 casos/1.000 nascidos vivos (NV) até 2015. Os dados brasileiros mais recentes, expressos no Boletim Epidemiológico de Sífilis de 2016, demonstram não só o insucesso em atingir essa meta, como também as graduais taxas de incidência e mortalidade infantil por essa doença.⁶

O crescente número de casos, somado às consequências decorrentes da doença, colocaram a sífilis como um grave problema de saúde pública no país. Tendo em vista que, no caso específico da sífilis congênita, seu diagnóstico é dado em 70 a 100% das gestantes que não recebem tratamento e/ou são tratadas inadequadamente, é notório que as estratégias e o manejo com a doença não estão sendo realizados de maneira satisfatória, e, diante dos pontos apresentados envolvendo a reemergência da sífilis na população geral e seus espectros que englobam a saúde materno-infantil, o presente estudo busca entender os fatores que contribuíram para a instalação do atual cenário da SC na saúde pública brasileira.

De fato, os casos de SC no Brasil atingiram níveis alarmantes, com números que continuam a progredir. É importante ressaltar que a transmissão da SC está diretamente relacionada à assistência

pré-natal, sendo que a deficiência nesse controle acarreta níveis muito mais expressivos da SC. O desconhecimento sobre o panorama da distribuição espaço-temporal da SC no país reforça a importância de análises espaciais e geoprocessamento para a compreensão da epidemiologia dessa doença no país, visto que possibilitam a identificação das áreas com maior necessidade de intervenções e manejo do adoecimento, o que facilita abordagens integrais e efetivas.⁴

As gestantes devem ser testadas para sífilis, no mínimo, na primeira consulta de pré-natal, no início do terceiro trimestre, e no momento da internação para o parto. Também devem ser testadas as mulheres que apresentarem perdas fetais precoces e tardias ou aquelas submetidas a situações de exposição de risco ou violência sexual. Considerando a sensibilidade dos fluxos diagnósticos, recomenda-se, preferencialmente, iniciar a investigação com TT, se possível, com testes rápidos. A combinação de testes sequenciais aumenta o valor preditivo positivo do resultado reagente no teste inicial. Gestantes com testes rápidos reagentes para sífilis deverão ser consideradas como portadoras de sífilis até prova em contrário e, na ausência de tratamento adequado e documentado, deverão ser tratadas na ocasião da consulta pré-natal, no parto ou em situação de abortamento. Ainda nesse momento, deve ser solicitado e colhido teste confirmatório, no caso um TNT (linha de base) para monitoramento da resposta ao tratamento. O retardo do tratamento em função da espera do resultado de teste complementar faz com que o profissional perca tempo e oportunidade de evitar um caso de sífilis congênita. Ressalta-se a importância de boa documentação da história clínica e de exames laboratoriais e tratamentos realizados nos prontuários dessas mulheres, para a adequada condução dos casos de sífilis.¹

Importante salientar que devemos considerar a sífilis na gestação como uma emergência fetal, devido à elevada proporção de mortes fetais precoces ou tardias relacionadas à falta de tratamento, e por isso a necessidade do tratamento ser iniciado de imediato, mesmo em gestante assintomática, após um teste reagente para sífilis (TT ou TNT). Compete à maternidade ou casa de parto, no momento da alta, referenciar todas as crianças expostas à sífilis e com sífilis congênita, tratadas ou em tratamento, às unidades de saúde, preferencialmente com consulta pré-agendada. O seguimento pode ser realizado durante consultas de puericultura na atenção primária, com vigilância e monitoramento cuidados de sinais e sintomas sugestivos de sífilis congênita, além dos testes de sífilis e exames complementares. Ressalta-se que o seguimento ambulatorial deve ser garantido a todas as crianças expostas à sífilis ou com sífilis congênita até 18 meses de idade. Importante destacar que nenhuma mãe ou recém-nascido deve deixar a maternidade sem o conhecimento do resultado do teste para sífilis, realizado na admissão para o parto.¹

Diferentemente da SC, cujo diagnóstico é difícil, a sífilis adquirida em adultos é de fácil diagnóstico e tratamento. Esse fato deveria simplificar a profilaxia da forma congênita, a partir de uma assistência pré-natal adequada. No Brasil, a qualidade da assistência pré-natal pode ser mensurada através de parâmetros estabelecidos pelo Ministério da Saúde no Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento (PHPN), cujo intuito é melhorar os serviços e, conseqüentemente, diminuir a morbimortalidade materna e do concepto.⁴

No Brasil, estratégias vêm sendo utilizadas na tentativa de melhorar o acesso da população aos diferentes níveis de complexidade do sistema de saúde, especialmente na atenção primária,

porta de entrada nestes serviços. A implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) e da Estratégia Saúde da Família (ESF) facilitou a entrada dos usuários nos serviços de atenção primária, entretanto, ainda persistem as desigualdades de acesso.³ O conceito de acesso é amplo, complexo e a sua terminologia varia entre diferentes autores. Alguns sugerem o termo acessibilidade por considerar mais abrangente que acesso (ato de ingressar, entrada). Acessibilidade, portanto, não se restringe apenas ao uso do serviço de saúde, mas a adequação dos profissionais e dos recursos tecnológicos às necessidades da população. Outros autores, entretanto, priorizam o termo acesso, apresentando-o como um dos elementos do sistema de saúde ligado à organização, a entrada no serviço e a continuidade do atendimento. Apesar de utilizarem terminologias diferentes, essas duas linhas de pensamento consideram o acesso para além da simples entrada dos usuários no serviço, valorizando as relações intersubjetivas entre profissional e usuário e as suas respectivas demandas.³

Nessa perspectiva, a utilização de tecnologias requer a reorganização dos serviços e o desenvolvimento de competências profissionais, ferramentas essenciais para construção de novas práticas em saúde. Essa reorganização do trabalho deve valorizar o acesso e a definição de fluxos, expansão e organização da rede para o cuidado progressivo ao usuário.³

No caso das gestantes, o acesso à assistência pré-natal (PN) deve ocorrer precocemente, de forma qualificada, humanizada, sem intervenções desnecessárias, garantindo-se continuidade e uso de tecnologias apropriadas. Dentre essas tecnologias destacam-se o acolhimento, o aconselhamento, a realização da sorologia para sífilis e o tratamento das gestantes infectadas, uma vez que são inquestionáveis seus benefícios para a prevenção da SC. São muitas as oportunidades perdidas para prevenção da SC e o problema persiste no Brasil devido à dificuldade de acesso das gestantes as diferentes tecnologias, repercutindo na baixa qualidade da assistência PN.³

Em estudo realizado sobre acesso às tecnologias para prevenção do controle da sífilis, identificou-se que a consulta pré-natal à gestante com sífilis acontece de forma rápida, não proporcionando a devida acolhida e interação com o paciente. Não houve, segundo o autor, oportunidade de diálogo para esclarecimento das dúvidas das gestantes, situação atribuída pelos profissionais ao excesso de demanda. De acordo com os relatos presentes no referido estudo, pode-se concluir que as gestantes com sífilis não têm acesso às diferentes tecnologias para prevenção e controle da SC, situação que contribui para a manutenção dos indicadores de sífilis. Outro fator agravante é a não realização do tratamento do parceiro sexual o que constitui um entrave para o tratamento adequado da gestante. Na opinião dos profissionais, os mesmos não comparecem porque não se percebem o problema, devido à falta de sinais e/ou sintomas.³

O atendimento é mecanizado, com orientações descontextualizadas e que desconsideram as demandas da gestante. Dessa forma, não ocorre o aconselhamento, entendido como um processo que envolve diálogo e trocas. Considerar as demandas das usuárias, suas singularidades, subjetividades e realidade de vida, são recomendações para quem realiza o aconselhamento, cuja escuta e acolhimento são imprescindíveis e podem contribuir sobremaneira para a identificação precoce de eventuais problemas do período gestacional.³

A assistência pré-natal, quando iniciada precocemente pode proporcionar múltiplos benefícios para a gestante e para a criança. Ocorre que, quando se trata da sífilis na gestante,

estudo mostra que mesmo iniciando o PN precocemente, recebendo o quantitativo de consultas recomendadas e tendo o diagnóstico durante a gestação, as mesmas não são tratadas adequadamente. Essa situação demonstra que o controle da SC está além do cumprimento dos procedimentos recomendados no PN e do uso de tecnologias duras. O seu sucesso depende também das relações interpessoais entre profissional e usuária, pois nesse encontro é que se expressam componentes vitais da tecnologia leve do trabalho em saúde. Profissionais e usuárias ainda vivenciam muita dificuldade em lidar com questões subjetivas relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis (IST).³

Os profissionais apresentam dificuldade no manejo da sífilis na gestação o que, associado à inabilidade no trato das questões subjetivas pode comprometer o controle da SC. Vale salientar que as gestantes com sífilis referiram não receber um acompanhamento diferenciado na unidade, por meio da facilitação às consultas médicas e realização de visitas domiciliares realizadas pelas equipes de saúde da família para acompanhamento das questões referentes ao tratamento, especialmente do parceiro sexual. A visita domiciliar é uma atividade importante e contribui para a melhoria do acesso da gestante à consulta e aos exames de PN.³

Outro fator agravante é a não realização do tratamento do parceiro sexual, situação encontrada em outro estudo e que parece de difícil solução. O não tratamento do parceiro sexual é um entrave para o cuidado e o tratamento adequado da gestante. Atualmente, é fato a necessidade de inclusão dos homens no serviço de saúde, por meio de uma política inclusiva voltada para a população masculina. Em se tratando de IST, deve-se considerar que é imprescindível a participação do tratamento do parceiro sexual para que haja eficácia no tratamento da mulher.³

A baixa escolaridade está relacionada ao risco à saúde, uma vez que o menor acesso à informação interfere no entendimento sobre a importância dos cuidados com a saúde, principalmente no que se refere às medidas preventivas, dessa forma, prejudicando a interrupção na cadeia de transmissão. Observou-se que a maioria das gestantes tinha baixa escolaridade, identificou-se uma elevada frequência de diagnósticos da sífilis no terceiro trimestre de gestação. O diagnóstico da infecção no terceiro trimestre gestacional é considerado tardio e pode estar relacionado ao início tardio do pré-natal nas gestantes, bem como às baixas sensibilidade e efetividade da assistência pré-natal oferecida. Resultados semelhantes a esse foram encontrados em outros estudos.^{2,7}

A falha na assistência pré-natal interfere na realização de diagnóstico precoce e tratamento adequado e em tempo oportuno. Assim, o elevado número de casos de sífilis congênita pode ser explicado pela falta de implementação das orientações do Ministério da Saúde na atenção pré-natal. A introdução de políticas públicas que promovam a capacitação dos profissionais de saúde é necessária, visando a habilitá-los para a assistência pré-natal adequada, assim preparando-os para a notificação e o manejo clínico da sífilis no período gravídico.^{2,7,8}

De acordo com da Conceição HN, o elevado número de campos ignorados nas fichas de notificação de sífilis gestacional e congênita encontrado no seu estudo também é outro fato preocupante, uma vez que todas as variáveis encontradas nas fichas de notificação servem para avaliar a situação do agravo, bem como a assistência à saúde prestada. O preenchimento adequado das fichas permite o acesso às informações dos pacientes, facilitando a avaliação, o planejamento

e a instituição de medidas para a redução e o controle desse agravo.²

O presente estudo teve por limitação a utilização de dados secundários, o que o torna passível a falhas de preenchimento e/ou incompletude de informações nas fichas de notificação, o que interfere diretamente na divulgação de informações que retratam de maneira real o perfil e o manejo dos casos de sífilis gestacional e congênita no município.²

Como mostra a literatura, a qualidade da assistência pré-natal no país é variável e guarda relação com características socioeconômicas e demográficas, assim como diversos entraves no manejo da sífilis na saúde pública brasileira^{1,2,3,4,5}. Quando realizado o pré-natal, o presente estudo evidenciou tendências crescentes nas taxas de detecção em quase todas as unidades da federação (com exceção de Amapá, Roraima e Espírito Santo). Isso contraria as tendências decrescentes observadas no cenário mundial; no entanto, o padrão crescente encontrado no Brasil segue o observado para toda a Região das Américas. Isso provavelmente reflete a desordem socioeconômica de grande parte dos países nessa Região, traduzida em dois dos mais importantes determinantes sociais da saúde: a falta de recursos e a desigualdade em sua distribuição. Esses determinantes associam-se, em geral, a comportamentos sexuais de risco, à falta de assistência médica e, como consequência, ao aumento das taxas de infecções sexualmente transmissíveis, entre elas, a sífilis.⁴

Além disso, foram identificados clusters em todo o país, nos quais o risco saltou de 41,3 casos/10 000 nascidos vivos em 2001 para 188,1 casos/10 000 nascidos vivos em 2017. Apesar da elevação do número de clusters e do risco associado, houve redução na razão entre as taxas dentro dos aglomerados e do restante do país (9,04 para 3,45). Isso indica que existem, ao mesmo tempo, grandes deficiências na abordagem da doença em localidades específicas e um aumento global da doença no país. A elevada incidência no período analisado está muito além da meta estipulada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), de no máximo 5 casos/10 000 nascidos vivos, o que reforça extensão do problema no Brasil.⁴

Segundo Oliveira VDS, além dos fatores supracitados, contribuiu também para esse aumento na incidência dos casos o desabastecimento de penicilina G benzatina sofrido no Brasil e no resto mundo, sobretudo de 2014 a 2016, devido a questões relacionadas à indústria farmacêutica. Esse é o principal medicamento utilizado para tratamento de pacientes infectados, além de ser capaz de prevenir a transmissão vertical e cerca de 98% dos casos quando o tratamento é realizado em gestantes. Além disso, vale mencionar que o país também sofreu com desabastecimento de penicilina cristalina, outro medicamento utilizado para tratamento de SC.

A nível regional, o sudeste, por exemplo, apesar da elevada cobertura do acompanhamento pré-natal nessa região (97,4%), com valores acima da média nacional, os exames para sífilis foram aplicados em apenas 63,7% das gestantes que realizaram o pré-natal. Isso confirma falhas no atendimento, resultando nas tendências encontradas. Nesse contexto, destaca-se o estado do Rio de Janeiro, que apresentou a maior taxa de SC do Sudeste em 2017. Nesse estado, a cobertura de pré-natal (94,9%) está abaixo da média nacional e foi considerada inadequada conforme o índice PHPN em 61,5% dos atendimentos, valor considerado elevado. A demora no resultado dos exames e, assim como em outras regiões, o não tratamento de parceiros, representam dificuldades adicionais.⁴

Por fim, A falta de captação e orientação dos parceiros e a dificuldade dos profissionais de saúde em utilizar o esquema terapêutico preconizado para esses casos tem sido evidenciada em várias pesquisas,^{6,9,8,9} levando ao entendimento de que essa norma protocolar ainda não foi assimilada totalmente, causando erros no momento da assistência e provocando tratamentos inadequados que refletem na elevação de casos de sífilis congênita. Logo, tendo em vista que em Lazarini FM, a intervenção educativa interferiu na melhoria da detecção precoce da sífilis gestacional e acarretou a redução da taxa de transmissão vertical,⁵ soma-se aqui mais um importante ponto, dentre os diversos já citados, que se torna contribuinte e a ser observado na questão da sífilis congênita como problemática de saúde pública no país.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se nesse estudo, que há um crescimento significativo de SC no país, revelando diversas fragilidades no manejo da sífilis na saúde pública brasileira, evidenciando uma insuficiente assistência pré-natal prestada às gestantes, dadas principalmente pelo diagnóstico tardio, pelo tratamento inadequado e da não realização do tratamento ao parceiro, assim como precariedade no preenchimento de fichas de investigação e falta de capacitação/uniformidade na atenção básica, comprometendo ainda mais a real situação desses agravos.

Torna-se, portanto, de extrema importância elencar o aumento epidemiológico da SC, suas repercussões clínicas e sociais e as principais deficiências encontradas no manejo da doença, relacionando à saúde pública e às suas atribuições, para que possamos buscar melhores estratégias e ações para todo o âmbito nacional no que se refere à doença infectocontagiosa sistêmica já conhecida, de relativo baixo custo de tratamento, mas que ainda gera inúmeros agravos para a saúde das pessoas em todo o país.

REFERÊNCIAS

1. Domingues CSB, Duarte G, Passos MRL, Sztajnbok DC das N, Menezes MLB. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis congênita e criança exposta à sífilis. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2021;30(spe1). Doi: 10.1590/S1679-4974202100005.esp1. Acesso em 14/04/2022.
2. da Conceição HN, Câmara JT, Pereira BM. Análise epidemiológica e espacial dos casos de sífilis gestacional e congênita. *Saúde em Debate*. 2019;43(123):1145–58. Doi: 10.1590/0103-1104201912313. Acesso em 14/04/2022.
3. Guanabara MAO, Leite-Araújo MA, Matsue RY, Lima de Barros V, Oliveira FA. Acesso de gestantes às tecnologias para prevenção e controle da sífilis congênita em Fortaleza-Ceará, Brasil. *Rev. Salud. Pública*. 2017;19(1). Doi: 10.15446/rsap.v19n1.49295. Acesso em 14/04/2022.
4. Oliveira VDS, Rodrigues RL, Chaves VB, Dos Santos TS, de Assis FM, Ternes YMF, de Aquino EC. Aglomerados de alto risco e tendência temporal da sífilis congênita no Brasil [High-risk clusters and temporal trends in congenital syphilis infection in Brazil]. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e75.

- doi:10.26633/RPSP.2020.75. Acesso em 14/04/2022.
5. Lazarini FM, Barbosa DA. Educational intervention in Primary Care for the prevention of congenital syphilis. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2017;25:e2845. Doi: [10.1590/1518-8345.1612.2845](https://doi.org/10.1590/1518-8345.1612.2845). Acesso em 20/04/2022.
 6. Andrade ALMB, Magalhães PVVS, Moraes MM, Tresoldi AT, Pereira RM. DIAGNÓSTICO TARDIO DE SÍFILIS CONGÊNITA: UMA REALIDADE NA ATENÇÃO À SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA NO BRASIL. *Rev. paul. pediatr.* 36 (03) Jul-Sep 2018. Doi:10.1590/1984-0462/2018;36;3;00011. Acesso em 20/04/2022.
 7. Soares LG, Zarpellon B, Soares LG, Baratieri T, Lentsck MH, Mazza V de A. Gestational and congenital syphilis: maternal, neonatal characteristics and outcome of cases. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 17 (4) Oct-Dec 2017. Doi: [10.1590/1806-93042017000400010](https://doi.org/10.1590/1806-93042017000400010). Acesso em 20/04/2022.
 8. Macêdo VC de, Lira PIC de, Frias PG de, Romaguera LMD, Caires SDFF, Ximenes RA de A. Risk factors for syphilis in women: case-control study. *Rev de Saúde Pública [Internet]*. 2017 Jan 1 [cited 2021 Jan 23];51. Doi: 10.1590/S1679-49742021000100002. Acesso em 20/04/2022.
 9. Cavalcante PA de M, Pereira RB de L, Castro JGD. Sífilis gestacional e congênita em Palmas, Tocantins, 2007-2014. *Epidemiol. Serv. Saúde* 26 (2) Apr-Jun 2017. Doi: [10.5123/S1679-49742017000200003](https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000200003). Acesso em 14/04/2022.
 10. Figueiredo DCMM de, Figueiredo AM de, Souza TKB de, Tavares G, Vianna RP de T. Relação entre oferta de diagnóstico e tratamento da sífilis na atenção básica sobre a incidência de sífilis gestacional e congênita. *Cad. Saúde Pública* 36 (3) 2020. Doi: [10.1590/0102-311X0007451](https://doi.org/10.1590/0102-311X0007451). Acesso em 22/03/2022.
 11. Borges ICC, Machado CJ. Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP. Coordenadoria de Controle de Doença, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Guia de bolso para o manejo de sífilis em gestante e sífilis congênita. *Ciênc. saúde coletiva* 24 (11) Nov 2019. Doi: [10.1590/1413-812320182411.00392019](https://doi.org/10.1590/1413-812320182411.00392019). Acesso em 22/03/2022.
 12. Guimarães MS de F, Santos IMM dos, Silva LJ da, Christoffel MM, Silva LR da. PARENTALIDADE DE PAIS DE RECÉM-NASCIDOS HOSPITALIZADOS POR SÍFILIS CONGÊNITA À LUZ DA TEORIA DAS TRANSIÇÕES. *Texto contexto - enferm.* 27 (4) 2018. Doi: [10.1590/0104-07072018001190017](https://doi.org/10.1590/0104-07072018001190017). Acesso em 22/03/2022.
 13. Silva MJN da, Barreto FR, Costa M da CN, Carvalho MSI de, Teixeira M da G. Distribuição da sífilis congênita no estado do Tocantins, 2007-2015*. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2020;29(2). Doi:10.5123/S1679-49742020000200017. Acesso em 22/03/2022.
 14. Pinilla G, Campos L, Durán A, Navarrete J, Muñoz L. Detección de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* para el diagnóstico de sífilis congénita mediante reacción en cadena de la polimerasa anidada. *Biomédica.* 2018 Mar 15;38(1):128. Doi: 10.7705/biomedica.v38i0.374. Acesso em 22/03/2022.
 15. Sriwijitalai W, Wiwanitkit V. Late-onset congenital syphilis: is it another disease? *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 76 (9) Sept 2018. Doi: [10.1590/0004-282X20180086](https://doi.org/10.1590/0004-282X20180086). Acesso em 22/03/2022.
 16. do Nascimento RCRM, Álvares J, Guerra AA, Gomes IC, Costa EA, Leite SN, et al. Availability of essential medicines in primary health care of the Brazilian Unified Health System. [Rev Saude](#)

- [Publica](#). 2017; 51(Suppl 2): 10s. Doi: [10.11606/S1518-8787.2017051007062](https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007062). Acesso em 22/03/2022.
17. Belo MM de A, Oliveira CM de, Barros SC de, Maia LT de S, Bonfim CV do. Estimativa da subnotificação dos óbitos por sífilis congênita no Recife, Pernambuco, 2010-2016: relacionamento entre os sistemas de informações sobre mortalidade e de agravos de notificação. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2021;30(3). Doi: 10.1590/S1679-49742021000300009. Acesso em 22/03/2022.

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL: RELATO DE CASO

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: CASE REPORT

Ana Beatriz X. P. Batista¹; Rodrigo P. de Magalhães²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a doença reumática crônica mais frequente na população pediátrica e uma das causas mais comuns de incapacidade em tempo parcial ou de longo prazo. É caracterizada por presença de artrite crônica que tem início antes dos 16 anos. Atualmente é dividida em sete subtipos cujo tratamento e prognóstico são individualizados. O diagnóstico e tratamento precoce estão associados com melhor qualidade de vida. No presente trabalho, relatamos o caso de paciente feminina, 13 anos, com quadro de AIJ poliarticular, atualmente em quadro de remissão da doença. **Objetivos:** Avaliar a importância do diagnóstico precoce na remissão da AIJ a partir de um relato de caso. **Métodos:** O estudo será realizado a partir de um relato de caso de paciente do sexo feminino ocorrido no Ambulatório da Unifeso, em Teresópolis-RJ. Ainda será realizada uma revisão integrativa da literatura, sendo feita a análise de estudos já existente para a obtenção de informações com dados presentes nessas literaturas. **Resultados:** Após o diagnóstico correto e o início do tratamento, a paciente começou a ter sinais de melhora ao longo dos anos, encontrando-se, atualmente, em remissão da doença, sem sinais de artrites ativas que possam a incapacitar de realizar atividades comuns diárias. **Conclusão:** A AIJ ainda é uma doença pouco conhecida, mas o diagnóstico e início de tratamento precoce estão associados com maior qualidade de vida do paciente, por alcançar a remissão, prevenindo sequelas que poderiam incapacitar o paciente que pode, então, ter uma vida normal com acompanhamento periódico. **Descritores:** Artrite Idiopática Juvenil, Diagnóstico Precoce, Doença Reumática, Doença Crônica

ABSTRACT:

Introduction: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in children and one of the most common causes of part-time or long-term disability. It is characterized by the presence of chronic arthritis that begins before age 16. It is currently divided into seven subtypes whose treatment and prognosis are individualized. Early diagnosis and treatment are associated with better quality of life. In the present study, we report the case of a 13-year-old female patient with polyarticular JIA, currently in remission. **Objectives:** To assess the importance of early diagnosis in JIA remission based on a case report. **Methods:** The study will be carried out from a case report of a female patient that occurred at the Unifeso Ambulatory,

in Teresópolis –RJ. An integrative literature review will still be carried out, with the analysis of existing studies being carried out to obtain information with data present in these literatures.

Results: After the correct diagnosis and the beginning of the treatment, the patient began to show signs of improvement over the years, and she is currently in remission of the disease, without signs of active arthritis that could disable her from performing common daily activities.

Conclusion: JIA is still a little-known disease, but early diagnosis and initiation of treatment are associated with a better quality of life for the patient, by achieving remission, preventing sequels that could incapacitate the patient, who can then lead a normal life with periodic monitoring.

Keywords: Juvenile Idiopathic Arthritis, Early Diagnosis, Rheumatic Disease, Chronic Disease.

INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é definida como um grupo de doenças diferentes, caracterizadas pela presença de artrite crônica que tem início antes dos 16 anos, sendo artrite crônica definida como artrite com duração superior a 6 semanas. A AIJ é conhecida atualmente como a doença reumática crônica mais frequente na população pediátrica e uma das causas mais comuns de incapacidade em tempo parcial ou de longo prazo.¹

Dentre as manifestações clínicas comuns à doença, estão: artralgia, rigidez matinal, edema articular, limitação das atividades por causa de dor e períodos caracterizados por remissão da doença intercalados com recidivas.^{1 2} A AIJ é dividida em sete categorias: tipo de início sistêmico, oligoartrite persistente e estendida, poliartrite com fator reumatoide negativo, poliartrite com fator reumatoide positivo, artrite psoriática, artrite relacionada a entesite e artrite indiferenciada.¹

Por mais que os quadros clínicos e patológicos sejam bem documentados, a etiologia que desencadeia o processo autoimune e os mecanismos patogênicos iniciais ainda é vago, mas acredita-se que exista suscetibilidade genética para a doença e um agente externo que poderia desencadear o processo autoimune.¹ Devido a isso, o diagnóstico da AIJ é baseado principalmente em achados clínicos, histórico familiar e, em alguns casos, de um número limitado de testes laboratoriais, como fator reumatoide e anticorpos antinucleares.³ Além disso, a ultrassonografia e a ressonância magnética também podem ser úteis ao diagnóstico, por auxiliarem na detecção de lesões articulares em fase precoce, diferentemente das radiografias, que detectam mais lesões em fase tardia.¹

O tratamento deve ser individualizado de acordo com o subtipo de AIJ. O ideal é o início com medidas seguras e conservadoras, com objetivo aliviar a dor, manter a movimentação, prevenir deformidades secundárias, minimizar atrofia e osteoporose. Além disso, o objetivo principal, em qualquer dos tipos da AIJ, é alcançar o estágio de remissão da doença. É necessário também atentar-se sempre a questões que podem aparecer durante o curso da doença e tratá-las, como retardo de crescimento, distúrbios visuais e distúrbios psíquicos.¹

O diagnóstico e tratamento iniciados precocemente estão associados com melhor qualidade de vida relacionada à saúde em termos de desenvolvimento psicossocial, assim como em menor limitação em atividades diárias, sejam escolares ou atividades sociais, pela diminuição

da incidência de problemas emocionais e comportamentais.⁴

No presente trabalho, relatamos paciente, feminino, 13 anos, tratada no Ambulatório da Unifeso (Teresópolis - RJ), com quadro de Artrite Idiopática Juvenil, atualmente em quadro de remissão da doença, sem artrites ativas. O tratamento em uso, no momento, é: Metotrexato subcutâneo - 1 vez ao mês -, Etanercepte - 1 vez por semana - e Ácido fólico - 3 vezes por semana.

JUSTIFICATIVA

A AIJ é uma doença que pode causar muitos malefícios aos portadores quando diagnosticada e tratada tardiamente, além do fato da etiopatogenia da doença ser, ainda, pouco conhecida. As sequelas causadas pela doença trazem prejuízos, muitas vezes, definitivos. Desta forma, o tema foi escolhido para uma discussão de um caso, a fim de analisar o comportamento da AIJ de acordo com o tratamento utilizado.

OBJETIVOS

Descrever um caso de Artrite Idiopática Juvenil manifestando-se com quadro de doença poliarticular, dando ênfase à importância do diagnóstico precoce para ter êxito na remissão da doença, além da revisão de literatura.

MÉTODOS

O estudo será realizado a partir de um relato de caso, descrito em seguida:

B.B.C.A, sexo feminino, 13 anos, que em 2014, passou por um evento traumático que, segundo a mãe, desencadeou queixa de dor articular em quadril e joelhos. Até o ano de 2016 o diagnóstico era de “dores de crescimento”, sendo certamente diagnosticada com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) em Dezembro de 2017 e, desde então, segue em acompanhamento com a Reumatologia Pediátrica.

Os prontuários foram revisados sendo coletadas informações referentes ao quadro clínico, exames complementares e tratamentos realizados após assinatura de termo de consentimento pela responsável da paciente. As práticas utilizadas e resultados obtidos foram comparados e revisados a partir de estudos disponíveis na literatura mundial.

O estudo em questão foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa.

RELATO DO CASO

B.B.C.A, sexo feminino, 13 anos, natural de Brasília- DF, onde morou até o ano de 2021, atualmente residindo em Teresópolis- RJ, previamente hígida.

Mãe refere que criança iniciou dor articular em quadril e joelho esquerdos em 2016, após trauma em “pula-pula”. Foi realizada RM de quadril esquerdo, que evidenciou pequeno derrame articular; estruturas ósseas de morfologia e sinal conservados, superfícies condrais sem alterações evidentes, lábio acetabular sem lesões definidas, tendões de espessura, orientação e sinal normal,

sem sinais atuais de bursites e músculos com morfologia e sinal conservados. Foi diagnosticada, na época, com dores de crescimento. Desde então, começou a relatar dor esporádica, 2 vezes no ano.

Em 2017 houve aumento da frequência da dor intensa para 1 vez por mês, sem relação com traumas, sem febre e/ou quadro gripal associado. Por esse motivo, a paciente foi à consulta com reumatologista pediátrico. Foi realizado RX de tórax, bacia, mão direita e mão esquerda, todos sem alterações. RM de quadril esquerdo evidenciou derrame articular com sinais de sinovite e discreto edema das partes moles periarticulares, não sendo possível excluir possibilidade de artropatia inflamatória de natureza infecciosa. No mesmo ano, foi realizado exame laboratorial, que evidenciou Fator Reumatóide (FR) positivo (43,4UI/mL). Exame oftalmológico sem sinais de uveíte ocular, sendo orientado a mãe sobre sinais de alerta (fotofobia, olho vermelho e dor ocular). Nesse momento, foi certamente diagnosticada com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) Oligoarticular, que é o subtipo mais comum da doença, com envolvimento de uma a quatro articulações, e iniciou tratamento com Naproxeno e Metotrexato.

Em 2018, US de punho esquerdo com Doppler evidenciou discreto aumento da vascularização ao Doppler colorido na articulação radiocárpica e intercárpica, podendo estar relacionado a sinovite. RX de tórax sem alterações e TC de coluna cervical evidenciou retificação da lordose cervical na posição do exame, e o restante do exame sem alterações significativas. Novo exame laboratorial foi realizado, com FR negativo (11,3UI/mL). O tratamento reumatológico foi ajustado, fazendo uso de Metotrexato, Prednisona e Naproxeno.

Em 2019, RX de mão direita e esquerda evidenciaram achados compatíveis com AIJ; em mão direita: porose óssea difusa e hipertrofia da epífise proximal da falange proximal do segundo dedo; e em mão esquerda: porose óssea difusa, irregularidades das margens ósseas periarticulares no nível do punho, associadas a hiperproliferação óssea, notadamente na base do segundo metacarpo, hipertrofia da epífise proximal da falange proximal do segundo dedo, diástase escafolunar, rotação dorsal do semilunar e volar do escafoide, inferindo instabilidade com segmento dorsal intercalado e densificação dos planos de partes moles periarticulares no nível do punho. Paciente começou a fazer uso de Etanercepte e parou de fazer uso de Prednisona e Naproxeno, mantendo apenas o Metotrexato, com ajuste de dose.

No ano de 2020, paciente nega queixas ou intercorrências do ponto de vista articular ou extra-articular e mãe refere excelente resposta das medicações. Aos exames clínicos e laboratoriais há evidências de remissão da doença. A medicação em uso se manteve a mesma, com Etanercepte e Metotrexato, apenas com ajuste de dose.

Em 2021, paciente mudou de Brasília – DF, para Teresópolis – RJ, quando começou a fazer acompanhamento com novo reumatologista pediátrico. O diagnóstico, nesse momento, foi de AIJ Oligoarticular estendida, que se caracteriza pelo acometimento de mais de 4 articulações após os seis primeiros meses de doença.

Atualmente, em 2022, paciente em uso de Metotrexato SC (1 vez ao mês), Etanercepte 25mg (1 vez por semana) e Ácido fólico 5mg (3 vezes por semana). Sendo relatado pela responsável uma melhora considerável, tanto clínica quanto do estado geral, após o início do uso da medicação

atual.

No momento, ao exame físico osteoarticular, sem sinais de artrite ativa. Em relação à sequelas, há discreta limitação de abertura da boca (sequela em articulação temporomandibular), terceiro quirodáctilo da mão direita com certo desvio medial e ambos os joelhos em semi-flexão, com rotação externa de quadril bilateral (sequelas articulares).

Paciente faz acompanhamento oftalmológico anual e nunca houve alterações até hoje, sem sinais de uveíte ocular. Mãe orientada a procurar médico em caso de aparecimento de sinais de alerta, que são: fotofobia, olho vermelho e dor ocular, além da realização anual do exame.

DISCUSSÃO

A Artrite Idiopática Juvenil ainda hoje impõe algumas dificuldades que devem ser esclarecidas para melhor tratamento dos pacientes. Seu diagnóstico, classificação e tratamento devem ser cuidadosamente avaliados para que o tratamento adequado seja iniciado o mais breve possível para, assim, atingir a fase de remissão da doença, com menos sequelas possíveis ao paciente.¹

A etiopatogenia da AIJ ainda não é muito bem esclarecida. O conhecimento sobre a etiologia precisa que desencadeia o processo autoimune e os mecanismos patogênicos iniciais ainda são vagos. A teoria mais aceita atualmente é sobre a influência de mecanismos imunogênicos secundários a diferentes fatores genéticos e ambientais. Dentre os fatores etiológicos, trauma, estresse e infecções (infecções entéricas, parvovírus B19, rubéola, hepatite B, infecções por clamídia, entre outras) são os principais associados.^{1,5}

A susceptibilidade genética é sugerida pela alta concordância do subtipo de AIJ que foi observada em famílias, mas também pela maior associação de alguns subtipos com determinados antígenos do sistema HLA.¹ Linfócitos T induzem a secreção de citocinas, que agem na destruição articular. Macrófagos, induzidos pelos mediadores inflamatórios secretados, produzem citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-6. Assim, os marcadores de fase aguda, como PCR e VHS e o aumento da inflamação articular ocorrem junto com o aumento de líquido sinovial, causando a chamada sinovite. A porcentagem de linfócitos T no líquido sinovial varia de acordo com o subtipo de AIJ, possivelmente explicando a diferença da resposta ao tratamento entre elas.⁵

Os principais critérios da doença são: presença de AIJ antes dos 16 anos e artrite de pelo menos uma articulação, por pelo menos 6 semanas, com exclusão de outras causas possíveis de inflamação de articulações.⁶ A International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classifica os sete subtipos de AIJ de acordo com o número de articulações envolvidas e pela presença ou ausência de marcadores adicionais, incluindo o fator reumatóide (FR) e o HLA-B27. A classificação de subtipos é importante para a determinação de tratamento, acompanhamento e prognóstico da doença.^{6,7} Deve-se caracterizar o subtipo no início do diagnóstico, de acordo com as características dos seis meses iniciais, e ao decorrer da doença, em que pode haver mudanças de características, que irão determinar o subtipo final.⁶

A artrite sistêmica é caracterizada por febre intermitente com duração mínima de 2

semanas acompanhada de pelo menos um dos seguintes sintomas: rash cutâneo, adenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia e serosites. A poliartrite com FR positivo afeta 5 ou mais articulações durante os 6 primeiros meses da doença, com FR positivo, e tem envolvimento articular simétrico, progressivo, com acometimento preferencial pelas articulações periféricas, cervical e temporomandibular. A poliartrite com FR negativo possui quadro semelhante ao anterior citado, porém com o anticorpo negativo.^{6,8} A oligoartrite é o tipo mais comum da doença, com envolvimento de uma a quatro articulações durante os primeiros 6 meses de enfermidade, sendo joelhos e tornozelos as articulações mais afetadas.⁹ Já na artrite psoriática o quadro de artrite surge concomitantemente com manifestações cutâneas características da psoríase ou, caso tais lesões cutâneas não estejam presentes, que a artrite seja associada à pelo menos dois dos seguintes sinais: dactilite, onicólise ou outra alteração ungueal que curse com sulcos ou depressões, presença de histórico familiar de psoríase em parente de primeiro grau⁸. A artrite relacionada à entesite caracteriza-se por artrite assimétrica e acomete principalmente membros inferiores (tornozelo e joelho, principalmente), bem como articulações sacroilíacas e da coluna.⁸ Por fim, a artrite indiferenciada é aquela que não preenche os requisitos para os quadros anteriormente descritos ou se enquadram em dois ou mais dos mesmos.⁹

A AIJ é a doença reumática crônica mais comum em crianças. Por não ser uma doença de notificação compulsória, até o momento não existem estudos epidemiológicos sobre AIJ no Brasil, o que corrobora no atraso do diagnóstico, mas estima-se que tenha uma prevalência de 0,07 a 4,01/1.000 crianças, de acordo com dados de estudos internacionais.¹⁰ A faixa etária de acometimento é variável de acordo com o subtipo. Em relação a sexo, o feminino é o mais acometido, exceto na forma sistêmica, onde não há diferença entre os sexos, e na Artrite Relacionada a Entesite (ARE) onde predomina o sexo masculino.³

A qualidade de vida dos portadores de AIJ está intimamente relacionada ao subtipo da doença, sendo melhor na oligoartrite e pior na poliartrite com FR positivo, e também com o tempo que leva do início dos sintomas até o diagnóstico e início do tratamento.¹¹ O atraso no diagnóstico da AIJ está relacionado às características próprias da doença, com a confusão de dor da artrite com traumatismos recentes, e com quadros clínicos atípicos da doença, além da ausência de testes laboratoriais específicos para o diagnóstico.¹⁰ Sendo assim, pacientes não tratados tendem a desenvolver complicações, como retardo no crescimento, uveíte e cegueira.⁶

Os exames de imagem, como a Ultrassonografia (US) e a Ressonância Magnética (RM) são considerados superiores à avaliação clínica no diagnóstico de inflamação articular, assim como também podem ser utilizados quando se há dúvidas baseadas nos sinais clínicos para concretizar diagnóstico, além de indicarem, por vezes, como um indicador prognóstico.³ A RM com contraste, por exemplo, é o padrão ouro no diagnóstico precoce de AIJ na articulação temporomandibular (ATM).^{12,13,14}

O tratamento da AIJ deve ser instaurado de forma rápida e eficaz, com objetivo de controle da dor, para preservação de movimento e força/função muscular, e indução da remissão da doença, a fim de controlar complicações sistêmicas e para facilitar normalidade física e desenvolvimento psicossocial.⁶ O tratamento deve ser multidisciplinar, onde atuam pediatra, reumatologista,

fisioterapeuta, dentista, oftalmologista, ortopedista e psiquiatra. Até que a remissão da doença seja alcançada, condição em que se tem supressão completa da inflamação, os medicamentos devem ser ajustados a cada 3 meses. Atualmente há muitos medicamentos que podem ser utilizados, que vão desde anti-inflamatórios não hormonais (AINEs), corticosteroides até medicamentos biológicos.³ A escolha desses medicamentos deve ser cuidadosa, de acordo com a característica individual do portador da doença.¹

Os AINEs, como Ibuprofeno e Naproxeno possuem efeito analgésico em baixas doses, e efeito anti-inflamatório em doses elevadas. São as drogas mais utilizadas, considerados o tratamento de primeira linha, mas não são eficazes como monoterapia, sendo necessário associá-los a outros medicamentos. Os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), como Metotrexato e a Sulfassalazina, são considerados medicamentos de segunda linha. Quando não há resposta após 3 meses de uso, pode-se empregar medicamentos biológicos como o anti-fator de necrose tumoral (TNF), como Etanercepte e Infiximabe, ou anticorpo monoclonal anti-Interleucina 1 (IL-1), o Canakinumabe, considerados de terceira linha, desenvolvidos com objetivo de diminuir sequelas da artrite crônica.³ Além disso, o exercício físico deve ser estimulado e incorporado à essa terapia medicamentosa, já que há relação com a atenuação de sintomas clínicos relacionados à doença.¹⁵

CONCLUSÃO

Podemos concluir que a AIJ ainda não é uma doença totalmente conhecida, mas que a identificação da doença, instituição da terapêutica de forma precoce e o acompanhamento a longo prazo, principalmente por uma equipe multidisciplinar, é de suma importância para evitar complicações associadas à doença.

O diagnóstico e tratamento precoce resultam em melhor prognóstico, como observado na paciente relatada, que mesmo que tenha algumas limitações articulares relacionadas à AIJ poliarticular, estas não são potenciais complicações, uma vez que a remissão da doença foi alcançada, tendo agora o objetivo principal de manter essa remissão e acompanhar para identificação de novos quadros de artrites ativas.

REFERÊNCIAS:

1. Oliveira SKF. (2014). Reumatologia para Pediatras (segunda edição). Livraria e Editora Revinter Ltda.
2. Rashid A, Cordingley L, Carrasco R, Foster HE, Baildam EM, Chieng A, et al. Patterns of pain over time among children with juvenile idiopathic arthritis. Archives of Disease in Childhood [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 May 18]; 103(5):437-43. Available from: <https://adc.bmj.com/content/103/5/437.full#ref-14>
3. Maliki AD, Sztajn bok FR. Artrite Idiopática Juvenil: Atualização. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto [Internet]. 2016 Jun 19:15(2). Available from: <https://e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/download/28239/23233>
4. April KT, Cavallo S, Feldman DE. Children with juvenile idiopathic arthritis: are health

- outcomes better for those diagnosed younger? *Child: Care, Health and Development*. 2012 Jun 8;39(3):442-8.
5. Eisenstein EM, Berkun Y. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2014 Feb; 48-49:31-3.
 6. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçocu Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Medical Journal [Internet]*. 2017 Mar 15 [cited 2019 Apr 23];34(2):90–101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394305/>
 7. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care & Research [Internet]*. 2019 Apr 25 [cited 2019 Dec 11];71(6):717–34. Available from: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/JIA-Guideline-2019.pdf>
 8. Pires CAB, Faria CSP, Lopes DDT, Barros IM, Faria LSP, Barros LM. ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL RELACIONADA À ENTESITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Revista Uningá [Internet]*. 2019 Nov 22;56(4):21–37. Available from: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/2955>
 9. Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022 Jan 27;8(1).
 10. Yamashita E, Terreri MTRA, Hilário MOE, Len CA. Prevalência da artrite idiopática juvenil em crianças com idades entre 6 e 12 anos na cidade de Embu das Artes, SP. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013 Nov;53(6):542–5.
 11. Oen K, Guzman J, Dufault B, Tucker LB, Shiff NJ, Duffy KW, et al. Health-Related Quality of Life in an Inception Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal Analysis. *Arthritis Care & Research [Internet]*. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jul 4];70(1):134–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28320056/>
 12. Maria C. Diagnóstico imagiológico precoce da artrite da articulação temporomandibular em crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil: revisão sistemática. *Bdigitalufppt [Internet]*. 2021; Available from: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/10301>
 13. Macêdo LO, Severo EJT, Silva Filho JM, Beltrão RTS, Montenegro RV, Batista AUD. Relação entre artrite idiopática juvenil e disfunção temporomandibular: uma revisão de literatura. *RSD [Internet]*. 19 de março de 2021 [citado 23 de junho de 2022];10(3):e37410313561.
 14. Rita A, Soares S, Fernando Pessoa U. Artrite Idiopática Juvenil: da etiologia ao tratamento [Internet]. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5091/1/PPG_23508.pdf
 15. Silveira JS, Moura VW, Toigo AM. Efeitos Do Exercício Físico No Tratamento Da Artrite Idiopática Juvenil: Uma Revisão Sistemática. *Revista Brasileira Ciências da Saúde - USCS*. 2017 Oct;15(54).

