



XXXVI
Jornada
Científica do
Internato
Médico

Anais

ISBN: 978-65-87357-08-9