NEUROFIBROMA PLEXIFORME INVASOR DE ALÇA INTESTINAL: RELATO DE CASO

INVASIVE PLEXIFORM NEUROFIBROMA OF THE INTESTINAL LOOP: CASE REPORT

Luiz Henrique N. Sales¹; Mauro Geller²;

¹Discente do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Doscente do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 possui diversas características anatomopatológicas que a caracterizam, sendo uma delas o neurofibroma plexiforme. **Objetivos:** Relatar um caso de uma paciente jovem com um neurofibroma plexiforme invasor de alça intestinal que evoluiu para um quadro hemorrágico. **Métodos:** Foram utilizados os dados da paciente, armazenados na clínica Dr. Mauro Geller, especializada no tratamento de Neurofibromatose, localizada na cidade do Rio de Janeiro-RJ, onde foram estudadas as manifestações clínicas, assim como as complicações da paciente através das consultas progressas, exames laboratoriais e de imagem. **Resultados:** A paciente foi acompanhada por anos na clínica, onde apresentou inicialmente uma anemia, que foi inicialmente tratada. Após curto prazo, houve uma síncope da paciente que levou a investigação que diagnosticou um neurofibroma plexiforme invasor de alça intestinal. Foi realizado um cateterismo arterial do tumor com embolização das artérias que forneciam seu suprimento sanguíneo. Houve preservação da irrigação intestinal. **Conclusões:** Há ainda na literatura, uma baixa amostragem de casos de neurofibromas plexiformes com invasão da região intestinal, necessitando assim de mais estudos na área. Também é importante a conscientização dos profissionais de saúde e dos pacientes quanto as complicações desta patologia. **Descritores:** Neurofibromatose 1, Doença de von Recklinghausen, Neurofibroma plexiforme, Neuroma plexiforme, Hemorragia

ABSTRACT:

Background: Type 1 neurofibromatosis has several anatomopathological characteristics that characterize it, one of which is the plexiform neurofibroma. **Aims:** To report a case of a young patient with an invasive plexiform neurofibroma of the intestinal loop that progressed to a hemorrhagic condition. **Methods:** The data from the patient, was stored at the clinic Dr. Mauro Geller, who specialized in treating Neurofibromatosis, located in the city of Rio de Janeiro-RJ, where the clinical manifestations were studied, as well as the patient's complications through previous consultations, laboratory and imaging tests. **Results:** The patient was followed up for years at the

clinic, where she initially presented with anemia, which was initially treated. After a short term, there was emergency care, due to syncope of the patient, where an abdominal hemorrhage was observed that led to the investigation and later, diagnosis of an invasive plexiform neurofibroma of the intestinal loop. An arterial catheterization of the tumor was performed with embolization of the arteries that supplied its blood supply. There was the preservation of intestinal irrigation.

Conclusions: In the literature, there is still a low sample of cases of plexiform neurofibromas with an invasion of the intestinal region, thus requiring further studies in the area. It is also essential to raise the awareness of health professionals and patients about the complications of this pathology.

Keywords: Neurofibromatosis I, Neurofibromatosis Type 1, Neurofibromatosis Type I, von Recklinghausen Disease, Hemorrhage

INTRODUÇÃO:

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma síndrome genética autossômica dominante ligada a mutações no cromossomo 17.¹ A neurofibromatose afeta 1 a cada 3000 neonatos no mundo, segundo a National Neurofibromatosis Foundation International Database, que é responsável pela coleta de dados da NF1, aproximadamente 20% das crianças entre 0 a 19 anos vão desenvolver neurofibromas plexiformes.² Os neurofibromas plexiformes normalmente se desenvolvem durante a infância, possuindo períodos de maior surgimento como a infância precoce e também períodos de grandes alterações hormonais como a gestação e a puberdade.³

O diagnóstico é feito segundo os critérios do National Institute of Health dos EUA¹, dos quais são: Seis ou mais manchas café-com-leite, maior que 5 mm de extensão em pacientes na pré-puberdade, ou maior que 15 mm em paciente na pós-puberdade; Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo, ou um neurofibroma plexiforme; Efélides nas regiões axilares ou inguinais; Glioma Óptico; Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas de íris); uma lesão óssea característica da NF-1, como displasia de esfenóide ou afinamento da camada cortical de ossos longos, com ou sem pseudoartroses. Parentes de 1º grau (pais, irmãos e filhos) com NF1 de acordo com os critérios acima. O diagnóstico diferencial é feito com a NF2, Schwannomatose e Síndrome de Legius.¹

Os neurofibromas são tumores benignos formados por fibroblastos e elementos nervosos que se expandem e infiltram os nervos. Estes tumores são displásicos, de consistência amolecida, derivados das células de Schwann, podendo medir de milímetros a centímetros.¹ Enquanto os neurofibromas plexiformes possuem poucas alternativas terapêuticas, sendo a principal delas a cirúrgica, surge uma nova alternativa farmacológica com a inibição dos fatores da via MEK de ativação.⁴ O neurofibroma plexiforme afeta a bainha de nervos periféricos e está presente em torno de 40 a 50% da população com NF1. Normalmente são assintomáticos e por isso só podem ser identificados através da ressonância magnética. Independentemente da localização pode causar desfiguração, compressão de estruturas, dor e perda de função das estruturas próximas. Caso paciente sinta novos sintomas, os mesmos devem ser investigados o quanto antes devido a gravidade do quadro, os sintomas como dor ou crescimento interno do tumor aumentam a suspeita de malignização. Para o acompanhamento de sintomas neurológicos como aumento ou perda da

sensibilidade e fraqueza de membros próximos ao tumor podem ser solicitadas várias sessões de ressonância magnética.⁵

O termo “neurofibroma plexiforme” tem como sua denominação, suas características histopatológicas, onde uma trama de neurofibromas, com envolvimento de múltiplos fascículos de um mesmo nervo, ou de múltiplos ramos de um grande nervo, ocasionando uma massa ou tumoração. Os neurofibromas plexiformes são histologicamente benignos, mas podem se apresentar de maneira agressiva; crescem de maneira intensa causando distorções, além de infiltrar os tecidos normais adjacentes através de ramificações digitiformes, isso faz com que a sua remoção cirúrgica completa possua extrema dificuldade ou até mesmo impossível. Ao envolver a pele pode apresentar hiperpigmentação ou hipertricose. Os neurofibromas plexiformes difusos que envolvem a pele geralmente se tornam aparentes nos primeiros 2 anos de vida.¹

OBJETIVOS:

Objetivos Gerais:

Descrever um caso de paciente com NF1 apresentando um volumoso neurofibroma plexiforme pélvico e abdominal com irradiação para membro inferior.

Objetivos secundários:

Informar profissionais de saúde, assim como os pacientes portadores de NF-1 sobre uma das possíveis complicações da neurofibroma invasor de intestino.

MÉTODOS:

A plataforma utilizada foi a PUBMED. Foram selecionados os artigos publicados entre 2017 e janeiro de 2022. Não foram definidas restrições de idioma. Os descritores utilizados foram “neurofibromatose”, “neurofibromatosis”, “plexiforme”, “plexiform”, “neurofibroma plexiform”, “blood loss” e “Hemorrhage” que se encontrassem no título do artigo. Foi utilizado o operador booleano and e apenas palavras do título. Foram excluídos os artigos que não se encontram alinhados com a temática proposta.

RELATO DE CASO:

A paciente CMN possui diagnóstico de NF-1 com presença de NF plexiforme em MMII esquerdo. A mesma faz acompanhamento há anos no consultório do Dr. Geller, a paciente retornou ao consultório com queixa de fraqueza e com hemograma detectando anemia ferropriiva. Após a consulta, a paciente foi tratada com Sulfato Ferroso e meses após a consulta, a paciente apresentou uma piora que levou a uma síncope, enquanto caminhava na rua. Foi levada ao hospital, onde foi atendida pela emergência com a suspeita de uma hemorragia digestiva, durante este mesmo atendimento foi realizado uma RNM que detectou a perfuração de alça intestinal à esquerda.

Na data 06/08/2020 foi realizada uma embolização de hemorragia digestiva. Realizada punção femoral com agulha de punção e introdução de bainha 5Fr. Introdução de cateter Cobra 2

5F sobre fio guia hidrofílico 0,035”x180 cm.

Cateterismo de artéria mesentérica superior, e arteriografia detectou ramos habituais deste ramo e evidenciando blush tumoral intenso na topografia de alças intestinais à esquerda.

Cateterismo superseletivo de artérias jejuno-ileais com microcateter Headway 27 sobre microguia Traxcess 0,014” e arteriografia destes ramos. Identificada artéria intestinal nutridora de blush tumoral e cateterismo superseletivo distal.

Realizada embolização distal com micropartículas 300-500micra com mínimo comprometimento de irrigação intestinal.

Arteriografia de controle mostrou preservação de irrigação intestinal com fechamento de blush tumoral e principais artérias nutridoras dele.

Retirada de dispositivos e selamento arterial com Angioseal 6F. Curativo compressivo.

Foram solicitados exames laboratoriais para paciente, incluindo: hemograma completo, função hepática, função renal, lipidograma, hormônios sexuais, metabolismo do ferro exame de urina e de fezes (Os exames que não apresentaram alteração não foram inseridos no trabalho):

25/10/2013

Ferritina, soro- 16 microg/L VR: sexo feminino: 24 a 155 microg/L

Fosfatase alcalina, ALP- 32 U/L VR: Acima de 17 anos: 35 a 104

25 hidroxí-vitamina D, soro 28 ng/ml VR: limítrofe: 20 a 30 ng/mL

LDL 114 mg/ dL VR: Sub-ótimo: 100 a 129 mg/dL

Exame parasitológico de fezes: Cistos de Blastocystis hominis

Prolactina, soro 18 microg/ L VR: não grávidas: Até 26 microg/ L

31/08/2019

Ferro, soro- 17 mcg/ dL VR: 50-170 mcg/ dL

Hemoglobina 11,5 g/ dL VR: 12 a 15,5

Colesterol TOTAL 239 mg/ dL VR: Abaixo de 190 mg/ dL

LDL 146 mg/ dL VR: Limítrofe: 130 a 159 mg/ dL

Colesterol não-HDL: 164 mg/ dL Alto: 160 a 189 mg/dL

Prolactina 28 microg/L mulheres não grávidas: Até 26 microg/L

Testosterona Livre, soro 2,1 pmol/L VR: mulheres: 2,4 a 37 pmol/L

Exame parasitológico de Fezes- Blastocystis hominis VR: negativo

Ferritina, soro- 7 microg/ L VR: sexo feminino: de 15 a 149 microg/L

Hemossedimentação: 24mm na 1ª hora VR: Até 10 mm

Globulina ligadora de hormônios sexuais, SHBG: 285 nmol/L VR: Até 49 anos: 32-128

DISCUSSÃO:

A neurofibromatose consiste num grupo que contém 4 diagnósticos de patologias autossômicas dominantes: NF1, Neurofibromatose tipo 2 (NF2), Schwannomatose (SCN) e

Síndrome de Legius (SL).⁶⁻⁷

A NF1 foi primeiramente descrita por Frederich Von Recklinghausen em 1882. A fisiopatologia da NF1 envolve a mutação do gene que codifica a proteína neurofibromina que é localizado no braço longo do cromossomo 17, esta proteína quando está alterada não consegue realizar corretamente a sua função de supressão tumoral, levando a proliferação celular e surgimento de neurofibromas. Esta proteína está presente em Oligodendrócitos, células de Schwann e neurônios. Ela é responsável por inativar as enzimas RAS-GTP e suas vias de transdução de sinal. Esta mutação tem a sua penetrância completa.⁷⁻⁸ A clínica da NF1 é variável, com o desenvolvimento de neurofibromas em até 50% dos casos. No caso da paciente deste estudo, houve um quadro hemorrágico que levou a investigação clínica. A NF2 possui raridade maior, sendo relacionada ao cromossomo 22, este é responsável pela codificação da proteína merlina. Esta patologia se caracteriza por múltiplos tumores localizados no SNC, sendo os mais comuns: Meningiomas, Schwannomas e Ependimomas. A SCH é caracterizada por múltiplos Schwannomas, sem o surgimento de tumores na região vestibular.⁶ Além destas, também há a Síndrome de Legius ou Síndrome NF-like, caracterizada pelo surgimento de manchas café-com-leite, mas sem o surgimento de tumores pelo corpo.⁷

Para o diagnóstico de NF1 deve-se observar a apresentação clínica do paciente, tendo bastante foco nos achados dermatológicos, na história familiar, e nos exames de neuroimagem. Também pode se realizar a análise de mutação nos casos em que se permanece a dúvida sobre o diagnóstico. Os procedimentos e medicações não são capazes de prevenir ou reverter os tumores da NF1 já que se trata de uma patologia com base genética. Apesar disso, pode se realizar o rastreio de suas complicações, assim como a orientação genética do paciente e de sua família sobre as mesmas. Os neurofibromas cutâneos possuem característica mais simples, podendo ser removidos por cirurgia plástica, normalmente se trata de cirurgias menos invasivas e com menor risco de complicações. Por outro lado, os neurofibromas plexiformes são maiores, mais internos, pressionando muito próximos a estruturas importantes e trazendo consigo uma grande vascularização. Estes fatores fazem com que eles necessitem de cirurgias especializadas neste tipo de tumor, assim como a reserva de bolsas de sangue para este tipo de procedimento, visto que mesmo sendo realizado por profissionais especializados, esse tipo de tumor tem grandes chances de hemorragia durante o período Intra-operatório ou durante o pós-cirúrgico. Os procedimentos cirúrgicos possuem resultados ainda limitados e mesmo em procedimentos bem sucedidos, o paciente deve ser informado quanto ao risco de recidiva.⁶⁻⁸

Também é importante citar que é frequente o surgimento de manifestações psiquiátricas em pacientes com NF1 como ansiedade, depressão psicose e sociopatia. Com essas informações, é importante a orientação adequada do paciente assim como o devido encaminhamento ao profissional especializado. A expectativa de vida desses pacientes é reduzida de acordo com o surgimento mais precocemente das manifestações. Também deve-se realizar o acompanhamento ambulatorial para investigação de novos achados clínicos como neoplasias.⁶

O neurofibroma plexiforme está presente em 44% dos pacientes com NF1, sendo uma característica importante no diagnóstico desta doença. Os neurofibromas plexiformes são formados

por um conjunto de células endoteliais, de músculo liso, células de Schwann, fibroblastos e mastócitos. Que crescem ao longo de um nervo, podem englobar múltiplos fascículos e se fixam a qualquer camada tecidual. Por isso, nos exames de imagem podem assumir o aspecto de “raízes de árvore” ou de “saco de vermes”. Estes tumores podem invadir outras regiões ou estruturas, mas não são capazes de causar metástase.⁸

As lesões causadas pelo neurofibroma plexiforme, normalmente surgem na região do tronco. Possuem a característica de serem superficiais quando se restringem a pele e o tecido subcutâneo e profundas quando tem acometimento visceral. Mesmo assim, os neurofibromas plexiformes não se restringem a esta área, podendo surgir e acometer qualquer região do corpo. Possuindo um crescimento bem lento, podendo se manter estáticos em tamanho ao longo de anos. A indicação para ressecção cirúrgica total é; dor, deformidade ou incapacidade funcional. Também há indicação cirúrgica em caso de súbito aumento na taxa de proliferação e volume do tumor, sendo sugestivo de malignização nos casos de: Neurofibrossarcoma, Neurosarcoma e Schwannoma maligno. A possibilidade deste evento exige o acompanhamento periódico e constante das lesões preexistentes, Além de orientar os pacientes sobre as complicações.⁸

O paciente portador de neurofibroma plexiforme tem risco de hemorragia com coagulograma não apresentando alterações, isso se explica pelo fato deste tipo de tumor apresentar vasos ectasiados.⁸

CONCLUSÃO:

Até onde é do nosso conhecimento, as manifestações hemorrágicas no neurofibroma plexiforme são extremamente raras, sendo o quadro apresentado pela paciente o primeiro registro de um neurofibroma plexiforme invasor de alça intestinal apresentado na literatura. Apesar da raridade deste tipo de quadro, é de grande importância o diagnóstico rápido em pacientes diagnosticados com NF-1 e portadores de Neurofibromas Plexiformes pelo grande risco de vida associado ao quadro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Geller M, Bonalumi A Filho. Neurofibromatose: Clínica, Genética e Terapêutica. 1ª edição. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2004. Capítulo 2 Diagnóstico clínico e laboratorial da NF; p.10-31
2. Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, Amin S, Yoo HK, Sen SS. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics* [Internet]. 2021 May 19 [cited 2022 Jan 26];12:55–66
3. Khajavi M, Khoshirat S, Ahangarnazari L, Majdinasab N. A brief report of plexiform neurofibroma. *Current Problems in Cancer*. 2018 Mar;42(2):256–60.
4. Liao C-P, Booker RC, Brosseau J-P, Chen Z, Mo J, Tchegnon E, et al. Contributions of inflammation and tumor microenvironment to neurofibroma tumorigenesis. *Journal of Clinical*

- Investigation [Internet]. 2018 May 21 [cited 2019 May 18];128(7):2848–61.
5. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Medical Clinics of North America* [Internet]. Nov [cited 2020 Mar];103(6):1035-54.
 6. Silva Filho MG. “NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: RELATO DE CASO.” *Revista de Patologia do Tocantins* 9.1 (2022): 3-6.
 7. Bender LP, et al. “Seio coronário sem teto em paciente com neurofibromatose do tipo 1.” *Revista Paulista de Pediatria* 31 (2013): 546-549.
 8. Lima MDC et al. “Neurofibroma plexiforme gigante da região lombar com transformação hemorrágica—Relato de caso.” *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery* 32.04 (2013): 271-274.

VOZES DA DERME: PSICODERMATOSE DO VÍRUS HERPES SIMPLEX 1 DECORRENTES DA COVID-19

*VOICES FROM THE DERMIS: PSYCHODERMATOSIS FROM
THE HERPES SIMPLEX 1 VIRUS RESULTING FROM COVID-19.*

Lucas Brandão¹; Claudia C. D. Granito²

¹Estudante do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO; ²Professora do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: As lesões dermatológicas infecciosas provocadas pelo Herpes Vírus são determinadas pela baixa imunidade inerente ao estresse, ansiedade e depressão. Quadros recorrentes durante a pandemia de Covid-19. Considerando que tais alterações influenciam no bem-estar e na qualidade de vida do indivíduo. **Objetivo:** Analisar a correlação da ansiedade, do estresse e da depressão a doença psicodermatológica pelo HSV-1 durante a pandemia de COVID-19. **Métodos:** Revisão de literatura nas bases Bvs, Pagepress, Pubmed, Scielo, REAC, HUrevista, Revista universidade Central do Equador, Acervo+Index base, Portal de Revistas da USP, Tendências em Microbiologia e Society and Development. De artigos publicados no período de 2018 a 2022, sendo selecionados 18 artigos. **Resultados:** A pandemia de COVID-19 trouxe consigo um marco de angústias e alterações psicológicas como a ansiedade, estresse e depressão. Quadros responsáveis pela imunossupressão, intimamente ligada ao aparecimento da lesão pelo Vírus da Herpes (HZ). Dois importantes fatores são o uso inadequado de equipamentos de proteção individual como máscaras reutilizáveis, lesionando a pele e modificando a temperatura da mesma e o estresse mental, que eleva a secreção de Corticotrofina (ACTH), promovendo a hiperestimulação do sistema límbico colocando por fim a produção de cortisol, o hormônio responsável por iniciar uma série de efeitos metabólicos pró-inflamatórios, por conseguinte, a liberação de células voltadas a pele, como os linfócitos. **Conclusão:** A sociedade deve ficar atenta as diversas formas de Infecções cutâneas, as quais podem ser o marco de alterações psíquicas e que requerem tratamento e modificação de hábitos cotidianos de vida. **Descritores:** COVID-19; Doenças psicodermatológicas; “HSV-1.

ABSTRACT:

Introduction: Infectious skin lesions caused by Herpes Virus are determined by the low immunity inherent to stress, anxiety and depression. Recurring paintings during the Covid-19 pandemic. Considering that such changes influence the individual’s well-being and quality of life.

Objective: To analyze the correlation of anxiety, stress and depression with psychodermatological illness caused by HSV-1 during the COVID-19 pandemic. **Methods:** Literature review in the Bvs, Pagepress, Pubmed, Scielo, REAC, HUrevista databases, Revista Universidade Central do Ecuador, Acervo+Index base, Portal de Revistas da USP, Trends in Microbiology and Society and Development. From articles published in the period from 2018 to 2022, 18 articles were selected. **Results:** The COVID-19 pandemic brought with it a framework of anguish and psychological changes such as anxiety, stress and depression. Conditions responsible for immunosuppression, closely linked to the appearance of the lesion by the Herpes Virus (HZ). Two important factors are the inadequate use of personal protective equipment such as reusable masks, injuring the skin and modifying its temperature, and mental stress, which increases the secretion of Corticotropin (ACTH), promoting the hyperstimulation of the limbic system, putting an end to the production of cortisol, the hormone responsible for initiating a series of pro-inflammatory metabolic effects, therefore, the release of skin-facing cells, such as lymphocytes. **Conclusion:** Society must be aware of the different forms of skin infections, which can be the mark of psychic changes and that require treatment and modification of daily life habits. **Keywords:** COVID-19; Psychodermatological diseases; “HSV-1.

INTRODUÇÃO

Ao final do ano de 2019 na cidade de Wuhan, na China, foi constatado o primeiro caso da contaminação de habitantes por uma afecção causada por nova cepa do Coronavírus, denominada SARS-CoV-2. ¹Tal quadro tem se mostrado um grande desafio para a sociedade neste século XXI, isso porque o cenário proporcionou um alcance em várias dimensões quando o assunto é saúde e doença, atingindo de mental a ocupacional, sendo a derme uma região acometida importante. ²

O Vírus da Herpes Simples tipo 1 (HSV-1) é um importante protagonista nessa investiva, o qual possui um genoma de DNA linear de fita dupla dentro de um capsídeo icosapentaédrico. Nessa conjuntura, precisa de respostas imune do hospedeiro para resultar em uma efetiva infecção. Necessitando para tanto de células de defesa, temperatura adequada, nutrientes, ambiente e porta de entrada. ¹

Nessa perspectiva, o binômio (HSV-1+SARS-CoV-2) tem colocado em relevância um novo contexto em vigor, isso ocorre porque mesmo a pele sendo considerada como o maior órgão do corpo humano, a mesma foi negligenciada e escondida por equipamentos de proteção individual e pelo isolamento social. Dessa forma, o uso incorreto de máscaras em tempo, duração e espaço colocou no rosto um ambiente propício para a reativação de chagas como o vírus herpes em questão. ^{3 4}

Cabe ressaltar que a pandemia proporcionou um momento de ansiedade, angústia fomentando a produção de hormônios do estresse como o cortisol. Nesse prisma, a falta de proteção e contenção do epitélio direcionou ao fim da latência viral em neurônios sensoriais enervantes, por conseguinte, a reativação de lesões recorrentes localizadas as quais podem ser caracterizadas por agrupamento de vesículas pequenas e dolorosas em base eritematosa caracterizando a lesão. ^{5 7}

A dermatologia coloca em foco alterações cutâneas que em muitos casos podem ser de patognomonias para enfermidades. ⁹Desse modo, as lesões mais frequentes em estudo foram semelhantes às dermatoses obtidas em contribuições científicas de outros países como Estados Unidos e China. Assim é colocado em relevância as vozes da derme.⁸

JUSTIFICATIVA

As experiências de vida possuem grande relação com o que a pele manifesta. As consequências oriundas das doenças da pele, decorrentes da ansiedade, do estresse e da depressão, podem perdurar por um longo período. Sendo válido ressaltar que algumas doenças podem gerar danos sistêmicos permanentes.

A ansiedade, o estresse e a depressão são elementos importantes para a produção e atuação efetiva de neurotransmissores e hormônios, sendo os mesmos responsáveis por alterações a nível celular que permitem o aparecimento de enfermidades. Por conseguinte, a derme consegue mostrar o estado de saúde do indivíduo, colocando a mostra lesões, que vão muito além das alterações estéticas, que podem gerar inúmeras perdas ao indivíduo, dentre elas: qualidade de vida, diminuição da autoestima e interação social.

O impacto biopsicossocial na vida do indivíduo depende de inúmeros fatores, como: a história da doença pregressa e atual, características demográficas de onde vive o paciente e os seus traços de personalidade, hábitos e cultura, crenças e valores. Tudo isso associado aos desafios que aparecem no decorrer da vida. Contudo, as manifestações clínicas e os danos, ocorrem em níveis diferentes, variando caso a caso. Daí a necessidade do acolhimento, da humanização da assistência e da abordagem biopsicossocial para que o tratamento seja eficaz.

Diante disto, abordar o tema “vozes da derme” é minimizar o aparecimento, agravamento e estigma decorrentes de doenças dermatológicas, provocadas pela ansiedade, estresse e depressão. Para tal, se faz necessário fomentar a educação em saúde para que doenças corriqueiras no cotidiano do indivíduo não sejam rotuladas de aberrações e estas não se escondam devido a retaliações ou críticas.

OBJETIVOS:

Objetivo Primário:

Analisar a correlação da ansiedade, do estresse e da depressão a doença psicodermatológica pelo HSV-1 durante a pandemia de COVID-19.

Objetivos Secundários:

- Descrever os principais acometimentos dermatológicos pelo HSV-1 no período da pandemia de COVID-19.
- Associar estresse, ansiedade e depressão a doenças psicodermatológicas pelo HSV-1.

MÉTODO:

O estudo possui abordagem metodológica qualitativa, de caráter descritivo explicativo, por meio da revisão integrativa da literatura (RIL) sobre publicações nacionais e internacionais em periódicos de representatividade na área médica, indexados ao banco de dados virtual PubMed, LILACS e Medline, dentro do período delimitado para esta pesquisa, nos anos de 2020 e 2022. Para tal, foram utilizados critérios de inclusão baseados em combinações de palavras-chave, com o intuito de especificar a pesquisa, cujos descritores, “COVID-19”, “Psychodermatological diseases”, “HSV-1” (“COVID-19”, “Doenças psicodermatológicas”, “HSV-1). Que estão indexados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), com a utilização do operador booleano AND, filtrando os resultados em revisões sistemáticas gratuitas publicadas em inglês, português, espanhol e francês, que estão indexados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), com a utilização do operador booleano AND, filtrando os resultados em revisões sistemáticas gratuitas publicadas em inglês, português, espanhol e francês.

Empregou-se na seleção de artigos, os tipos de estudo revisão sistemática com metanálise e ensaios clínicos randomizados e diretrizes de dermatologia e COVID-19. Foram obtidos 548 artigos, dentre os quais 18 foram incluídos nesta revisão (Bvs 7 artigos, Pagepress 1 artigo, Pubmed 1 artigo, Scielo 1 artigo, REAC 2 artigos, HU revista 1 artigo, Revista universidade Central do Equador 1 artigo, Acervo+Index base 1, Portal de Revistas da USP 1 artigo, Tendências em Microbiologia 1 artigo e Society and Development 1 artigo), uma vez que atendiam ao objetivo da pesquisa, com a finalidade de analisar a correlação da ansiedade, do estresse e da depressão a doença psicodermatológica pelo HSV-1 durante a pandemia de COVID-19.

E excluídos os artigos não pertinentes ao tema após triagem do título e do resumo e, em seguida, triagem do texto completo e exclusão dos textos repetidos.

Segundo Mendes, a revisão integrativa da literatura é uma forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados diferentes referências sobre o tema. Inclui a análise e a apreciação crítica de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e para melhoria da prática. Além disso, possibilita um resumo das evidências relacionadas, e a verificação do estado de conhecimento sobre determinado tema, observando lacunas e necessidades de pesquisas, estudos e investigações futuras sobre o assunto.⁹

ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS:

COVID-19 e HSV-1

O aspecto cutâneo representou como tema núcleo os principais danos cutâneos apontadas como as lesões herpéticas apresentadas no referente trabalho, sendo referido, por vezes, como episódio súbito e de resolução espontânea.⁹ Cabe comentar que o COVID-19 tem tendência a produzir casos assintomáticos por até 14 dias, as manifestações cutâneas podem servir como um indicador de infecção, auxiliando no diagnóstico oportuno.¹

A infecção pelo SARS-CoV-2 é apresentada o papel de causador de uma doença multissistêmica, capaz de mobilizar médicos de múltiplas especialidades, tais como hematologistas, nefrologistas,

cardiologistas, neurologistas, dermatologistas, além de pneumologistas e infectologistas. No que tange à dermatologia, a COVID-19 tem apresentado repercussões relevantes e que sinalizam a importância dos dermatologistas no enfrentamento dessa afecção, sendo o aspecto dermatológico dessa infecção o alvo da presente revisão. O primeiro estudo a associar lesões de pele à infecção pelo SARS-CoV-2 foi realizado na Itália, por Recalcati no final do mês de março de 2020, sendo verificou envolvimento cutâneo em pacientes infectados e que não fizeram uso recente de medicamentos que cursassem com afecções da pele, contudo, já que o envolvimento cutâneo é secundário a tais mecanismos ou resulta de uma infecção primária da pele consequente à presença dos nucleotídeos virais e à hipersensibilidade ao RNA do agente.¹

Segundo Brooks, que realizou uma revisão do impacto psicológico da quarentena, notou-se a recorrência de relatos sobre efeitos psicológicos negativos. Os sintomas presentes eram confusão, raiva e estresse pós-traumático. Foi percebido que os principais percursos de estresse estavam relacionados à longa duração da quarentena, ao medo da infecção, tédio, diminuição do rendimento informações inadequadas, frustração e estigma.³ Foi identificado que a maioria dos entrevistados apresentaram ansiedade e estresse nos graus moderado, grave e muito grave no período da quarentena. Em acordo com esses dados, o estudo de Maia e Dias analisou os níveis de depressão, ansiedade e estresse em estudantes universitários antes e durante o período pandemia foi constatado um aumento significativo dessas condições no período pandêmico, inferindo assim o impacto psicológico negativo que a pandemia gerou na população.⁵

O estresse pode estar relacionado com a reativação do vírus do herpes simples que estava em seu período de latência. Isso acontece devido ao vírus estabelecer sua latência nos neurônios periféricos, esses possuem receptores para os principais hormônios do estresse, a epinefrina e o cortisol, que quando são liberados podem ocasionar a replicação do vírus HSV, tal situação provoca sua reativação e recorrências. Ademais, o estresse pode reduzir respostas do sistema imunológico, possibilitando a reativação da infecção. Foi verificada a recorrência das lesões do herpes simples bucal durante o período de pandemia do COVID-19, em um grupo contendo 347 estudantes na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) a qual destacou em 44% de participantes o estresse grave e 44% estresse moderado evidenciando a correlação entre o nível de estresse e a recorrência do herpes simples.⁵

Não foi esclarecido, todavia, se o envolvimento cutâneo é secundário a esses mecanismos ou se é resultante de uma infecção primária da pele consequente à presença dos nucleotídeos virais e à hipersensibilidade ao RNA do agente infeccioso.⁸

Estudos recentes destacam o risco da vacina para covid-19 para a reativação de queratite herpética causada por zoster, o que é compreensível, já que a resposta imune induzida pela vacina pode levar a reações locais em que há persistência antigênica, o que, certamente, ocorre nas córneas de quem teve queratite herpética por zoster.¹⁶

Em pesquisa Comparado com o grupo placebo, não houve evidência de que o grupo de vacinação COVID-19 estivesse associado ao aumento da incidência de herpes zoster (razão de risco [RR]: 1,06; intervalo de confiança de 95% [CI]: 0,91 a 1,24). Não há evidências de que a vacinação COVID-19 da Moderna esteja associada à incidência de herpes zoster em comparação

com a vacinação da Pfizer (RR: 0,20; IC 95%: 0,01 a 2,99).^{10,11} Vale ressaltar que a identificação de pacientes em risco proporciona um início precoce da terapia antiviral e a obtenção de um melhor curso clínico.¹⁷

Em uma outra vertente pacientes com infecção por herpes zoster apresentaram menor número de células T CD3+ e células T CD8+. Nossa hipótese é que a vacinação COVID-19 poderia ter modificado a imunidade humana e permitido a reativação do vírus oculto da varicela zoster. Ademais, outra possível explicação é que a vacinação pode induzir estresse físico e emocional, o que resulta em uma alteração do sistema imunológico e reativação do herpes zoster.^{13,14}

Vale ressaltar que pouco se sabe sobre a coinfeção do SARS-CoV-2 com vírus neurotrópicos, como o Herpes vírus, somando às escassas evidências de envolvimento neurológico direto do SARS-CoV-2, como há à dificuldade técnica para sua detecção no sistema nervoso, por isso é importante considerar a coinfeção para diagnóstico precoce e tratamento para melhorar o prognóstico.¹²

Uma imunidade mediada por células T específicas do vírus varicela zoster enfraquecida em indivíduos imunocomprometidos está ligada à reativação do herpes zoster. Nesse prisma, a infecção concomitante, com outros patógenos, como herpes simplex 1 ou microbactérias não tuberculosas disseminadas, pode reativar o vírus VZV latente. Todavia tal associação ainda não está clara se outros antígenos específicos podem aumentar a probabilidade de reativação do VZV.¹⁵ Entretanto, que a identificação de pacientes em risco proporciona um início precoce da terapia antiviral e a obtenção de um melhor curso clínico.¹⁸

Patogênese da infecção por herpes zoster

O Herpes Zoster é uma infecção viral causada pelo VZV após a varicela, é prevalente em indivíduos com alteração da imunidade tendo foco em indivíduos de meia-idade e idosos. A forma inicial de contato começa pela entrada do VZV no corpo através do sistema respiratório superior e inicialmente com infecção as células dendríticas. Essas últimas oferecem direta ou indiretamente uma plataforma para o VZV para a infecção de células T CD4 + T de amígdalas humanas. Mais tarde, o VZV percorre até os tecidos linfoides entrando em contato com as células T e infectando as mesmas. Posteriormente o VZV é transportado do linfonodo para a pele. Em seguida, o vírus atinge os órgãos reticuloendoteliais realizando mais replicação, o que é conhecido como viremia associada à célula secundária. As células T auxiliam no transporte do VZV para a pele, onde forma a lesão, resultando em varicela, varicela ou infecção. (Vide a figura 1) .¹⁸

O VZV viaja de maneira axonal retrógrada da pele se mantendo latente no gânglio sensitivo craniano e da raiz dorsal. Cabe comentar que indivíduos expostos à varicela possuem DNA de VZV em seus gânglios sensoriais. Já o processo de reativação do VZV latente tem como marco um único neurônio que inicia uma cascata de infecção por herpes zoster. Dessa perspectiva, vírions reativados conduzem a replicação em células neuronais e os vírus descendentes são disseminados dentro do gânglio. Dando segmento ele se espalha para outras células neuronais e causa intensa inflamação e necrose. Os vírions (partícula viral completa) se difundem das células para a pele através da inervação ganglionar neuronal. Entrando na pele o vírus provoca inflamação local, que

resulta na formação de uma erupção cutânea ou lesões por HZ na pele, causando dor e coceira os quais são marcados e sinais e sintomas apresentados.¹⁸

A faixa etária mais acometida pela recorrência das lesões de herpes Hsv-1, variam entre 20 e 27 anos. Sendo que no Brasil acredita-se que cerca de 83,6% da população apresente o vírus, ademais em 20% dos indivíduos pode ocorrer de forma assintomática. Ademais, os casos de herpes simples bucal tendem a diminuir após os 35 anos de idade.⁵

Estudos têm sugerido que o medo de ser infectado pelo coronavírus, o qual é potencialmente fatal, de rápida disseminação, cujas origens, acaba por afetar a saúde psicológica de muitas pessoas. Sintomas como depressão, ansiedade e estresse em relação a pandemia têm sido identificados na população geral. O estresse mental é oriundo da elevação rápida da secreção de Corticotrofina (ACTH), promovendo hiper estimulação do sistema límbico, especialmente na região da amígdala e hipocampo, transmitindo, por conseguinte ocorre uma transmissão de sinal para o hipotálamo posteromedial, gerando uma rápida liberação de cortisol, hormônio responsável por colocar início a uma série de efeitos metabólicos, tendo como objetivo aliviar a natureza lesiva do estado de estresse, como atuação em inflamatórias e liberação de células voltadas a pele como linfócitos.⁷

Incidência do HZ na pandemia de COVID-19

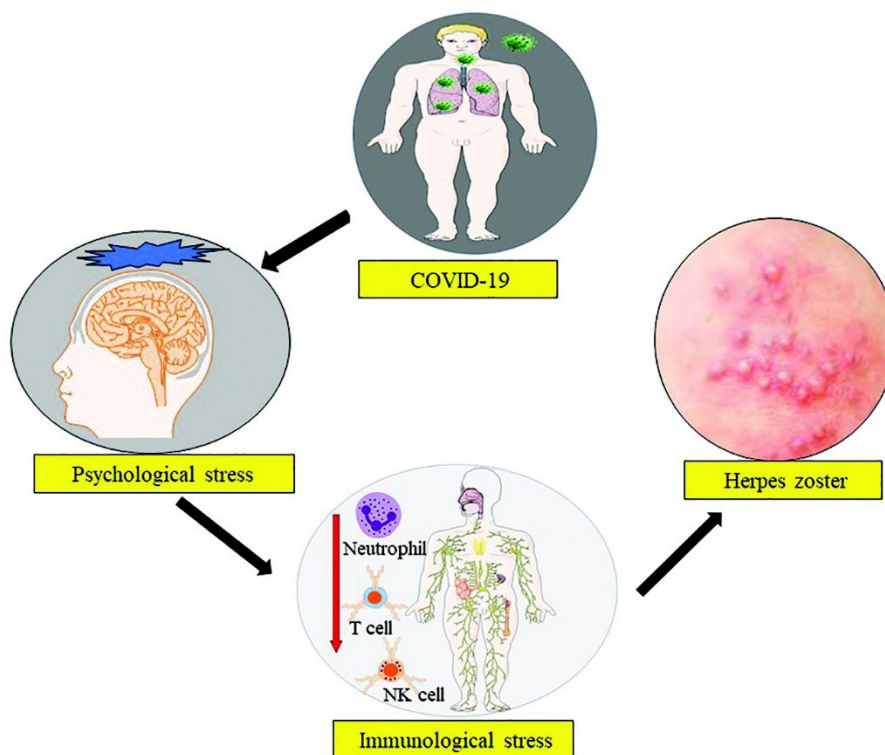
Alterações dermatológicas foram relatadas em pacientes com COVID-19. A recorrência do VZV ocorre principalmente junto com anosmia e disgeusia, isso porque o COVID-19 é caracterizado por respostas imunes inatas atrasadas, imunossupressão precoce, linfopenia e tempestade de citocinas. Há evidências que indicam que os pacientes com COVID-19 manifestam infecção por HZ durante a fase COVID-19 (geralmente 1-2 semanas após o início dos sintomas). Contudo, em pesquisa foi relatado que os pacientes com COVID-19 que encontraram um episódio de HZ mostram uma razão CD4 + /CD8 + reduzida e condição de linfopenia. Nesse quadro foi encontrado uma possível imunodeficiência de células T em pacientes com COVID-19. Sendo o COVID-19 caracterizado por uma resposta imune inata atrasada, imunossupressão, linfopenia e elevada produção de citocinas. A infecção por COVID-19 diminui significativamente o número de linfócitos (CD4 + CD8 + B e NK), eosinófilos e contagens de monócitos. O vírus do COVID-19 infecta as células T ou várias citocinas pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias, elevando a velocidade de depleção e exaustão das células T, levando à linfopenia e a uma resposta antiviral prejudicada. Assim, uma importante explicação para linfopenia na COVID-19 pode ser um dos fatores responsáveis pela reativação do HZ. Nesse prisma o estresse psicológico é um fator importante que contribui para uma diminuição da imunidade mediada por células essa situação de imunossupressão pode oferecer uma chance de coinfeção com HZ sendo o elo entre os dois vírus em questão.¹⁸

O Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre / UFCSPA, no mês de dezembro de 2020, ofertou questionários do Escore de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil (CDLQI), a qual avaliou o bem-estar e a qualidade de vida de pacientes com doenças dermatológicas. Tal periódico teve como base os próprios alunos constatando as alterações envolvendo as privações e o modificar nas ações diárias com o isolamento, tanto como a falta de

integração prática dos alunos com a faculdade no momento inicial de pandemia. Nesse prisma, foi verificado que o uso das Tecnologias de Informação e Comunicação (TICs) tem adquirido notável relevância na prática e na educação médicas, o que tange a ‘telemedicina’, a qual definida pela OMS como a adoção das Tecnologias de informações como recurso de intercâmbio de informações com finalidades terapêuticas, preventivas, diagnósticas de pesquisa e avaliação, assim como prospecção para futuros profissionais de saúde.²

Um relevante cenário a ser citado é o fator de risco a lesões cutâneas com uso contínuo e errôneo de equipamentos de proteção individual, quando o tema é o vírus da herpes tipo 1, tendo como foco profissionais da área da saúde e sociedade em geral, sendo destacado: a fricção, pressão e alteração do microclima da pele (aumento da temperatura e umidade) as quais provocam danos teciduais. Dentre as alterações de pele analisadas durante uso do EPI /paramentação, foi destacado que profissionais relataram ocorrência de vermelhidão (hiperemia) na pele, pressão sobre a pele, alteração da umidade, dor ou ardência, além de alterações da integridade da pele.⁴

Figura 1



Fonte: Abendroth A., Kinchington P.R., and Slobedman B. 2010.¹⁸

CONCLUSÃO

A análise da literatura evidenciou restrita quantidade de publicações produzidas em território nacional ou que, ainda, estivessem voltadas para o contexto brasileiro.

A tensão emocional assim como o uso errôneo de equipamentos de proteção individual influencia na atuação do sistema imunológico sendo os elos entre o herpes vírus e o coronavírus. Nesse quadro, a ansiedade, o estresse e a depressão, estão intimamente ligados ao sistema de defesa do corpo humano, levando a uma maior suscetibilidade a infecções em região

labial.

Até o momento, não há evidências de associação entre a vacinação contra a Covid-19 e o herpes zoster. Contudo, uma correlação no surgimento de HZ em pacientes com COVID-19 pode ser traçada com base no atual entendimento científico entre o estresse e a imunidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19: uma revisão epidemiológica da literatura nacional | Revista Eletrônica Acervo Científico. *acervomaiscombr* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2022 Jun 21]; Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/7141/4407>
2. Ferreira IG, Almeida CS, Bulcão LA, Weber MB. Educação médica em tempos de crise: a experiência de uma liga acadêmica de dermatologia durante a pandemia da Covid-19. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2021 Dec 20;54(3).
3. Marcocci ME, Napoletani G, Protto V, Kolesova O, Piacentini R, Puma DDL, et al. Herpes Simplex Virus-1 in the Brain: The Dark Side of a Sneaky Infection. *Trends in Microbiology* [Internet]. 2020 Oct 1;28(10):808–20. Available from: [https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(20\)30074-3](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(20)30074-3)
4. Paula JF dos S, Pontes AR de S, Cardinelli CC, Di Piero KC. Fatores de risco para alterações da integridade da pele frente ao uso de equipamento de proteção individual no enfrentamento da COVID-19: estudo retrospectivo. *Research, Society and Development*. 2022 Mar 25;11(4):e50711427720.
5. Huilcatanda Paucar CP. Manifestaciones Clínicas Dermatológicas por COVID 19. *wwwspaceuceeduc* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 21]; Available from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/25987>.
6. Pigatti FM, Ferreira IV, Silva HD, Verner FS. Relação entre a recorrência do herpes simples e o estresse durante a pandemia de covid-19. *HU Revista* [Internet]. 2022 Mar 22 [cited 2022 Jun 21];48:1–7. Available from: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/33468>
7. Manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19: uma revisão epidemiológica da literatura nacional | Revista Eletrônica Acervo Científico. *acervomaiscombr* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2022 Jun 21]; Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/7141>
8. Sousa BC de, Rodrigues FOS, Vasconcelos HG. Manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19: uma revisão epidemiológica da literatura nacional. *REAC* [Internet]. 13abr.2021 [citado 21jun.2022];23:e7141. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/7141>
9. Mendes KD, Sasso RC, Galvão, CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. 2008 nov. [cited 2021. Dec 15]; 17(4):p.758-764. Acesso em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

10. Wong PKK, Lahiri M, Lye DC, Johnson D, Charles PGP. Uma atualização de vacinação para reumatologistas-SARS-CoV-2, influenza e herpes zoster. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(8):979-983. doi:10.1111/1756-185X.14179
11. Finsterer J. Herpes zoster sete dias após a vacinação com SARS-CoV-2 em um paciente com espondilite anquilosante sob adalimumabe. *Reumatismo* [Internet]. 3 de maio de 2022 [citado em 23 de junho de 2022];74(1). Disponível em: <https://www.reumatismo.org/index.php/reuma/article/view/1474>
12. Ramírez-Colombres M, Maenza CE, Rocchetti NS, Gattino SP, Diodati S, Luchitta CA, et al. [COVID-19 and herpesvirus encephalitis]. *Rev Neurol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23];280–3. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35383876>
13. Buranasakda M, Kotruchin P, Phanthachai K, Mootsikapun P, Chetchotisakd P. Varicella zoster meningitis following COVID-19 vaccination: a report of two cases. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23];214–6. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35367355>
14. Gringeri M, Battini V, Cammarata G, Mosini G, Guarnieri G, Leoni C, et al. Herpes zoster and simplex reactivation following COVID-19 vaccination: new insights from a vaccine adverse event reporting system (VAERS) database analysis. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23];675–84. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35191364>
15. Palanivel JA. Herpes zoster after COVID-19 vaccination-Can the vaccine reactivate latent zoster virus? *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 23];3376–7. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34559453>
16. Chu C-W, Jiesisibieke ZL, Yang Y-P, Wu P-C, Lin H-L, Tung T-H. Association of COVID-19 vaccination with herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23];601–8. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35112938>
17. May Lee M, Macchi S, Mora E, Feliciani C. Potential risk factors for Varicella-zoster virus reactivation after COVID-19 vaccination. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23];1347–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35184368>
18. Rahangdale RR, Tender T, Balireddy S, Pasupuleti M, Hariharapura RC. Interplay between stress and immunity triggers herpes zoster infection in COVID-19 patients: a review. *Can J Microbiol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23];303–14. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35167378>

COMPROMETIMENTO OCULAR NA SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

EYE COMPROMISE IN VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME

Maria João R. Ferreira¹; João Maria Ferreira²; Leonardo F. Costa³

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. ³Diretor Médico do Serviço de Oftalmologia do Hospital São José – Teresópolis/RJ. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada trata-se de uma patologia inflamatória e autoimune considerada rara e multissistêmica. Sua maior incidência ocorre devido a uma predisposição genética principalmente no sexo feminino e a faixa etária mais acometida encontra-se na quarta década de vida. O diagnóstico sindrômico é clínico, sendo o oftalmológico baseado em achados na retinografia e angiografia ocular. O tratamento se baseia em uso de corticoides. O prognóstico irá depender do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento. **Objetivo:** Apresentar um relato de caso de uma paciente diagnosticada com a Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, evidenciando seu comprometimento ocular. **Métodos:** A pesquisa foi realizada a partir de dados clínicos de uma paciente, do serviço de Oftalmologia do Hospital São José – Teresópolis/RJ a qual foi diagnosticada com síndrome de Harada através de achados oftalmológicos e sistêmicos. Foi feito, ainda, um levantamento bibliográfico com dados já existentes na literatura para a obtenção de informações da temática escolhida. **Resultados:** Após a pulsoterapia, a paciente obteve uma melhora considerável em sua acuidade visual. Dando continuidade ao tratamento ambulatorial fez uso de imunomodulador associado a corticoide oral, sendo este último retirado após desmame. Com o tratamento rápido e agressivo, a chance de sequelas oculares foi baixa, fazendo com que a paciente melhorasse sua visão de modo significativo. **Conclusão:** É uma doença pouco divulgada sendo, por vezes, abordada em suas diferentes fases evolutivas, tornando-se assim de difícil diagnóstico, tendo como consequência um tratamento tardio e sequelas subsequentes. **Descritores:** síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome uveomeningoencefálica, uveíte, panuveíte, doenças autoimunes.

ABSTRACT:

Introduction: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome is an inflammatory and autoimmune pathology considered rare and multisystem. Its highest incidence is due to a genetic predisposition, especially in females and the most affected age group is in the fourth decade of life. The syndromic diagnosis is clinical, and the ophthalmologic diagnosis is based on findings on retinography and ocular angiography. Treatment is based on early and pulsed corticosteroid therapy,

and the use of immunomodulators may be necessary for relapsing or refractory cases. Treatment is based on the use of corticosteroids. The prognosis will depend on the time between diagnosis and initiation of treatment. **Objective:** To present a case report of a patient diagnosed with Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome, evidencing her ocular involvement. **Methods:** The research was carried out from the clinical data of a patient, from the Ophthalmology service of Hospital São José, who was diagnosed with Harada syndrome through ophthalmological and systemic findings. A bibliographic survey was also carried out with data already existing in the literature to obtain information on the chosen theme. **Results:** After pulse therapy, the patient achieved a considerable improvement in her visual acuity. Continuing the outpatient treatment, he used an immunomodulator associated with oral corticosteroids, the latter being withdrawn after weaning. With rapid and aggressive treatment, the chance of ocular sequelae was low, causing the patient to significantly improve her vision. **Conclusion:** It is a poorly publicized disease and is sometimes addressed in its different evolutionary stages, thus making it difficult to diagnose, resulting in late treatment and subsequent sequelae. **Keywords:** Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, uveomeningoencephalitic syndrome, uveitis, panuveitis, autoimmune diseases.

INTRODUÇÃO:

A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) trata-se de uma patologia inflamatória e autoimune considerada rara e multissistêmica. Sua maior incidência ocorre devido a uma predisposição genética, principalmente no sexo feminino e a faixa etária mais acometida encontra-se na quarta década de vida. Nela encontramos alterações imunológicas relacionadas aos melanócitos, envolvendo citotoxicidade celular. Também conhecida como síndrome úveomeningoencefálica, as estruturas que podem ser acometidas pela patologia são as meninges, o ouvido interno, a pele, o sistema nervoso central e o globo ocular, caracterizando-se, neste caso, por uveíte bilateral severa associada ao descolamento de retina.²⁻⁴

O trato uveal consiste em um conjunto de estruturas formado pela íris, corpo ciliar e coróide. Os pigmentos da íris são ricos em melanina, os quais absorvem a luz que chega à retina, evitando sua reflexão. A coróide é altamente vascularizada e tem como função nutrir a retina. O corpo ciliar são estruturas localizadas posteriormente à íris, sendo responsáveis pela acomodação da visão e pela produção do humor aquoso.¹

O diagnóstico sindrômico é clínico, sendo o oftalmológico baseado em achados retinográficos, além de ultrassonografia ocular e angiografia ocular fluoresceínica. Para diferenciação diagnóstica poderá ser solicitada a tomografia computadorizada de crânio e análise do líquido cefalorraquidiano.^{12,13}

O tratamento tem como base a corticoterapia precoce e em pulsos, podendo ser necessário o uso de imunomoduladores, para casos recidivantes ou refratários. O prognóstico sindrômico está intimamente ligado ao tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento. Tem como principais complicações oculares a catarata, glaucoma, membrana neovascular subretiniana e fibrose subretiniana.^{14,15}

Por se tratar de uma doença rara, é pouco divulgada na classe médica, sendo por vezes abordada em suas diferentes fases evolutivas, tornando-se assim de difícil diagnóstico, tendo como consequência um tratamento tardio. Por conta disso, os dados estatísticos da patologia são escassos no país.

No presente trabalho, relatamos paciente do sexo feminino, 30 anos, tratada no serviço de oftalmologia do Hospital São José, Teresópolis/RJ, a qual foi diagnosticada com síndrome de Harada, após sua internação para investigação com exames laboratoriais e de imagem. O tratamento foi realizado à base de imunossuppressores e sintomáticos.

OBJETIVOS:

Primários:

Apresentar um relato de caso de uma paciente diagnosticada com a Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, evidenciando seu comprometimento ocular.

Secundários:

Enfatizar a importância da investigação, assim como o tratamento e acompanhamento adequado da patologia, além de revisão de literatura.

MÉTODOS:

O estudo será realizado a partir de um relato de caso se tratando do caso relatório: M.E.S, sexo feminino, 30 anos, que em 2019 deu entrada no ambulatório de oftalmologia do Hospital São José, Teresópolis/RJ, com queixa de dor e queda da acuidade visual em ambos os olhos.

Foram revisados os prontuários da paciente e coletadas informações referentes ao quadro clínico apresentado, desde o primeiro dia de consulta. Dentre os documentos, foram avaliados os exames laboratoriais e de imagem, internações e tratamentos realizados, após assinatura de termo de consentimento pela paciente. Os resultados obtidos e práticas utilizadas para realização do estudo foram comparados e reavaliados a partir de estudos disponíveis na literatura mundial.

RELATO DE CASO:

M.E.S, sexo feminino, branca, 30 anos, em 30 de agosto de 2019 compareceu ao serviço de oftalmologia do Hospital São José, Teresópolis/RJ, relatando “dor” em hemicrânio esquerdo e “embaçamento passageiro” em ambos os olhos. Com o decorrer da consulta, a paciente nega histórico patológico familiar, internações anteriores e outras comorbidades. Foi realizado o exame oftalmológico inicial apresentando acuidade visual de 20/20 em ambos os olhos sem correção ótica e à biomicroscopia e fundoscopia não apresentou qualquer alteração.

Dia 2 de setembro, três dias após a primeira consulta, retornou ao ambulatório com queixa de baixa acuidade visual. Ao ser novamente avaliada, a paciente apresentava acuidade visual 20/25 em olho direito e 20/80 em olho esquerdo. Já no exame de mapeamento da retina (MAP) e na tomografia ocular computadorizada (OCT) apresentou descolamento seroso macular

no olho esquerdo, sem alterações no olho direito.

No mesmo dia, foi solicitado a realização da retinografia, que permite avaliar melhor a retina, o nervo ótico e o fundo do olho, e da angiografia fluoresceínica, que consiste numa injeção com contraste de fluoresceína a fim de visualizar com mais precisão as possíveis alterações vasculares da retina e da coróide. Foi solicitado, ainda, a realização do teste tuberculínico (PPD) e exames sorológicos, a fim de afastar possíveis infecções sistêmicas.

Ao retornar à consulta, dia 5 de setembro, os exames sorológicos mostraram-se sem alterações assim como o PPD. Já a retinografia e angiografia revelaram uma papilite (inflamação do nervo ótico) em ambos os olhos e descolamento exudativo macular com hiperfluorescência ao longo do exame no olho esquerdo. (Figura 1)

Figura 01: Retinografia e angiografia fluoresceínica dia 05/09



Papilite e descolamento seroso macular em OE. Fonte: autora. Imagem da paciente autorizada.

No mesmo dia a paciente foi internada para dar início à investigação da patologia. Foi solicitado pelo oftalmologista a intervenção do serviço de neurologia, no sentido da realização da punção liquórica, exames laboratoriais e de imagem (ressonância magnética de crânio e órbitas), já sendo interrogada a síndrome de Harada.

À internação foi prescrito hidratação venosa e analgésicos e, ainda, solicitado uma RM de crânio e órbitas bilateral. O resultado do exame do líquido mostrou-se ligeiramente turvo em seu aspecto e valores elevados quanto ao número de proteínas (56,8mg/dL), indicando uma pleocitose, e quanto à contagem de leucócitos (283/mm³). A pleocitose presente é um dos critérios diagnósticos da SVKH.

Baseado nos elementos auxiliares de diagnóstico iniciou-se o tratamento com succinato de metilprednisolona intravenoso, mantendo a pulsoterapia durante os cinco dias em que esteve internada. No dia 10 de setembro a paciente recebeu alta com o diagnóstico de doença de Harada, sendo encaminhada ao serviço de oftalmologia para dar continuidade ao tratamento ambulatorial, mantendo a corticoterapia via oral (prednisolona) em caráter de desmame.

No dia 13 de setembro a paciente recebeu o laudo da RM de crânio e órbitas, a qual revelou um “espessamento das coroides em ambas as órbitas um pouco mais evidente à esquerda, devendo estar relacionado à doença de base (Vogt-Koyanagi-Harada)”. Já no dia 3 de outubro, foi repetido a retinografia e angiografia demonstrando melhoras absolutas no seu quadro clínico, com apenas uma discreta alteração pigmentar no estroma retiniano do olho esquerdo. (Figura 2)

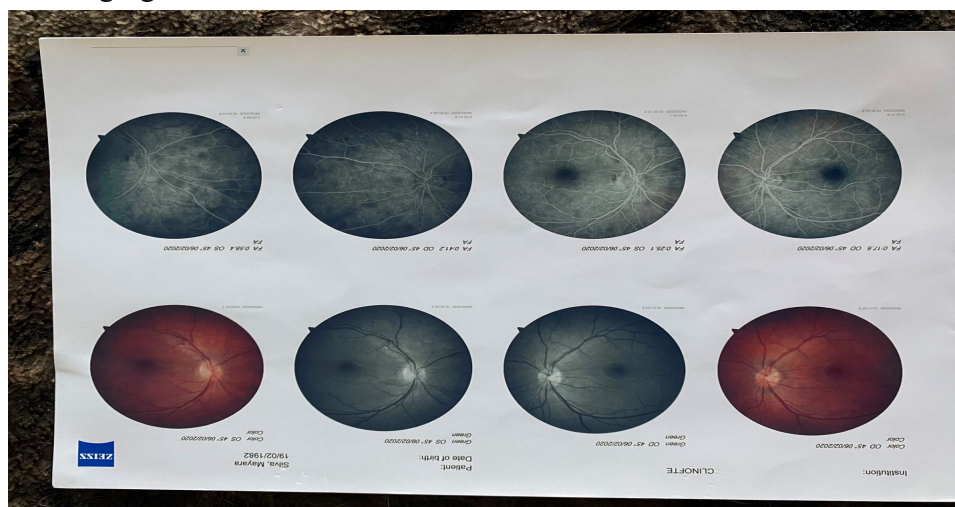
Figura 02: Retinografia e angiografia fluoresceínica dia 03/10



Descolamento seroso absorvido com resolução do quadro inflamatório. Fonte: autora. Imagem da paciente autorizada.

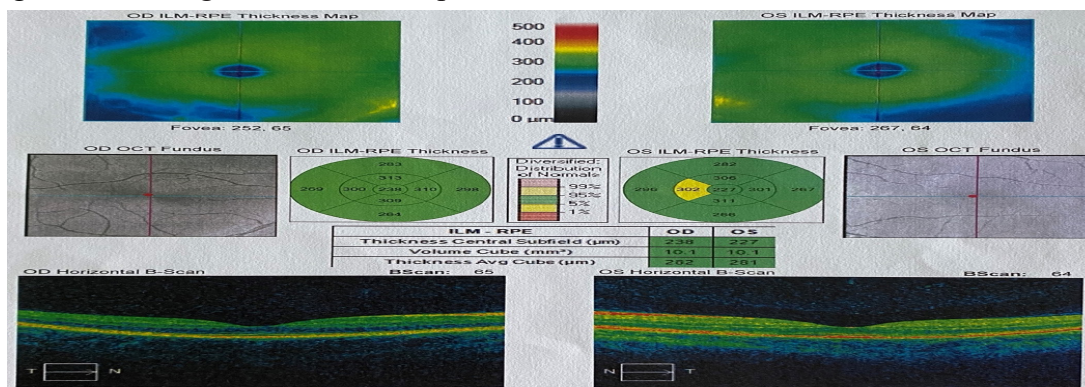
A paciente continua sendo acompanhada até a presente data com acuidade visual 20/25 em olho esquerdo, mantendo o tratamento com azatioprina via oral e fazendo exames periódicos no serviço de oftalmologia. Por fim, no dia 7 de fevereiro de 2020 foi solicitada nova angiografia com indocianina verde (figura 3) e OCT (Figura 4) que apontaram Harada tratada, apesar das sequelas remanescentes.

Figura 03: Angiografia fluoresceínica dia 07/10



Controle angiográfico sem evidência de recorrência. Fonte: autora. Imagem da paciente autorizada.

Figura 04: Tomografia Ocular Computadorizada dia 07/10



Contorno foveal reestabelecido, confirmando o resultado da angiografia anterior. Fonte: autora. Imagem da paciente autorizada.

DISCUSSÃO:

No século XII foram realizadas as primeiras descrições da doença por Ali ibn Isa al-Kahhal, o médico oftalmologista árabe mais famoso do Islã medieval. Já no século XX Alfred Vogt, um médico suíço, deu continuidade à descrição da patologia. Em 1914 Yoshizo Koyanagi publicou seu primeiro relato sobre a síndrome, e em 1926 foi a vez de Einosuke Harada a publicar um artigo sobre diversos casos de pacientes que apresentavam manifestações características da síndrome. Com isso, a síndrome hoje carrega no nome destes três autores Vogt, Koyanagi e Harada, conseguindo criar uma única entidade com as inúmeras variações encontradas na clínica da doença.^{3,5}

A teoria é de que a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada seja uma patologia autoimune, multissistêmica e idiopática que atinge os melanócitos causando uma inflamação nos tecidos, como a úvea, ouvido, pele e meninges. Epidemiologicamente, a síndrome é mais prevalente no sexo feminino (2:1) e em indivíduos com pigmentação de pele escura, como os de origem indiana, latino-americana e, também, asiática. Pode acometer qualquer idade, sendo mais comum entre segunda e quarta década de vida. Estudos mostram que no Brasil os pacientes portadores da síndrome têm em sua genética o alelo HLADRB1*0405, que é considerado o mais expressivo e predominante, tendo uma associação da patologia com complexos maiores de histocompatibilidade da classe II – MHC classe II.^{1-3,5}

Uma das teorias mais aceitas entre os estudos sobre a patologia é sua associação com o vírus Epstein-Barr, sendo este um dos responsáveis pela reativação da doença. Nele são encontradas partículas de DNA viral isoladas no humor vítreo de pacientes portadores de tal síndrome. Um estudo relata sobre 6 pacientes que, simultaneamente, começaram a manifestar os sinais e sintomas iniciais da SVKH após contato entre si, chegando à conclusão de que fatores externos podem estar envolvidos no processo de desenvolvimento da doença.^{2,8}

Outro caso relatado demonstrou que traumatismo craniano, por exemplo, pode resultar em um trauma indireto nos olhos, atingindo tecidos ricos em melanócitos, como a úvea, e, conseqüentemente, induzindo a síndrome. Outras doenças autoimunes que foram vistas e relatadas que parecem estar associadas com a SVKH são a esclerodermia, diabetes mellitus, síndrome de

Guillain-Barré, nefropatia por IgA, policondrite recorrente, aortite, entre outras.^{3,8}

Quando acomete o globo ocular, a síndrome caracteriza-se como uma panuveíte bilateral e crônica. Na fase aguda pode-se apresentar como uma uveíte anterior não granulomatosa. Com a evolução da patologia pode-se tornar granulomatosa, afetando somente o segmento anterior. Já a uveíte posterior, normalmente, é bilateral, respeitando uma determinada ordem cronológica para o aparecimento dos sinais, sendo que destes os mais frequentes são a infiltração difusa da coroide, descolamento multifocal da retina sensorial com edema de papila ou descolamento seroso da retina. Na sua fase crônica caracteriza-se por atrofia difusa do epitélio pigmentar da retina, associando-se a pequenas manchas atróficas, periféricas e discretas, conhecidas como nódulos de Dalen-Fuchs, causando uma perda significativa da visão.^{10,12}

Na SVKH existem quatro fases clínicas, sendo estas a prodrômica, uveítica, crônica e de recorrência. A fase prodrômica tem duração de apenas alguns dias podendo se estender a semanas, assemelhando-se a um quadro de infecção viral. Neste primeiro estágio é comum o paciente apresentar cefaleia, febre baixa, disartria, afasia, fotofobia, fraqueza muscular generalizada, confusão mental, meningismo e psicose.⁶⁻⁸

A fase uveítica apresenta duração de algumas semanas e ocorre, frequentemente, de três a cinco dias após a fase prodrômica. Considera-se que este estágio é o principal responsável pela busca de atendimento médico. Este foi o estágio em que se encontrou a paciente do caso em questão, que compareceu à consulta com sintomas de dor ocular, fotofobia e turvação visual, considerado o sintoma mais comum desta fase, estando presente em 70% dos casos.⁸

Além dos sintomas descritos pela paciente, outras manifestações que podem ser encontradas neste estágio são a redução da acuidade visual, que foi relatada pela paciente três dias após a primeira consulta, e até perda total da visão. Através do mapeamento de retina e da tomografia ocular computadorizada realizados na paciente, foi identificado, apenas no olho esquerdo, um descolamento retiniano seroso, que é uma alteração ocular característica da síndrome. Outras alterações oculares que podem estar presentes na patologia são a iridociclite, o edema retiniano, hiperemia ou edema do disco óptico e o aumento da pressão intraocular.

A fase crônica pode durar de meses a anos e se caracteriza pelo processo de despigmentação dos tecidos que contêm melanócitos. Neste estágio, diferente da fase uveítica, as alterações oculares mais comuns são as cicatrizes coriorretinianas despigmentadas de Dalen-Fuchs, fundo de olho em pôr-do-sol, e acúmulo de epitélio pigmentar da retina. O último estágio, chamado de fase de recorrência, acomete indivíduos que apresentam inflamação ocular súbita de repetição. O descolamento retiniano de repetição, a formação de membranas neovasculares subretinianas, a fibrose subretiniana, a catarata e o glaucoma são algumas das complicações oftalmológicas encontradas nesta fase.^{8,11,13}

O diagnóstico é clínico e tem como base cinco critérios recomendados pelo Primeiro Workshop Internacional em Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, que ocorreu em 1999: 1. ausência de histórico antecedente de trauma ocular ou cirurgia oftalmológica; 2. ausência de evidência clínica ou laboratorial de outra patologia ocular; 3. envolvimento ocular bilateral, agudo ou tardio; 4. presença de sintomas neuro-auditivos; 5. alterações dermatológicas, se durante ou

após as manifestações oculares e neurológicas.^{4,8}

No caso relatado, a paciente não apresenta histórico de traumas ou cirurgias oculares, não tem alguma evidência de outras doenças oculares, apresentou à angiografia fluoresceínica e retinografia, respectivamente, sequelas coroidianas, traduzidas por manchas hipocianescentes irregulares, descolamento exudativo macular no olho esquerdo e discreta alteração pigmentar, também no olho esquerdo. À ressonância magnética de orbitas e crânio foi evidenciado um espessamento das coroides em ambas as órbitas, estando mais evidente à esquerda. Em relação às manifestações neurológicas ou auditivas a paciente não apresentou sintomas e não houve alteração cutânea. Com isso, chega-se à conclusão de que o caso clínico da paciente obedece aos itens 1, 2 e 3. Com isso, considera-se uma síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada provável, que representa 40,4% dos casos da doença.⁸

Além dos exames de imagem, podem ser solicitados exames laboratoriais que irão revelar a atividade inflamatória da doença, caso se faça presente. Os exames da paciente em questão não apresentaram quaisquer alterações. A punção liquórica pode ser solicitada para auxiliar na confirmação do diagnóstico. No caso apresentado, o resultado do exame do líquor mostra um grande aumento do número de leucócitos (pleocitose) que está relacionada à presença de um processo inflamatório. Dependendo do número de células, pode-se determinar o tempo de evolução da doença. A pleocitose encontra-se presente em 80% dos casos da síndrome, ainda na fase prodrômica.²

Como diagnóstico diferencial, em relação às manifestações oftalmológicas pode-se destacar a Epiteliopatia Pigmentar Placóide Multifocal Posterior Aguda, que, diferente da SVKH, é autolimitada e o paciente não apresenta manifestações extraoculares. Outros diagnósticos diferenciais são a oftalmia simpática, coriorretinopatia serosa central, esclerite, epiteliopatia, linfoma intraocular e descolamento de retina secundário à hipertensão arterial sistêmica.^{13,14}

Em relação ao tratamento, é importante lembrar que este deve ser realizado o mais precocemente possível e seu sucesso irá depender da resposta de cada paciente individualmente. Estudos mostram que administração de corticoides e/ou drogas imunossupressoras ajudam a evitar uma progressão rápida da doença e complicações subsequentes e irreversíveis. Geralmente prescreve-se prednisona em altas doses, 1-2 mg/kg/dia, e nos casos mais graves está indicado a pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por 3-5 dias.^{3,14}

Para os pacientes que apresentam resistência à corticoterapia com prednisona, pode-se optar pela betametasona ou dexametasona. Se os pacientes não obtiverem uma boa resposta ao tratamento com o uso dos corticoides ou que apresentem efeitos adversos, são recomendados os imunomoduladores, como a ciclosporina ou a azatioprina. Caso a patologia se apresente de forma mais agressiva é indicado a terapia imunossupressora tripla, fazendo a administração de prednisolona em conjunto com azatioprina e ciclosporina. Pacientes resistentes a corticóides e a imunomoduladores, a opção é a administração de imunoglobulina intravenosa.^{3,14,15}

No caso relatado, após os resultados dos exames da paciente foi realizada sua internação, e como tratamento foi prescrito a pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa, além de sintomáticos, dieta branda e hidratação com soro glicosado. Após alta foi dada continuidade ao

tratamento ambulatorialmente, sendo prescrito para a paciente a associação de um corticoide com um imunomodulador, e consultas de retorno para posterior avaliação da patologia.

Se o diagnóstico e o tratamento forem precoces existe grande probabilidade do prognóstico oftalmológico ser benéfico. Estudos relatam que a acuidade visual melhora significativamente um mês após início do tratamento e que as chances de ocorrerem complicações oculares em pacientes jovens são baixas. No caso do insucesso do tratamento os pacientes podem vir a desenvolver glaucoma, uma membrana neovascular subretiniana na fase crônica e, em casos mais graves, pode levar à cegueira.

CONCLUSÃO:

Após o estudo relatado e a revisão literária comparada, compreende-se a necessidade de o exame clínico ser minucioso, buscando analisar detalhadamente a história dos pacientes e os exames oftalmológicos que serão realizados a partir daquele momento. Deve-se atentar sempre à queixa principal para que o diagnóstico seja feito o mais precocemente possível e direcionar prontamente seu respectivo tratamento clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmologia Clínica*. 7. ed. São Paulo: Saunders Elsevier, 2013
2. Mota LAA, Santos AB dos. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e o seu acometimento multissistêmico. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 5];56:590–5. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/dmRnZ8fDWzXkWFVcWPkMTpG/?lang=pt>
3. Carneiro S, Silva DL, Cristina A, Palheta P, Xavier F, Neto P, et al. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: Revisão de Literatura Vogt-Koyanagi-Harada's Disease: Literature Review em Neurociências pela Universidade Federal do Pará
4. Costa GSF, Biancardi AL, Xavier CA, Provenzano G, Moraes Júnior HV. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: Avaliação da fase da doença na qual os pacientes recebem o primeiro atendimento em serviço especializado. *Revista Brasileira de Oftalmologia* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 9];77(2). Available from: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/4CzrhwPJhG6bjhdb sFnyvm/?format=pdf&lang=pt>
5. Urzua CA, Herbort CP, Takeuchi M, Schlaen A, Concha-del-Rio LE, Usui Y, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: the step-by-step approach to a better understanding of clinicopathology, immunopathology, diagnosis, and management: a brief review. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2022 May 12;12(1).
6. Yang P, Zhong Y, Du L, Chi W, Chen L, Zhang R, et al. Development and Evaluation of Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *JAMA Ophthalmology*. 2018 Sep 1;136(9):1025.
7. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee

- on nomenclature. American Journal of Ophthalmology [Internet]. 2001 May 1 [cited 2022 Jul 9];131(5):647–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11336942/>
8. Rebouças PC, Neri RFA, Neves NMBC. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: relato de caso. Revista Brasília Médica [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 4];48(2):229–33. Available from: <https://rbm.org.br/details/213/pt-BR/sindrome-de-vogt-koyanagi-harada--relato-de-caso>
 9. Cardoso IH, Zajdenweber ME, Muccioli C, Fimamor LP, Belfort Jr. R. Applicability of the 2001 revised diagnostic criteria in Brazilian Vogt-Koyanagi-Harada disease patients. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2008 Feb;71(1).
 10. Leitão JA, Gama I. Quando o globo ocular acede ao diagnóstico de uma doença sistêmica autoimune: a propósito de um caso clínico [Internet]. Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, editor. 2016.
 11. Andonegui J. Manifestaciones oculares de las enfermedades sistémicas. Anales del Sistema Sanitario de Navarra [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 11];31:7–11. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000600001
 12. Pappasavas I, Herbort CP. Vogt-Koyanagi-Harada disease is always bilateral: reports of unilateral cases failed to use choroidal investigations showing subclinical involvement of the fellow eye. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection [Internet]. 2021 Feb 9 [cited 2022 Jul 11];11(1):6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559795/>
 13. Kauê M, Ferreira J, Carlos G, Cruz P, Brom, Soares S, et al. Vogt-Koyanagi-Harada no diagnóstico diferencial de doenças neurológicas: relato de caso Hospital Oftalmológico Visão Laser. Congresso de Oftalmologia da USP; 2020[Internet]. [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://jde.iweventos.com.br/upload/trabalhos/4nRRbxis80tDgog09Ck6GdNrqEU6.pdf>
 14. Gerstenblith AT, Rabinowitz MP. Manual de Doenças Oculares do Wills Eye Hospital: diagnóstico e tratamento no consultório e na emergência. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015
 15. Alaql MK, Akinfe AA, AlNour MK. Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Cureus. 2020 Jul 11;

EPISÓDIOS TROMBÓTICOS E A COVID 19: CAUSA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

THROMBOTIC EPISODES AND COVID-19: CAUSE, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Gabriel S. Calian¹; Carlos P. Nunes²

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

RESUMO:

Introdução: A doença infecciosa do coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, um vírus de RNA de fita simples do gênero Betacoronavirus. Surgiu na China no final de 2019 e desde então se espalhou para outros continentes, onde foi classificado como pandemia pela Organização Mundial da Saúde. A doença atinge os indivíduos de forma abrupta ou não repentina e causa diversas comorbidades relacionadas a doenças respiratórias, de coagulação, doenças cardiovasculares e metabólicas. Entre eles: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial não controlada, obesidade e doenças cardiovasculares devido aos depósitos de gordura. Destas, as complicações relacionadas à trombose arterial e venosa são particularmente proeminentes devido aos eventos tromboembólicos causados pelo SARS-CoV-2. **Métodos:** Revisão de literatura, com levantamentos de dados dos anos 2020 e 2021, nas bases de dados eletrônicas da EBSCOhost, SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine) e Cochrane Brasil. Sendo utilizados os seguintes descritores associados aos operadores booleanos AND, OR: “Thrombolytic factors”, “hypercoaguability”, “diagnosis”, “Covid-19”. Resultados: Foram encontrados 240 artigos por meio da busca eletrônica. Dentre eles, 180 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios pré estabelecidos de elegibilidade, sendo selecionados 50 artigos de acordo com os títulos. Destes, 30 foram selecionados para leitura na íntegra. Após as avaliações de texto completo, 20 artigos foram incluídos na revisão. **Conclusão:** As evidências atuais sugerem que a alta incidência de eventos trombóticos clinicamente relevantes associados à infecção por SARSCoV-2 se deve à sua estrutura distinta e conformação genética que promove uma resposta imune que predispõe a reações inflamatórias rápidas, em alguns casos, com importante potencial de gravidade, principalmente quando associada as doenças sistêmicas que afetam amplamente o sistema cardiovascular. O entendimento dos processos fisiopatológicos que levam a esse fenômeno trombótico permanece incompleto, porém, a ativação da cascata de coagulação, inicialmente causada pela expressão da angiotensina II e fator tecidual em macrófagos, ocasionando à formação de trombina e a endotelite, acarretando na hipoxemia e consequente disseminação intravascular de fatores coagulação são fundamentais nesse processo.

ABSTRACT:

Introduction: Infectious coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by SARS-CoV-2, a single-stranded RNA virus of the genus Betacoronavirus. It emerged in China in late 2019 and has since spread to other continents, where it was classified as a pandemic by the World Health Organization. The disease affects individuals abruptly or not suddenly and causes several comorbidities related to respiratory, coagulation, cardiovascular and metabolic diseases. Among them: congestive heart failure, uncontrolled high blood pressure, obesity and cardiovascular disease due to fat deposits. Of these, complications related to arterial and venous thrombosis are particularly prominent due to thromboembolic events caused by SARS-CoV-2. **Methods:** Literature review, with data surveys from the years 2020 and 2021, in the electronic databases of EBSCOhost, SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine) and Cochrane Brazil. The following descriptors associated with the Boolean operators AND, OR were used: “Thrombolytic factors”, “hypercoaguability”, “diagnosis”, “Covid-19”. **Results:** 240 articles were found through the electronic search. Among them, 180 were excluded because they did not fit the pre-established eligibility criteria, and 50 articles were selected according to their titles. Of these, 30 were selected for full reading. After full-text reviews, 20 articles were included in the review. **Conclusion:** Current evidence suggests that the high incidence of clinically relevant thrombotic events associated with SARSCoV-2 infection is due to its distinct structure and genetic conformation that promotes an immune response that predisposes to rapid inflammatory reactions, in some cases, with important potential. of severity, especially when associated with systemic diseases that largely affect the cardiovascular system. The understanding of the pathophysiological processes that lead to this thrombotic phenomenon remains incomplete, however, the activation of the coagulation cascade, initially caused by the expression of angiotensin II and tissue factor in macrophages, causing the formation of thrombin and endothelitis, leading to hypoxemia and consequent intravascular dissemination of coagulation factors are fundamental in this process.

INTRODUÇÃO:

O novo coronavírus, conhecido como vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), é o causador do surto de pneumonia viral, registrada pela primeira vez na cidade chinesa de Wuhan ao final de 2019, e que rapidamente se espalhou acometendo 184 países.⁵ No Brasil, é necessária a hospitalização em até 20% dos pacientes infectados, e 5 a 10% deles terão indicação de internação em terapia intensiva por necessidade de suporte hemodinâmico e/ou ventilatório.

De acordo com a sua patogênese, o principal mecanismo de ação do SARS-CoV-2 ao meio intracelular se dá por meio da interação de sua glicoproteína de superfície S com a glicoproteína humana ECA2, identificada tanto no plasma como na membrana de diversos tipos celulares. Em tal processo, a ECA2 (enzima conversora de angiotensina-2) atua como receptor de membrana, se relacionando ainda, com outros efetores, como por exemplo serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2). A infecção ocasionada pelo SARS-CoV-2 resulta em morte de células retentoras

de receptores ECA2 e na internalização celular de parte desses receptores, causando então, em ocasiões graves, a diminuição da atividade da ECA2 circulante. Logo, há um predomínio da atividade da angiotensina II sobre as angiotensinas 1-7 e 1-9. A angiotensina II, além de seu efeito hipertensor e inflamatório, estimula a ativação da cascata da coagulação pela via do fator tissular (FT), eleva a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual tipo 1 (PAI-1) e inibe a expressão do ativador do plasminogênio tecidual (tPA).⁴

A associação entre a COVID-19 e as complicações tromboembólicas foram relatadas em pacientes infectados em diferentes grupos. É importante ressaltar que vários órgãos são afetados pela coagulopatia induzida pela COVID-19, incluindo a vasculatura dos pulmões, pernas, baço, coração e cérebro. Essas complicações geralmente estão associadas à falência de múltiplos órgãos e alta mortalidade em casos graves. Dados clínicos indicam que tanto a embolia pulmonar (EP) quanto a trombose venosa profunda (TVP) são os eventos trombóticos mais frequentemente observados na COVID-19. Curiosamente, o risco de tromboembolismo venoso (TEV) permanece alto em pacientes hospitalizados, apesar da profilaxia com anticoagulantes. De fato, a taxa de eventos tromboembólicos venosos foi estimada em 25 a 30%, particularmente em pacientes críticos e ventilados mecanicamente. Outras complicações trombóticas também foram relatadas, incluindo acidente vascular cerebral, isquemia aguda de membros e síndromes coronarianas agudas. Tanto o acidente vascular cerebral isquêmico agudo quanto a lesão miocárdica são relatados em até 5 a 20% dos pacientes hospitalizados, respectivamente. A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças (MIS-C), como resultado da infecção por SARS-CoV-2 também pode aumentar, de forma alarmante, o risco de coagulopatia na população pediátrica.^{1,3}

Acerca do diagnóstico a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) identifica a presença do RNA viral em várias amostras biológicas e é considerada o teste diagnóstico de referência. Em geral, as amostras do trato respiratório inferior fornecem maior rendimento diagnóstico do que as do trato respiratório superior, porém por ser mais invasiva, aumenta o risco de contágio para os profissionais de saúde. Considerando que os resultados da RT-PCR não são imediatos, e que em situações de colapso assistencial, podem demorar até 10 dias para o resultado, foram desenvolvidos testes rápidos (mais baratos) de antígenos, que por meio da imunocromatografia de difusão (fluxo lateral) o qual pode apresentar resultados em amostras de orofaringe em apenas 15 a 30 minutos. Esses testes, não necessitam de laboratório de biossegurança e podem ser realizados no ponto habitual de atendimento ao paciente. Sua principal limitação é que, em indivíduos assintomáticos, sua sensibilidade é baixa (em torno de 50%), podendo levar a falsos negativos. Esses testes só podem ser realizados com swabs nasofaríngeos e, por serem qualitativos, não podem quantificar o antígeno presente.² A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia propôs avaliar diferentes parâmetros para o reconhecimento imediato da coagulopatia em pacientes com COVID-19. Pesquisadores sugeriram que parâmetros como dímero D aumentado 3 a 4 vezes, tempo de protrombina prolongado, contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ e fibrinogênio $< 2,0 \text{ g/L}$, devem ser considerados para internação hospitalar mesmo na ausência de outras condições.³

Diante de tais descobertas, são necessários um maior aporte de estudos, sobretudo

prospectivos, para melhor fundamentar a indicação da terapia anticoagulante em pacientes críticos infectados pelo coronavírus. O possível benefício de se diminuir o quadro de hipercoagulabilidade deve ser alinhado com o potencial risco de sangramento do paciente. É possível que a terapêutica anticoagulante seja mais benéfica quando iniciada na fase pré-trombótica do que nos quadros avançados, devido ao maior risco de sangramento. Caso se opte pela anticoagulação, parece razoável o uso de HBPM como fármaco de escolha em pacientes estáveis e com depuração normal de creatinina (dose de 1 mg/kg de 12/12h, por via subcutânea). Em caso de choque ou depuração de creatinina abaixo de 50 ml/min/m², é preferível o uso de heparina intravenosa (18 UI/kg/h), tendo como alvo um tempo de tromboplastina parcial ativada entre 1,5 e 1,8. Entretanto, não há evidências que fundamentem a ampla utilização de heparina em dose terapêutica na COVID-19.⁵

OBJETIVOS:

Primário:

Definir a relação entre o desenvolvimento da COVID-19 e o surgimento de episódios trombóticos.

Secundário:

- Apresentar a importância do diagnóstico precoce na prevenção de eventos trombóticos graves;
- Descrever as formas de prevenção e sua aplicabilidade;
- Comentar as estratégias terapêuticas e sua eficácia no contexto geral.

MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas da EBSCOhost, SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine) e Cochrane Brasil. Foram utilizados os seguintes descritores associados aos operadores booleanos AND, OR: “Thrombolytic factors”, “hypercoagulability”, “diagnosis”, “Covid-19”.

Para a formação do estudo foram realizadas as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivo; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos, e análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão utilizados se baseiam em estudos e artigos cujo conteúdo associa a infecção viral por SARS-CoV-2 com casos de hipercoagulabilidade, correlacionando ambas as patologias. Foram utilizados também, artigos que discutem a eficácia terapêutica e a importância dos métodos diagnósticos na redução da gravidade de tais casos. Foram selecionados artigos da língua portuguesa e inglesa, publicados entre os anos de 2020 e 2021.

Foram excluídos artigos cujo conteúdo não apresentava compatibilidade com o tema, ou com texto completo indisponível

DISCUSSÃO E RESULTADOS:

Foram encontrados 240 artigos por meio da busca eletrônica. Dentre eles, 180 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios pré estabelecidos de elegibilidade, sendo selecionados 50 artigos de acordo com os títulos. Destes, 30 foram selecionados para leitura na íntegra. Após as avaliações de texto completo, 20 artigos foram incluídos na revisão

Os dados analisados neste estudo demonstraram que 77% das pessoas infectadas com SARS-CoV-2 apresentaram em sua maioria sintomas leves a moderados, e o estudo incluiu idosos acima de 60 anos com condições pré-existentes, e pacientes acima de 40 anos sem ou com comorbidades. Nesses parâmetros, 18% dos pacientes evoluíram para infecção grave (comorbidades acima de 40 anos), e 5% dos pacientes graves resultaram em alto risco de vida (comorbidades acima de 60 anos), com fatores tromboembólicos associados, acentuando a importância do tratamento correto e do diagnóstico precoce dessa comorbidade¹⁹

A fisiopatologia de tal doença se relaciona com a entrada de agentes infecciosos nas células do hospedeiro através da ligação da proteína S do envelope viral, no sistema receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) presente na membrana celular, localizado em uma série de locais, tais como: o epitélio do hospedeiro, trato respiratório, rins, intestinos e coração. A ligação da proteína S ao receptor ACE2 representa um cluster que é clivado pela protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), levando à estimulação da proteína S e fixação do envelope viral à membrana celular, resultando na liberação do genoma no citoplasma. No processo, esta visita indicou o tropismo sistêmico do vírus e a interpretação das manifestações do COVID-19. O sistema imune inato conta com barreiras físicas (as membranas mucosas da pele, trato respiratório e gastrointestinal) e peptídeos antimicrobianos (defensinas e catelicidinas) secretados por células epiteliais e por leucócitos específicos. ⁶

O sistema imunológico possui células que detectam e englobam patógenos (macrófagos teciduais, neutrófilos e monócitos) e células sentinelas (mastócitos e células dendríticas) que atuam como sinalizadores que reconhecem respostas imunes por meio de padrões moleculares associados ao receptor-patógeno (PAMPs) que estimulam a liberação de citocinas, especialmente interferons tipo 1 e citocinas pró-inflamatórias. Essas proteínas geram respostas antivirais e ativação da imunidade adaptativa. A resposta do sistema imunológico é essencial para eliminar o vírus, porém, o vírus deve ser equilibrado sem atacar excessivamente os órgãos e tecidos do hospedeiro visando evitar problemas maiores, uma vez que o aumento dos fatores pró inflamatórios foi intensamente ligado ao risco aumentado de episódios tromboembólicos.

Os desequilíbrios imunológicos estão associados a casos mais graves de infecção, inicialmente as escápulas reativas são consideradas uma possibilidade. O prognóstico para o COVID-19 é relativamente grave em comparação com aqueles com doença leve ou sem sintomas.

Pacientes críticos, ou seja, fatores de risco para a implantação da doença, possuem comorbidades pré-existentes relacionadas à evolução e gravidade da doença. Portanto, avaliar o risco de mortalidade em pacientes com doenças crônicas acometidas pela infecção por SARS-CoV2 é fundamental para a identificação precoce com o objetivo de melhorar os resultados. Estudos têm demonstrado que o endotélio vascular é um alvo potencial da patogênese viral e é um

importante indicador da gravidade do estado da infecção⁷, na qual foi observado que, na ausência de um melhor prognóstico, o SARS-CoV-2 pode infectar o endotélio vascular, desencadeando uma inflamação maciça¹⁹.

O recrutamento de leucócitos para o combate, seja através de um ataque direto ao endotélio pela patogênese viral ou mediado por citocinas, produz uma desregulação endotelial generalizada que aumenta a morte celular, o processamento de fluidos sanguíneos e a oxigenação tecidual subsequente.

Os sistemas imunológicos inato e adaptativo reconhecem e começam a produzir citocinas à medida que uma infecção viral invade. Citocinas ativadas e analisadas como marcadores imunológicos, com destaque para fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon- γ (IFN- γ). O TNF- α é um executor da ativação de neutrófilos, um estimulador da coagulação, e atua de forma importante na geração de hipertermia, e o IFN- γ convence os macrófagos a eliminar agentes infecciosos e desenvolver a liberação de proteínas (respostas pró-inflamatórias, pró-ímmunes). fibrose e mecanismos reguladores)⁹.

A instabilidade imunológica e altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, que são os principais indicadores de dano tecidual, mostraram que pacientes com doença cardiovascular (DCV) apresentam um risco grave de morte por infecção.

Portanto, pacientes com doença cardiovascular que se presume estarem infectados com COVID-19 geralmente têm um prognóstico ruim., outros ocorrem em apresentações clínicas e ajudam a estabelecer a relação entre infecção e acidente vascular cerebral e suas possíveis consequências diagnósticas. O SARS-CoV-2 pode causar efeitos neurológicos e pode estar associado à variação genética canônica, e as interações vírus-hospedeiro estão diretamente relacionadas ao neurotropismo e à virulência. Grupos de eventos suspeitos associados ao desenvolvimento de infecções graves do trato respiratório e distúrbios neurológicos estão associados a grandes processos sistêmicos.²⁰

Os pacientes infectados com SARS encaminhados para lesões graves em emergências hospitalares tiveram um prognóstico ruim, com dímero D elevado sugerindo falta de isolamento e uma ligação viável ao COVID-19. Analisado por profissionais e comprovado por exames específicos, demonstrou na análise que a predominância de D-dímero e marcadores de inflamação não mencionados anteriormente, como proteína C reativa e fibrinogênio, estava associado a maior gravidade do AVC isquêmico. , os níveis de D-dímero e fibrinogênio também foram avaliados em condições graves de COVID-19, que se tornaram elevadas e os níveis mostraram aumento pela Ocorrência de coagulopatia causada por infecção sistêmica.²⁰

Assim, mecanismos de transporte de oxigênio com deficiência tecidual, inflamação e coagulação intravascular disseminada na doença tromboembólica estão associados, validando o envolvimento de doença metabólica, vascular, principalmente acidente vascular cerebral e doença cardiovascular em pacientes com COVID-19. demonstrando que marcadores como o D-dímero são um produto da degradação da fibrina, muitas vezes em níveis elevados devido à estimulação simultânea da fibrinólise durante a trombose, pode-se argumentar que a infecção viral leva à desregulação imune, mediando pró-inflamatórios. proteína ataca as células endoteliais e produz

distúrbios hemostáticos e tromboembolismo.

Diagnóstico de Tve em pacientes com covid 19:

Pacientes com suspeita clínica de COVID-19, mesmo que tratados em casa, devem ser guiados sobre a importância da hidratação, alimentação saudável e estimulação dos membros. Em caso de suspeita clínica de TVE (dor e inchaço das extremidades inferiores, dor no peito, exacerbação súbita de falta de ar, etc.), o paciente deve ser orientado a ser acompanhado, através da telemedicina, por um angiologista ou cirurgião vascular e, se necessário, fazer uma consulta pessoal. Hoje, a maioria das clínicas está equipada com equipamentos para dopplerografia vascular (EDV), que podem auxiliar no diagnóstico. Em pacientes tratados e em casa, não há indicação de solicitação de exames laboratoriais de rotina para detectar a presença de coagulopatia ou DD elevado. Em pacientes hospitalizados, a maioria dos autores recomenda revisar periodicamente esses dados, embora não haja estudos que confirmem o custo-efetividade dessa prática^{3,4}. Nesses pacientes, o diagnóstico de TVE por técnicas adicionais de imagem pode ser problemático durante a pandemia devido ao esgotamento dos recursos hospitalares, além do risco de infecção daqueles que não são COVID-positivos, especialmente aqueles internados na UTI, e a equipe envolvida no tratamento.

Em pacientes com DD elevado ou suspeito P-t de elevação clínica e quando há dificuldades com o acesso à tomografia, foram recomendados exames adicionais de cabeça. Um ecocardiograma transtorácico é capaz de identificar sinais de sobrecarga ventricular direita, o que pode indicar a presença de PTE. Um EDV de ponto de cuidado pode verificar a trombose venosa profunda no eixo femoral-popliteal^{13,14}.

Prevenção ambulatorial:

Os pacientes que usam terapia antitrombótica devem ser instruídos a continuar usando este medicamento, porém devem ser alertados sobre o risco de interações medicamentosas entre eles e medicamentos prescritos para COVID-19, especialmente medicamentos antivirais e medicamentos anti-inflamatórios hormonais e não hormonais. Em geral, não há indicações para a farmacologia de TVE; no entanto, a profilaxia com heparina de baixo peso molecular (LMWH) pode ser considerada, especialmente em pacientes com risco aumentado (Caprini > 8), desde que não haja aumento do risco de sangramento. O HBMP deve ser uma prioridade para uma meia-vida mais curta e menos interação medicamentosa do que anticoagulantes orais diretos (DOACs). O uso de antagonistas de vitamina K (CNAs) deve ser evitado devido à dificuldade de controlar os níveis do International Standard Index (INR), e os DOACs devem ser sempre administrados, tanto quanto possível. No entanto, pacientes com válvulas cardíacas mecânicas, fibrilação da válvula atrial na síndrome de anticorpos antifosfolipídicos ou pacientes que estão amamentando devem continuar a usar VKA. Deve-se considerar a presença de interações medicamentosas entre vários anticoagulantes com o uso contínuo de medicamentos e aqueles recomendados para o tratamento do COVID-19. A Universidade de Liverpool fornece uma extensa lista de possíveis interações medicamentosas que são frequentemente usadas no COVID-19 em seu site^{13,14}.

Prevenção e tratamento em pacientes hospitalizados:

Todos os pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado ou clinicamente suspeito

de COVID-19 estão em alto risco para TVE. Todos devem receber farmacoprofilaxia, a menos que haja contraindicações absolutas^{9,10,13,14}. Em pacientes com maior risco (Caprini > 8 pontos), recomenda-se o uso de uma dose aumentada ou dupla de profilaxia e no momento da alta hospitalar recomenda-se estender a farmacofilaxia parenteral ou oral por até 30 dias. No entanto, deve-se notar que essa prática não se baseia em ensaios clínicos e deve ser aplicada individualmente, levando em conta os riscos e benefícios em cada caso.

Doses recomendadas:

A dose usual de LMWH subcutâneo (POPs) é de 30 mgs 2 vezes por dia ou 40 mgs por dia. Para pacientes com obesidade [índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m²], Caprini > 8 e DD alto (200-3500 ng/ml) considere 60 mgs, KS, 2 vezes/dia; para pacientes com comprometimento renal (creatinina < 30 ml/min), heparina não fragificada (UFH) 5000 UI, SC 3x/dia são considerados heparina não fragificada (UFH); Para pacientes com histórico de trombocitopenia induzida por heparina, considere Fondaparinux, 2,5 a 5 mgs, SC, 1x/dia.

Para aqueles com uma contagem de plaquetas de 30<.000 ou uma contraindicação absoluta à anticoagulação, utilize dispositivos de compressão pneumática intermitente. Para pacientes gravemente doentes, a UFH pode ser indicada nos casos em que se considera um risco aumentado de sangramento e a necessidade de um procedimento invasivo. Ao utilizar a UFH, considere o risco de infecção associado à necessidade de coleta constante de amostras de sangue. O NmHF pode ser usado em uma dose de 1 mg/kg 2 vezes/dia para proteger os equipamentos do risco de contaminação associados ao uso de UFH. Pacientes hospitalizados em estado grave ou crítico devem ter níveis de tempo de atividade de protrombina (TAP), aPTT, DD, fibrinogênio e produto de quebra de fibrina medidos regularmente, pois o aumento desses marcadores está associado a um prognóstico pior.

As indicações para o desempenho da DV devem ser as mesmas dos pacientes que não sofrem de COVID-19, e este exame deve ser realizado apenas se seu desfecho for decisivo na determinação da abordagem terapêutica. O aumento dos níveis de DD não deve ser o único fator para o desempenho do EDV. Deve-se dar preferência a equipamentos de ultrassom portáteis e sem fio e técnicas de ponto de cuidado para reduzir o risco de contaminação. Estudos necroscópicos mostraram alta prevalência de microtrombose pulmonar em pacientes positivos COVID-19 que vieram a óbito. Aparentemente, todas as heparinas são capazes de reduzir o nível de DD e mortalidade^{1,3,6,13-20}

Uma dose completa de anticoagulação pode ser considerada para pacientes com suspeita clínica de VTE e alta dose de DD (>3000 mg/dL) e para aqueles que desenvolvem com um aumento acentuado nos valores, desde que não haja contraindicação absoluta a este. Os riscos e benefícios devem ser considerados individualmente. Esses comportamentos parecem ser úteis para reduzir o tempo de internação e a mortalidade. Estudos publicados não encontraram aumento do risco de sangramento com esse tipo de comportamento. no entanto, a falta de estudos publicados e a má qualidade das evidências científicas devem ser levadas em conta.

Qualquer alteração clínica significativa na evolução de um paciente com COVID-19 deve ser controlada e considerada pela hipótese do aparecimento de TVE e PET. A disponibilidade

de recursos hospitalares e a possibilidade de infecção devem ser avaliadas na escolha de exames adicionais e táticas terapêuticas. A anticoagulação empírica pode ser considerada nas seguintes situações se não houver evidência adicional disponível: aumento de DD (> 500 ng/ml ou aumento constante por dois dias consecutivos); A saturação O₂ < 88% quando recebida e a progressiva necessidade de suporte de ventilação.

Nas dissertações, o risco de PET é considerado elevado. Em pacientes gravemente doentes, na presença de sinais que indiquem PTE maciço ou submassiço, uma deterioração súbita dos parâmetros hemodinâmicos ou uma imagem valvular, as leituras de ecocardiograma devem ser avaliadas perto do leito e, se houver sinais de sobrecarga no ventrículo direito, fibrinólise sistêmica ou farmacopemia de coágulos sanguíneos, levando em conta o risco de farmacopemia, dado o risco de sangramento. Em pacientes hospitalizados, se houver colapso hemodinâmico, choque cardíaco ou suporte circulatório extracorpórea (oxigenação da membrana), a tromboctomia deve ser considerada.

CONCLUSÃO:

As evidências atuais sugerem que a alta incidência de eventos trombóticos clinicamente relevantes associados à infecção por SARS-CoV-2 se deve à sua estrutura distinta e conformação genética que promove uma resposta imune que predispõe a reações inflamatórias rápidas, em alguns casos, com importante potencial de gravidade, principalmente quando associada as doenças sistêmicas que afetam amplamente o sistema cardiovascular. O entendimento dos processos fisiopatológicos que levam a esse fenômeno trombótico permanece incompleto, porém, a ativação da cascata de coagulação, inicialmente causada pela expressão da angiotensina II e fator tecidual em macrófagos, ocasionando à formação de trombina e a endotelite, acarretando na hipoxemia e consequente disseminação intravascular de fatores coagulação são fundamentais nesse processo. Os exames de imagem laboratoriais analisados em conjunto são importantes para o diagnóstico de eventos trombóticos, tais como o ecodoppler de membros inferiores, muito utilizado na prática clínica. As manifestações vasculares/pulmonares e a gravidade clínica variam de acordo com a resposta imune do hospedeiro, a presença de comorbidades e o estágio da doença. Nesse cenário, a tromboprofilaxia é essencial para prevenir desfechos adversos, sendo a heparina de baixo peso molecular a principal droga de escolha em pacientes hospitalizados, associada à terapia mecânica e uma opção terapêutica benéfica para a prevenção do processo trombótico.

REFERÊNCIAS:

1. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc Med. 2021;31(3):143-60. Doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.
2. Vila Muntadas M, Agustí Sunyer I, Agustí Garcia-Navarro A. COVID-19 diagnostic tests: importance of the clinical context. Pruebas diagnósticas COVID-19: importancia del contexto clínico. Med Clin (Barc). 2021;157(4):185-90. Doi:10.1016/j.medcli.2021.03.007
3. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease

- 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(3):e019650. Doi: 10.1161/JAHA.120.019650
4. Casella IB. Fisiopatologia da Trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20200128. Doi:10.1590/1677-5449.200128
 5. Nascimento HPJ, Gomes OFB, Júnior PRC, Petriz JLF, Rizk IS, Costa IBS, et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020; 114(5):829-33. Doi:10.36660/abc.20200308
 6. Agondi, Aun, and P. Giavina-Bianchi. “COVID-19, enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxicloroquina.” *Arq Asma Alerg Imunol* 4.1 (2020): 138-140.
 7. Arruda , Martins DDS, Silva IFM da, Sousa MNA de. Prognóstico de pacientes com COVID-19 e doenças crônicas: uma revisão sistemática. *Com. Ciências Saúde [Internet].* 9º de abril de 2021 [citado 30º de junho de 2022];31(03):79-88. Disponível em: <https://revistaccs.escs.edu.br/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/748>
 8. Bikdeli, Behnood et al. “Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research.” *Thrombosis and haemostasis* vol. 120,7 (2020): 1004-1024. doi:10.1055/s-0040-1713152
 9. Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos J de OX, Melo LMMP de, Sarinho ESC. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vasculoso Brasileiro [Internet].* 2020 [cited 2021 Apr 11];19. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/jvb/v19/1677-5449-jvb-19-e20200131.pdf>
 10. Casella F. Can the COVID-19 Epidemic Be Controlled on the Basis of Daily Test Reports? *IEEE Control Systems Letters.* 2021 Jul;5(3):1079–84.
 11. Costa F de A, Silva A dos S, Oliveira CBS de, Costa LCS da, Paixão MÉ da S, Celestino MNS, et al. COVID-19: seus impactos clínicos e psicológicos na população idosa / COVID-19: its clinical and psychological impacts on the elderly population. *Brazilian Journal of Development [Internet].* 2020 Jul 22;6(7):49811–24. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/13704> .
 12. Errante PR, Santos GSP dos, Rocha VS. CORONAVIROSES: DO SARS-COV E MERS-COV AO SARS-COV-2 (COVID-19). *UNILUS Ensino e Pesquisa [Internet].* 2020 Aug 31 [cited 2022 Jun 30];17(47):141–56. Available from: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/1265>
 13. Fonseca1 A, Lima1,2 R, Ladeira1,2,3 I, Guimarães1,2 M. Evaluation of pulmonary function in post-COVID-19 patients - when and how should we do it? *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2021 May 30;e20210065. GIACAGLIA, L. R. Síndrome Metabólica e COVID-19: onde as vias se cruzam. *Sociedade Brasileira de Diabetes*, 15 de Maio 2020.
 14. Rebold N, Alosaimy S, Morrisette T, Holger D, Lagnf AM, Ansari I, et al. Clinical Characteristics Associated with Bacterial Bloodstream Coinfection in COVID-19. *Infectious Diseases and Therapy.* 2022 May 11;11(3):1281–96.
 15. Camila M et al. Alterações Pulmonares na COVID-19. *Revista Científica Hospital Santa*

- Izabel. 2020 Aug 27;4(2):89–99.
16. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2–triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2020 Sep 14;217(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488868/>
 17. Li P, Fu J-B, Li K-F, Chen Y, Wang H-L, Liu L-J, et al. Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Mar;
 18. Ulhaq ZS, Soraya GV. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020 Apr 23;258(6):1351–2.
 19. Moreira GS, Reis LB de SM, Freire PB. Obesidade e agravamento da COVID-19. *Health Residencies Journal - HRJ* [Internet]. 2020 Aug 7 [cited 2021 Sep 4];1(6):63–70. Available from: <https://escsresidencias.emnuvens.com.br/hrj/article/view/27/59>
 20. Ferrari F. COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020 May 8

REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM LACTENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN INFANTS: A LITERATURE REVIEW

Alice Maria G. Possodeli¹; Rodrigo P. de Magalhães²

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

RESUMO:

Introdução: O Refluxo Gastroesofágico (RGE) é o retorno do alimento do estômago para o esôfago causado por uma falha no esfíncter esofágico inferior. Em lactentes a volta do alimento acontece principalmente pela imaturidade do sistema gastrointestinal no início da vida. Nesse início o REG é considerado fisiológico e se torna patológico, a Doença do Refluxo Gastroesofágico, quando interfere na qualidade de vida do paciente e altera seu desenvolvimento. Na maioria dos casos o diagnóstico é clínico e seu tratamento é baseado em mudanças de estilo de vida. **Objetivos:** Definir as principais causas de REG, discutindo sua fisiopatologia, clínica e tratamento. **Métodos:** O estudo é uma revisão de literatura sistemática e observacional realizada nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico, Lilacs e PubMed. Sendo feita uma análise da literatura já existente para obtenção de informações dentro da temática escolhida. **Resultados:** Os resultados dos estudos selecionados e analisados demonstraram que a fisiopatologia do RGE está intimamente relacionada a uma imaturidade do sistema gastrointestinal do lactente, tendo uma variedade na apresentação clínica o que pode levar inicialmente a uma dificuldade no diagnóstico. **Conclusão:** O refluxo gastroesofágico é uma patologia comum e muito complexa, de clínica variável. Seu tratamento é baseado em medidas não farmacológicas e farmacológicas. Devido à sua alta complexidade é necessário um estudo mais amplo acerca do seu impacto na qualidade de vida do lactente e de seus pais. **Descritores:** Refluxo Gastroesofágico, crianças, lactentes, DRGE, recém-nascido, tratamento

ABSTRACT:

Introduction: Gastroesophageal reflux (GER) is the return of food from the stomach to the esophagus caused by a failure in the lower esophageal sphincter. In infants, the return of food occurs mainly due to the immaturity of the gastrointestinal system in early life. At the beginning, GER is considered physiological and becomes pathological, Gastroesophageal Reflux Disease, when it interferes with the patient's quality of life and changes its development. In most cases the diagnosis is clinical and its treatment is based on lifestyle changes. **Objectives:** To define the main causes of GER, discussing its pathophysiology, clinic and treatment. **Methods:** The study is a systematic and observational literature review carried out in Scielo, Google Scholar,

Lilacs and PubMed databases. An analysis of the existing literature was made for information within the theme. **Results:** The clinical studies selected from the system take into account that the clinical results are related to the immaturity of the infant, having a variety in the clinical presentation which can take into account a difficulty in the gastrointestinal diagnosis. **Conclusion:** Gastroesophageal reflux is a common and very complex pathology, with variable clinical conditions. Its pharmacological treatment is based on non-pharmacological and logical measures. Due to its high complexity, a broader study is needed on its impact on the quality of life of milk and its parents. **Keywords:** Gastroesophageal Reflux, children, infants, GERD, newborns, treatment

INTRODUÇÃO:

O Refluxo Gastroesofágico (RGE) é definido como a volta do conteúdo gástrico para o esôfago por uma falha no esfíncter esofágico inferior (EEI), que normalmente só abre para a passagem de alimentos durante a deglutição. Essa volta do conteúdo gástrico se dá pelo fato de que o sistema gastrointestinal dos bebês ainda é imaturo nos primeiros meses de vida, tornando o processo fisiológico nesta fase. Cerca de 60% dos lactentes são afetados pelo REG, algumas características próprias do período neonatal favorecem a maior incidência desses episódios como a dismotilidade esofágica, retardo no esvaziamento gástrico e volume de ingesta proporcionalmente maior.¹

O RGE é considerado fisiológico nos lactentes no início da vida e se torna patológico (Doença do Refluxo Gastroesofágico) quando interfere na qualidade de vida da criança, atrapalhando seu desenvolvimento e crescimento e pode estar associado a algumas complicações como esofagite e apneia do sono. Os sintomas não se limitam apenas a regurgitação, sendo capazes de apresentar vômitos intensos, dificuldades durante as mamadas, manifestações extra gastrointestinais, déficit no ganho ponderal, alteração na posição cervical, déficit no ganho ponderal, choro e irritabilidade. Como as manifestações clínicas do RGE e DRGE são variáveis e associadas a tratamentos fora do sistema gastrointestinal, o diagnóstico diferencial torna-se mais difícil de ser estabelecido e amplo.²

O diagnóstico dessa patologia é preferencialmente clínico, não tendo assim nenhum exame diagnóstico que seja padrão ouro que possa diferenciar o refluxo patológico do fisiológico. Por isso o exame físico e a história clínica do paciente são tão importantes. Em lactentes onde os sintomas são mais inespecíficos o diagnóstico é ainda mais difícil, assim como prever uma resposta terapêutica. Já em crianças e adolescentes onde os sintomas são um pouco mais claros a clínica confirma o diagnóstico e o plano terapêutico se torna mais fácil de definir, assim como sua resposta.³

A terapêutica desses pacientes contempla mudança de estilo de vida, tratamento farmacológico e tratamento cirúrgico, os quais têm como objetivo aliviar os sintomas, tratar as lesões e evitar complicações futuras. Em todos os pacientes são recomendadas medidas gerais que incluem mudanças na dieta e postura (posição). O tratamento medicamentoso é reservado para diagnósticos confirmados com a finalidade de reduzir os sintomas. Já o tratamento cirúrgico

é indicado em pacientes que não respondem ao tratamento não farmacológico e farmacológico. ⁴

Pelo fato de ser uma das condições que mais acometem as crianças é importante saber acerca dos sintomas, exames e como tratar o RGE para dar qualidade de vida tanto para a criança quanto para a mãe.

OBJETIVOS:

Primário:

Definir as principais causas de refluxo gastroesofágico em lactentes e crianças.

Secundários:

- Discutir a fisiopatologia, clínica e tratamento do RGE.
- Apresentar as diferenças entre refluxo gastroesofágico fisiológico e patológico.
- Comentar sobre as repercussões do RGE na qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODOS:

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, Google Acadêmico, Lilacs e PubMed. Tendo a realização de consulta feita com os termos de descritores: “refluxo gastroesofágico”, “crianças”, “lactentes”, “DRGE”, “recém-nascido” e “tratamento”.

Foram definidos como critérios de inclusão estudos e artigos escritos em língua inglesa e portuguesa, artigos publicados a partir de 2014 e que abordassem o tema proposto englobando refluxo gastroesofágico e DRGE em recém-nascidos, lactentes e crianças. Foram excluídos artigos que abordassem de forma superficial o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os primeiros dois anos de vida do bebê são marcados por crescimento e desenvolvimento dos órgãos e sistemas em alta velocidade. Com isso podem surgir diversos sintomas gastrointestinais nos lactentes que vêm junto com alterações funcionais e anatômicas desse período. Esses sintomas não interferem apenas na qualidade de vida futura do bebê, mas também na qualidade de vida e psicológica familiar. Devido a imaturidade do sistema digestivo, especialmente do reflexo da deglutição, menor atividade da lactase e pouca motilidade do trato gastrintestinal a alimentação do lactente é um grande desafio. Esses fatos explicam a alta prevalência de intolerância alimentar, constipação intestinal e refluxo gastroesofágico. ⁵

Nos estudos analisados, foi observado que o refluxo é comum na infância e ocorre pelo menos uma vez por dia em 50% dos bebês até três meses de idade. A prevalência atinge o pico aos quatro meses de idade, com dois terços dos bebês com refluxo pelo menos uma vez ao dia e cerca de 40% com refluxo na maioria das mamadas. O refluxo diminui acentuadamente depois disso, para 14% aos sete meses de idade e para menos de 5% aos 10 a 14 meses. No segundo ano de vida, a incidência de refluxo diminui ainda mais. Os sintomas do refluxo gastroesofágico continuam

comuns na infância e adolescência. Já a DRGE é muito menos comum com incidência de 1,48 casos por 1.000 pessoas-ano em bebês, declinando até os 12 anos de idade. No geral, a prevalência de DRGE na infância é estimada em 1,25% a 3,3% em comparação com 5% entre os adultos.⁶

Anatomicamente o esôfago, o estômago e os intestinos delgado e grosso formam o sistema digestório. Dentre eles, os mais relacionados ao RGE são o esôfago e o estômago. O esôfago é um tubo muscular com diâmetro médio de 2 cm (cerca de 25 cm de comprimento) que transporta o alimento da faringe até o estômago. O alimento se move rapidamente pelo esôfago devido à ação peristáltica de seu tecido muscular, auxiliado pela gravidade, mas não dependente dela. O estômago é a parte estendida do sistema digestivo entre o esôfago e o intestino delgado. Tem a função de acumular o alimento ingerido, que o prepara química e mecanicamente para a digestão e entra no duodeno. O estômago mistura os alimentos e os armazena; sua principal função é a digestão por enzimas. O suco gástrico converte gradualmente a maior parte do alimento em uma mistura semilíquida, o quimo, que entra rapidamente no duodeno. Um estômago vazio é um pouco maior em diâmetro do que o intestino grosso, no entanto, é capaz de se expandir e pode conter de 2 a 3 litros de comida.⁷

Com relação à fisiopatologia, o esfíncter esofágico inferior funciona como a principal barreira ao refluxo gastroesofágico. A maioria dos eventos de refluxo tem como causa o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior desencadeado pela distensão gástrica pós-prandial. Grande volume de alimentação frequente, esôfago curto e posicionamento supino predispoem os bebês à regurgitação ou vômito induzidos pelo relaxamento transitório do EEI. Algumas condições podem levar a um aumento do risco de DRGE: hérnia hiatal, distúrbios do neurodesenvolvimento, fibrose cística, epilepsia, distúrbios esofágicos congênitos, asma e prematuridade. Obesidade e história parental de refluxo podem ser fatores de risco para DRGE em crianças.⁶

Normalmente, o esfíncter esofágico inferior mantém um tônus de repouso aproximadamente de 12-25mmHg. O EEI relaxa brevemente quando há uma onda peristáltica. Existe também um relaxamento do EEI de duração mais longa, que dura de 5 a 30s, durante os quais a pressão no esôfago é igual do estômago. Estes são chamados de relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (TLESRs), e causam de maneira fisiológica o RGE. O tônus do EEI em bebês com RGE não é diferente do normal, mas eles têm mais TLESRs e/ou TLESRs de maior duração. Relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (TLESRs) ocorrem com mais frequência maior quando há aumento da pressão intragástrica, que pode surgir em crianças com SIC (Síndrome do Intestino Curto) por motivos cirúrgicos ou como efeito do retardo do esvaziamento gástrico. É bem conhecido que os episódios de RGE ocorrem mais na presença de aumento do número de TLESRs.^{8,9}

Historicamente, muitos médicos pensam no RGE em lactentes como um processo de doença associado principalmente a um esfíncter esofágico inferior imaturo (EEI). O EEI é o músculo que separa a parte inferior do esôfago do estômago. Em crianças, particularmente aquelas menores de 6 meses, o RGE é resultado de uma combinação de fatores relacionados ao curso natural do desenvolvimento infantil e as circunstâncias que resultam em aumento da frequência e/ou duração prolongada da abertura do EEI. Crianças de 4 a 6 meses consomem uma dieta basicamente líquida

e, nos primeiros 4 aos 6 meses de vida, não possuem as habilidades para manter seus corpos na posição vertical. Quando deitado na posição horizontal, o posicionamento do EEI combinado com a dieta líquida permite que o conteúdo gástrico suba rapidamente para o esôfago quando o EEI se abre.¹⁰

Outro fator analisado que está relacionado no funcionamento do EEI é o tônus vago. O vago é o nervo craniano mais longo do corpo, e tem como função regular o trato GI, bem como o sistema cardiovascular, respiratório, imunológico e endócrino. Movimentos de alimentos através do GI são controlados por contrações musculares bem coordenadas estimuladas pelo nervo vago, que cria movimentos peristálticos que fazem com que os alimentos se movimentem na velocidade adequada através do trato GI. Em lactentes que não têm alterações congênicas e/ou adquiridas do vago, a disfunção pode ser causada por estresse ou inflamação ao longo do trato GI devido a disbiose ou alergias alimentares.¹⁰

A característica clínica mais comumente observada do RGE em lactentes é a regurgitação pós-prandial, que desaparece por volta dos 12 meses de idade mesmo sem tratamento. Os episódios de refluxo diminuem à medida que o bebê se aproxima de 1 ano de idade. Geralmente, a criança não terá outros sintomas aparentes além dos não complicados. O RGE tem uma gama variada de manifestações, que podem ser leves, como alergias e regurgitação ou graves devido a doença esofágica ou do trato respiratório. Alguns bebês podem ter achados inespecíficos e difíceis de reconhecer. Nas crianças mais velhas, cerca de 60% apresentam dor epigástrica e regurgitação. Náuseas e vômitos são observados em 21% das crianças. Apenas 6-8% das crianças abaixo de oito anos são capazes de dar uma descrição clássica.^{11, 12}

Para distinguir o refluxo gastroesofágico fisiológico do refluxo gastroesofágico doença, é primordial realizar uma história clínica completa e exame físico do paciente. Caso não seja tratada, a DRGE pode resultar em várias complicações, incluindo esofagite e síndrome de Barrett. A esofagite varia amplamente em gravidade, com casos graves resultando em extensas erosões, ulcerações e estreitamento do esôfago. A esofagite também pode levar a sangramento gastrointestinal (GI). O sangramento GI superior pode se apresentar como anemia, hematêmese, vômito em borra de café, melena, e quando especialmente viva, hematoquezia. A inflamação esofágica devido a exposição contínua ao ácido também pode levar a cicatrizes e ao desenvolvimento de úlcera péptica e estenoses, geralmente apresentando-se com a queixa principal de disfagia.¹³

O primeiro passo no diagnóstico da DRGE é um exame clínico cuidadoso; identificar os sintomas característicos e sua duração, intensidade e relação com alimentação, postura e exercício e o impacto desses sintomas na qualidade de vida do paciente. Porém continua a ser um desafio diagnosticar em crianças. Mesmo com estudos diagnósticos e exames de imagem ajudando a descartar outra patologia, não existe um padrão-ouro para o diagnóstico de DRGE pediátrica. A investigação pode variar dependendo da idade da criança e dos sintomas relatados. Estudos e exames de imagem podem ser necessários, especialmente se o paciente apresentar sintomas de alarme.^{14, 15}

Apesar da clínica muitas vezes ser o suficiente para elucidação do diagnóstico, alguns exames podem ser usados para complementar, como o estudo de deglutição de bário que é o exame

mais comum. Durante a realização de radiografias a criança engole bário, um líquido que delinea o trato digestivo. Um exame que além de ajudar o médico a diagnosticar o refluxo gastroesofágico, ele identifica algumas das possíveis causas do refluxo. Uma pHmetria esofágica também pode ser realizada, ela é feita com um tubo fino e flexível que tem um sensor na ponta capaz de medir o grau de acidez (pH). O tubo é deixado nessa posição por 24 horas. Se o sensor detectar o ácido, é um sinal de refluxo. Outro exame muito parecido com a pHmetria esofágica é a sonda de impedância, porém ela consegue detectar tanto refluxo ácido como não ácido. Essa sonda é utilizada em crianças que estão tomando medicamentos que suprimem o ácido estomacal para ver se elas ainda têm refluxo e para confirmar que os medicamentos estão funcionando para diminuir o refluxo ácido. Para determinar a rapidez do esvaziamento do estômago a cintilografia de esvaziamento gástrico é realizada. Para verificar se o refluxo causou algum dano ao esôfago (esofagite), uma úlcera ou irritação ou caso precise obter uma amostra para biópsia a endoscopia digestiva alta é feita. Em bebês que vomitam com força, especialmente para aqueles que perderam peso e apresentam complicações da desidratação um ultrassom do abdômen pode ser feito. O ultrassom pode ajudar os médicos a determinar se a válvula muscular entre o estômago e o intestino delgado (chamada piloro) está inflamada. Um piloro inflamado pode significar que o bebê tem estenose pilórica.¹⁶

Já em relação ao tratamento, modificações no estilo de vida devem ser consideradas de primeira linha, enquanto a terapia farmacológica deve ser considerada em pacientes nos quais as modificações foram ineficazes no controle de seus sintomas ou não puderam instituí-las. Uma das primeiras medidas é a alteração no posicionamento do bebê. Os dois principais fatores que influenciam a exposição ácida esofágica são o gradiente de pressão que existe entre a cavidade gástrica e o esôfago e o EEI. O gradiente de pressão em si é um fator que pode impulsionar ou conduzir o ácido através do esôfago, enquanto a pressão do EEI cria uma barreira mecânica ao ácido. Alguns estudos mostraram que a posição supina diminui a pressão do EEI enquanto aumenta a frequência de TLERs a um grau que facilita a passagem de ácido para o esôfago. Os efeitos benéficos da elevação da cabeceira da cama são descritos há mais de 40 anos. O que justificativa a elevação da cabeceira do leito é que se eleva a junção gastroesofágica o suficiente para evitar a submersão da área abaixo do conteúdo gástrico líquido. Estudos iniciais demonstram que até dois terços dos pacientes que dormem com a cabeceira elevada apresentam melhora nos tempos de depuração ácida esofágica, medidos pela pHmetria intraesofágica. Isso levou a diminuição do tempo de exposição ao ácido esofágico, embora não tenha diminuído a frequência de episódios de refluxo em pacientes que tiveram elevação da cabeceira da cama durante o sono.¹⁷

Outras medidas não farmacológicas utilizadas são o uso de espessantes em bebês que não amamentam, eles aumentam a viscosidade e o peso do alimento para que permaneça no estômago por mais tempo e assim diminua o risco de regurgitação. Vários estudos com uso de diferentes tipos de espessantes alimentares, como goma de alfarroba, goma de feijão, goma xantana e alginato não mostraram superioridade de nenhum sobre o outro. O uso de espessantes diminui o refluxo em 2 episódios/dia e reduz a ansiedade dos pais provavelmente devido a um efeito placebo. No entanto, os espessantes podem causar diarreia pois aumentam a osmolaridade e aumentam o ganho de peso de densidade calórica. O uso de fórmula hipoalergênica também pode ser feito, sintomas de

DRGE e alergia ao leite em lactentes são inespecíficos. Como ambas as condições são comuns no Ocidente, alguns diretrizes recomendam que um breve teste de hipoalergênicos em bebês que não são amamentados seja feito.¹²

Já quando falamos em tratamento farmacológico, pacientes cujos sintomas são refratários ao tratamento não farmacológico, ele está indicado. Antagonistas dos receptores H2 e IBPs são comumente usados para tratar a DRGE em crianças. Antiácidos também são usados, embora tenham eficácia menor em lactentes e sejam benéficos apenas para alívio sintomático em crianças. A maioria desses medicamentos está disponível em uma variedade de formas, incluindo líquidos, e pode ser administrado em bebês. Os antagonistas dos receptores H2 têm um rápido início de ação e reduzem a quantidade de ácido gástrico e pepsina secretados pelas células parietais no estômago. Essas drogas inibem competitivamente a ligação da histamina aos receptores H2 nas células parietais, levando a menos secreção de ácido gástrico e pepsina pelas células. Reações adversas comuns incluem, tontura, sonolência, dor de cabeça, dor abdominal e diarreia. Os IBPs também reduzem a produção de ácido gástrico. Em crianças, eles demonstraram ser seguros e mais eficazes do que os antagonistas dos receptores H2. O mecanismo de ação do PPI envolve a inativação da enzima hidrogênio potássio adenosina trifosfatase, também conhecida como bomba de prótons. Essa bomba de prótons cria um gradiente entre o interior de uma célula parietal e o lúmen gástrico. A inativação da bomba de prótons impede a secreção de ácido gástrico no lúmen gástrico, o que resulta no controle eficaz da DRGE. Devido ao aumento do metabolismo do fármaco em lactentes e crianças pequenas, é necessária uma dose mais elevada de IBP por quilograma para atingir a supressão ideal do ácido gástrico. Reações adversas comuns incluem sonolência, tontura, dor de cabeça, erupção cutânea, náusea, dor abdominal, diarreia e constipação. Por fim, os antiácidos podem ser usados para alívio sintomático a curto prazo da azia em crianças, embora não tratem a DRGE. Os antiácidos reduzem a acidez do ácido gástrico, o que normalmente reduz a azia, embora os antiácidos tenham baixa eficácia. Alguns antiácidos comuns incluem hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio e hidróxido de magnésio.¹⁵

As indicações de tratamento cirúrgico são incertas no manejo da DRGE pediátrica, uma vez que a maior parte da literatura sobre o tema se limita a séries retrospectivas. De acordo com as diretrizes atuais, a cirurgia antirrefluxo é reservada para casos graves de recidiva e para pacientes com alto risco de complicações a longo prazo. Crianças, nas quais a DRGE está associada a comorbidades respiratórias, incluindo asma e pneumonia aspirativa, devem ser consideradas para cirurgia, embora haja falta de evidências clínicas que suportem isso. A falta de resposta ao tratamento farmacológico deve alertar o clínico e levar a uma reavaliação cuidadosa do paciente, questionando a DRGE como causa básica dos sintomas. Outras condições clínicas menos frequentes, como esofagite eosinofílica, síndrome do vômito cíclico, gastroparesia e síndrome da ruminação, devem ser descartadas. A seleção cuidadosa dos pacientes é um processo fundamental em crianças, uma vez que cerca de 20% dos pacientes necessitam de refazer a funduplicatura e a taxa geral de recorrência dos sintomas varia entre 5% e 15% em diferentes estudos. Os piores resultados após a funduplicatura de Nissen em crianças, em comparação com adultos, levaram à “incerteza” se os benefícios da cirurgia em crianças superam os danos do uso de IBP a longo prazo.⁹

CONCLUSÃO:

O RGE é o problema gastrointestinal mais comum em lactentes. Embora a prevalência relatada de DRGE em pacientes de todas as idades em todo o mundo esteja aumentando, a DRGE é, no entanto, muito menos comum do que o RGE. Sua fisiopatologia para muitos lactentes, é muito mais complexo do que simplesmente um problema de imaturidade do EEI. Seu diagnóstico e manejo podem ser difíceis, particularmente se os sintomas são atípicos. Compreender as complexidades deste processo de doença pode ajudar os médicos a pensar de forma mais abrangente sobre os fatores que contribuem para o seu desenvolvimento em várias populações e adaptar seu manejo. O manejo não farmacológico compreende as principais intervenções para bebês até 18 meses de idade. Educação dos pais voltada para o reconhecimento dos sinais e sintomas do RGE/DRGE são essenciais para manter um bebê saudável e com qualidade de vida, além de dar tranquilidade para os responsáveis.

Assim, os pacientes devem ser avaliados individualmente em relação aos sintomas e os testes diagnósticos recomendados de acordo. O tratamento farmacológico deve ser adaptado para o manejo ideal da doença e minimização dos efeitos colaterais. A terapia supressora de ácido é a base para o tratamento em crianças. Apesar dos medicamentos supressores de ácido apresentarem um bom perfil de segurança e tolerabilidade, existe um risco real de eventos adversos que devem ser levados em consideração, principalmente em tratamentos de longa duração. A terapia cirúrgica deve ser reservada para casos crônicos ou recidivantes e para pacientes com alto risco de complicações.

Diante da escassa literatura sobre o assunto e da dificuldade de se encontrar uma revisão mais atualizada sobre o tema, recomenda-se ampliar os estudos sobre o impacto da doença no cotidiano de crianças com DRGE e seus cuidadores e investigar os prováveis fatores de risco psicossociais envolvidos no desenvolvimento e manutenção da doença. Sugere-se que os profissionais de saúde empreguem uma abordagem clínica mais abrangente no atendimento a essa população, além de levar em consideração os fatores psicológicos relacionados ao adoecimento da criança.

REFERÊNCIAS:

1. Refluxo gastroesofágico - SBP [Internet]. SBP. 2022. Available from: <https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/cuidados-com-a-saude/refluxo-gastroesofagico/>
2. Costa LR, Oliveira HSN de, Reis JVC, Rosa CB, Camargos DVD. Como diferenciar e abordar refluxo gastroesofágico fisiológico (regurgitação do lactente) e doença do refluxo gastroesofágico: uma síntese de evidências. Revista de pediatria SOPERJ [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 12];21(1):3–8. Available from: http://revistadepediatricsoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1148
3. Ferreira CT, Carvalho E de, Sdepanian VL, Morais MB de, Vieira MC, Silva LR. Gastroesophageal reflux disease: exaggerations, evidence and clinical practice. Jornal de Pediatria [Internet]. 2014 Mar;90(2):105–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755713002027>

4. Norton R, Penna F. ARTIGO DE REVISÃO S218 Jornal de Pediatria Refluxo gastroesofágico Gastroesophageal reflux. S218 Jornal de Pediatria [Internet]. 2000;76(2):218–24. Available from: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4346769/mod_resource/content/1/RGE.pdf
5. Morais MB de. Signs and symptoms associated with digestive tract development. Jornal de Pediatria. 2016 May;92(3):S46–56. http://old.scielo.br/pdf/jped/v92n3s1/pt_0021-7557-jped-92-03-s1-0S46.pdf
6. Baird DC, Harker DJ, Karmes AS. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children. American Family Physician [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2022 Jul 4];92(8):705–17. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/1015/p705.html#epidemiology>
7. Moore KL, F A, A M R Agur. Clinically oriented anatomy. 8th ed. Philadelphia ; London: Wolters Kluwer; 2018.
8. Barnhart DC. Gastroesophageal reflux disease in children. Seminars in Pediatric Surgery [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Mar 1];25(4):212–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1055858616300257?via%3Dihub>
9. Rybak A, Sethuraman A, Nikaki K, Koeglmeier J, Lindley K, Borrelli O. Gastroesophageal Reflux Disease and Foregut Dysmotility in Children with Intestinal Failure. Nutrients. 2020 Nov 18;12(11):3536. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698758/>
10. Pados BF, Davitt ES. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Nonpharmacologic Strategies for Symptom Management. Nursing for Women’s Health [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 12];24(2):101–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32101759>
11. Ferguson TD. Gastroesophageal Reflux: Regurgitation in the Infant Population. Critical Care Nursing Clinics [Internet]. 2018 Mar 1;30(1):167–77. Available from: [https://www.ccnursing.theclinics.com/article/S0899-5885\(17\)30107-7/abstract](https://www.ccnursing.theclinics.com/article/S0899-5885(17)30107-7/abstract)
12. Mohan N, Matthai J, Bolia R, Agarwal J, Shrivastava R, Borkar VV, et al. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Children: Recommendations of Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics, Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ISPGHAN). Indian Pediatrics [Internet]. 2021 Dec 15 [cited 2022 Jul 5];58(12):1163–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183467/>
13. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Missouri medicine [Internet]. 2018;115(3):214–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140167/>
14. Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology Nursing. 2019;42(1):20–8.
15. Friedman C, Sarantos G, Katz S, Geisler S. Understanding gastroesophageal reflux disease in children. Journal of the American Academy of Physician Assistants. 2021 Jan 8; Publish Ahead of Print.
16. Cochran WJ. Refluxo gastroesofágico em crianças [Internet]. Manual MSD Versão Saúde para

a Família. Manuais MSD; 2021 [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-infantil/dist%C3%BArbios-digestivos-nas-crian%C3%A7as/refluxo-gastroesof%C3%A1gico-em-crian%C3%A7as>

17. Kröner PT, Cortés P, Lukens FJ. The Medical Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Narrative Review. Journal of Primary Care & Community Health [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Oct 15];12:215013272110467. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481709/>

O IMPACTO DAS TELAS DE APARELHOS ELETRÔNICOS NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL

THE IMPACT OF ELECTRONIC DEVICE SCREENS ON CHILD DEVELOPMENT

Danielli X. T. Durães¹; Thais D. Ramos²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO. ²Docente do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução- A facilidade e a praticidade dos aparelhos eletrônicos tornaram prevalente o seu uso em todas as faixas etárias na atualidade, devido a sua utilidade para diversas tarefas da vida cotidiana. Esse consumo da internet e da mídia tem se tornado preocupante principalmente quando se diz respeito às crianças e adolescentes e seu desenvolvimento. Com a pandemia do COVID-19 e, consequentemente o isolamento social, verificou-se, ainda mais, a necessidade desses dispositivos. **Objetivos-** Apresentar a influência do uso de telas no desenvolvimento infantil. **Métodos-** Revisão narrativa de literatura nas bases de dados SciELO, LILACS, BVS, PubMed/MEDLINE e Google acadêmico, de artigos publicados a partir de 2016, através dos descritores “Impacto das Telas”, “Desenvolvimento Infantil”, “Infância”, “Aparelhos Eletrônicos” e “Covid-19”. Foram selecionados artigos completos, em inglês e português e descartados artigos que não respeitavam os descritores e não respondiam aos objetivos. Com base nos critérios selecionou-se 6 artigos e 3 trabalhos apresentados em congresso ou publicados em revistas científicas. Utilizou-se, ainda, 1 livro texto e 8 manuais de instituições de saúde. **Resultados-** A utilização indiscriminada das telas foi diretamente relacionada à diversas conseqüências no desenvolvimento infantil, na sua saúde física, mental e vida social, observando-se a necessidade da intervenção e controle dos pais, educadores e profissionais de saúde. **Conclusões-** Os responsáveis pelas crianças e adolescentes devem orientar e monitorar quanto ao uso das mídias digitais, a fim de prevenir possíveis danos a sua saúde e integridade. **Descritores-** Impacto das Telas; Desenvolvimento Infantil; Infância; Aparelhos Eletrônicos; Covid-19.

ABSTRACT

Introduction- The ease and practicality of electronic devices have made their use prevalent in all age groups today, due to their usefulness for various tasks in daily life. This internet and media consumption has become of concern especially when it comes to children and adolescents and their development. With the pandemic of COVID-19 and, consequently, social isolation, the need for these devices has been further verified. **Objectives-** To present the influence of screen use on child development. **Methods-** Narrative literature review in SciELO, LILACS, BVS, PubMed/MEDLINE and Google academic databases, of articles published from 2016, through the

descriptors “Impact of Screens”, “Child Development”, “Childhood”, “Electronic Devices” and “Covid-19”. Full articles in English and Portuguese were selected and discarded articles that did not comply with the descriptors and did not meet the objectives. Based on these criteria, 6 articles and 3 papers presented at conferences or published in scientific journals were selected. Was also used 1 textbook and 8 manuals from health institutions. **Results-** The indiscriminate use of screens was directly related to several consequences in child development, physical and mental health, and social life, observing the need for intervention and control by parents, educators, and health professionals. **Conclusions-** Those responsible for children and adolescents should guide and monitor the use of digital media in order to prevent possible damage to their health and integrity. **Keywords-**Impact of Screens; Child Development; Childhood; Electronic Devices; Covid-19.

INTRODUÇÃO

No cenário mundial contemporâneo, as telas evoluíram para dispositivos móveis e portáteis como os *smartphones* e *tablets*, tornando-se comum e acessível às famílias, que, antes, eram restritas à televisão. Assim, esses aparelhos eletrônicos se inseriram na rotina de pessoas de diferentes contextos sociais e faixas etárias, inclusive crianças na faixa etária pré-escolar, sendo evidenciado seu uso em casa, nas ruas, praças, *shopping centers* e restaurantes. Tornou-se habitual pelos pais recorrer aos meios tecnológicos como forma de acalmar e entreter seus filhos.^{1,2} Diante da conjuntura atual da pandemia do COVID-19, onde toda a sociedade foi afetada com o isolamento social, o aprendizado e o lazer foram transferidos para frente das telas, trazendo a questão dos possíveis malefícios que essa exposição exacerbada podem causar no desenvolvimento infantil.³

Dados recentes dos Estados Unidos da América exibem a evolução no padrão de uso da tecnologia entre a população infantil, que aumentou de 41% em 2011 para 95% em 2017, entre os americanos de 8 anos que tinham um *smartphone* em casa.⁴ A era digital tem crescido com benefícios e malefícios. Com ela vieram conforto e facilidades na comunicação e até na educação. Porém, esse padrão de uso frequente e indiscriminado tem causado males e dependência da mesma, causando prejuízos e danos à saúde física, mental e social, por influenciar no comportamento e modificando hábitos desde a infância.^{1,5}

Segundo a SBP, esse uso precoce e demasiado de dispositivos de mídias repercute em funções neuropsicológicas, como: memória, atenção, linguagem e funções executivas; além de atraso no desenvolvimento cognitivo, déficit de atenção e distúrbios de humor; geram dificuldade de socialização e conexão com outras pessoas e dificuldades escolares; problemas mentais, aumento da ansiedade, transtornos de sono e alimentação, sedentarismo, problemas posturais, visuais e auditivos e lesões de esforço repetitivo. Ademais, além das repercussões já descritas, esse perfil de exposição também pode estar associado a surgimento de obesidade infantil e ainda influenciar uso de tabaco e outras drogas devido o fácil acesso a conteúdos impróprios.^{2,4,5} Além disso, observa-se o uso exagerado do ambiente virtual como um gatilho para o autismo, constatando uma relação direta. O termo “autismo virtual” já é abordado por profissionais e autores, definido como: “Uma desordem da funcionalidade e desenvolvimento das crianças, devido ao uso excessivo de ambiente

virtual nos primeiros anos de vida.” O mesmo atende aos critérios diagnósticos descritos em manuais especiais como o CID 10 e o DSM-IV.⁶

No período desde o nascimento até os seis anos, chamado de primeira infância, a criança possui marcos evolutivos importantes para o seu desenvolvimento global. Até o primeiro ano de vida é a fase em que consiste a maior formação de sinapses, o dobro se comparada a um indivíduo em fase adulta. Logo, a uso indiscriminado das telas podem causar danos por vezes, irreversíveis ao desenvolvimento da criança.³

Diante do cenário moderno apresentado, é necessário que medidas e instruções sejam desenvolvidas para o auxílio de pais, familiares e educadores a fim de controlar essa condição ilustrada pelos profissionais da saúde e pesquisadores do mundo inteiro.⁶ Observa-se uma falta de limites e falta de supervisão por parte dos responsáveis pela educação e desenvolvimento das crianças ao deixarem as mesmas acessarem livremente os conteúdos de canais de youtube, de jogos online e de programas de televisão, colocando-as em extremo risco de “falha” no desenvolvimento cognitivo e/ou social da criança.⁷

A revisão busca ressaltar a importância, tanto aos pais como aos educadores nas escolas e/ou que exercem a mediação entre as crianças e os dispositivos digitais, sobre os riscos e os limites necessários ao assumirem essa responsabilidade. Dado que muitos não percebem as mudanças ou problemas que surgem, devido já fazer parte de sua rotina.

OBJETIVO

Abordar as desvantagens do uso de telas durante o desenvolvimento físico, social, cognitivo e afetivo da criança e a importância da intervenção dos responsáveis.

MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa de literatura, não sendo necessária, portanto, a aprovação de um Comitê de Ética e Pesquisa. Realizou-se a pesquisa bibliográfica nas bases de dados indexados da SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed/MEDLINE (*National Library of Medicine*), Google acadêmico e na Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), além de manuais de classificação de doenças e livro texto. Foi realizado através dos descritores impacto das telas, desenvolvimento infantil, infância, aparelhos eletrônicos e covid-19. Para seleção dos artigos, procedeu-se à leitura minuciosa dos títulos e resumos, atentando para sua relação com o tema do trabalho. Foram empregados os seguintes critérios para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) ser um artigo publicado recentemente, de 2016 até a presente data e (V) idiomas português e inglês. Com base nos filtros selecionou-se 6 artigos e 3 trabalhos apresentados em congresso ou publicados em revistas científicas. Utilizou-se, ainda, 1 livro texto e 8 manuais de instituições de saúde. Totalizando, ao final, 18 referências bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A infância se caracteriza por modificações biológicas e psicossociais, permitindo o alcance do domínio do desenvolvimento motor, cognitivo e afetivo-social. Nesse momento, o sistema nervoso central (SNC) vivencia constante transformação, mielinização e organização sináptica, cujo ápice é atingido aos 24 meses, favorecendo a aprendizagem. Assim como os primeiros anos de vida, a idade escolar e toda a fase da adolescência, os primeiros 1000 dias são significativos para o desenvolvimento cerebral e mental de toda criança. Diferentes estruturas e regiões cerebrais amadurecem e, além da nutrição/oral, todos os circuitos sensoriais como o toque de prazer/apego, os estímulos do tato/aconchego, visuais/ luz, sons, olfato modelam a arquitetura e a função dos ciclos neurobiológicos para produção dos neurotransmissores e conexões sinápticas.^{8,9}

As sinapses são os circuitos neurais ligados a neurônios que conduzem a informação ao cérebro, sistema nervoso central e organismo. Isso ocorre porque esses circuitos lançados vão para diversas atividades, pois ainda não foi definido um padrão. À medida que as crianças são estimuladas, o cérebro percebe as conexões que são mais utilizadas e formam a memória. As demais sinapses e neurônios que não são utilizados são eliminados por meio de um processo natural do cérebro o qual acontece durante toda a vida, como uma forma de manter a saúde do mesmo, a poda neural. A capacidade do cérebro de se adaptar ao longo da vida, denominada plasticidade, permite os seres humanos aprenderem coisas novas. Todavia, em média até os quatro anos de idade a criança possui a chamada janela de oportunidade, momento em que existe menos resistência ao aprendizado.³

À vista disso, o uso indiscriminado de eletrônicos em telas tem sido associado à dependência desses dispositivos. Os estímulos ambientais que causam prazer como vídeos ou jogos em tela podem ativar o circuito de recompensa do cérebro, ocorrendo a produção de dopamina, neurotransmissor relacionado a recompensa, pela via mesolímbica, se direcionando no cérebro até o córtex pré-frontal, onde é feita a modulação e é relacionado à atenção e à tomada de decisões. Porém, quando a experiência prazerosa é registrada, a área tegmental ventral, sistema biológico relacionado ao prazer, exercerá força para que se repita a ação inibindo a modulação do córtex pré-frontal (racional). Quando ficam impossibilitados de utilizar o aparelho, as crianças e adolescentes apresentam irritação, angústia, ansiedade e até mesmo agressividade.^{2,10}

Nesse sentido, a exposição a eletrônicos por exerce um impacto sobre o cérebro em processo maturacional. Como as regiões pré-frontais ainda não exercem controle na modulação do sistema inibitório por ainda ser uma etapa precoce de desenvolvimento, o papel da família é fundamental nesse controle. Sendo assim, o meio em que a criança se insere desempenha grande influência por se relacionar com os fatores estruturais do indivíduo. Dessa forma, sobretudo no período de zero a seis anos de idade, a primeira infância, deve-se propiciar à criança, vínculos afetivos saudáveis, espaço adequado para brincadeiras e liberdade de movimento, além de brinquedos e/ou materiais de aprendizagem, entre outros fatores. As brincadeiras potencializam o desenvolvimento físico, a capacidade do aprender e de criar. Durante a brincadeira, aumenta-se a liberação de epinefrina e norepinefrina, além da dopamina, não havendo aumento do cortisol, hormônio ligado ao estresse. Tudo isso potencializa o desenvolvimento da socialização e da concentração.^{2,9,10,11}

Faz-se primordial, assim, não só a qualidade da interação entre pais e filhos, mas a quantidade dessa interação, papel importante do processo de socialização. A relação entre o uso de mídia pelos pais e dificuldades de comportamento em crianças tem sido foco de investigações científicas concluindo que associa-se com pior responsividade, sensibilidade e atenção dos pais e com maior hostilidade e menor foco de atenção em crianças. Pesquisas sustentam que o aumento da atividade de tela entre as crianças está simultaneamente associado a uma diminuição de brincadeiras fora da mesma, na leitura de livros e na interação familiar.²

Um marco da história da comunicação foi a invenção do telégrafo no século XIX que, evoluiu com o passar dos anos, substituindo-se pelas telas em forma de computadores, televisão ou cinemas e os famigerados *smartphones*. Estes constituíram-se parte integrante da vida diária. Observa-se com a modernidade, um avanço cada vez maior da tecnologia por meio das telas, que oportunizou o acesso em qualquer horário e em qualquer lugar, ocasionando em crianças e adolescentes, constantemente e excessivamente envolvidos nos diversos conteúdos transmitidos por elas. Ainda que os eletrônicos tenham se tornado essenciais à vida cotidiana, as crianças são inevitavelmente expostas às mídias digitais mais cedo na vida e por mais horas que o recomendado pela diretriz pediátrica.^{2, 12}

É recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), em conformidade com a Academia Americana de Pediatria (AAP), o tempo adequado de uso de telas para a idade, de acordo com a maturação e desenvolvimento cerebral. Para crianças de até um ano, não é recomendado o tempo sedentário em telas. Para aqueles com dois anos de idade, esse tempo não deve ser superior a uma hora diariamente, com a supervisão do conteúdo acessado pelos responsáveis e a verificação da classificação indicativa dos programas por idade. Para as maiores de seis anos e adolescentes, o tempo de tela deve ser sempre com supervisão e limitado de uma a duas horas por dia, a não ser em caso de trabalhos acadêmicos, estabelecendo intervalos de descanso e atividade física. Adolescentes com idades entre 11 e 18 anos, limitar o tempo de telas e jogos de videogames de duas a três horas por dia, e nunca permitir passar a madrugada jogando.^{4, 5, 13, 14}

Existem evidências de associação do tempo de tela com a obesidade, pelo aumento da ingestão calórica, diminuição da prática de atividade física e ainda mais diretamente pela redução da taxa metabólica. Evidências indicam a relação entre o uso precoce e alto tempo de tela com efeitos deletérios sobre irritabilidade, isolamento, humor negativo, agressividade, impulsividade e desenvolvimento cognitivo e socioemocional, além de problemas de linguagem, consequentemente levando ao baixo desempenho educacional. Observa-se que as notas destes são menores, possuindo mais absenteísmo e maior ansiedade em relação ao colégio. Esses riscos não se limitam a crianças em idade escolar, mas também pré-escolares de dois a seis anos, que também são extremamente vulneráveis à influência da mídia digital apesar dos estudos ainda focarem mais na fase escolar.^{11, 12, 14}

Por meio da televisão e outros meios da mídia, a criança tem acesso a um incalculável volume de informações, dos mais diferentes tipos e, inobstante da sua escolaridade, farão parte do seu processo de construção de conhecimento, influenciarão na sua aprendizagem e desenvolvimento social. Além de influenciar e expor precocemente ao tabaco, álcool, drogas e a conteúdos eróticos,

estimulando a atividade sexual precoce, exploração sexual e pedofilia, violência, *cyberbullying*, pensamentos ou gestos de autoagressão e suicídio; além de “brincadeiras” ou “desafios” online que podem ocasionar consequências graves e até o coma por anóxia cerebral ou morte.^{5, 11, 15}

Outro impacto negativo do tempo exagerado de tela é sobre o sono. A luz azul emitida pelos dispositivos inibe a produção da melatonina, um hormônio essencial para a qualidade do sono, deixando-as mais alertas. Isso pode estimular à longo prazo a hipertensão arterial, níveis baixos de colesterol, doenças cardiovasculares, dentre outros. Há, ainda, relação com deficiências visuais, auditivas e posturais, diminuição da densidade óssea, tendência a desenvolver depressão, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e o autismo virtual ou eletrônico, ainda pouco comentado.^{6, 7, 11, 12}

Ademais, um problema universal que afeta crianças de todas as classes sociais é o estresse tóxico (ET), que, apesar de sua elevada prevalência, permanece pouco conhecido e estudado. Este é definido como um estresse contínuo e elevado, podendo acentuar os riscos para doenças orgânicas ao longo dos anos e provocar danos irreversíveis ao desenvolvimento neuropsicomotor da criança.¹¹

Há, ainda, o estresse positivo, considerado saudável, pois ocorre quando a criança é exposta a estresse de baixa intensidade por um curto período de tempo. Ele estimula o planejamento, motivação e resiliência, além de estimular as sinapses neuronais. O estresse pode ser considerado tolerável quando a criança experimenta fatores estressantes por um período de tempo suficiente para elevar o risco de alterações na estrutura do cérebro. No entanto, relacionamentos sólidos que integram a criança no seu ambiente neutralizam o risco de biotoxicidade, com apoio, acolhimento e orientação, afeto, diálogo, limites, construindo a personalidade do indivíduo a longo prazo.¹¹

Foram descritas pelo Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento da SBP rotinas gerais que fazem parte da vida de uma criança e que podem ter efeitos protetores ou deletérios para o ET. Os protetores são os hábitos saudáveis de sono; leitura; brincadeira; esporte e tempo ao ar livre; afeto; música; alimentação; e rotinas de estudos. E os deletérios: negligência e abuso infantil, e o acesso a tecnologia. As consequências do ET relatadas são a hiperatividade, agressividade, personalidade introspectiva, distúrbio do sono, enurese noturna, mudança de comportamento, sentimento de incompetência, déficit de atenção e transtorno obsessivo compulsivo. A prevenção do estresse tóxico ligado ao uso de tecnologia consiste no controle do tempo de tela por faixa etária e do conteúdo acessado.¹¹

No cenário da pandemia da COVID-19, o cotidiano familiar se modificou. Embora os pais tenham dificuldade em se adequar às necessidades da nova rotina, o uso da tecnologia pelas crianças deve ser supervisionado, prevenindo o uso exacerbado e duradouro a fim de evitar possíveis danos no crescimento e desenvolvimento infantil. A fim de manter os laços afetivos e sociais, o uso das telas tornou-se ainda mais conivente, além de fins escolares. Porém também são dispostos para lazer e entretenimento, além do indiscriminado uso como recurso para acalmar crianças pequenas, visto que se encontram isoladas em casa, longe dos amigos e outros familiares, além de possibilidades restritas de diversão e lazer, observando-se uma maior flexibilidade por parte dos pais. Conjuntamente, estimula-se práticas de atividade física em família, ou de outras

práticas de aprendizado como a leitura ao contrário ao uso de mídias, preservando-se aos prejuízos em aspectos sociais, emocionais e comportamentais.^{2, 4, 6, 16}

Alguns fatores foram relatados com uma correlação significativa de maior exposição do tempo de tela. Sendo eles: sexo masculino, pois meninos apresentam um maior tempo expostos; família monoparental, pela menor disposição de tempo de monitoração por uma só pessoa; ser filho único, pela maior liberdade dada à criança; e as crianças deixadas com babás como cuidadoras principais também possuem maior exposição, atribuindo-se ao fato das crianças permanecerem mais calmas e essa podendo realizar outras tarefas. Havendo, portanto, a necessidade de sensibilização das babás sobre o tempo de tela regulamentado.¹²

À vista disso, a terminologia *Internet Gaming Disorder*, traduzida como “Transtorno do Jogo pela Internet”, surgiu na quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) em 2014, escrito pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), na seção que menciona as “condições que merecem mais estudos”, como uso persistente de jogos eletrônicos on-line relacionados ao sofrimento ou prejuízo expressivos.¹⁷

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 11) possui uma nova versão que entrou em vigor no ano de 2022 e, nesta, foi incluído, também, o uso abusivo de jogos eletrônicos, na seção de transtornos que podem causar vício, passando e ser reconhecida a dependência dos jogos de videogames como doença.¹⁸

Os pais ou responsáveis devem envolver-se quando ocorre o uso de telas de seus filhos. Orientar a ética ao usar a internet para que não se envolva em situações discriminatórias (*cyberbullying*), intolerantes e de ódio; ensinar a bloquear mensagens impróprias ou ofensivas, vídeos de conteúdo pornográfico ou violento e não confiar informações pessoais como fotos e senhas ou exposição na *webcam* pessoas desconhecidas. Recomenda-se que os mesmos não tenham computadores no quarto e que estes fiquem na área comum da casa para melhor monitoramento do conteúdo acessado, além do uso de bloqueio com senhas para conteúdos impróprios e filtros de segurança; estimular a interação familiar e prevenir transtornos alimentares não utilizando os dispositivos durante refeições; e não haver exposição a telas de uma a duas horas antes de dormir para não prejudicar o sono.¹¹

CONCLUSÕES

O tempo desmoderado do uso das Tecnologias de Informação e Comunicação (TIC) têm causado prejuízos de ordem cognitiva, psíquica e física nos jovens, o que tem preocupado profissionais da saúde, educadores, pais, e pesquisadores acerca das implicações no bem-estar de crianças e adolescentes, uma vez que nessa fase do desenvolvimento a maturidade do cérebro não está concluída. Além disso, torna-se ainda mais preocupante o uso crescente por crianças em idades precoces. Verifica-se uma necessidade urgente de elucidar os efeitos do tempo de tela digital em pré-escolares e o fornecimento de bases científicas para o desenvolvimento de estratégias para o controle.

Os pais desempenham um papel crítico no acesso de seus filhos ao tempo de tela. Como

cuidadores primários, eles têm a chance de estabelecer controle comportamental em casa, monitorando e estabelecendo regras, desencorajando a exposição passiva e garantindo que o tempo de tela seja estritamente limitado. Vale destacar que, ao se discutir o uso dos meios tecnológicos destacam-se as classes sociais mais favorecidas, pois nem todos têm acesso a esses dispositivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreira LH, Luna RCC, Braga A de V, Constante FC, Constante FC, Maia LC de O, et al. Consequências do tempo de tela precoce no desenvolvimento infantil/Consequences of early screen time on child development. *Brazilian Journal of Development*. 2021 Oct 14;7(10):97125–33.
2. Peixoto MJR, Cassel PA, Bredemeier J. Implicações neuropsicológicas e comportamentais na infância e adolescência a partir do uso de telas. *Research, Society and Development*. 2020 Sep 6;9(9):e772997188.
3. Colman DT, Proença S. TEMPO DE TELA E A PRIMEIRA INFÂNCIA. *Anais da Jornada Científica dos Campos Gerais* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 3];18(1). Available from: <https://iessa.edu.br/revista/index.php/jornada/article/view/1842>
4. Arantes MCB, Morais EA. Exposição e uso de dispositivo de mídia na primeira infância. *Revista Residência Pediátrica* [Internet]. 7 fev 2021 [citado 2 outubro 2021]; S.I.. Disponível em <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/pprint535.pdf>
5. Sociedade Brasileira de Pediatria. Saúde de Crianças e Adolescentes na Era Digital. Departamento de Adolescência [Internet]. 2016 Oct 01 [cited 2021 Dec 1];(1):1-13. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/publicacoes/19166d-MOrient-Saude-Crian-e-Adolesc.pdf
6. Dias FMA, Lyrio ACO, Wagner YF, Rodrigues DF. Autismo Virtual: As Implicações Do Uso Excessivo De Smartphones E Tablets Por Crianças E Jovens. *Redin - Revista Educacional Interdisciplinar* [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2022 Feb 3];8(1). Available from: <https://seer.faccat.br/index.php/redin/article/view/1455>
7. Sociedade Brasileira de Pediatria. Uso saudável de telas, tecnologias e mídias nas creches, berçários e escolas. *Departamentos Científicos de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento e de Saúde Escolar* [Internet]. 2019 Jun 06 [cited 2021 Dec 1];(6):1-5. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21511d-MO_-_UsoSaudavel_TelasTecnolMidias_na_SaudeEscolar.pdf
8. Sociedade Brasileira de Pediatria. #Menos Telas #Mais Saúde. #Menos Telas #Mais Saúde [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Dec 1];(S.I.):1-11. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22246c-ManOrient_-_MenosTelas_MaisSaude.pdf
9. Nobre JNP, Santos JN, Santos LR, Guedes SC, Pereira L, Costa JM, et al. Fatores determinantes no tempo de tela de crianças na primeira infância. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021 Mar;26(3):1127–36.
10. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson, Tratado de Pediatria. 18ª edição. Rio De Janeiro: Elsevier/Saunders; 2009.

11. Sociedade Brasileira de Pediatria. O papel do pediatra na prevenção do estresse tóxico na infância [Internet]. 2017 Jun. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/06/Ped.-Desenv.-Comp.-MOrient-Papel-pediatra-prev-estresse.pdf
12. Xie G, Deng Q, Cao J, Chang Q. Digital screen time and its effect on preschoolers' behavior in China: results from a cross-sectional study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020 Jan 23;46(1):10.1186.
13. Bispo LRA, Alpes MF, Mandrá PP. Validação de conteúdo de instrumento para verificar o tempo de uso de tela na infância. *Research, Society and Development*. 2021 Dec 21;10(17):e97101724357.
14. World Health Organization (WHO). Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age [Internet]. 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325147/WHO-NMH-PND-2019.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Paula ME, Pereira RMR. Os usos sociais que as crianças fazem das mídias na vida. *Caderno de Educação*. 2017;49:105.
16. Silva ACP, Danzmann PS, Neis LPH, Dotto ER, Abaid JLW. Efeitos da pandemia da COVID-19 e suas repercussões no desenvolvimento infantil: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 2021 Apr 20;10(4):e50810414320.
17. American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-5. (5ª ed., M. I. C. Nascimento, Trad.) Porto Alegre: Artmed. 2014
18. World Health Organization (WHO). ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics. *Who.int*. 2019. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fd.who.int%2fcd%2fentity%2f1448597234>

ATUALIDADES NO DIABETES GESTACIONAL

Updates on gestational diabetes

Laura F. S. Machado¹; Marcus J. do A. Vasconcellos²

¹Aluna Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Laurasollitto@hotmail.com

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

RESUMO

Introdução - diabetes mellitus gestacional refere-se à hiperglicemia diagnosticada durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez. Sua prevalência varia de <1% a 28% dependendo do país e dos critérios de diagnóstico. **Objetivos** - revisão na literatura atualizando conceitos, diagnóstico e novas possibilidades terapêuticas no diabetes gestacional. **Metodologia** - revisão bibliográfica, com descritores: diabetes e gestação, gestação de risco, pré-natal, hipoglicemiantes orais e cuidados no puerpério. **Resultados** - aumento no consumo de açúcar é paralelo ao aumento do excesso de peso, diabetes gestacional e diabetes mellitus tipo 2 nas últimas quatro décadas. A triagem universal associada a mudanças de estilo de vida (dieta e exercício) é a principal abordagem durante gestação. A metformina ganhou espaço definitivo, precedendo à introdução da insulina. O telemonitoramento deve ser incentivado. Fundamental o controle pós-parto, muito negligenciado, na triagem do diabetes tipo 2. **Conclusões** – **Alguns pontos** muito bem definidos: O rastreamento universal é obrigatório, existindo ainda algumas divergências na metodologia empregada (jejum ou teste com carga), as mudanças nos hábitos de vida e o exercício físico são fundamentais no controle. Entretanto são de difícil aderência. A metformina é uma realidade que deve estar em todos os protocolos, fundamental o acompanhamento no pós-parto, devendo ser considerado a longo prazo, devido à relação com o diabetes tipo 2 no futuro das pacientes. Considerar adequado o monitoramento à distância com resultados promissores. **Descritores:** “diabetes e gestação”, “gestação de risco”, “pré-natal”, “hipoglicemiantes orais” e “puerpério”.

ABSTRACT

Introduction - Gestational diabetes mellitus refers to hyperglycemia diagnosed during the second or third trimester of pregnancy. Its prevalence ranges from <1% to 28% depending on the country and diagnostic criteria. **Objectives**- literature review updating concepts, diagnosis and new therapeutic possibilities in gestational diabetes. **Methodology** - bibliographic review, with descriptors: diabetes and pregnancy, high risk pregnancy, prenatal care, oral hypoglycemic agents and postpartum care. **Results** - The increase in sugar consumption parallels the increase in

overweight, gestational diabetes and type 2 diabetes mellitus in the last four decades. Universal screening associated with lifestyle changes (diet and exercise) is the main approach during pregnancy. Metformin gained definitive space, preceding the introduction of insulin. Telemonitoring should be encouraged. Postpartum control, which is much neglected, is fundamental in the screening of type 2 diabetes. **Conclusions** - Some very well defined points: Universal screening is mandatory, there are still some divergences in the methodology used (fasting or load test), changes in habits of life and physical exercise are fundamental in the control. However, they are difficult to adhere to. Metformin is a reality that should be in all protocols, postpartum follow-up is essential, and should be considered in the long term, due to the relationship with type 2 diabetes in the future of patients. Consider remote monitoring adequate with promising results. **Descriptors:** “diabetes and pregnancy”, “high-risk pregnancy”, “prenatal care”, “oral hypoglycemic agents” and “puerperium”.

INTRODUÇÃO

Alterações fisiológicas na gravidez podem levar a uma predisposição a distúrbios metabólicos graves. A sensibilidade à insulina aumenta inicialmente no primeiro trimestre, mas depois diminui para um patamar de aproximadamente 56% até o final do terceiro trimestre. Isso é parcialmente impulsionado por hormônios derivados da placenta, como cortisol, glucagon e, principalmente, lactogênio placentário humano.¹

As mulheres, regra geral, também têm uma capacidade de tamponamento renal diminuída, pois sua ventilação aumentada, causa um alcalose respiratória e perda renal de bicarbonato, tornando-as propensas à acidose. Distúrbios metabólicos significativos ocorrem em grávidas e, geralmente, o tratamento é o mesmo da população não grávida, e resultam em rápida resolução sem comprometimento fetal. O local de atendimento é fundamental, dependendo da idade gestacional, requisitos médicos e obstétricos no momento da apresentação. Uma equipe multidisciplinar com experiência em lidar com mulheres grávidas de risco, incluindo endocrinologistas, médicos obstetras, intensivistas e anestesistas obstétricos, deve estar presente.¹

O diabetes mellitus gestacional (DMG) refere-se à hiperglicemia diagnosticada durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez. A prevalência de DMG em 173 países varia de <1% a 28% dependendo do país e dos critérios de diagnóstico.² Estima-se que mais de 5% de todas as gestações na Europa sejam complicadas pelo DMG. Mulheres que tiveram DMG durante a gravidez correm um risco muito alto de desenvolver diabetes tipo 2 (DT2) no decorrer de sua vida. Seu risco é quase 10 vezes maior que nas mulheres que não tiveram DMG.^{3,4}

Entretanto o risco foi reduzido do DT2 após DMG, em mulheres que fizeram atuações na dieta e atividade física pré e pós-parto, ambas eficazes nos cuidados de saúde para evitar estas perigosas e dispendiosas complicações causadas pela complicação metabólica.

O DMG está associado ao aumento do risco de gravidez com pré-eclâmpsia, malformações congênitas, macrosomia, distocia de ombro e morte neonatal. Mulheres com DMG têm risco aumentado de eventos cardiovasculares, e seus filhos predispostos ao risco futuro de obesidade e DM2.^{2,4,5}

Evan et al.³ concluíram recentemente, em pesquisa qualitativa, que existem percepções em torno do DMG que, se não forem abordadas, provavelmente comprometerão o efeito das intervenções no estilo de vida. Por exemplo, embora muitas mulheres saibam que existe uma associação entre DMG e o DT2 em seu futuro, elas podem não entender este risco, pois o DMG tem impacto mínimo e transitório em suas vidas. Se é de curta duração e facilmente controláveis, muitas vezes não percebem as consequências potenciais. Os autores também responsabilizam os profissionais de saúde, aceitando como fato sem consequências, e criando o “abandono do pós-parto”³

Na gravidez normal, a placenta produz o hormônio lactogênio placentário humano (hPL), que aumenta a resistência à insulina. Além disso, a quantidade de insulina produzida pelo corpo da mãe também aumenta, mas se esta produção for insuficiente, pode ocorrer o DMG. As pacientes em que isso acontece recebem insulina até que seus níveis de glicose no sangue estejam suficientemente controlados. À medida que a resistência à insulina progressivamente aumenta antes do parto, a dosagem de insulina é aumentada de acordo com as necessidades. Em algumas pacientes, a dosagem de insulina é diminuída, mas nenhum estudo até o momento, relatou o prognóstico perinatal no contexto de necessidades reduzidas de insulina durante a gravidez.⁶

Algumas descobertas recentes permitem explicar melhor a fisiopatologia do DMG. A quemerina é um destes exemplos. Trata-se de adipocina secretada principalmente pelo tecido adiposo e inicialmente descoberta em estudos de psoríase, e que estimula a adesão de macrófagos à proteínas da matriz extracelular, com a promoção de quimiotaxia levando ao recrutamento destes macrófagos no local da inflamação. Além de um mediador inflamatório, a quemerina também demonstrou promover a patogênese da obesidade e doenças metabólicas como o DT2.⁷

No contexto do diabetes, a quemerina exacerba a intolerância a glicose, reduz os níveis séricos de insulina e causa resistência à secreção de insulina. No modelo de camundongos, uma redução significativa nos níveis de quemerina durante a gestação foi documentada.⁷ Em contrapartida, um estudo em gravidez de humanos de Garces et al.⁸ destacou um nível sérico mais alto de quemerina em mulheres com quadro de DMG. Acredita-se que uma fração das grávidas mostra o fenótipo DMG devido à compensação inadequada das células β pancreáticas que leva ao desenvolvimento de resistência à insulina e aumenta a produção de glicose hepática.

Para corroborar esta observação Wang et al.⁷ em estudo na China, examinando mais de 700 gestantes com DMG e comparando com pacientes metabolicamente saudáveis, encontraram níveis de quemerina no plasma mais alto em indivíduos com DMG.

OBJETIVOS

Primários

Realizar uma revisão na literatura atualizando conceitos, diagnóstico e novas possibilidades terapêuticas no diabetes gestacional.

Secundários

Propor uma atualização no protocolo do Hospital de Clínicas de Teresópolis no capítulo

que aborda endocrinopatias na gestação.

MÉTODOS

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações nas principais fontes de pesquisa, usando os seguintes descritores: diabetes e gestação, gestação de risco, pré-natal, hipoglicemiantes orais e cuidados no puerpério.

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

RESULTADOS

Atualidade nos fatores de risco do DMG

Um aumento no consumo de açúcar é paralelo ao aumento da incidência de excesso de peso, DMG e diabetes mellitus tipo 2 nas últimas quatro décadas. Diretrizes para a prevenção da obesidade, doenças cardiovasculares e DT2 recomendam limitar a ingestão de açúcares adicionados. O Comitê Consultivo de Diretrizes Dietéticas de 2015 defende a limitação de açúcares adicionados, um subconjunto de açúcares livres, a 10% da ingestão total.⁹

Mussa et al.⁹ em recente revisão bibliográfica, não encontraram nenhum estudo, onde a finalidade foi examinar a associação entre açúcares livres de fontes sólidas e excesso de peso ou o aparecimento de diabetes durante a gravidez. Os autores desenharam estudo retrospectivo com participantes do sexo feminino (12–50 anos) do *Canadian Community Health Survey* de 2004–2005, com dados de 2017.

Os resultados em 6.305 participantes, 2.505 (40%) estavam acima do peso, definido como $IMC \geq$ percentil 85 abaixo de 18 anos e $IMC \geq 25$ kg/m² para adultos. Açúcares grátis de fontes sólidas foram associadas a menores chances de excesso de peso (RR = 0,80, IC 95% 0,70- 0,92); açúcares livres de fontes líquidas foram associados com maiores chances de excesso de peso (RR = 1,20, 95% CI 1,07–1,36). Houve 113 casos de DMG entre as 1.842 mulheres que deram à luz (6,1%). Os açúcares livres de fontes sólidas foram associados a menores chances de DMG (RR = 0,56, IC 95% 0,36–0,85). Os autores concluíram que a DMG está relacionada com de açúcares livres de fontes líquidas (sucos, refrigerantes), mas não com açúcares de fontes sólidas em qualquer um dos limites examinados.⁹

Na Alemanha introduziu-se um programa de triagem de DMG para todas as grávidas, de forma universal. Um teste de rastreio com 50 g de carga glicídica (‘pré-teste’) deve ser realizado e se os valores forem ≥ 135 mg/dL (7,5 mmol/L), estamos com diagnóstico de DT2. O DMG é diagnosticado se os níveis de glicose forem ≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L) no jejum), ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) após 1 hora ou ≥ 153 mg/dL (8,5 mmol/L) após 2 horas.⁴

Mulheres com DMG diagnosticado são recomendados a fazer um teste de tolerância à glicose 6-12 semanas após o parto. As Diretrizes Nacionais de Saúde, no país alemão, indicam referência a centro de triagem e diagnóstico, tratamento e cuidados pós-parto. A paciente recebe a recomendação de verificar o metabolismo da glicose a cada 2 anos. Em caso de alterações nos níveis glicídicos, recomenda-se aconselhamento intensivo sobre medidas de estilo de vida para

prevenir o diabetes manifesto, e os benefícios de lactação são especialmente enfatizados.⁴

Eficácia das modificações no estilo de vida

Atualmente, uma recomendação de estilo de vida saudável (dieta e exercício) é a principal abordagem no DMG na gestação. Recomenda-se que mulheres com DMG consumam uma dieta com baixo índice glicêmico (menos de 55) e limitam a ingestão de carboidratos a 35-45% da ingestão total de energia. A ingestão de carboidratos deve ser dividida em três refeições médias e dois a quatro lanches. Além disso, a atividade física diária deve ser realizada por aproximadamente 30 minutos. Estudos relataram que 70-85% das mulheres com DMG mantiveram os níveis de glicose com estas modificações singelas no estilo de vida. No entanto, a eficácia da intervenção no estilo de vida no manejo do DMG pode ser desafiador, pois apenas 16-55% das grávidas são aderentes.²

Estudos relataram consistentemente que a obesidade geral prediz o DMG. No entanto, se outros fenótipos de obesidade, como obesidade central e adiposidade pode ter associações diferenciais, pois os fatores de risco do DMG são menos conhecidos.

Alwash et al.¹⁰ realizaram uma revisão sistemática onde foram incluídos artigos de pesquisa de 1985 a fevereiro de 2020 com desenho de estudos de coorte e que relataram uma associação entre obesidade e DMG. Os resultados de vinte estudos preencheram os critérios de inclusão representando dados de aproximadamente 50 mil mulheres na idade reprodutiva com 7% de prevalência de DMG.

A metanálise de 14 conjuntos de dados revelou que os três tipos de obesidade foram significativamente associados a um risco aumentado de DMG. Além disso, adiposidade visceral foi um fator de risco mais forte para DMG do que outros fenótipos de obesidade (RR = 3,25, intervalo de confiança de 95% = 2,01-5,26) contra RR = 2,73, intervalo de confiança de 95% = 2,20-3,38 para obesidade geral e RR = 2,53, intervalo de confiança de 95% = 2,04-3,14 para obesidade central.

Os achados deste estudo sugerem que a obesidade geral, a obesidade central e a gordura corporal visceral foram associadas a um risco aumentado de DMG. Os autores ratificam que o controle pré-natal deve ser rigoroso nas mudanças nos hábitos alimentares e no processo de perda de calorias através exercícios físicos.¹⁰

Atualidade e novas propostas de tratamento medicamentoso

Um consenso liderado por Dinicola et al.¹¹ e publicado recentemente, emitiu alguns novos conceitos sobre a utilização do inositol no controle do DGM. O mio-inositol (myo-Ins) e o D-chiro-inositol (D-chiro-Ins) são compostos naturais envolvidos em muitas vias biológicas. Desde a descoberta de seu envolvimento na transdução de sinal endócrino, a suplementação de mio Ins e D-chiro-Ins tem contribuído para abordagens clínicas na melhoria de muitas doenças ginecológicas e endocrinológicas.

Atualmente, tanto mio-Ins quanto D-chiro-Ins são candidatos alternativos eficazes e bem tolerados para substituir a insulina clássica, e são tratamentos úteis em prevenção e tratamento de distúrbios metabólicos e reprodutivos, como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), diabetes mellitus gestacional (DMG) e distúrbios da fertilidade masculina, como anormalidades do esperma.

Dada a complexidade de mecanismos de ação relacionados ao inositol, muitos de seus efeitos benéficos ainda estão sob escrutínio. Portanto, as pesquisas continuam a tentar descobrir novos papéis e mecanismos emergentes que podem permitir adaptar a terapia com inositol e usá-la em outras áreas médicas, até então inexploradas. Com base no papel fisiológico dos inositóis e as implicações patológicas de razões alteradas de mio-Ins para D-chiro-Ins, a terapia com inositol pode ser projetada com dois objetivos diferentes: (1) restaurar a proporção fisiológica do inositol; (2) alterando a proporção com finalidade de obter efeitos específicos.¹¹

Embora a metformina esteja sendo cada vez mais usada em mulheres com diabetes tipo 2 durante gravidez, existem poucos dados sobre os benefícios e malefícios de seu uso sobre os resultados da gravidez destas mulheres.

Mas, como manda a pesquisa com medicamentos durante a gestação, vários foram os estudos em animais que foram publicados para referendar a utilização da metformina no controle do DMG. Citamos o trabalho de Schoonejans et al.¹², que aceitaram a premissa que a obesidade não está apenas associada a eventos metabólicos e cardiovasculares adversos na mulher adulta, mas, quando presentes durante gravidez, também tem consequências na prole exposta com risco de obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. Mulheres com obesidade têm quatro vezes mais chances de desenvolver DMG.

A metformina é o tratamento farmacológico de primeira linha para DMG em muitos países, incluindo o Reino Unido, quando as intervenções no estilo de vida são ineficazes e seu uso vem aumentando em todo o mundo.¹³ Na gravidez, a metformina melhora a tolerância à glicose no DMG e o tratamento está associado a um menor ganho de peso gestacional em comparação com insulina ou placebo em mulheres com DMG ou obesas tolerantes à glicose, respectivamente.

A sua administração oral, a falta de exigência de armazenamento refrigerado e custo-benefício também a tornam mais apropriada do que a insulina para uso em situações sociais de poucos recursos. No entanto, a metformina atravessa facilmente a placenta, e o acompanhamento da prole em estudos controlados randomizados em humanos investigando o tratamento materno com metformina permanece escasso, com poucos estudos relatando resultados de descendentes além da infância.

No modelo do artigo acima citado, as fêmeas são alimentadas com uma dieta rica em gordura e açúcar antes do acasalamento e, conseqüentemente, são obesas, hiperleptinêmicas e hiperinsulinêmicas na concepção e desenvolvem intolerância à glicose na gravidez. Estes animais receberam metformina e esta intervenção aumentou hiperplasia de adipócitos na prole masculina, mas não nas fêmeas.¹²

Feig et al.¹⁴ investigaram os efeitos da adição de metformina a um regime padrão de insulina na morbimortalidade neonatal destas gestantes. Neste estudo prospectivo, multicêntrico, internacional, randomizado, paralelo, duplamente mascarado, controlados por placebo, os autores selecionaram, aleatoriamente, gestantes com diabetes tipo 2 em 25 centros no Canadá e quatro na Austrália para receber metformina 1000 mg duas vezes ao dia ou placebo, adicionado à insulina. As mulheres eram elegíveis se tivessem DT2, tomassem insulina, com uma gestação única viável, entre 6 e 22 semanas mais 6 dias de gestação. Foram protocoladas a verificar a glicemia de jejum

antes da primeira refeição do dia, antes da última refeição do dia e 2 h após cada refeição.

Nas visitas do estudo, a pressão arterial, o peso corporal, a tolerância ao medicamento, necessidade de hospitalização, alterações das doses de insulina e eventos graves de hipoglicemia foram controlados.

Entre 25 de maio de 2011 e 11 de outubro de 2018, 502 mulheres foram recrutadas, sendo 253 (50%) no grupo metformina e 249 (50%) no grupo placebo. Em comparação com as mulheres do grupo placebo, mulheres tratadas com metformina alcançaram melhor controle glicêmico, exigiram menos insulina, ganharam menos peso, e menos partos cesáreos foram realizados. Não encontraram diferença significativa entre os grupos nos distúrbios hipertensivos. Comparados com os do grupo placebo, os bebês expostos à metformina pesavam menos, com menor incidência de macrosomia, com medidas de adiposidade reduzidas.

O evento adverso mais comum relatado pelas gestantes foi gastrointestinal. Em resumo, encontramos vários benefícios glicêmicos maternos e adiposidade neonatal no grupo metformina. Juntamente com ganho de peso materno reduzido e dosagem de insulina estável com melhora do controle glicêmico.

O controle glicêmico inadequado em mulheres grávidas com DMG é justificado. Dados recentes apoiam fortemente sua ligação com a microbiota intestinal alterada. Por exemplo, a diminuição de *Sutterella*, *Bacteroides* e *Phascolarbacterium* estão positivamente correlacionados com a biossíntese de lipopolissacarídeos (LPS) em gestantes com DMG. A elevação das possibilidades patogênicas na queda da microbiota e LPS, bem como a redução de ácidos graxos de cadeia curta, podem prejudicar a integridade da barreira epitelial intestinal e induzir reações inflamatórias. Esses fatores regulam positivamente a expressão de marcadores pró-inflamatórios e suprimir a expressão de marcadores anti-inflamatórios.²

A *Sutterella* está positivamente correlacionada com níveis de proteína C-reativa. Além disso, a disbiose da microbiota intestinal está ligada à superprodução de espécies de estresse oxidativo (ROS), peroxidação lipídica elevada e marcadores de estresse oxidativo, além da redução dos marcadores antioxidantes. A inflamação, as reações de estresse oxidativo e vias metabólicas estão associadas à resistência à insulina, e pode explicar o metabolismo anormal de lipídios e glicose em grávidas.²

Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados adequadamente conferem benefício para a saúde do hospedeiro”. Certamente, os efeitos probióticos podem ser influenciados por vários fatores, incluindo estilo de vida e ingestão alimentar.²

Hasain et al.² realizaram metanálise com objetivo resumir os efeitos dos probióticos no DMG, com foco na intervenção no estilo de vida além de resultados metabólicos, inflamatórios, do estresse oxidativo na gravidez. Envolveram 10 ensaios controlados randomizados, com 594 participantes. A metanálise indicou que a suplementação de probióticos reduziu a glicemia de jejum em 3,10 mg/dL. Os probióticos também reduziram o nível de marcadores inflamatórios (proteína C reativa de alta sensibilidade, interleucina-6, fator de necrose tumoral- α e malondialdeído), incidência de macrosomia e hospitalização do recém-nascido. Os autores admitiram a sugestão que os probióticos podem ter efeitos positivos no metabolismo, inflamação, estresse oxidativo

e desfechos neonatais em mulheres com DMG. Estudos futuros são necessários em uma escala maior para determinar o significado clínico.

Como a utilização dos probióticos ainda deixa a literatura dividida na sua indicação no DMG, consultamos artigo de Okesene-Gafa et al.¹⁵ que pautaram seus estudos na avaliação da segurança e eficácia de probióticos no tratamento de mulheres com DMG nos resultados infantis.

Os autores propuseram uma metanálise com apoio de ensaios controlados randomizados (ECRs) comparando o uso de probióticos versus placebo/tratamento padrão para o tratamento do DMG. Os principais resultados em ECRs (695 gestantes com DMG) quando comparados com probióticos versus placebo foram identificados.

O ensaio não mostrou certeza se os probióticos têm algum efeito em comparação com placebo em distúrbios hipertensivos de gravidez, (RR = 1,50, intervalo de confiança de 95% 0,64 a 3,53) e cesarianas (RR = 0,64, IC 95% 0,30 a 1,35). Não houve conclusão se os probióticos têm algum efeito, quando comparados ao placebo, na indução do trabalho de parto (RR = 1,33, IC 95% 0,74 a 2,37). Para outros desfechos maternos secundários, não existem diferenças entre os probióticos e placebo, com hemorragia pós-parto; ganho de peso a gravidez e total ganho de peso gestacional; glicemia de jejum ou necessidade de farmacoterapia extra (insulina). Os probióticos parecem estar associados a uma ligeira redução nos triglicérides e no colesterol total.

No entanto, o grupo com probióticos, em comparação com o placebo, houve evidência de redução nos marcadores de resistência à insulina e secreção de insulina. Os probióticos foram associados a pequenos benefícios nos biomarcadores inflamatórios relevantes como a proteína C reativa , a interleucina 6 (IL-6) e o marcador de malondialdeído de estresse oxidativo.¹⁵

Em relação a prole destas pacientes, não aconteceram diferenças significativas entre probióticos e placebo, no risco de macrosomia (RR = 0,73, IC 95% 0,35 a 1,52) ou hipoglicemia infantil (RR = 0,85, IC 95% 0,39 a 1,84). Nenhum estudo relatou diferenças nos desfechos primários como mortalidade perinatal (fetal/neonatal) ou deficiência neurossensorial. Houve evidência de uma redução na hiperbilirrubinemia infantil com probióticos em comparação com placebo.

Mesmo não havendo nenhum evento adverso relatado por qualquer um dos ensaios, os autores concluem que ainda faltam evidências robustas que indiquem o uso, como rotina, dos probióticos no DMG.¹⁵

Avanços no acompanhamento pré-natal

Uma das principais formas de acompanhamento da gestante com DMG, em tempos de pandemia pelo SARS COVID 19, foi a utilização da telemedicina utilizando o modelo digital DiabCare Tirol. Moazen et al.¹⁶ acompanharam 27 pacientes com que aderiram ao programa em ambulatório de diabetes no Tirol, Áustria durante o ano de 2020.

A análise dos resultados das pacientes foi usada para examinar os efeitos do cuidado integrado que envolvia o suporte de telemonitoramento, e comparou-os com os resultados com alguns ensaios clínicos controlados com consultas presenciais. A viabilidade do modelo de tratamento digital foi confirmada na prática, pois a tendência a análise dos 27 pacientes com DMG envolvidos mostrou um controle glicêmico significativamente melhorado. Os benefícios

do telemonitoramento com cuidados integrados de apoio à terapia convencional não podem ser dispensados, principalmente em tempos de pandemia. Os autores incentivaram a continuidade desta estratégia em período pós-pandêmico, necessitando ainda de um número maior de pacientes para que a eficácia seja atingida.

Os resultados mostram uma melhor monitorização dos níveis glicêmicos no grupo acompanhado pelo telefone. A incidência de baixo peso, macrosomia, prematuridade, rotura prematura de membranas, hemorragia pós cesariana, asfixia perinatal, malformações e admissão em unidade terciária perinatal, não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. A conclusão deste ensaio permite valorizar o monitoramento à distância das pacientes com DGM, apesar de se mostrar tão eficiente quanto ao modelo tradicional, necessita de uma amostra mais encorpada para reforçar esta observação.

Embora os especialistas recomendem a triagem universal para diabetes gestacional, não há consenso sobre qual das duas abordagens de triagem recomendadas deve ser usada. O método mais aceito na atualidade é a valorização da glicemia de jejum, em qualquer momento da gestação, onde o valor maior ou igual a 92mg% é considerado positivo para o prognóstico do DMG.

Hillier et al.¹⁸, entretanto, realizaram um estudo randomizado comparando a triagem em uma etapa (ou seja, um teste de tolerância à glicose no qual o nível de glicose no sangue foi obtido após a administração oral de 75 g carga de glicose no estado de jejum) com triagem em duas etapas (um teste de desafio de glicose no qual o sangue o nível de glicose foi obtido após a administração oral de uma carga de glicose de 50 g sem jejum, seguido, se positivo, por um teste oral de tolerância à glicose com uma carga de glicose de 100 g em jejum em todas as gestantes atendidas.

Os resultados do estudo comparativo envolveram 23.792 mulheres de forma randomizada. Um total de 66% das mulheres no grupo de uma etapa e 92% das do grupo de duas etapas aderiram ao triagem. O diabetes gestacional foi diagnosticado em 16,5% das mulheres designadas para o tratamento de uma etapa e em 8,5% dos atribuídos à abordagem em duas etapas (risco relativo não ajustado, 1,94; intervalo de confiança de 97,5% [IC], 1,79 a 2,11). As respectivas incidências dos desfechos primários foram os seguintes: bebês grandes para a idade gestacional, 8,9% e 9,2% (RR = 0,95; 97,5% CI, 0,87 a 1,05); resultado composto perinatal, 3,1% e 3,0% (RR = 1,04; 97,5% CI, 0,88 a 1,23); hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, 13,6% e 13,5% (RR = 1,00; 97,5% CI, 0,93 a 1,08); e cesariana primária, 24,0% e 24,6% (RR = 0,98; IC 97,5%, 0,93 a 1,02). Apesar de mais diagnósticos de diabetes gestacional com a abordagem em uma etapa do que com a abordagem de duas etapas, não houve diferenças significativas entre os grupos nos riscos dos desfechos primários relacionados a complicações perinatais e maternas.¹⁸

Atuação após o parto

Na Escócia, a maioria das mulheres recebe cuidados de saúde do Serviço Nacional de Saúde (NHS), que é financiado pelo governo.³ Mulheres que são diagnosticadas com DMG são encaminhadas, após o parto, ao médico de família para uma dosagem da hemoglobina glicada com 13 semanas, embora inicialmente nem todas as mulheres compareçam. Em seguida são agendadas 11 visitas domiciliares (*Universal Health Visiting Pathway*), sendo oito no primeiro ano de vida e três entre 13 meses e 3 a 5 anos.³

Evans et al.³ com a finalidade de avaliar este modelo de acompanhamento pós-parto, realizaram estudo, na Escócia, através entrevistas com dois visitantes de saúde, três enfermeiras, dois médicos generalistas, dois consultores de diabetes e dois obstetras. Os resultados mostraram amplo apoio de todos participantes e consenso geral de que estes visitantes seriam fundamentais. Em relação ao tempo, visitas posteriores cerca de 6 a 8 meses após o parto foram consideradas mais adequadas.

Outra proposta para o período pós-parto vem da revisão de Whelan et al.¹⁹ que partiram do dado que até 70% dos pacientes diagnosticados com DMG irão desenvolver diabetes tipo 2 ao longo de suas vidas. Mitigar essa progressão no pós-parto, quando as pacientes já estão conectadas aos cuidados médicos rotineiros, é essencial para otimizar a saúde ao longo da vida das pacientes. Tanto a modificação do estilo de vida quanto a metformina foram investigados como opções para reduzir o risco de diabetes tipo 2 em pacientes com história de DMG.

O modelo atual para testes pós-parto e cuidados de pacientes com DMG mostrou ter baixas taxas de aceitação. Da mesma forma, intervir com a modificação do estilo de vida no pós-parto não resultou em redução significativa do risco de diabetes em estudos prospectivos. Os autores, após esta revisão, e baseados em grandes estudos prospectivos indicaram que a metformina pode ser uma adição útil às modificações do estilo de vida para prevenir a progressão para diabetes. Concordam que estudos adicionais são necessários para determinar quais indivíduos com DMG são mais prováveis de se beneficiar deste medicamento.¹⁹

Greiner et al.⁴ afirmaram que na região densamente povoada do Reno do Norte (Alemanha), aproximadamente 40% das mulheres com DMG atendidas em consultórios especializados, compareça à consulta pós-parto. A percentagem de participação na triagem de diabetes 6-12 semanas após o parto difere amplamente (6%–100%, mediana de 48%), presumivelmente devido a diferentes estratégias de agendamento, por exemplo, marcação digital ou no momento da alta.

Um estudo multicêntrico de três clínicas alemãs com serviços especializados em diabetes e gravidez mostram 51% de participação no pós-tratamento do DMG em geral. No entanto, os autores relatam grandes diferenças entre os centros, que pode ser devido à composição da população, bem como às diferenças no ambiente de cuidado. Embora os autores não saibam a proporção de mulheres na Alemanha que fazem exames entre 6–12 semanas após o parto com outros profissionais de saúde, os autores assumem que taxa de participação no teste de glicose pós-parto é menor em todo o país em comparação com as taxas de registro durante o pré-natal.

Mas a principal preocupação que devemos ter no futuro das pacientes que cursaram com um DMG, do período pós-parto em diante, são as taxas de progressão para diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Com esta finalidade Vounzoulaki et al.²⁰ publicaram importante revisão sistemática e meta-análise com artigos selecionados de janeiro de 2000 e dezembro de 2019. O critério de inclusão foi acompanhamento pós-parto por pelo menos 12 meses, com 20 estudos que envolveram 1.332.373 sujeitos (67.956 mulheres com GDM e 1 264 417 controles). O risco relativo geral para DM2 foi quase 10 vezes maior em mulheres com DMG anterior do que em controles saudáveis (RR = 9,51, IC de 95% 7,14 a 12,67, P <0,001).

Dentro populações de mulheres com DMG anterior, a incidência cumulativa de DM2 foi de 16,46% (IC 95% - 16,16% a 16,77%) em mulheres de etnia mista, 15,58% em uma população predominantemente não branca e 9,91% na população branca. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas entre os subgrupos (populações brancas versus mistas $P=0,26$; populações brancas versus não brancas $P=0,54$). As análises mostraram que o tamanho do efeito do estudo não foi significativamente associado à idade média do estudo, índice de massa corporal, ano de publicação e duração de acompanhamento.

Mulheres com história de DMG parecem ter um risco quase 10 vezes maior de desenvolver DM2 do que aquelas com gravidez normoglicêmica. A magnitude desse risco destaca a importância de intervir para prevenir o aparecimento de DM2, principalmente nos primeiros anos após gravidez.²⁰

DISCUSSÃO

Como citado anteriormente, o efeito anti-insulina do hormônio lactogênico placentário (hPL) aumenta os níveis de glicose no sangue materno, permitindo que o feto use a glicose como nutriente. Como o hPL é produzida pela placenta até o parto, as necessidades de insulina em pacientes com DMG geralmente aumenta, mas em situações de excessão, alguns casos podem cursar com uma diminuição desta necessidade insulínica. Kawarai et al.⁶ examinaram, retrospectivamente, dados de pacientes com DMG que receberam insulina e deram à luz entre abril de 2019 a março de 2020.

Em duas pacientes, cuja dosagem de insulina foi significativamente reduzida, desenvolveu-se uma síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas ou fígado gorduroso agudo da gravidez, com cesariana de emergência. Os autores sugerem que uma diminuição na necessidade de insulina em grávidas com DMG pode prever anormalidades maternas devido à disfunção placentária, como por exemplo uma pré-eclâmpsia grave.

Não podemos deixar de lado os aspectos emocionais que o DMG causa, não só na gestante, como no grupo familiar envolvido com estas pacientes. Parsons et al.²¹ publicaram uma metanálise de 16 estudos qualitativos, e encontraram dados significativos relacionados com mulheres com DMG, e que experimentaram sentimentos de choque, aborrecimento, negação, medo e culpa no diagnóstico, bem como uma perda de normalidade e controle pessoal.

Dos três estudos anteriores realizados no Reino Unido, dois incluíram participantes com etnia principalmente branca.²² Embora esses estudos fossem localmente representativos, não refletem a população geral de DMG, que tem predominância de mulheres de origem asiática, negra e africana e caribenha.²¹

Há falta de informação sobre os desfechos materno-fetais em pacientes com DMG e concomitante COVID-19. Porém, Violante-Cumpa et al.⁵ apresentaram o caso de uma primigesta com 20 anos com DMG e COVID-19.

A paciente foi avaliada em uma unidade básica de saúde com queixa de tosse de 6 dias de evolução. Ela foi por causa de uma hiperglicemia. A paciente tinha histórico médico de obesidade (IMC de 31,6 kg/m na concepção), com 30 semanas de gestação, trazendo já o diagnóstico do

DMG na 27^a semana de gestação com IMC de 34,8 kg/m no momento da avaliação. A paciente foi tratada com insulina NPH 20 UI duas vezes ao dia com baixa adesão e sem automonitoramento da glicemia por razões econômicas. Seus sinais vitais foram normais e ela não precisou de oxigênio suplementar; no entanto, o que foi notável foi acantose no dorso e nas faces laterais do pescoço e na virilha. Havia dados clínicos de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo etc). Neste momento a glicemia foi de 203 mg% e glicosúria de 500 mg/dL. Tendo em vista seus sintomas respiratórios, um teste de PCR SARS-CoV-2 foi positivo. Iniciou-se jejum e esquema basal plus com dose de 20 UI de insulina NPH e betametasona para maturação pulmonar fetal (12 mg por via intramuscular).

O feto foi monitorado com cardiocografia (CTG). Após 10 h, o feto apresentou sinais de sofrimento fetal no CTG, sendo realizada uma cesariana. O recém-nascido pesou 2.630 g (P > 97%) com Apgar de 1/3. O recém-nascido foi então transferido para o UTI neonatal, onde foi testado para SARS-CoV2 com resultado negativo. O recém-nascido persistiu hipotenso e acidótico e faleceu três dias após o parto. O esquema de insulina foi alterado para NPH 10 UI, mas dois dias após o parto, ela teve dois episódios de hipoglicemia assintomática (65 mg/dl e 62 mg/dl). Decidiu-se suspender o esquema basal de insulina e continuar o monitoramento da glicose sem terapia adicional de insulina. A paciente ficou isolado por cinco dias no hospital sem suplementação oxigênio e nenhum sinal de desconforto respiratório. Ela recebeu alta com a indicação de continuar em casa isolamento e foi agendado para um teste oral de tolerância à glicose e acompanhamento em 8 semanas.

À medida que a pandemia evoluiu, esses casos podem estar associados a resultados negativos em certos grupos de alto risco. A prevalência de COVID-19 em gestantes varia com a série, com taxa global de 10% (7–14%). Como a prevalência de DMG varia entre 7,5 e 11,6% nas grandes séries de casos, a literatura ainda se resume a relatos de casos ou pequenas séries de casos.⁵

Mesmo assim podemos observar um risco aumentado de hospitalização (5,4 vezes), ventilação (1,7 vezes) e internação na UTI (1,5 vezes), mas não houve diferença em relação à mortalidade. A presença de idade mais avançada (>35 anos) e comorbidades (obesidade, hipertensão crônica e pré-eclâmpsia) são fatores de risco associados a uma apresentação clínica mais grave de COVID-19 em gravidez com pior prognóstico materno-fetal, como parto prematuro, sofrimento fetal e parto cesáreo. No caso relatado acima não houve transmissão vertical e o recém-nascido faleceu por anomalia cardíaca.⁵

Mas uma grande polêmica foi causada pelo artigo de Pillay et al.²³ sobre a validade de rastreamento universal para DMG. O objetivo da comunicação foi atualizar a revisão de 2012 sobre rastreamento do DMG nos Estados Unidos da América.

Um total de 76 estudos foram incluídos: 18 ensaios clínicos randomizados (RCTs) com 31 241 pacientes, 2 estudos de intervenção não randomizados com 190 pacientes, 56 estudos observacionais com 261.678 pacientes. Em 5 RCTs (n = 25.772), com triagem em uma etapa versus triagem de 2 etapas foi significativamente associada com aumento da probabilidade de DMG (11,5% vs 4,9%), mas sem melhores resultados de saúde. Testes de glicemia de jejum com pontos de corte de 85 e 92 mg/dL tiveram sensibilidades de 88% e 81% e especificidades de 73% e 82%, respectivamente.

Em relação a decisão de tratar ou não, não houve nenhuma divergência com tudo que se aceita na atualidade. O tratamento foi significativamente associado à diminuição do risco de partos cesáreos (RR = 0,70 [IC 95%, 0,54-0,91]); distocia do ombro (RR = 0,42 [IC 95%, 0,23-0,77]); macrosomia (RR, 0,53 [IC 95%, 0,41-0,68]); grande para idade gestacional (RR, 0,56 [IC 95%, 0,47-0,66]); lesões no nascimento (RR = 0,33 [IC 95%, 0,11- 0,99]); e internações na unidade de terapia intensiva neonatal (RR = 0,73 [IC 95%, 0,53-0,99]).

Os autores contestam a certeza da necessidade de rastreamento universal, afirmando que evidências diretas sobre rastreamento versus ausência de rastreamento permanecem ainda limitadas. No entanto foram incisivos em afirmar que após 24 semanas de gestação, o tratamento do diabetes gestacional foi significativamente associado à melhora dos resultados em saúde materna e perinatal.

CONCLUSÕES

Essa revisão de literatura permite evidenciar que incidência universal do diabetes gestacional vem crescendo com o passar das décadas, porém, apesar dessa crescente, é possível perceber que novos medicamentos estão ganhando espaço com bons resultados, como é o caso da metformina e do inositol. As mudanças de vida e o exercício físico são fundamentais no controle do quadro, ainda que sejam de difícil adesão.

Se faz fundamental o acompanhamento no pós-parto, devendo ser considerado o acompanhamento a longo prazo, devido à relação do DMG com o diabetes tipo 2 no futuro das pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mohan N, Banerjee A. Metabolic emergencies in pregnancy. *ClinMed*.2021;21(5):e438–e440.
2. Hasain Z, Aishah N, Roos C, Rahmat F, Mustapa M, Affendi R et al. Diet and Pre-Intervention Washout Modifies the Effects of Probiotics on Gestational Diabetes Mellitus: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*.202;13(9):3045
3. Evans JMM, Ireland AV, Cameron DM, Clarck KM, Eades CE. Postpartum opportunistic advice in primary care for women who have had gestational diabetes: a qualitative study of health care professionals' views. *BMC Fam Pract*.2021;22:209.
4. Greiner GG, Viehmann A, Linnenkamp U, Wilm S, Leve V, Neuenschwander : et al. Study protocol for a mixed methods exploratory investigation of aftercare services for gestational diabetes in women to develop a new patient-centred model in Germany: the GestDiNa_basic study. *BMJ Open*.2021;11(8):e046048.
5. Violante-Cumpa JR, Lavallo-Gonzalez FJ, Mancillas-Adame LG, Avila-Hipólito ED, Violante-Kumpa KA. Gestational diabetes mellitus and COVID-19, clinical characteristics and review of the literature. *Prim Care Diabetes*.2021;15(5):887–889.
6. Kawarai Y, Kaneko S, Kagimoto M, Ichii N, Kanimura, Saito K et al. Gestational Diabetes

- Mellitus Complicated by Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count After Decreased Need for Insulin: 2 Cases. *Am J Case Rep.* 2021; 22: e933460-1–e933460-7.
7. Wang D, Wang H, Li M, Zhao R, Chemerin levels and its genetic variants are associated with Gestational diabetes mellitus: A hospital-based study in a Chinese cohort. *Gene.*2022;807:Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145888>
 8. Garces MF, Ariel ES, Ruiz-Parra I, Rubio-Romero JA, Angel-Muller E, Suarez MA et al. Serum chemerin levels during normal human pregnancy. *Peptides.*2013;42:138-43
 9. Mussa J, Brazeau AS, Peters T, Dahhou M, Sanmartin C, Ross N et al. Associations of overweight and gestational diabetes mellitus with free sugars from solid and liquid sources: cross-sectional and nested case-control analyses. *BMC Public Health.*2021;21: Disponível em <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12000-3>
 10. Alwash SM, McIntyre HD, Mamun A. The association of general obesity, central obesity and visceral body fat with the risk of gestational diabetes mellitus: Evidence from a system review and meta-analysis. *Obesity Res Clin Practice.*2021;15(5):425-430.
 11. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzari M et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(19):Disponível em doi: 10.3390/ijms221910575.
 12. Schoonejans JM, Blackmore HL, Ashmore TJ, Aiken CE, Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE et al. Maternal Metformin Intervention during Obese Glucose-Intolerant Pregnancy Affects Adiposity in Young Adult Mouse Offspring in a Sex Specific Manner. *Int J Mol Sci.*2021;22(15):8104.
 13. Cesta CE, Cohen JM, Pazzagli L, Bateman BT, Bröms G, Einarsdóttir K et al. Antidiabetic medication use during pregnancy: An international utilization study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7:e000759.
 14. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*2020;8(10):834-844.
 15. Okesene-Gafa KAM, Moore AE, Jordan V, McCowan L, Crowter CA. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being Monitoring Editor: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. *Cochrane Database Syst Rev.*2020;2020(6): Disponível em doi: 10.1002/14651858.CD012970.pub2
 16. Moazen G, Pfeifer B, Loid A, Kastner P, Ciardi C.. The Effectiveness of Telemedical Monitoring Program DiabCare Tirol for Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Stud Health Technol Inform.*2021;285:205-210.
 17. Huan F, Hu H, Zhang S, Li L, Zhang L, Chen X et al. Effect of mobile health for standardized management on women with gestational diabetes mellitus. *Acta Acad Me Sin.*2021;43(4):551-7.
 18. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KH, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *N Engl J Med.* 2021;384(10):895-904.

19. Whelan AR, Ayala NK, Werner EF. Postpartum Use of Weight Loss and Metformin for the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: a Review of the Evidence. *Curr Diab Rep.*2021 ;21(10):37.
20. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.*2020;369: Disponível em doi: 10.1136/bmj.m136
21. Parsons J, Sparrow K, Ismail K, Hunt K, Rogers H, Forbes A. Experiences of gestational diabetes and gestational diabetes care: a focus group and interview study. *BMC Pregnancy Childb.*2018;18: Disponível em DOI 10.1186/s12884-018-1657-9.
22. Lie M, Hayes L, Lewis-Barned N, May C, White M, Bell R. Preventing type 2 diabetes after gestational diabetes: women's experiences and implications for diabetes prevention interventions. *Diabet Med.* 2013;30(8):986–93..
23. Pillay J, Donovan L, Guitard S, Zakher B, Gates M, Gates A et al. Screening for Gestational Diabetes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.*2021;326(6):539-562.

TRATAMENTO CIRÚRGICO ENDOSCÓPICO PARA HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

ENDOSCOPIC SURGICAL TREATMENT FOR BENIGN PROSTATIC HIPERPLASIA

Gabriel P. A. L. Abelha¹; Renato G. Barbosa²; David L. Abelha³

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. gabrielalmeidaabelha@gmail.com

² Professor de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. gbrenato50@gmail.com. ³ Médico Urologista do Hospital Urológica. dlabelha@terra.com.br

RESUMO

Introdução: Dentre os tratamentos para a Hiperplasia Prostática Benigna destacam-se as intervenções cirúrgicas endoscópicas, como a Ressecção Transuretral monopolar ou bipolar e a Enucleação Prostática, que apresentam diferenças importantes como o método que são realizadas, fonte de energia e como tais técnicas impactam no tratamento do paciente.

Objetivos: Primário: Apresentar as técnicas de Ressecção Transuretral da Próstata e a Enucleação Prostática a Laser para o tratamento da Hiperplasia Benigna da Próstata. Secundário: Comparar as técnicas de RTU e de Enucleação endoscópica da próstata a laser. **Métodos:** Revisão de literatura narrativa, realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico; além da utilização de livro científico como o Tratado de Fisiologia Médica - Guyton & Hall, Manual de Urologia da SBU-SP e Guia de Consultas Rápidas das Diretrizes-SBU. **Resultados:** Os resultados pós cirúrgicos diferiram em cada técnica, demonstrando a RTU bipolar com avanços significativos, extinguindo a síndrome pós RTU. No que diz respeito as técnicas de enucleação prostática, os resultados em relação à melhora do escore IPSS, pico de fluxo urinário, tempo de internação e diminuição do sangramento durante a cirurgia foram os mais eficientes dentre os analisados.

Conclusão: A troca da fonte de energia monopolar para bipolar na RTU foi um desenvolvimento muito importante na técnica da RTU, apresentando resultados foram mais seguros em comparação a técnica monopolar. Entretanto, a técnica de enucleação endoscópica da próstata se mostrou a mais eficiente de todas, especialmente a qual se utiliza como fonte de energia o laser Hólmio (HoLEP) com melhora em todos os parâmetros analisados no trabalho.

Descritores: “Hiperplasia prostática”, “prostatectomia” e “próstata”.

ABSTRACT

Introduction: Among the treatments for Benign Prostatic Hyperplasia, surgical treatments stand out such as monopolar or bipolar Transurethral Resection and Prostatic Enucleation that has important differences such as the method they are performed, energy source and how such techniques

impact the patient's life. **Aims:** Primary: To present the technique of Transurethral Resection of the Prostate and Laser Enucleation of the prostate for the treatment of Benign Prostate Hyperplasia. Secondary: To compare the Transurethral Resection of the prostate and Laser Enucleation of the prostate techniques. **Methods:** Narrative literature review, carried out in PubMed, Scielo and Google Scholar databases; in addition to the use of scientific books such as the Treatise on Medical Physiology - Guyton & Hall, SBU-SP Urology Manual and SBU-Directives Quick Reference Guide. **Results:** The post-surgical results were different in each technique, demonstrating the bipolar TURP with significant advances, extinguishing the post-TURP syndrome. About prostatic enucleation techniques, the results in relation to the level of IPSS, peak urinary flow, hospitalization time and bleeding in surgery were the most efficient among those analyzed. **Conclusions:** Switching from monopolar to bipolar power source in the TURP was an important development of the technique, showing results that were safer compared to the monopolar technique. However, the endoscopic enucleation technique proved to be the most efficient technique, specially the one that uses Holmium Laser as the source of energy, showing better results in all analysis parameters at work. *Keywords: "Prostatic Hyperplasia", "prostatectomy" AND "prostate".*

INTRODUÇÃO

A próstata é uma glândula localizada frente ao reto e abaixo da bexiga e envolve a uretra posterior, e naturalmente tem tamanho de 15 a 18 centímetros cúbicos. Produz o líquido prostático que faz parte do esperma, cujos componentes são: cálcio, citrato, fosfato, enzima de coagulação e pró fibrinolisinase.¹ A hiperplasia prostática benigna acontece decorrente de uma proliferação do tecido e do músculo que compõe a próstata, mais especificamente na zona de transição prostática que se inicia no estroma, músculo e epitélio. Assim, com essa proliferação e aumento do tamanho dessa glândula, ocorre o aparecimento de sintomas urinários, conhecidos pela sigla STUI (Sintomas do Trato Urinário Inferior) que podem ser classificados como irritativos e obstrutivos, decorrentes do estreitamento uretral, levando a disfunção miccional, comprometendo o esvaziamento da bexiga. Pode-se dividir em: sintomas de armazenamento - aumento da frequência urinária (polaciúria), aumento da necessidade de urinar durante a noite, urgência/incontinência urinária e enurese noturna; sintomas de esvaziamento: jato fraco, bífido ou intermitente, hesitação, esforço miccional e gotejamento terminal; sintomas pós-miccionais: tenesmo vesical (sensação de esvaziamento vesical incompleto).^{2,3}

O diagnóstico preciso da HBP é obtido através da anamnese, abordando as queixas do paciente, análise dos fatores de risco como histórico familiar, idade avançada, tabagismo, raça negra, obesidade, diabetes mellitus consumo elevado de álcool e sedentarismo, associado ao exame físico completo incluindo o exame do toque retal, com o objetivo de analisar o tamanho prostático, além da presença ou não de alguma anormalidade como massas e nódulos palpáveis, constatação indispensável o diagnóstico, em que casos presentes guiam a conduta desse paciente.⁴ Somado a anamnese e ao exame físico, é importante a solicitação de exames complementares como a ultrassonografia pélvica e o exame do PSA (Antígeno Prostático Específico). Dessa forma,

em diversas situações os níveis séricos do PSA poderão estar elevados (>4,0ng/ml) o que pode indicar diferentes cenários como a ocorrência da hiperplasia benigna da próstata, assim como outros acometimentos como o enfarte prostático, prostatite realização de biópsia ou manipulação prostática recente e carcinoma.⁵

Uma vez que o impacto na qualidade de vida do portador de Hiperplasia Benigna da Próstata difere em cada paciente, sua conduta deve ser orientada de forma individualizada visando não apenas a melhoria dos sinais e sintomas, mas também o melhor resultado pós-operatório possível.⁶

Sendo assim, diversas técnicas podem ser empregadas com o intuito de tratar essa doença como por exemplo a prostatectomia a céu aberto (cirurgia em que há uma incisão externa na pele do paciente para realizar a retirada do segmento prostático) e os tratamentos endoscópicos como a Ressecção Transuretral da Próstata monopolar, Ressecção Transuretral da Próstata bipolar e as técnicas de Enucleação da Próstata utilizando laser.^{3,7}

A cirurgia para retirada de um segmento da próstata devido á Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) tem indicação formal segundo a Associação Americana de Urologia a pacientes que preenchem os critérios estabelecidos, que indicam os pacientes que apresentam os sintomas do trato urinário inferior que não respondem a medicação, e estão em agravamento desse quadro, além da insuficiência renal e retenção urinária secundárias a HBP, cálculos vesicais recorrentes e presença de divertículo.^{2,6} Nesses casos, a Ressecção Transuretral (RTU) da próstata é indicada para próstatas entre 30 e 80 gramas, e a cirurgia a céu aberto, indicada para próstata com tamanhos maiores, são consideradas o padrão ouro no tratamento. Entretanto, o aprimoramento dessas técnicas e o desenvolvimento de novas que diminuem as repercussões pós-operatórias vem sendo desenvolvidas, e dentre elas, se destacam as técnicas de Enucleação prostática a Laser.⁷

Para realização dessas intervenções cirúrgicas, o paciente deve se submeter aos estudos de análise pré-operatória, que consiste na realização de exames que confirmam a possibilidade e necessidade do paciente a se submeter ao procedimento. Nesses exames, são avaliados a história médica e o diário miccional do paciente, a aferição dos sintomas do trato urinário, avaliados pelo escore IPSS (*International Prostate Symptom Score*), o exame de toque retal incluído no exame físico geral do paciente, além da avaliação por exames de imagem do tamanho prostático como, por exemplo a tomografia computadorizada ou ultrassonografia pélvica, a uretrrocistoscopia em pacientes que apresentam hematúria, estenose uretral ou neoplasia vesical, EAS (exame que analisa sedimentos urinários), avaliação da função renal, exame de PSA. Além disso, é realizado a avaliação do risco cardíaco cirúrgico e o eletrocardiograma.^{2,8}

A escolha do tema se baseia na necessidade de um melhor entendimento dos tratamentos cirúrgicos da hiperplasia benigna da próstata a minimamente invasivos, tendo em vista sua extrema relevância na sociedade e sua elevada prevalência, visando esclarecer as diferentes abordagens.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Apresentar as técnicas de Ressecção Transuretral da Próstata e de Enucleação endoscópica da próstata a Laser para o tratamento da Hiperplasia Benigna da Próstata.

Objetivo secundário:

Comparar as técnicas de RTU e de Enucleação endoscópica da próstata a laser.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa na qual o levantamento bibliográfico deu-se por pesquisas eletrônicas realizadas nas bases de dados: PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*); Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico; complementados por meio do Tratado de Fisiologia Médica - Guyton & Hall, Manual de Urologia da SBU-SP e Guia de Consultas Rápidas das Diretrizes-SBU. Os Descritores em Ciência da Saúde (DECS) utilizados foram os seguintes: “Hiperplasia prostática”, “prostatectomia” e “próstata” associados entre si por meio do Operador Booleano “AND”.

Para seleção dos artigos, procedeu-se à leitura minuciosa dos títulos e resumos, atentando para sua relação com o tema do trabalho e aos critérios de inclusão adotados. Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: ter a presença dos descritores, conter o assunto principal, idiomas em português, inglês e espanhol e texto integral disponível.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Shi-Wei et al. classificaram as novas técnicas cirúrgicas em três abordagens ao tecido prostático conforme a forma em que são realizadas, explicitando suas diferenças, partindo da técnica de em que há a ressecção do tecido a partir de cada camada da próstata (Ressecção); o método de vaporização do tecido prostático pela absorção da energia do laser pela água, sangue e tecidos da glândula (Vaporização) e o método que realiza a descamação do tecido exteriorizado na cápsula da próstata (Enucleação). Dessa forma, a realização dessas cirurgias é dependente de uma fonte de energia para geração de calor e efetivar o método. Diversas fontes de energia foram adequadas a técnica, expandindo as modalidades cirúrgicas, e assim para melhor entendimento explicitou-as na Tabela 1 a seguir.⁹

Tabela 01: Nomenclatura das nove principais técnicas cirúrgicas da Hiperplasia Prostática Benigna

Técnica Cirúrgica	Terminologia	Fonte de energia	Abreviação
RESSECÇÃO			
RTU monopolar	Ressecção Transuretral da próstata monopolar	Monopolar	RTUP-M
RTU bipolar	Ressecção Transuretral da próstata bipolar	Bipolar	RTUP-B
ENUCLEAÇÃO			
Thulium LEP	Enucleação Prostática por laser de Túlio	Laser Túlio	ThuLEP

Holmium LEP	Enucleação Prostática por laser de Hólmio	Laser Hólmio	HoLEP
Diode LEP	Enucleação Prostática por laser de Diodo	Laser Diodo	DiLEP
Bipolar EP	Enucleação Bipolar da Próstata	Bipolar	Bipolar TUEP
VAPORIZAÇÃO			
Diode LVP	Vaporização da próstata por laser de Diodo	Laser Diodo	DioLVP
KTP LVP	Vaporização da próstata por laser de Fosfato de Titânio potássio	Laser KTP	PVP,Greenlight
BIPOLAR VP	Vaporização bipolar da próstata	Bipolar	Bipolar TUVB

Técnicas de Ressecção endoscópica da próstata

Ressecção Transuretral monopolar

A Ressecção Transuretral da Próstata (RTU) é a técnica mais realizada no tratamento da HBP, que pode ser realizada tendo como a fonte de energia monopolar, em que o eletrodo ativo se localiza na parte distal do instrumento de ressecção, com um eletrodo de retorno em uma placa metálica, localizada no corpo do paciente. Assim, a eletricidade gerada pelo instrumento é passada ao tecido prostático, queimando parte desse tecido, tornando possível sua ressecção. O retorno da energia que não é utilizada nesse procedimento tem alta potência elétrica, e para isso é utilizado fluido não condutor com osmolaridade mais baixa em relação aos fluidos corporais (hiposmolar), para não haver dispersão dessa energia.⁷

Paulo Dias et al. abordaram em um relato de caso a principal complicação decorrente da realização da RTU monopolar com tais fluidos condutores, a Síndrome da Ressecção transuretral da Próstata, que ocorre em cerca de 1 a 8% das cirurgias de RTU prostática com energia monopolar. Tal síndrome ocorre decorrente da absorção desses fluidos de irrigação que servem como condutores, mas ao serem absorvidos pelo organismo ocasionam uma alteração abrupta na concentração e osmolaridade plasmática, ocasionando sintomas como náuseas, vômitos e agitação em um quadro mais brando, podendo evoluir para gravidade do quadro, com possíveis consequências que podem ser fatais como insuficiência cardíaca até a ocorrência de convulsões e coma.¹⁰

Ressecção Transuretral bipolar

A Ressecção Transuretral da Próstata bipolar (RTU bipolar) conta com um mecanismo elétrico diferente, em que o eletrodo ativo está localizado na extremidade do dispositivo e a placa de retorno em paralelo. Dessa forma, é possível optar por um fluido de irrigação mais apropriado para o procedimento, sendo nesse caso uma solução salina isosmolar, tendo em vista que a distância entre o eletrodo ativo e o eletrodo de retorno é menor e com isso é necessária uma menor voltagem. Visto que o fluido utilizado nessa técnica é isosmolar, ou seja, não ocasiona

alterações na osmolaridade sanguínea, a chance de ocorrência da Síndrome Pós RTU é eliminada.¹⁰ Assim, a energia gerada é transmitida do instrumento para o fluido salino, ocasionando uma vaporização e consequente liberação gasosa ao redor do instrumento, impedindo a propagação da eletricidade. Como exemplo de dispositivos que utilizam esse circuito bipolar é possível citar o *Transurethral Ressection in saline - TURis System, Vista Coblation/Controlled Tissue Ressection – CTR system, Plasmakinetic – PK system e Autocon system*.⁷ Com a erradicação da síndrome, é possível prolongar o tempo de cirurgia com mais segurança se necessário e assim abordar próstatas de maior tamanho.^{10,11}

Gabriel S. Cardoso realizou uma análise de um estudo que abordou a relação da melhora do IPSS (*International Prostate Symptom Score*) e da qualidade de vida dos pacientes submetidos a RTU monopolar e RTU bipolar, observando não haver diferença significativa ao ser comparadas ambas as técnicas em relação a seus respectivos pós-operatório de dois anos. Já relacionado a Síndrome pós RTU, em concordância com o estudo mencionado anteriormente sobre o assunto, o mesmo autor analisa um estudo em que foram observados 681 pacientes submetidos a técnica da RTU monopolar e bipolar, tendo a ocorrência da síndrome em 13 pacientes no pós-operatório da técnica monopolar, em comparação a zero pacientes submetidos a técnica bipolar.⁷

Ricardo L.V.Nunes et al. observaram um estudo de ensaio clínico randomizado prospectivo em que se dividiu os pacientes em dois grupos, um composto por pacientes que realizaram a ressecção transuretral da próstata com energia monopolar, e outro com fonte de energia bipolar durante 36 meses com média de idade dos pacientes de 67,4 anos e média de volume prostático de 54g. Não foram observadas melhora significativa na técnica bipolar em relação ao tempo de cateterismo, tempo de cirurgia, queda do PSA e melhora do fluxo urinário. Em relação ao tempo de internação, e taxa de necessidade de transfusão sanguínea, a técnica de Ressecção Transuretral bipolar se mostrou mais eficaz, com resultados mais baixos em todos os aspectos supracitados. O autor analisa ainda uma revisão sistemática e meta-análise realizada com 3669 pacientes comparando a eficácia e a segurança das técnicas em questão. Assim, as diferenças clínicas observadas em relação a foram a favor da Ressecção Transuretral de Próstata bipolar indicando a erradicação da síndrome Pós RTU, além de uma menor ocorrência de retenção de coágulos, de estenose uretral, estenose de colo vesical e esclerose do colo da bexiga.¹²

Técnica de Enucleação Prostática por Laser

Visando reduzir as complicações das cirurgias convencionais, a introdução do uso de laser nas técnicas foi implementada, podendo ser realizada com diversos tipos de lasers com comprimentos de ondas variados. Nessas técnicas, o laser é absorvido pelo tecido prostático causando excitação das células teciduais, aumentando consequentemente a temperatura local, ocasionando os efeitos desejado. Dentre eles, é possível citar o laser de Hólmio (HoLEP), laser Túlio (ThuLEP) e laser Diodo (DiLEP).^{9,13}

Amy E. Krambeck et al. caracterizaram a técnica de enucleação utilizando laser de Hólmio como a mais realizada atualmente, apresentando características apropriadas para o sucesso da cirurgia. Embora não seja consensual, a autora aponta que a enucleação endoscópica da próstata por laser de Hólmio é classificada por alguns profissionais como o padrão ouro do tratamento

da Hiperplasia Benigna da Próstata no século XXI, devido a sua segurança e durabilidade dos resultados da cirurgia, fatores que independem do tamanho prostático. O estudo aponta ainda um aspecto financeiro favorável tendo em vista o custo dos equipamentos necessários, além de promover internações hospitalares mais curtas, baixas taxas de retratamento ou necessidade de procedimentos secundários a cirurgia.¹⁹ O comprimento da onda do laser é de 2040 nanômetros, sendo assim absorvido de forma intensa pela água e conseqüentemente pelos tecidos do organismo. Dessa forma, ocorre a coagulação do tecido prostático de 3 a 4 milímetros abaixo dessa superfície que sofreu a enucleação. Entretanto, deve-se pontuar que o tempo cirúrgico é alargado devido ao tempo necessário para o corte dos fragmentos localizados na bexiga, apesar desse tempo não interferir na perda sanguínea.⁷ A enucleação prostática pode ser realizada ainda com a utilização do laser de Túlio (ThuLEP), que possui um comprimento de onda de 1940 nanômetros e também possui um elevado coeficiente de absorção na água, melhorando a hemostasia e reduzindo a profundidade necessária para penetração do tecido prostático.^{8,14}

Barbosa LED et. Al analisaram um estudo comparativo abordando os dados clínicos em pacientes submetido a cirurgia de Enucleação Prostática por Laser de Hólmio em relação à técnica de RTU prostática, realizado no Programa de Pós Graduação em Princípios da Faculdade Evangélica do Paraná, Hospital Evangélico de Curitiba, Instituto de pesquisas medicas e Hospital Nossa senhora das graças, em que pacientes entre 45 e 50 anos, com pico de fluxo urinário menor que 15 mililitros por segundo e próstata menor que 100 gramas evidenciado pela USG foram analisados. Desses pacientes, 20 foram operados com utilização do laser Holmium (HoLEP) para enucleação, e 21 pacientes foram submetidos a ressecção transuretral da próstata, em que foram avaliados o índice IPSS pré e pós cirurgia, assim como o pico de fluxo urinário explicitados na tabela 2.¹⁵

Tabela 2: Comparação de dados Clínicos entre as Técnicas

	HoLEP	RTU	Valor p
IPSS pré	22,5	20	0,603
Pico de fluxo pré (ml/s)	8	8	0,533
IPSS pós	3	3	0,533
Pico de fluxo pós (ml/s)	21,5	20	0,329

*IPSS: Escore internacional de sintomas prostáticos

Tevita et al. em concordância com o apresentado anteriormente, analisou um estudo em que os resultados obtidos foram similares em termos da melhora do IPSS, comparando a realização da Enucleação Prostática por Laser de Hólmio (HoLEP) aos pacientes submetidos a técnica convencional de RTU, em que no caso desse estudo, ambos grupos de pacientes apresentavam hipoatividade do músculo detrusor da bexiga, foram analisados os 6 meses pós a cirurgia, em que a melhora do escore IPSS foi maior na técnica utilizando laser de Hólmio, em um valor de aproximadamente 8 pontos na melhora do índice, em comparação a aproximadamente 6,5 pontos na ressecção transuretral da próstata. Além disso, foi analisada a necessidade do uso de medicações alfa bloqueadores após a cirurgia, em que dos pacientes submetidos a técnica de RTU

57% utilizaram tal medicação, em comparação a 12% nos pacientes submetidos a técnica HoLEP. A necessidade de utilização de medicações anticolinérgicas também foi comparada, em que 28% dos pacientes submetidos a RTU utilizaram tal medicação em comparação a 17% dos pacientes submetidos a enucleação prostática por laser de Hólmio.¹³

Michalak et al. realizaram uma análise de estudos realizados durante as últimas décadas sobre a técnica HoLEP, foi possível observar que muitas evidências comparando a técnica ainda considerada atualmente como padrão ouro, RTU bipolar, com a enucleação por Laser Hólmio. O primeiro estudo analisado pelo autor consiste em uma metanálise comparando, além de outras técnicas, a RTU bipolar e a HoLEP, em que a técnica com laser Hólmio se demonstrou o único procedimento endoscópico mais eficaz tanto na melhora dos índices IPSS e no pico de fluxo urinário pós cirúrgico que a Ressecção Transuretral da Próstata bipolar. Além disso, a técnica HoLEP foi a única em que não houve necessidade de reoperação para o crescimento prostático em 5 anos. O autor observou ainda em outro estudo de coorte prospectivo mais recente, realizado durante 92 meses que evidenciou que a técnica HoLEP promoveu uma diminuição do tempo de internação hospitalar e do tempo de cateterismo significativos, além de melhorar o pico de fluxo urinário pós cirúrgico. Além disso, nesse mesmo estudo realizado em 2013, foi constatado resultados mais favoráveis na ereção, e na vida sexual dos pacientes submetidos a cirurgia com a técnica HoLEP em relação àqueles que realizaram a cirurgia pela técnica de RTU.¹⁶

Em concordância com as conclusões dos autores mencionados no trabalho que observaram estudos sobre as técnicas de Enucleação Prostática, Fernando G. Sancha constata que a técnica a laser tem evidências científicas confiáveis para sua realização, destacando a técnica HoLEP, que segundo o autor é a mais estudada, e possui o maior número evidências científicas de alto nível para ser realizada. Entretanto, o autor aborda alguns fatores que influenciam na limitação da adoção da técnica de uma forma mais ampla no tratamento da Hiperplasia Benigna da Próstata, como o conhecimento dos profissionais para realização da técnica, visto que necessita de um entendimento da anatomia prostática por uma abordagem diferente das técnicas convencionais. O investimento para realização da técnica também é mencionado pelo autor, que enfatiza o custo-benefício favorável independente desse investimento inicial necessário. Além disso, o tempo de cirurgia prolongado também é considerado como um fator importante. Apesar do fato de que a ocorrência de estenose uretral nos métodos convencionais ser mais semelhante ou até mais elevada em comparação com a Enucleação prostática, o autor afirma que sua ocorrência, mesmo em poucos casos também é um fator que desencoraja os cirurgiões a realização da técnica. O autor destaca ainda o prejuízo que o estabelecimento da RTU como padrão ouro para o tratamento da HBP tem no desenvolvimento da técnica, visto que boa parte dos cirurgiões que realizam essa intervenção confiam nesse padrão, e então não consideram a evolução para um método mais novo, com maiores evidências de eficácia, mas destaca que com as novas tecnologias para treinamento cirúrgico, e realização da técnica, esse cenário pode mudar nos próximos anos.¹⁷

Pirola et al. com o intuito de comparar diferentes fontes de energia na técnica de enucleação prostática, observou um estudo controlado, mas não randomizado de análise observacional, retrospectiva não pareada, realizado com um grupo de cento e dezessete pacientes submetidos

a enucleação prostática por HoLEP e ThuLEP, na potência de 100W e 110W respectivamente para enucleação e 60W para coagulação usando ThuLEP e 20W no HoLEP. Em relação ao tempo para enucleação, em média os pacientes submetidos a HoLEP tiveram 75,5 minutos em comparação com 70,5 minutos da técnica ThuLEP. Já o tempo total da cirurgia com o laser Hólmio teve uma média de 90 minutos, e a técnica utilizando laser Túlio uma média de 82,5 minutos. Ao se comparar as complicações pós cirúrgicas de ambas as técnicas, observou-se que 9,4% dos pacientes submetidos a HoLEP tiveram complicações cirúrgicas contra 11,2% na técnica ThuLEP. Nesse acompanhamento pós cirúrgico, foi observado os resultados em todos os pacientes em 3, 6 e 12 meses após a cirurgia, que indicou uma média de melhora no índice 1PSS em 3 meses de 6 pontos para a técnica HoLEP e de 4 pontos para ThuLEP. No pós operatório de 6 meses, a melhora média dos pacientes foi de 3,5 pontos contra 4 pontos para HoEP e ThuLEP, e por fim no pós operatório de 12 meses uma melhora média de 5 pontos na técnica com laser de Hólmio e 3,6 pontos na técnica utilizando Laser Túlio. O pico de fluxo urinário máximo também foi analisado, com resultados em média analisados em 3 meses de 20 ml (HoLEP) e 19 ml (ThuLEP). Em 6 meses, os resultados obtidos foram de 26 ml na técnica HoLEP e 20,3 na ThuLEP. e por fim, analisando o pico de fluxo urinário em 12 meses um resultado de 23 ml na técnica de enucleação prostática com laser de Hólmio contra 22 ml em média para o laser de Túlio.¹⁸

CONCLUSÕES

Com o avanço da tecnologia na medicina, o aprimoramento de técnicas previamente conhecidas é notório e necessário para cada vez mais oferecer aos pacientes o maior conforto e bem-estar. Na urologia esse fato não é diferente, em que nesse trabalho foram abordadas quatro diferentes técnicas para tratamento da Hiperplasia Prostática Benigna.

A princípio, na comparação entre as técnicas de Ressecção Transuretral com fonte de energia monopolar e bipolar, é evidente o aperfeiçoamento da técnica no que tange a principal complicação pós cirúrgica que é a Síndrome Pós RTU, uma complicação pós cirúrgica ocasionada pela absorção do organismo do paciente da solução hipoosmolar utilizada na cirurgia que utiliza fonte monopolar, visto que utilizando a fonte bipolar é possível utilizar como solução de irrigação a solução salina isosmolar, extinguindo tal complicação. Outros aspectos positivos que a RTU bipolar tem em comparação a monopolar diz respeito ao tempo de internação, e necessidade de transfusão sanguínea, que na técnica bipolar tais taxas são menores. Entretanto, em relação a aspectos como tempo de cirurgia, queda nos níveis do PSA e melhora do fluxo urinário, nenhuma vantagem foi observada entre às duas técnicas.

Em relação à técnica de Eucleação Endoscópica da Próstata, a melhora nos parâmetros analisados em comparação com a técnica de Ressecção Transuretral é indiscutível. Independente da fonte de energia utilizada, essa nova abordagem para o tratamento da HBP se mostrou mais eficaz tanto durante a cirurgia e quando analisado após a cirurgia. Contudo, é de extrema relevância destacar a realização do procedimento por laser Hólmio (HoLEP), que tem notoriedade nos estudos abordados nesse trabalho, sendo a técnica mais estudada e analisada internacionalmente,

se tornando a mais promissora no cenário atual. Embora existam alguns fatores que, apesar dos benefícios explicitados e confirmados nos estudos analisados, ainda são considerados desfavoráveis para implementação da técnica por alguns cirurgiões, entretanto com a evolução da tecnologia na medicina, permitindo um melhor desenvolvimento e treinamento dos profissionais, é concluir que as técnicas de Enucleação endoscópica da Próstata a laser serão, em breve, consideradas o padrão ouro no tratamento da Hiperplasia Benigna da próstata de forma consensual pelas principais referências para a Urologia, como a *American Urology Association* e a *European Urology Association*, e conseqüentemente pela Sociedade Brasileira de Urologia. Dessa forma, é possível afirmar que tal procedimento é a melhor opção na escolha da técnica cirúrgica para o tratamento da HPB, confirmando a importância do desenvolvimento e implementação dessas novas técnicas nos hospitais e clínicas de Urologia no tratamento da Hiperplasia Prostática Benigna.

REFERÊNCIAS

1. Hall J, Guyton A. Funções Reprodutivas e Hormonais Masculinas (E Função da Glândula Pineal). “In”: John E Hall, Arthur C Guyton. Guyton & Hall – Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro. Elsevier Editora LTDA. 2011. 1020-1039
2. Almada I. Cirurgia Prostática Poupadora da Função Ejaculatória [Internet]. Porto: U.Porto. Universidade do Porto;
3. Lima, H. Hiperplasia Benigna da Próstata. “In”: Junior AN, Reis RB, Campos RSM. MANU Manual de Urologia. São Paulo. PlanMark. 2010.
4. Langan RC. Benign Prostatic Hyperplasia. Prime care.[Internet]. 2019. [citado 20 de junho 2022] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030823/>
5. Santos JA. Hiperplasia Prostática Benigna e PSA: o efeito dominó. Rev Bras Med Fam Comunidade [Internet]. 21º de novembro de 2012 [citado 18º de junho de 2022];7(25):259-64. Disponível em: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/654>
6. Lightner D, Clark P. Condutas na Hiperplasia Prostática Benigna. “In”: Lightner D, Clark P. Diretrizes Guia de Bolso – Uma referência rápida para os urologistas - SBU. 2017; Página.27-39
7. Cardoso G. Revisão da literatura sobre novas tecnologias no tratamento da Hiperplasia Benigna Prostática [Internet]. São Paulo. Hospital do Servidor Público Municipal; 2012.
8. Allende M, Belisle D. Uso de láser Holmium en procedimientos endourológicos. Notas de Enfermería [Internet]. 2019 Jun 25. [Citado em 20 de junho 2022];19(33). Disponível em: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/notasenf/article/view/24629>
9. Huang S-W, Tsai C-Y, Tseng C-S, Shih M-C, Yeh Y-C, Chien K-L, et al. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. BMJ. [Internet]. 2019 [Citado em 22 de junho 2022]; 15919. Disponível em: <http://europepmc.org/article/MED/31727627>
10. Dias P, Durski LE, Alencar G, Ribeiro C. A identificação da Síndrome da Ressecção Transuretral de Próstata em paciente submetido a anestesia geral: Relato de caso. Anais da 5ª Jornada Científica da Residência Médica, 2021, Teresópolis (RJ, BR). P. 33-40

11. Nascimento A, Bruno D, Pereira J. Quais as Reais Vantagens da RTU-P Bipolar em Relação à RTU-P Monopolar? [Internet]. [Citado 16 de junho de 2022] Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8333/1/6174_13198.pdf
12. Nunes RLV, Antunes AA, Constantin DS. Contemporary surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2017 Aug 1 [Citado 15 de junho de 2022];63:711–6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/Drq539nc7QJNJB9WDgRf6L/?lang=en>
13. Aho T, Armitage J, Kastner C. Anatomical endoscopic enucleation of the prostate: The next gold standard? Yes! Andrologia. [Internet]. 13 de Maio de 2020 [citado 22 de junho de 2022];52(8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406130/#:~:text=We%20conclude%20that%20AEEP%20is,than%20any%20other%20BPO%20procedure>
14. Bozzini G, Berti L, Maltagliati M, Roche JB, Bove P, Besana U et al. A Prospective Multicenter Randomized Comparison between Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP) and Thulium Laser Enucleation of the Prostate (ThuLEP).” World Journal of Urology [Internet] 30 setembro 2020.[Citado 5 de julho 2022] vol. 39, no. 7. pp. 2375–2382. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997262/>
15. Barboza LED, Malafaia O, Slongo LE, Meyer F, Nassif PAN, Tabushi FI, et al. Holmium Laser enucleation of the prostate (HoLEP) versus Transurethral Resection of the Prostate (TURP). Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Junho de 2015 [Citado em 30 de junho de 2022] ;42(3):165–70. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/SLrDmg9vY3m4LXN3BQd5Rxs/?lang=pt>
16. Michalak J, Tzou D, Funk J. HoLEP: the gold standard for the surgical management of BPH in the 21(St) century. American Journal of Clinical and Experimental Urology [Internet]. 30 de Abril 2015 [Citado em 7 de julho 2022]. Volume 3, no. 1. Páginas 36–42. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446381
17. Sancha FG. The Constant Search for the Greater Good: Evolving from TURP to Anatomic Enucleation of the Prostate Is a Safe Bet. World Journal of Urology [Internet]. 24 de Fevereiro 2021 [Citado em 7 de julho 2022]. Volume 39, no. 7. Páginas 2401–2406. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625568/>
18. Pirola GA, Saredi G, Duarte RC, Bernard L, Pachetti A, Berti L et al. Holmium Laser versus Thulium Laser Enucleation of the Prostate: A Matched-Pair Analysis from Two Centers. Therapeutic Advances in Urology [Internet]. 7 de junho 2018 [Citado em 7 de julho 2022]. Volume 10, no. 8. pp. 223–233. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048626/>
19. Large T, Krambeck AE. Evidence-Based Outcomes of Holmium Laser Enucleation of the Prostate. Current Opinion in Urology. [Internet]. Maio 2-10. [Citado em 7 de julho 2022]. Volume. 28, no. 3. Página 301–308. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29538164/>

A IMPORTÂNCIA DO PROFISSIONAL MÉDICO NA CONSOLIDAÇÃO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

*THE IMPORTANCE OF THE MEDICAL PROFESSIONAL IN THE
CONSOLIDATION OF THE PUBLIC HEALTH SYSTEM*

Diego F. Souza,¹; Antônio H. Vasconcelos²

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

²Professor UNIFESO-Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A história da medicina não tem um fim, pois nós vivenciamos a cada dia as inovações que impactam a área médica. Atualmente, enxergamos o crescimento na humanização dos atendimentos, com a oferta de serviços de atenção integral ao paciente. **Objetivo geral:** Identificar como o profissional médico pode contribuir para consolidação do Sistema Único de Saúde (SUS), visto as novas tecnologias assistenciais. **Metodologia:** Revisão integrativa da literatura, visto que pretende discutir a atribuição da atividade médica na consolidação do Sistema Único de Saúde no Brasil. **Conclusão:** A formação e a qualificação dos profissionais da saúde devem visar o desenvolvimento de habilidades e competências para realizar um diagnóstico situacional das condições de vida e de saúde dos grupos sociais em um dado território, planejar intervenções em saúde capazes de enfrentar os determinantes do processo saúde-doença, prestar assistência e desenvolver ações educativas estimulando o auto-cuidado e emancipação.⁵ **Descritores:** Sistema Único de Saúde, Formação Médica e Tecnologias Assistenciais.

ABSTRACT

Introduction: The history of medicine does not have an end, because we experience every day the innovations that impact the medical area. Currently, we see the growth in the humanization of care, with the provision of comprehensive patient care services. **General objective:** To identify how the medical professional can contribute to the consolidation of the Unified Health System (SUS), given the new care technologies. **Methodology:** Integrative review of the literature, since it intends to discuss the attribution of medical activity in the consolidation of the Unified Health System in Brazil. **Conclusion:** The training and qualification of health professionals should aim at the development of skills and competencies to perform a situational diagnosis of the living and health conditions of social groups in a given territory, plan health interventions capable of facing the determinants of the health-disease process,

providing care and developing educational actions stimulating self-care and emancipation.⁵

Keywords: Unified Health System, Medical Training and Assistive Technologies.

INTRODUÇÃO

A história da medicina teve início há milhares de anos, com origem em rituais e magias que tinham como objetivo afastar as doenças. A arte de curar (significado por trás da palavra medicina) é, portanto, uma prática antiga, mas que está em constante evolução.¹

O misticismo perdeu espaço para o olhar científico, mas as influências do passado estão presentes até hoje. Um exemplo é o símbolo da medicina, o bastão de Esculápio, que é representado por uma serpente enrolada em um cajado.¹

A medicina se constituiu em ciência na Grécia, com os primeiros relatos e experimentos de Hipócrates, há mais de 2500 anos. Naquela época acreditava-se que os males do corpo eram consequência de um desequilíbrio dos líquidos presentes no organismo. Com o crescimento de Roma, muitos médicos do mundo todo se mudaram para lá a fim de desenvolver seus estudos. Porém um merece destaque, o grego Galeno que, através da dissecação de animais, construiu um modelo anatômico que foi empregado a partir de então para se estudar por comparação o organismo humano.¹

O bastão de esculápio

Essa representação remete a Asclépio, o Deus grego da medicina, cujo nome em latim é Esculápio. O símbolo representa a árvore da vida (cajado) e o elo entre o conhecido e o desconhecido (serpente). Sua semelhança com o Caduceu de Hermes, símbolo comercial em que duas serpentes se enrolam em torno de um bastão com asas, é até hoje motivo de confusão.

No Brasil, o bastão de Esculápio prevalece, mas o Caduceu de Hermes ou sua versão estilizada sem as asas podem ser vistos em algumas instituições e softwares médicos. Se a simbologia é alvo de debates e mudanças, imagine como a prática médica é influenciada por novas descobertas.²

De volta à medicina mágica e religiosa

A medicina tem suas raízes nas culturas da antiguidade, em sistemas que se baseavam na magia e na religião. Quando o assunto é evolução da ciência médica, alguns povos antigos merecem destaque.²

Babilônios

Na Babilônia, os primeiros médicos eram sacerdotes. Eles tratavam principalmente transtornos mentais, que eram atribuídos à possessão por demônios e curados com rituais religiosos. A contribuição desses curadores para a medicina foi enorme, uma vez que eles descreveram em detalhes diversas doenças e descobriram muitos princípios médicos.²

Egípcios

A medicina egípcia foi influenciada pelo misticismo do Oriente e pelo contato com a natureza trazido da África. O destaque da época (cerca de 2.850 anos a.C.) foi Imhotep, o primeiro médico conhecido pelo nome. Em um dos papiros médicos mais importantes, são descritos

ferimentos e tratamentos cirúrgicos, abandonando um pouco a veia religiosa.²

Hebreus

O povo de Israel acreditava que um único Deus era responsável pela saúde e pela doença. Assim, os médicos hebreus tinham como função principal supervisionar as regras de higiene social. O vasto conhecimento anatômico desse povo veio da dissecação de animais sacrificados.²

Hindus

A medicina do extremo oriente era baseada na luta entre as forças de destruição (Shiva) e restauração (Vishnu). As práticas médicas não eram dissociadas dos rituais de encantamento, uma vez que os hindus também acreditavam na possessão demoníaca. Muitos efeitos da idade, doença e morte foram descobertos por esse povo.²

A história da medicina clássica

Já falamos em Esculápio, mas não mencionamos sua crença em cultos mágicos, como usar uma serpente, o símbolo de poder no mundo dos mortos, para lamber ferimentos. Apesar de contar com alguns seguidores, seus adeptos não eram tão coesos.²

Como a religião e os sacerdotes não dominavam o cotidiano dos gregos, os rituais mágicos foram rapidamente abandonados na Grécia. Graças às navegações, o contato com nações vizinhas motivou estudos filosóficos na busca por explicações racionais para tudo, inclusive para as doenças.²

Foi nesse contexto que surgiu a medicina clássica. O primeiro nome que devemos citar aqui é Pitágoras, o maior responsável pelo desenvolvimento do sistema de medicina humoral. De acordo com ele, o desequilíbrio entre os 4 humores do corpo — sangue (coração), fleuma (cérebro), bÍlis amarela (fígado) e bÍlis preta (baço) — era a causa de diversas enfermidades.²

A teoria do equilíbrio do corpo por meio dos humores ganhou força com o pai da medicina, Hipócrates. Foi ele quem lançou as bases para uma abordagem racional da medicina. Os escritos hipocráticos reúnem mais de setenta tratados que abrangem diversos assuntos, enfatizando a importância do tratamento e do prognóstico.²

Hipócrates pregou também a separação da medicina e da filosofia, sugerindo que os médicos abandonassem as análises subjetivas e observassem o paciente. A objetividade é a base da medicina hipocrática e observada nas práticas médicas de hoje em dia.²

Os romanos também tiveram um papel importante durante a era clássica da medicina. Foram eles os inventores de diversos instrumentos cirúrgicos, incluindo pinças, bisturis, agulhas, cautérios e tesouras.²

Os avanços da medicina científica moderna

O racionalismo foi aplicado pela primeira vez à medicina com Hipócrates. Na Europa, no entanto, essa relação sofreu um apagão durante a Idade Média, quando as doenças voltaram a ser atribuídas a causas divinas, e os templos se tornaram os locais de curas milagrosas.²

Durante esse período, os avanços da medicina se concentraram nos povos árabes, persas e judaicos. Foram eles que codificaram a medicina grega e incorporaram escritos egÍpcios e ideias indianas para gerar importantes conhecimentos, tais como:

-Distinção entre a varíola e o sarampo;

- Reconhecimento das reações alérgicas;
- Percepção da febre como forma de o corpo combater doenças;
- Descoberta da natureza contagiosa das doenças infecciosas;
- Identificação da circulação do sangue pelos pulmões;
- ênfase da experiência sobre a doutrina.

Foi durante o Renascimento que a história da medicina moderna começou na Europa. Os cientistas e pesquisadores se desvincilharam da visão tradicional e baseada na ordem divina que justificava as doenças. Os tratamentos passaram a ser determinados por observações, experimentos e conclusões embasadas pela pesquisa científica. ²

Graças à liberdade intelectual, o século XVI foi um período de grandes avanços na anatomia e na cirurgia. As soluções para as amputações e os cuidados com as feridas de guerra se tornaram mais eficazes e humanos devido à realização de experiências controladas na ciência médica. ²

Os séculos XVII e XVIII foram marcados por grandes saltos nos métodos de diagnóstico. Nessa época, foi inventado o estetoscópio, e o desenvolvimento de um método de aferição da pressão sanguínea permitiu o estudo da dinâmica da circulação. A expansão do conhecimento fisiológico fez com que as doenças passassem a ser identificadas com mais precisão. ²

No século XIX, avanços em diversas áreas levaram inovação à medicina. Um exemplo foi a teoria dos germes desenvolvida por Louis Pasteur. Foi a partir dela que a prática da antisepsia foi introduzida, reduzindo a mortalidade por complicações infecciosas após cirurgias. ²

A medicina clínica tal qual conhecemos também teve início na era moderna da medicina. As doenças passaram a ser vistas como um problema político e econômico (saúde pública), e os médicos ganharam outro papel: ensinar à população regras básicas de higiene na alimentação, habitação e tratamento de doenças. ²

A prática médica na atualidade

A história da medicina não tem um fim, pois nós vivenciamos a cada dia as inovações que impactam a área médica. Atualmente, enxergamos o crescimento na humanização dos atendimentos, com a oferta de serviços de atenção integral ao paciente. ²

O objetivo agora não é apenas curar as doenças, mas oferecer melhor qualidade de vida para promoção do bem-estar físico, mental e social. A tecnologia e os avanços da ciência se inserem nesse novo panorama de crescimento da medicina preventiva, com instrumentos voltados para que o cidadão se torne protagonista da sua saúde. ²

Em 1988, por ocasião da promulgação da constituição da república Federativa do Brasil, foi instituído no país o Sistema Único de Saúde (SUS), que passou a oferecer a todo cidadão brasileiro acesso integral, universal e gratuito a serviços de saúde. Considerando um dos maiores e melhores sistemas de saúde público do mundo, o SUS beneficia cerca de 180 milhões de brasileiros e realiza por ano cerca de 2,8 bilhões de atendimentos, desde procedimentos ambulatoriais simples a atendimentos de alta complexidade, como transplante de órgãos. Os desafios, no entanto, são muitos, cabendo ao Governo e à sociedade civil a atenção para estratégias de solução de problemas diversos, identificados, por exemplo, na gestão do sistema e também no subfinanciamento da

saúde. (faltas de recursos) ³

Paralelamente à realização de consultas, exames e internações, o SUS também promove campanhas de vacinação e ações de prevenção de vigilância sanitária, como fiscalização de alimentos e registro de medicamentos. ³

Além da democratização da saúde (antes acessível apenas para alguns grupos da sociedade), a implementação do SUS também representou uma mudança do conceito sobre o qual a saúde era interpretada no país. Até então, a saúde representava apenas um quadro de “não-doença”, fazendo com que os esforços e políticas implementadas se reduzissem ao tratamento de ocorrências de enfermidades. Com o SUS, a saúde passou a ser promovida e a prevenção dos agravos a fazer parte do planejamento das políticas públicas.³

OBJETO DO ESTUDO

A presente pesquisa tem como objeto de estudo a atribuição da atividade médica na consolidação do Sistema Único de Saúde no Brasil.

QUESTÃO NORTEADORA

A questão que norteará o estudo será: qual a importância do profissional médico na consolidação do Sistema Único de Saúde.

JUSTIFICATIVA

Com o avanço das novas tecnologias em saúde e as novas tendências nos tratamentos ofertados na rede SUS é fundamental que os profissionais médicos possam contribuir para a consolidação do SUS visto aos novos modelos de assistência à saúde e a não evolução dos protocolos e diretrizes do Ministério da Saúde.

OBJETIVOS

Identificar como o profissional médico pode contribuir para a consolidação do Sistema Único de Saúde visto as novas tecnologias assistenciais.

Relatar como o profissional médico pode contribuir para a melhoria do Sistema Único de Saúde.

Identificar erros e acertos que possam interferir nas ações do Sistema Único de Saúde.

Enquadramento Teórico-Metodológico

O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, visto que pretende discutir a atribuição da atividade médica na consolidação do Sistema Único de Saúde no Brasil.

A revisão integrativa é um método de pesquisa que possibilita a síntese de conhecimentos proporcionando a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos à prática profissional. Assim, torna-se essencial para o processo de investigação, pois é capaz de interpretar os resultados de pesquisas científicas relacionadas à área de estudo pré-estabelecida, promovendo

uma análise crítica referente aos trabalhos já publicados.⁴

A revisão integrativa da literatura consiste na execução de seis fases, conforme as ações realizadas para elaboração deste estudo; são elas: elaboração da questão norteadora, busca na literatura, estabelecimento de critérios de elegibilidade, coleta de dados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão de literatura.⁵

O processo de seleção dos artigos ocorreu no primeiro semestre de 2022, utilizando os descritores: Sistema Único de Saúde, Formação Médica e Tecnologias Assistenciais.

RESULTADO E DISCUSSÃO

De acordo com as Diretrizes Curriculares Nacionais para o Curso Médico, propostas pelo MEC, em 2014 existem algumas competências que precisam ser desenvolvidas para o médico em formação. Essas competências estão relacionadas com a capacidade de mobilizar conhecimentos, habilidades e atitudes afim de resolver problemas e situações reais, de maneira tal, que seja possível uma adequada atuação profissional. Uma das competências gerais sugeridas pelas DCNs de 2014 é a administração, associada ao gerenciamento, com enfoque na aptidão do profissional médico em gerenciar e administrar tanto a força de trabalho, os recursos físicos, materiais e informacionais, como também serem gestores, empregadores ou líderes nas equipes de saúde.⁴

Nessa perspectiva posta na DCNs, a formação médica possibilitará uma qualidade no atendimento ao cidadão melhorando o diagnóstico através de um tratamento mais adequado às necessidades de saúde, com uma economia de matérias e diminuição das internações.

O MEC relata que o perfil do formando Médico, com formação generalista, humanista, crítica e reflexiva. Capacitado a atuar, pautado em princípios éticos, no processo de saúde-doença em seus diferentes níveis de atenção, com ações de promoção, prevenção, recuperação e reabilitação à saúde, na perspectiva da integralidade da assistência, com senso de responsabilidade social e compromisso com a cidadania, como promotor da saúde integral do ser humano.⁴

O médico atuado na saúde preventiva evitará que várias pessoas que hoje realizam tratamento, dialíticos, cardíacos, oncológicos e etc., tenham um diagnóstico precoce possibilitando a cura total da doença. O custo da hipertensão, diabetes e obesidades chegou a R\$ 3,45 bilhões em 2018 no sistema público de saúde brasileiro, segundo estudo publicado no Pan American Journal of Public Health. Desse total, 59% foram investidos no tratamento da hipertensão, 30% no do diabetes e 11% no da obesidade.

O trabalho do profissional médico deve estar fundamentado na capacidade de tomar decisões visando o uso apropriado, eficácia e custo-efetividade, da força de trabalho, de medicamentos, de equipamentos, de procedimentos e de práticas. Para este fim, os mesmos devem possuir habilidades para avaliar, sistematizar e decidir a conduta mais apropriada⁴. A tomada de decisão pelo médico diminui a ida e vinda dos pacientes favorece o princípio doutrinário do SUS e da integralidade, possibilitando que todos os cidadãos tenham suas necessidades atendidas.

Na administração e gerenciamento os profissionais médicos devem estar aptos a fazer o gerenciamento e administração tanto da força de trabalho, dos recursos físicos e materiais e de

informação, da mesma forma que devem estar aptos a serem gestores, empregadores ou lideranças na equipe de saúde.⁴ Com a escassez e auto dos materiais o gerenciamento feito pelo profissional médico implica diretamente na possibilidade de várias pessoas poderem ser atendidas com melhor distribuição dos recursos.

Os médicos devem ser capazes de aprender continuamente, tanto na sua formação, quanto na sua prática. Desta forma, os profissionais de médico devem aprender a aprender e ter responsabilidade e compromisso com a educação e o treinamento/estágios das futuras gerações de profissionais, não apenas transmitindo conhecimentos, mas proporcionando condições para que haja benefício mútuo entre os futuros profissionais e os profissionais dos serviços.⁴ A política de educação permanente deve ser um princípio norteador de toda a formação médica, pois com o adventos de novas tecnologia e forma de tratamento se faz necessário o acompanhamento da novas pesquisas em saúde.

Além de toda tecnologia empregada para formação médica o uso da tecnologia leve deve ser um norteador durante o aprendizado do profissional de saúde, pois as Tecnologias leves que são chamadas de tecnologias das relações humanas e, na saúde, aparecem por meio da escuta qualificada, acolhimento, produção de vínculo, humanização e empatia. O uso dessas tecnologias para aprimorar as técnicas de comunicação dos profissionais da saúde tem efeito comprovado em maior adesão a tratamentos, melhor relação médico-paciente e redução de custos.

As evidências científicas vêm demonstrando que o treinamento do profissional de saúde em técnicas para ampliar vínculos, adesão e acolhimento reflete diretamente no cuidado integral à saúde”, explica Mariana Salomão Daud, médica de família e comunidade com 10 anos de experiência na Saúde Suplementar.

A integração da rede e os níveis de atenção são dificuldades enfatizadas. Galavote e colaboradores atribuem esse fato à grande rotatividade, à escassez de médicos com perfil generalista na atenção primária e à persistência do modelo médico centrado na doença. O perfil do médico de formação centrada na doença ocasiona maior número de encaminhamentos para a atenção secundária, o que contraria a proposta de resolutividade da APS. Desse modo, ressalta-se a Diretriz Curricular Nacional de 2014, que traz ao ensino a necessidade da formação do médico com perfil generalista. Além disso, destaca-se a importância da centralização da ESF para referência e contrarreferência do usuário e a continuidade do cuidado.⁶

CONCLUSÃO

As diretrizes curriculares nacionais trazem normativas necessárias para a formação qualificada do profissional médico, e se faz necessário à estratégia de pós formação que faça com este profissional se qualifique atendendo os princípios doutrinários do SUS tendo como eixo principal o cliente SUS. A formação e a qualificação dos profissionais da saúde devem visar ao desenvolvimento de habilidades e competências para realizar um diagnóstico situacional das condições de vida e de saúde dos grupos sociais em um dado território, planejar intervenções em saúde capazes de enfrentar os determinantes do processo saúde-doença, prestar assistência e

desenvolver ações educativas estimulando o auto-cuidado e emancipação.⁵

Por fim podemos considerar que somente a experiência adquirida na prática pode completar a formação, pois é pela experiência clínica que o profissional se aproxima das pessoas que necessitam de cuidados de saúde (e não apenas da doença).⁷

Importa aos médicos serem conscientes dos papéis dinâmicos e importantes que a sociedade atual, do século XXI, tanto carece a fim de serem agentes positivos de mudanças em qualquer situação, imbuídos dos elementos potenciais que lhe são prerrogativa, transformando dor em alívio, sofrimento em consolo, doença em reparação, limitação em reabilitação, iniquidades em justiça, perdas em possibilidades, injustiças em acertos, ausência em presença fraterna, dúvida em verdade, e tantas outras possibilidades.⁸

REFERÊNCIAS

1. Ferreira, Fabricio Alves. “A História da Medicina”; *Brasil Escola*. 2013. Acesso em 27 de janeiro de 2022. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/a-historia-medicina.htm>.
2. Miranda, Carlos Alberto Cunha. A arte de curar nos tempos da colônia: limites e espaços da cura / Carlos Alberto Cunha Miranda. – 3. ed. rev., ampl. e atual. – Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2017. Acesso em 16/03/2022 <http://www.coc.fiocruz.br>
3. Brasil Ministério da Saúde, Sistema Único de Saúde (SUS): estrutura, princípios e como funciona. 2020. Acesso em 16/03/2022. www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sus-estrutura-principios-e-como-funciona .
4. Brasil, Ministério da Educação Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. 2014. acesso em 16/03/2022. [www.http://portal.mec.gov.br/](http://portal.mec.gov.br/) .
5. Oliveira MAC. Da intenção ao gesto: a dialética da formação de enfermagem em saúde coletiva [tese Livre-docência]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2004. 89p. Acesso em 12/03/2022 <http://www.ee.usp.br/biblioteca/>.
6. Marcela Tavares de Souza¹, Michelly Dias da Silva², Rachel de Carvalho³ Revisão integrativa: o que é e como fazer. 2010. Acesso em 16/03/2022. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.
7. Feuerwerker LCM. Além do discurso de mudança na Educação Médica: processos e resultados. São Paulo: Hucitec; Londrina: Rede Unida; Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Educação Médica; 2002. 306p. Acesso em 16/03/2022. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
8. Mendes, Karina Dal Sasso Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. 2008. Acesso em 16/03/2022. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018 Source: DOAJ
9. Bloch M. Apologie pour l’histoire, ou métier d’historien. Paris: Armand Colin; 1997. Acesso em 16/03/2022 DOI: <https://doi.org/10.7202/801688ar>.
10. Lacaz CS. Vultos da medicina brasileira. São Paulo: Editora Helicon; 1963. Acesso em

- 16/03/2022. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id>
11. Salles P. História da medicina no Brasil. Belo Horizonte: Editora G. Holman; 1971. Acesso em 16/03/2022. <http://www.fiocruz.br/bibsp/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?tpl=home>
 12. Salles P. Notas sobre a história da medicina em Belo Horizonte. Belo Horizonte: Edições Cuatiara; 1997. Acesso em 16/03/2022. DOI: <https://doi.org/10.22290/jbnc.v15i1.467>.
 13. Santos Filho L. História geral da medicina brasileira. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1991. Acesso em 16/03/2022 <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/ems>.
 14. Galavote HS, Franco TB, Freitas PSS, Lima EEA, Garcia ACP, Andrade MAC, et al. A gestão do trabalho na estratégia saúde da família: (des)potencialidades no cotidiano do trabalho em saúde. Saúde Soc 2016;25(4)988-1002. Acesso em 12/03/2022. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902016158633>
 15. Leticia Caroline Galvão; Rodrigo Diego de Souza, o papel do médico na visão da sociedade do século XXI: o que realmente importa ao paciente? Visão Acadêmica, Curitiba, v.18 n.1, Jan. - Mar./2017 - ISSN 1518-8361. Acesso em 25/04/2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v18i1.51737>.

EFEITOS DA PRIVAÇÃO DO SONO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

EFFECTS OF SLEEP DEPRIVATION ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Thales B. O. Freitas¹; Carlos P. Nunes²;

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

RESUMO

Introdução- O sono é um estado reversível de redução da consciência, caracterizado por um estado fisiológico e cíclico que ocorre em diversos seres vivos. Fatores como o estilo de vida moderno com jornadas de trabalho mais longas e estressantes e horários noturnos cada vez mais comuns representam um impacto direto nesse estado fisiológico natural. A má qualidade ou quantidade insuficiente de sono têm demonstrado diversos malefícios nas habilidades cognitivas e emocionais dos seres humanos. **Objetivos-** Compreender os malefícios da privação do sono no SNC. **Métodos –** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada por meio da busca de artigos científicos nas bases de dados indexados da SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EBSCOhost e PubMed/MEDLINE. **Resultados-** Autores contemporâneos evidenciam que a privação do sono possui efeitos diretos sobre a cognição (funções como atenção, estado de vigília e alerta, memória, aprendizado, percepção, pensamento e função motora). Além disso, essa condição pode ser responsável por uma maior sensibilidade nas regiões centrais do controle emocional, levando a uma maior reatividade negativa quando o indivíduo é exposto a estímulos externos. Aliado a isso, destaca-se que pacientes privados de sono apresentam aumentos significantes em escalas clínicas que avaliam depressão e ansiedade. **Conclusões-** A privação do sono tem efeitos negativos comprovados na cognição e em diversas outras funções no organismo, estando associada com diversos acidentes e surgimento de várias doenças. **Descritores-** “*sleep deprivation*”; “*central nervous system*”; “*cognition*”; “*memory*”; “*attention*”; “*learning*”.

ABSTRACT

Introduction- Sleep is a reversible state of reduced consciousness, characterized by a physiological and cyclical state that occurs in several living beings. Factors such as the modern lifestyle with longer and more stressful working hours and increasingly common night hours have a direct impact on this natural physiological state. The poor quality or insufficient amount of sleep has demonstrated several harms in the cognitive and emotional abilities of human beings. **Objectives-** Understand the harm of sleep deprivation in the CNS. **Methods –** This is an

integrative literature review carried out by searching for scientific articles in the indexed databases of SciELO (Scientific Electronic Library Online), Virtual Health Library (BVS), EBSCOhost and PubMed/MEDLINE. **Results-** Contemporary authors show that sleep deprivation has direct effects on cognition (functions such as attention, wakefulness and alertness, memory, learning, perception, thinking and motor function). In addition, this condition may be responsible for greater sensitivity in the central regions of emotional control, leading to greater negative reactivity when the individual is exposed to external stimuli. Allied to this, it is noteworthy that sleep deprived patients show significant increases in clinical scales that assess depression and anxiety. **Conclusions-** Sleep deprivation has proven negative effects on cognition and on several other functions in the body, being associated with several accidents and the emergence of various diseases. **Keywords-** Sleep deprivation; Central nervous system; Cognition; Memory; Attention; Learning.

INTRODUÇÃO

A falta de sono é um problema crescente na sociedade atual. Estudos sobre alterações cerebrais durante a privação do sono, identificaram diversos malefícios decorrentes da má qualidade ou quantidade insuficiente de sono nas nossas habilidades cognitivas tanto a curto como a longo prazo. Embora seja consenso que a privação de sono afeta negativamente o bem-estar cotidiano, suas consequências são bem mais profundas. Os efeitos negativos da privação do sono não se restringem apenas ao sistema nervoso, afetando também o sistema imune, endócrino, cardíaco e respiratório, sendo um fator de risco para doenças como obesidade, diabetes e hipertensão¹.

Evidências epidemiológicas relacionam a boa qualidade do sono com o nosso bem-estar e função cerebral adequada. Sua falta afeta a cognição, que engloba funções como atenção, estado de vigília e alerta, memória, aprendizado, percepção, pensamento e função motora². Estudos mostram que a privação de sono confere maior propensão para que os indivíduos desenvolvam ansiedade, déficit de atenção, comportamento agressivo e até depressão³. Dessa forma, é possível estabelecer a privação de sono como um importante fator desencadeante para uma diversidade de acidentes laborais que envolvem domínios cognitivos, desde acidentes de transporte até erros médicos, gerando assim consequências como dano a propriedades, perda de produtividade, injúria própria e morte⁴.

O estilo de vida moderno, com jornadas de trabalho mais longas e estressantes, horários noturnos cada vez mais comuns e acesso constante às tecnologias estruturadas para manter as pessoas acordadas geram um impacto direto nos mecanismos reguladores do sono. Fatores como estresse e a proliferação da tecnologia com o aumento do número de horas que as pessoas ficam expostas às telas digitais todos os dias, principalmente antes de dormir, fazem também com que haja um aumento no número de indivíduos que sofrem com as consequências da privação de sono. Estas alterações, mesmo que mínimas no dia a dia de um adolescente, a longo prazo podem causar graves danos ao processamento cognitivo com maior tempo de recuperação⁵.

A privação do sono nada mais é que a insuficiência de sono, tanto o NREM como o REM, ou a falta deles. Em média, recomenda-se que o ideal seja 8 horas ininterruptas de sono, podendo

variar entre indivíduos. Porém estudos mostram que a duração média do sono na população encontra-se menor que 7 ou até 6 horas durante a semana, podendo gerar disfunções comparáveis aos encontrados após privação total do sono⁶.

Para que se possa obter um sono de qualidade, é necessário a boa regulação do ciclo circadiano. A área cerebral responsável por essa homeostase é o núcleo supraquiasmático e suas diversas vias, localizado no hipotálamo, onde encontra-se o marcapasso circadiano³. A vigília é induzida pelo Sistema Ativador Reticular Ascendente (SARA) e suas vias, enquanto o sono é estimulado pela Área Pré-óptica ventrolateral (VLPO). Essas áreas liberam diversos neurotransmissores que apresentam efeitos inibitórios entre si e dessa forma vão desempenhar o papel de promover e coordenar a transição entre as fases vigília-sono⁷.

Nesse contexto, o foco da presente revisão é elucidar as diversas alterações causadas pela privação de sono no sistema nervoso central (SNC), e como elas se traduzem em prejuízo nas funções cognitivas. Além de reforçar a importância de compreender seus efeitos em situações cotidianas a fim de manter uma adequada saúde física e mental para o aumento da qualidade de vida.

OBJETIVOS

Compreender os malefícios da privação do sono no SNC.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada por meio da busca de artigos científicos nas bases de dados indexados da SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EBSCOhost e PubMed/MEDLINE (*National Library of Medicine*). Serão utilizados os seguintes descritores na língua inglesa “*sleep deprivation*”; “*central nervous system*”; “*cognition*”; “*memory*”; “*attention*”; “*learning*”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, para falarmos dos prejuízos relacionados à falta de sono, é necessário definir o funcionamento fisiológico de como esse processo ocorre. O sono nada mais é que um estado reversível de redução da consciência. Trata-se de um estado fisiológico e cíclico que ocorre em diversos seres vivos. Podemos dizer reversível pois diferente do estado de coma, quando sob efeito de estímulos sensoriais, é possível retornar ao estado de vigília.

Através do EEG (Eletroencefalograma) EMG (Eletromiograma) e EOG (Eletrooculograma), é possível dividir o sono em duas fases distintas. Atualmente a divisão se dá por meio de uma fase de ondas lentas chamada NREM que é responsável pela fase inicial do sono e por 75-80% da duração do sono. Esse sono por sua vez é dividido em três estágios 1, 2 e 3, nos quais ao avançar entre eles, há uma redução do nível de consciência.

A outra fase é conhecida como sono REM (Rapid Eye Movement) ou sono paradoxal,

que recebe esse nome devido sua alta atividade elétrica cerebral semelhante ao indivíduo acordado e também, como o nome diz, pela movimentação rápida dos olhos registrada pelo EOG durante essa fase. Esse sono ocupa 20-25% do tempo total do sono e é responsável pela parte final do sono, próximo ao despertar.

Essa transição entre fase NREM e REM se repete em 4-5 ciclos durante o sono, com cada ciclo durante cerca de 90 minutos.

São diversas as regiões responsáveis pela e regulação do sono. Uma delas chamada de Sistema Ativador Reticular Ascendente (SARA), localizada entre ponte e mesencéfalo, está relacionada com a ativação do córtex e manutenção da vigília, e pode ser subdividida em grupamento de neurônios. Um deles, o grupo colinérgico produtor de acetilcolina, é composto pelo Núcleo Tegmental Pontino (PPT) e Núcleo Tegmental látero-dorsal (LTD) e estão ativos em vigília e durante o sono REM, sendo então também chamados de REM-on. Outro grupo que também auxilia na manutenção da vigília, porém agora no sono NREM, é o grupo monoaminérgico, composto pelo núcleo Locus Cerúleo (LC) que produz norepinefrina, Núcleos da rafe dorsal (DR) e mediana (MnR) que produzem serotonina, Substância Cinzenta Periaquedutal (vIPAG) que produz dopamina, e núcleo tuberomamilar do hipotálamo (TMN) que produz histamina. Existe também um grupamento no hipotálamo lateral responsável pela produção de orexina ou hipocretina que é responsável pela modulação da vigília. E por fim um grupamento no Prosencéfalo Basal que também é ativo durante a vigília através de neurotransmissores glutamatérgicos, colinérgicos e gabaérgicos⁷.

A região que promove o sono também está localizada no hipotálamo próxima ao quiasma óptico. Ela é chamada pré-óptica e dividida em Área Pré-óptica ventrolateral (VLPO) e Área Pré-óptica mediana (MnPO), essas áreas liberam neurotransmissores GABA e Galanina que tem a função de promover o sono NREM através da inibição de diversas vias relacionadas com a ativação do córtex mencionadas anteriormente. Então, através dos sistemas supracitados, a transição entre sono e despertar é feita através de um modelo chamado “flip flop” onde fatores circadianos que promovem ativação de neurônios que promovem o córtex e inativam a área VLPO, enquanto por outro lado os fatores homeostáticos estimulam a área VLPO que promoverá ação inibitória das áreas monoaminérgicas e sobre os neurônios orexinérgicos, induzindo desta forma o sono⁷.

A cognição é uma função complexa do cérebro que envolve a percepção, o pensamento, a memória e o raciocínio. A privação do sono afeta negativamente todas essas funções, mas parece ser particularmente prejudicial para a capacidade de processar e armazenar informações⁸.

Um dos primeiros sintomas da fadiga crônica causada pela privação de sono é a diminuição da atenção, e ambos Goel et al. e Lim & Dinges concordam que essa habilidade cognitiva era em particular a mais sensível e também a mais afetada após um curto prazo de privação de sono^{3,9}. Dessa maneira, apesar de ser difícil avaliar as flutuações no estado de alerta de um indivíduo em um dia normal, após manter-se acordado por mais de 16 horas, esse mesmo indivíduo acaba por apresentar uma certa diminuição no seu tempo de reação, tornando-se perceptível que a vigília é um dos principais processos afetados e um dos mais fáceis de ser percebido e avaliado¹⁰. O teste mais utilizado para avaliar a atenção através do tempo de reação é o teste de vigília psicomotora

(PVT). Usando o PVT junto a estudos de imagens de ressonância magnética funcional (fMRI), os estudos de Goel et al. e Lim & Dinges demonstram que tempos de reação mais lentos estão particularmente relacionados com a privação do sono, onde observa-se menor atividade no córtex pré-frontal, lobo parietal e córtex pré-motor^{3,9}.

Quando se trata da linguagem, estudos demonstram que 35 horas de privação de sono confere um impacto negativo na aprendizagem verbal. Outros estudos também sugerem que a privação de sono afeta a capacidade do indivíduo de formar novas palavras após sugestão fonêmica, apresentando uma menor fluência verbal¹⁰.

Duas capacidades cognitivas essenciais para nossa sobrevivência que estão diretamente relacionadas entre si são o aprendizado e a memória. Trata-se da habilidade de adquirir novas informações, armazená-las à longo prazo e reavê-las quando necessário.

O sono é importante para preparar o cérebro para receber novas informações de maneira mais eficiente e também para facilitar a sua consolidação e assimilação^{10,11}.

A área hipocampal está relacionada com a formação de novas memórias tanto quanto seu armazenamento, e conseqüentemente sendo essencial para o aprendizado. O estudo de Krause et al. demonstrou que indivíduos privados de sono apresentaram menor atividade intra-hipocampal durante a fase de aquisição de novas memórias e também menor conectividade dessa da mesma com outras áreas relevantes para a codificação de novas memórias como o sulco intraparietal (IPS), córtex cingulado posterior (PCC) e o córtex visual primário (V1)¹².

Similarmente, em um estudo feito por Yoo et al., um teste foi realizado para avaliar a retenção e codificação de memórias através de exposição a fotografias de cenários. Este teste comparou a atividade cerebral de um grupo de participantes que foram privados de sono por um dia inteiro antes da exposição e outro que dormiu normalmente. Resultados demonstraram, através de imagens por ressonância magnética funcional (fMRI), que os participantes privados de sono antes da exposição também apresentaram menor atividade de áreas envolvidas no processamento de memória declarativa quando comparados aos participantes que descansaram⁸.

Já um estudo feito por Walker and Stickgold buscou investigar os efeitos do sono e da privação do sono relacionados à memória para tipos de material que diferem em valor emocional. Os participantes foram privados de sono por 36 horas ou puderam dormir normalmente antes de realizarem um teste. O grupo foi exposto a palavras que variam emocionalmente entre positivas, neutras e negativas e, após 2 dias, voltou para ser reavaliado. O resultado mostrou que os indivíduos que dormiram normalmente apresentaram melhor memória para as palavras positivas e negativas, apontando então que o conteúdo emocional é melhor codificado em memória. Já os indivíduos privados de sono apresentaram um déficit de memória para as palavras neutras e positivas, enquanto para as memórias negativas não foi vista alteração¹³.

O sono também interfere em fatores inflamatórios do sistema imune à medida que o estado de vigília é considerado um estado anti-inflamatório onde há a liberação de cortisol, catecolaminas, IL-10 e linfócitos. Enquanto isso o sono é considerado um período de estado pró-inflamatório, sendo importante para o reparo tecidual e por promover uma maior resposta imune com maior produção de anticorpos através da liberação de TNF- α , IL-12 e IL-6¹⁴.

Existem dados que também correlacionam a privação de sono com uma menor resposta de anticorpos após imunização por vacinas contra influenza e hepatite B, sendo essa uma informação importante no contexto de pandemia pelo COVID-19¹⁵.

Diversas regiões estão relacionadas com a sensibilização relacionadas às emoções, como a amígdala, ínsula e córtex cingulado anterior. Estudos demonstram que a privação de sono confere uma maior sensibilidade dessas regiões, levando então a uma maior reatividade emocional negativa quando o indivíduo é exposto a estímulos externos, causando então uma maior irritabilidade, volatilidade emocional, ansiedade, agressividade e ideação suicida¹⁰.

Ambos os estudos de Walker et al. e Yoo et al., mostraram que após serem submetidos a um teste com exposição a uma apresentação de slide com diversas imagens positivas, neutras e negativas, os participantes privados de sono, quando expostos às imagens negativas, apresentaram maior reatividade da amígdala cerebral comparado ao grupo controle^{8,11}. Mostrou-se também que havia maior antecipação de situações de estresse, configurando então maiores quadros de ansiedade¹¹.

Além de haver maior atividade da amígdala, há uma redução da atividade de regiões que modulam a atividade da amígdala como o córtex pré-frontal medial (mPFC)¹². Desta forma, o indivíduo privado do sono apresentou-se mais impulsivo e mais propício a tornar-se adicto a certas atividades e substâncias por apresentar maior tendência a processar estímulos neutros como estímulos positivos e, conseqüentemente, apresentou maior ativação de circuitos cerebrais de recompensa¹⁶. Além disso, estudos também sugerem que a privação de sono causa maior tendência para o indivíduo tomar decisões de risco pois há uma diminuição na atividade do córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC), área essa responsável pelo raciocínio social e conseqüente qualidade de tomada de decisão¹⁷.

Após avaliação psicopatológica, indivíduos privados de sono apresentam aumentos significantes em escalas clínicas que avaliam depressão e ansiedade, além de mais comumente relatam sentimentos de desinteresse, falta de motivação, baixa auto-estima e inutilidade¹⁰.

Além de maior amplificação de emoções negativas diante de estímulos, quando observado a reação ao concluir atividades associadas ao sistema de recompensa, foi observado um embotamento das emoções positivas, diminuindo então a capacidade do indivíduo iniciar atividades que envolvam resolução de problemas¹¹.

Por fim, é importante falar da higiene do sono à medida que através de mudanças nos hábitos cotidianos já é possível garantir uma melhora significativa na qualidade do sono e conseqüentemente diminuir diversos dos efeitos da privação do sono discutidos anteriormente. Essas mudanças incluem não ingerir álcool no período noturno, por ele diminuir a qualidade do sono reparador. Evitar dispositivos eletrônicos antes de dormir pois a exposição à luz azul emitida pelas telas diminui a produção de melatonina, sendo aconselhável a utilização de filtros nos dispositivos. Suspender estimulantes como a cafeína no período da tarde, e manter um ambiente com baixa luminosidade e ruído na hora de dormir, deitando-se somente quando sonolento. Estas mudanças facilitam a transição da fase de vigília para o sono, promovendo ativação de áreas responsáveis pela manutenção do sono. Exercícios físicos diurnos também demonstram grande

importância na regulação do nosso ciclo circadiano⁵.

Além disso, mudanças no estilo de vida ajudam a diminuir e, às vezes, até tratar os sintomas dos principais distúrbios do sono. A perda de peso por exemplo é uma das principais medidas de tratamento para um paciente com Apneia obstrutiva do sono, pois a obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento deste transtorno⁵.

CONCLUSÃO

Aprivação do sono é um fenômeno que está tornando-se cada vez mais comum na sociedade atual. Hoje já são comprovados seus efeitos negativos em diversas áreas cerebrais responsáveis pela cognição e outros sistemas, sendo associado e resultando em uma menor atenção no estado de vigília e maior tempo de reação, gerando diversos acidentes e gastos anualmente, dificuldade no aprendizado, na formação e armazenamento de novas memórias, instabilidade emocional, maior suscetibilidade para adicção e tomada de decisões de risco, entre outros.

Por tanto, após compreender os efeitos negativos causados pela privação do sono, torna-se mais atraente para os profissionais de saúde reforçarem a importância das pequenas mudanças no estilo de vida que podem ser feitas no cotidiano para melhorar a qualidade do sono e consequentemente a saúde física e mental do paciente, ajudando também na prevenção de diversas comorbidades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basner M, Rao H, Goel N, Dinges DF. Sleep deprivation and neurobehavioral dynamics. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(5):854-63. doi: 10.1016/j.conb.2013.02.008
2. McCoy JG, Strecker RE. The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;96(4):564-82. doi: 10.1016/j.nlm.2011.07.004
3. Goel N, Rao H, Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol.* 2009;29(4):320-39. doi:10.1055/s-0029-1237117
4. Jackson ML, Gunzelmann G, Whitney P, Hinson JM, Belenky G, Rabat A, Van Dongen HP. Deconstructing and reconstructing cognitive performance in sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2013;17(3):215-25. doi: 10.1016/j.smrv.2012.06.007
5. National Sleep Foundation [Internet]. Sleepfoundation.org. 2000. Disponível em: <https://www.sleepfoundation.org/>
6. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5):519-28.
7. Heyde I, Kiehn J-T, Oster H. Mutual influence of sleep and circadian clocks on physiology and cognition. *Free Radic Biol Med.* 2018 May;119:8–16.
8. Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP. The human emotional brain without sleep — a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol [Internet].* 2007 Oct;17(20):R877–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982207017836>
9. Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive

- variables. *Psychol Bull.* 2010;136(3):375–89.
10. Killgore WDS. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res* [Internet]. 2010;185:105–29. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444537027000075>
 11. Walker MP. The Role of Sleep in Cognition and Emotion. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2009 Mar;1156(1):168–97. Disponível em: https://walkerlab.berkeley.edu/reprints/Walker_NYAS_2009.pdf
 12. Krause AJ, Simon EB, Mander BA, Greer SM, Saletin JM, Goldstein-Piekarski AN, et al. The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2017 May 18;18(7):404–18. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn.2017.55>
 13. Walker MP, Stickgold R. Sleep, Memory, and Plasticity. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2006;57(1):139–66. Disponível em: https://walkerlab.berkeley.edu/reprints/Walker&Stickgold_AnnRevPsych_2006.pdf
 14. Silva ESM, Ono BHVS, Souza JC. Sleep and immunity in times of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras* 2020;66(suppl 2):143–7.
 15. Mello MTD, Silva A, Guerreiro RC, Silva FR, Esteves AM, Poyares D, et al. Sleep and COVID-19: considerations about immunity, pathophysiology, and treatment. *Sleep Sci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 20];13(3):199–209. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755266/>
 16. Gujar N, Yoo SS, Hu P, Walker MP. Sleep Deprivation Amplifies Reactivity of Brain Reward Networks, Biasing the Appraisal of Positive Emotional Experiences. *J Neurosci.* 2011 Mar 23;31(12):4466–74.
 17. Wang Y, Dai C, Shao Y, Wang C, Zhou Q. Changes in ventromedial prefrontal cortex functional connectivity are correlated with increased risk-taking after total sleep deprivation. *Behav Brain Res.* 2022 Feb;418:113674.

OS IMPACTOS DECORRENTES DA PANDEMIA DO COVID-19 NA SAÚDE DOS IDOSOS

THE IMPACTS OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE HEALTH OF THE ELDERLY

Lorena M. Borges¹; Jorge André M. Bravo²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. lorenamonteiroborgesmed@gmail.com. ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: No final de 2019 teve origem na China um surto do novo coronavírus que logo se espalhou mundialmente. O SARS-CoV-2 é o agente etiológico e pode cursar com diferentes apresentações clínicas, desde formas assintomáticas até doenças mais graves. A idade avançada é um dos principais fatores de risco para desfechos fatais. As medidas de isolamento associadas ao maior risco de morte por essa nova doença possuem um efeito pouco compreendido na saúde física e mental de populações idosas. **Objetivo:** Avaliar o impacto do novo coronavírus na saúde física e mental de populações idosas. **Métodos:** Realizou-se uma pesquisa de artigos indexados na base de dados da Scielo, MEDLINE/PubMed® (*National Institutes of Health*) e Scholar Google. Foram selecionados 23 artigos no período de 2020-2022, utilizando-se os descritores “COVID-19”, “idade”, “envelhecimento” e “Mortalidade”. **Resultados:** A COVID-19 pode causar em suas formas mais graves a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. Conforme há o envelhecimento da população, observa-se uma maior taxa de hospitalização e morte, especialmente em maiores de 60 anos. Diferenças fisiológicas na resposta imune inata e adaptativa à infecção, poderiam explicar essa disparidade. Comorbidades preexistentes e fatores sociais, comportamentais e de estilo de vida também podem contribuir para esse desfecho. **Conclusão:** Vários mecanismos têm sido demonstrados para correlacionar a importância do envelhecimento para o mau prognóstico da doença viral. As medidas de distanciamento e a própria pandemia podem contribuir para a deterioração do estado mental de populações idosas vulneráveis. **Descritores:** Envelhecimento; COVID-19; Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: At the end of 2019, an outbreak of the new coronavirus originated in China and soon spread worldwide. SARS-CoV-2 is the etiological agent and can have different clinical presentations, from asymptomatic to severe diseases. Advanced age is one of the main risk factors for fatal outcomes. Social distancing measures associated with the increased risk of death from this new disease have a poorly understood effect on the physical and mental health of the elderly. **Aim:**

To assess the impact of the new coronavirus on the physical and mental health of older populations. **Methods:** we conducted a search on the Scielo, MEDLINE/PubMed® (National Institutes of Health) and Google Scholar databases. We selected 24 articles, published between 2020-2022, using the keywords “COVID-19”, “age”, “aging” and “Mortality”. **Results:** COVID-19 can cause the Acute Respiratory Distress Syndrome in its most severe forms. As the population ages, there is a higher rate of hospitalization and death, especially in people over 60 years of age. Physiological differences in the innate and adaptive immune response to infection could explain this disparity. Pre-existing comorbidities and social, behavioral and lifestyle factors may also contribute to this outcome. **Conclusion:** Several mechanisms have been demonstrated to correlate the importance of aging to the poor prognosis of viral disease. Distancing measures and the pandemic itself can contribute to the deterioration of the mental state of vulnerable elderly populations. **Keywords:** *Aging; COVID-19; Mortality.*

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa pandêmica causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). A infecção pelo SARS-CoV2 é caracterizada por uma ampla gama de apresentações clínicas, desde formas assintomáticas até apresentações graves, potencialmente letais. Como outros coronavírus, o SARS-CoV2 causa predominantemente manifestações respiratórias, incluindo sintomas semelhantes aos da gripe e pneumonia intersticial, que podem progredir rapidamente para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), exigindo admissão na unidade de terapia intensiva¹.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a epidemia da doença causada pelo coronavírus (COVID-19) foi caracterizado como uma pandemia em 11 de março de 2020². A idade é um importante fator para o aumento da taxa de mortalidade em pacientes portadores de COVID-19. Nos Estados Unidos, pacientes com COVID-19 e com idade maior ou igual a 85 anos tiveram a maior taxa de mortalidade (10% a 27%), seguidos por 65-84 anos (3% a 11%). Na Itália, as taxas de mortalidade relatadas foram de 22,7% para aqueles com idade maior ou igual a 90 anos, 19,7%, para idade entre 80-89 anos, 12,5% para aqueles com idade entre 70-79 anos e 3,5% para aqueles com idade entre 60-69 anos. Diversos estudos apontam para que a idade avançada esteja associada ao maior risco de morte por COVID-19. ² O aumento da gravidade dos casos de COVID-19 em proporção com o aumento da idade é claramente refletido em relatos de casos, nos quais a média de idade tende a estar na faixa de 50 a 60 anos³.

Taxas mais altas de letalidade também foram relatadas na China em maiores de 60 anos. Também foi observada maior taxa de internações associadas a idade acima de 80 anos³. A investigação retrospectiva de pacientes idosos que foram hospitalizados em decorrência da infecção pelo novo coronavírus no Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan, China, entre os meses de janeiro e fevereiro de 2020, mostra que pacientes acima de 65 anos possuíam sintomas mais graves, mais anormalidades laboratoriais, além de serem mais propensos à mortalidade quando comparados a pacientes mais jovens.

Este mesmo estudo observou que pacientes mais velhos possuem maior probabilidade de apresentar comorbidades crônicas. Dessa forma, apresentaram alta taxa de mortalidade de (34,5%). Por meio de uma análise multivariada, observou-se que o sexo masculino, presença de comorbidades, tempo desde o início da doença até a hospitalização, função renal anormal e níveis elevados de procalcitonina foram significativamente associados ao óbito⁴.

Outras variáveis foram investigadas nos EUA, no Distrito de Columbia e outros três territórios. Estas variáveis foram: hospitalização, admissão na UTI e óbito. Dentre os 508 pacientes hospitalizados, 36% estavam entre 65-84 anos. Menos de 1% das internações ocorreram em pacientes menores de 19 anos. 34% dos óbitos ocorreram em adultos maiores de 85 anos. Nenhuma morte ocorreu entre pessoas menores de 19 anos⁵.

O envelhecimento populacional acentuado tem sido um problema em várias partes do mundo. Além de contribuir para maior mortalidade por doenças respiratórias, especialmente aquelas causadas pelo novo coronavírus, indivíduos idosos frequentemente se apresentam em um estado de fragilidade. Durante os primeiros meses de 2020, as províncias italianas mais atingidas pela infecção por SARS-CoV-2 apresentaram um aumento na mortalidade de cerca de 200% em comparação ao mesmo período de 2019, e esse aumento se deu em pessoas com mais de 80 anos.

A fragmentação da sociedade moderna levou muitos idosos a morarem sozinhos. De fato, quando um idoso ou (um casal de idosos) mora sozinho, pode ser muito difícil para ele aderir a conselhos comportamentais como os recomendados durante a epidemia de COVID-19 (por exemplo, ficar em casa) se não houver ninguém para lhe oferecer ajuda. Além disso, os cuidadores de casas de repouso mostraram muitas dificuldades em praticar o distanciamento social visto que muitos dos idosos precisam de cuidados pessoais várias vezes ao dia⁶.

Aproximadamente 49 milhões de pessoas nos EUA têm idade ≥ 65 anos, e muitos desses adultos, que correm risco de doença grave associada ao COVID-19, podem depender de serviços e apoio para manter sua saúde e independência. Para se preparar para uma possível doença por COVID-19 entre pessoas de alto risco, os familiares e cuidadores de idosos devem saber quais medicamentos estão tomando e garantir que alimentos e suprimentos médicos necessários estejam disponíveis. As instituições de cuidados de longa duração deve estar particularmente vigilantes para evitar a introdução e disseminação do COVID-19. Além disso, os médicos que cuidam de adultos devem estar cientes de que o COVID-19 pode resultar em doença grave entre pessoas de todas as idades⁵.

No Brasil, mais de 80% dos idosos dependem exclusivamente, para seus cuidados de saúde, do Sistema Único de Saúde (SUS), sistema que já mostrava sinais de sobrecarga antes da pandemia⁷. Dessa forma, os idosos constituem um grupo populacional particularmente vulnerável nesta pandemia. Dessa forma, o isolamento social preconizado para mitigar os efeitos neste grupo mudou significativamente o ambiente e a rotina em que esse grupo vive. Como consequência, os idosos passaram a experimentar um grau de solidão incalculável, tornando-os mais propensos, também, a transtornos mentais⁸. Dessa forma, esse trabalho se justifica, ao explorar o impacto do novo coronavírus na saúde das populações idosas.

OBJETIVO

Avaliar o impacto da pandemia pelo novo coronavírus na saúde de populações idosas.

MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa de artigos indexados na base de dados da Scielo, MEDLINE/PubMed® (National Institutes of Health) e Scholar Google. Foram selecionados vinte e três artigos no período de 2020-2022, utilizando-se os descritores “COVID-19”, “idade”, “envelhecimento” e “Mortalidade”.

RESULTADOS

Em virtude do período da pandemia ocasionada pelo novo coronavírus (COVID-19) e a crise de saúde que repercute mundialmente, diversas faixas etárias foram acometidas pela infecção; todavia, os adultos inseridos no nicho de 65 anos ou mais, apresentam consideráveis riscos devido ao alto grau de suscetibilidade e vulnerabilidade de desenvolver graves doenças que requerem hospitalização. Os perigos que este nicho enfrenta, está atrelado a questões como o aumento da incidência de medo e ansiedade, além disto, o distanciamento social, com a carência de ferramentas tecnológicas como redes sociais, videoconferências, aparelhos celulares e outros, desencadeou ainda mais o estigma segregacionista que reflete diretamente no emocional⁹.

Ainda, a pobre familiarização do público da terceira idade com a tecnologia da informação e comunicação, demonstrou-se imprescindivelmente importante em tempos pandêmicos, acabando por evidenciar, em um dos estudos realizados por pesquisadores italianos apontados neste trabalho, de que forma idosos previamente treinados para o uso de sites de redes sociais, vivenciaram e se comportaram durante o período de lockdown e distanciamento social. É válido ressaltar ainda, que, o grupo de indivíduos com faixa etária entre 80 e 85 anos, residentes de Milão, Itália, participaram anteriormente de um estudo que pretendia avaliar o impacto do uso de tais redes, em momentos de solidão na velhice.

Constatou-se que aqueles participantes que fizeram ou fazem o uso da tecnologia durante certo período, apresentaram diminuição da sensação de esquecimento e afastamento de pessoas de seus ciclos sociais. Tal fato corroborou com a necessidade de treinamentos em mídias e redes sociais com idosos, a fim de melhorar os aspectos de inclusão social¹⁰.

Face aos impactos ocasionados pela COVID-19 durante o período de isolamento social, assim como na saúde mental geriátrica, uma das últimas edições do periódico publicado na revista *International Psychogeriatrics* (IPG), aborda a promoção do bem-estar dos idosos ao redor do mundo. Neste tocante, alguns dos relatos são oriundos de países tais como África, Europa, Oriente Médio, Ásia, América do Norte e América do Sul. Ainda se faz importante, neste contexto, mencionar os aspectos específicos da psicogeriatría relacionados à COVID-19 e ao distanciamento social, que faz ponte ao abandono e aponta aspectos da solidão e do preconceito etário, sendo iminente no isolamento, apontando implicações para o comportamento suicida¹¹.

Em países como as Filipinas, por exemplo, severas medidas de lockdown foram adotadas

como medida de contingência, a fim de impedir ou adiar a infecção pelo coronavírus. Embora o cenário aspire segurança, as consequências indesejadas têm sido constantemente vistas na saúde mental dos idosos, sobretudo por fazerem parte de grupos de risco, bem como pela reclusão a qual estão inseridos, mediante às exigências do governo. Dentre os sintomas observados nos idosos, destacam-se: debilidade em exercer atividades rotineiras, constante preocupação, agitação, falta de suporte e assistência social. Tais aspectos, do ponto de vista de diversos autores¹² são elencados como potencializadores de estresse e reduzem, significativamente, as habilidades de enfrentamento deste momento, corroborando para o desenvolvimento de quadros de ansiedade e depressão.

Em virtude deste cenário, países como a Índia apresentaram altos níveis de idosos carentes por ajuda psiquiátrica. Apesar do grande volume de profissionais da área de saúde mental espalhados por todas as zonas urbanas do país, a falta de acesso do idoso carente deste profissional, torna-o ainda mais vulnerável, sobretudo ao se pensar no histórico e danos ocasionados pela solidão e desamparo. Embora este país apresente altas taxas de aderência à tecnologia, as zonas urbanas são as grandes detentoras, logo, apenas os idosos que residem em grandes áreas e possuem acesso às redes sociais, conseguem se comunicar com familiares, amigos, vizinhos, e, ainda, terem acesso completo às notícias locais e globais¹³.

Países localizados no continente africano, como a Nigéria, mediante aos aspectos de conjuntura social, histórica e social, apresentam condições propícias para a disseminação da COVID-19. Em consonância com os autores¹³, o Seguro Nacional de Saúde do país chega a cobrir 5% da população nigeriana, a assistência para aposentados e idosos é baixa e precária, e é necessário o pagamento de todos os serviços e despesas de saúde, o que é inviável para a maioria dos adultos mais velhos, que acabam, em grande parte, adotando métodos de medicina alternativa.

Pesquisas realizadas de forma online, nos primeiros estágios da quarentena, e com indivíduos de grupos de idades variadas, buscou demonstrar os modos de enfrentamento adotados para lidar com a pandemia do COVID-19. Na Espanha, por exemplo, indivíduos acima dos 60 anos, que viveram momentos históricos tais como a Guerra Civil e ditadura, por terem passado por experiências traumáticas, podem enfrentar a relativização da crise atual. Ficou comprovado, desta maneira, os altos índices de resiliência deste público, bem como o poder da religião como fator protetivo; além disto, o estudo previu impacto psicológico relevante quando considerando a situação de risco iminente¹².

De acordo com alguns autores¹⁴, um estudo realizado com 1.400 pessoas, cuja faixa etária predominante compreendeu 18 aos 88 anos, foi possível avaliar os níveis de ansiedade, tristeza e solidão, bem como a autopercepção do envelhecimento. A partir disto, o objetivo era perceber esta diferenciação - caso houvesse, tomando como base a idade de cada participante, quer estes fossem pessoas jovens, de meia-idade e idosos confinados devido à pandemia. Os idosos entrevistados relataram menos ansiedade e tristeza se comparados aos de meia-idade e jovens; a comorbidade depressiva apresentou-se mais em jovens e menos em pessoas mais velhas. O estudo verificou, por meio do relato dos idosos, que houve menos sofrimento psicológico do que em outras faixas etárias.

É inegável que as medidas de distanciamento são necessárias, todavia propiciam uma

rotina solitária, caracterizada por mudanças sociais que incluem, não somente, restrições de contato e comunicação interpessoal. Além da solidão, o medo, ansiedade e alterações comportamentais, próprias da senescência, tornaram-se muito acentuadas com a pandemia. Ainda, estes aspectos são amplificados pelo menor suporte estrutural próprio dessas populações, bem como a comunicação defasada com o restante da família e a perda de autonomia pelos idosos. Mecanismos biológicos envolvidos na depressão, estresse e transtornos de ansiedade, associados à idade avançada, passam a ser fatores agravantes importantes para a progressão da COVID-19, além dos riscos que envolvem as doenças crônicas frequentes em idosos, como Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial Sistêmica.

Considerando que o envelhecimento está associado à imunossenescência – estado inflamatório crônico de baixo grau – os distúrbios psiquiátricos podem exacerbar a inflamação e desafiar ainda mais o sistema imunológico. Os espaços de comunicação virtual, como chats de vídeo, ganharam destaque no contexto da pandemia e auxiliam no controle dos níveis de depressão. No entanto, essas mudanças causam um grau de estresse elevado, uma vez que a dependência, a maior probabilidade de não possuírem acesso à internet, a falta de conhecimento, de habilidade e de confiança para usar esses meios tecnológicos tornam-se barreiras que dificultam a integração dos idosos nesses espaços virtuais. No caso de idosos que já enfrentam transtornos psiquiátricos, a vulnerabilidade é ainda maior, apresentando-se na exacerbação da angústia e depressão, aumentando o risco, por exemplo, de ideias e inclusive culminância de suicídio¹⁵.

DISCUSSÃO

A pandemia do coronavírus tem sido alarmante no que tange preocupações com a saúde física e mental e aspectos sociais, interferindo no processo de socialização de grupos populacionais. Em meados de setembro de 2020, o número de pessoas infectadas pelo COVID-19 já ultrapassava 26 milhões. Deste quantitativo, 17 milhões se recuperaram e pouco mais de 850.000 perderam suas vidas. Ainda há de se ressaltar, no referido contexto, que as crises são estimulantes e trazem consigo novas possibilidades, que apresentam estratégias que versam sobre o envolvimento social e o público de adultos mais velhos, podendo atenuar as repercussões negativas na saúde mental¹⁶.

Muito embora o distanciamento físico seja elementar, o social é altamente prejudicial; com isto, deve-se atentar para a socialização remota, ou seja, aquela realizada através de dispositivos tecnológicos, como mecanismo de promover a aproximação em tempos pandêmicos. Houve crescimento em comunidades de aposentados, referente ao uso de celulares do tipo *smart*, possibilitando o envio de fotos, vídeos, ligações de vídeos e por plataformas de reuniões online, e envio de e-mails. Embora o contato virtual não seja qualitativamente o mesmo que o presencial, se apresenta como grande facilitador nesta atual conjuntura¹⁷.

Alguns autores¹⁸ mencionam que o envolvimento físico e emocional com outras pessoas é imprescindível para a promoção de um envelhecimento bem-sucedido, o que tem sido impossibilitado em virtude da pandemia. Uma pesquisa realizada em território chinês expôs a incidência aproximada de 38% de casos de idosos que apresentaram sinais ou completa depressão

e ansiedade neste período caótico, devido a interrupção de atividades diárias. Nas Filipinas, esta tendência foi ainda mais acentuada por conta do cenário socioeconômico do país, o que explica a ruptura do *lockdown* por alguns idosos que tiveram de ir às ruas para trabalhar e manter seu sustento. Assim, a redução do processo de socialização, seja pelo afastamento de familiares, amigos e grupos de apoio, reflete nos grupos de idosos em consequência do isolamento.

De maneira geral, sob a ótica do espectro psicossocial, ainda é possível observar algumas características de comportamento dos indivíduos que podem maximizar todas as reais incidências da doença na sociedade, culminando no agravamento da saúde mental. A solidão é uma das queixas mais mencionadas pelos autores da literatura, seguida pelo adoecimento emocional e psicológico, quer seja pelo distanciamento ou perda de parentes, impotência diante da situação, receio da morte, ou mesmo a negligência de familiares para com os idosos¹⁹.

Autores apontam que é importante considerar a necessidade de maior atenção àqueles idosos que vivem na comunidade com deficiência cognitiva e apresentam incapacidade de compreender as recomendações de distanciamento social, incluindo a capacidade de relatar sintomas ou contatos recentes²⁰. Dado o aumento do risco de hospitalização e morbidade entre os idosos, como foco importante de estratégia de saúde pública, deve haver a implementação de sistemas de vigilância e gestão de longo prazo para aqueles que se recuperam dos efeitos agudos do COVID-19, isto é válido para enfrentar deficiências persistentes sobre a saúde dos idosos.

A perda de conexão direta com os prestadores de cuidados de saúde de rotina, devido à incapacidade de realizar interações pessoais, também intensifica o sofrimento e a ansiedade do público idoso. O estudo de autores¹⁹, mostrou que pacientes com COVID-19 acima de 55 anos tiveram mortalidade três vezes maior. Além disto, foi observado índice de hospitalização aumentada, recuperação clínica retardada, envolvimento pulmonar aumentado, progressão mais rápida da doença e presença de comorbidades, tais como diabetes e hipertensão arterial. Neste sentido, ainda se aponta que o autoisolamento entre os idosos estaria associado a considerável morbimortalidade secundária a complicações cardiovasculares, neurocognitivas e problemas mentais de saúde.

Desta maneira, o isolamento social para os idosos pode restringir suas atividades e interações. Estes fatores, por sua vez, parecem desencadear uma série de impactos, incluindo situações de solidão, a interrupção de rotinas e atividades diárias e acesso alterado a serviços essenciais, como consultas médicas, idas aos supermercados, entre outros²¹. Outros autores fomentam e corroboram com esta abordagem, complementando que o distanciamento social também pode levar a um aumento da sensação de isolamento e solidão. Logo, idosos que não estão habituados a eventos semelhantes, cujo convívio diário é cercado de pessoas, carecem de aprendizado sobre práticas de resiliência e bem-estar consigo mesmo, fortalecendo pensamentos que criem expectativas mais positivas frente ao cenário que os cerca.

A referida pesquisa buscou avaliar o estado emocional de idosos durante o período crítico de isolamento social na Espanha. Foi possível constatar que a solidão, como parte do isolamento imposto pela quarentena, não foi associada às consequências psicológicas negativas (ex: transtorno e desgaste mental) que geralmente acompanham a desconexão social. Este achado discorda, por

exemplo, que os fatores sociais podem ter uma influência profunda na saúde física e mental. Assim, pessoas com amplo envolvimento em processos de socialização, apresentam mortalidade mais baixa por todas as causas e recuperação funcional e cognitiva mais rápida e extensa após uma ampla variedade de insultos patológicos, como doenças cardiovasculares²².

Neste contexto, acredita-se ainda que a religião e a espiritualidade podem desempenhar um papel como fator de risco ou proteção. Uma vez que os encontros presenciais nas igrejas foram reduzidos ou cancelados, assim como a prestação de serviços religiosos, esses idosos podem não se sentir aptos a atuarem de forma plena em auxílio a outras pessoas, gerando angústia e insatisfação pessoal. Por outro lado, a fé, utilizada como força positiva, pode auxiliá-los para superação das barreiras encontradas diante deste cenário provocado pela pandemia por SARS-CoV-2²².

A sensibilização da população acerca dos fatores que permeiam condições no âmbito da saúde biopsicossocial do público idoso, pode conduzir para um processo educacional positivo no combate à estigmatização que denigre sua identidade e representatividade na sociedade. Destarte, de forma a contrariar a percepção equivocada de que o envelhecimento é sinônimo de doença, portanto, que a longevidade representa um ciclo de perdas progressivas da natureza humana²³.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto da COVID-19 em pessoas com mais de 60 anos que passaram por experiências traumáticas, de alguma forma, foi relativizado na crise atual. Neste aspecto, adotando altos índices de resiliência, bem como a efetividade da religião como fator protetivo. Ao avaliar os níveis de estresse, tristeza e solidão e a autopercepção do envelhecimento, os idosos relataram menos sofrimento comparado aos de meia-idade e jovens. Diante disso, notou-se que, a solidão é umas das queixas mais frequentes, seguida pelo adoecimento emocional e psicológico, causado pela distância ou perda de parentes, impotência, receio da morte, ou mesmo a negligência de familiares para com os idosos. Em complemento, a dificuldade de socialização, estaria associada a considerável morbimortalidade secundária a complicações cardiovasculares e neuro cognitivas e problemas de saúde mental.

Entretanto, no contexto social, é importante enfatizar a relação da COVID-19 e distanciamento social, bem como incidência de preconceito etário disseminado, estigmatização senil, nexos causal entre isolamento e solidão e implicações para o comportamento suicida. Foi visto que, em idosos treinados ao uso tecnológico, reduziu-se a sensação de esquecimento e afastamento de pessoas de seu convívio. Nesse ponto, o contato virtual pode não ser qualitativamente o mesmo que o presencial, mas apresenta-se como facilitador para vínculo social em época de pandemia.

Contudo, enquanto perdurar esta pandemia, as populações vulneráveis, especialmente os adultos mais velhos, denotam e carecem do reconhecimento por órgãos públicos competentes, que compreendem grupos de alto risco para exacerbação de problemas de saúde física e mental, além do impacto negativo causado pela limitação na comunicação interpessoal, dificultando o processo de socialização. Ademais, a pandemia do novo coronavírus constitui-se um evento recente, isso pode ser um fator que limitou a possibilidade de encontrar pesquisas efetivas e com resultados

mais objetivos.

REFERÊNCIAS

1. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1o de junho de 2020;8(6):546–50.
2. Kang SJ, Jung SI. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infect Chemother.* junho de 2020;52(2):154–64.
3. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 1o de junho de 2020;20(6):669–77.
4. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 16 de setembro de 2020;75(9):1788–95.
5. CDCMMWR. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 11 de julho de 2022];69. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm>
6. Liotta G, Gialloreti LE, Marazzi MC, Madaro O, Inzerilli MC, D’Amico M, et al. Pro-active monitoring and social interventions at community level mitigate the impact of coronavirus (COVID-19) epidemic on older adults’ mortality in Italy: A retrospective cohort analysis. *PLOS ONE.* 21 de janeiro de 2022;17(1):e0261523.
7. Kalache A, Silva A, Giacomini KC, Lima KC, Ramos LR, Louvison M, et al. Envelhecimento e desigualdades: políticas de proteção social aos idosos em função da Pandemia Covid-19 no Brasil. *Rev Bras Geriatr E Gerontol* [Internet]. 1o de junho de 2020 [citado 11 de julho de 2022];23. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbgg/a/pQvWz8j4JZx8B7PL984MhrQ/?lang=pt>
8. Oliveira VV, Oliveira LV, Rocha MR, Leite IA, Lisboa RS, Andrade KCL de. Impactos do isolamento social na saúde mental de idosos durante a pandemia pela Covid-19 / Impacts of social isolation on the mental health of the elderly during the pandemic by Covid-19. *Braz J Health Rev.* 26 de fevereiro de 2021;4(1):3718–27.
9. Jeste DV. Coronavirus, social distancing, and global geriatric mental health crisis: opportunities for promoting wisdom and resilience amid a pandemic. *Int Psychogeriatr.* outubro de 2020;32(10):1097–9.
10. Rolandi E, Vaccaro R, Abbondanza S, Casanova G, Pettinato L, Colombo M, et al. Loneliness and Social Engagement in Older Adults Based in Lombardy during the COVID-19 Lockdown: The Long-Term Effects of a Course on Social Networking Sites Use. *Int J Environ Res Public Health.* 28 de outubro de 2020;17(21):E7912.
11. Buenaventura RD, Ho JB, Lapid MI. COVID-19 and mental health of older adults in the Philippines: a perspective from a developing country. *Int Psychogeriatr.* outubro de

- 2020;32(10):1129–33.
12. Vahia VN, Shah AB. COVID-19 pandemic and mental health care of older adults in India. *Int Psychogeriatr.* outubro de 2020;32(10):1125–7.
 13. Baiyewu O, Elugbadebo O, Oshodi Y. Burden of COVID-19 on mental health of older adults in a fragile healthcare system: the case of Nigeria: dealing with inequalities and inadequacies. *Int Psychogeriatr.* :1–5.
 14. Losada-Baltar A, Márquez-González M, Jiménez-Gonzalo L, Pedroso-Chaparro M del S, Gallego-Alberto L, Fernandes-Pires J. Diferencias en función de la edad y la autopercepción del envejecimiento en ansiedad, tristeza, soledad y sintomatología comórbida ansioso-depresiva durante el confinamiento por la COVID-19. *Rev Espanola Geriatr Gerontol.* 2020;55(5):272–8.
 15. Oliveira VV, Oliveira LV, Rocha MR, Leite IA, Lisboa RS, Andrade KCL de. Impactos do isolamento social na saúde mental de idosos durante a pandemia pela Covid-19 / Impacts of social isolation on the mental health of the elderly during the pandemic by Covid-19. *Braz J Health Rev.* 26 de fevereiro de 2021;4(1):3718–27.
 16. Koenig HG. Ways of Protecting Religious Older Adults from the Consequences of COVID-19. *Am J Geriatr Psychiatry.* julho de 2020;28(7):776–9.
 17. Lloyd-Sherlock P, Ebrahim S, Geffen L, McKee M. Bearing the brunt of covid-19: older people in low and middle income countries. *BMJ.* 13 de março de 2020;368:m1052.
 18. Stuller KA, Jarrett B, DeVries AC. Stress and social isolation increase vulnerability to stroke. *Exp Neurol.* janeiro de 2012;233(1):33–9.
 19. Van Orden KA, Bower E, Lutz J, Silva C, Gallegos AM, Podgorski CA, et al. Strategies to Promote Social Connections Among Older Adults During “Social Distancing” Restrictions. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 18 de maio de 2020 [citado 11 de julho de 2022]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233208/>
 20. Nogueira MAA, Meneses RDB de. Vulnerabilidade dos idosos em tempos de pandemia: entre a infeciologia e a responsabilidade ética. *Dialegesthai* [Internet]. 31 de julho de 2020 [citado 11 de julho de 2022];22. Disponível em: <https://mondodomani.org/dialegesthai/articoli/maria-assuncao-almeida-nogueira-02>
 21. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci.* março de 2015;10(2):227–37.
 22. Gerst-Emerson K, Jayawardhana J. Loneliness as a public health issue: the impact of loneliness on health care utilization among older adults. *Am J Public Health.* maio de 2015;105(5):1013–9.
 23. Nascimento VA, Oliveira JA, Moreira MNG, Oliveira JB de, Gonzaga VR, Haddad MF. Características clínicas e efeitos do Covid-19 nos pacientes idosos: uma revisão integrativa. *Arch Health Investig.* 20 de dezembro de 2020;9(6):617–22.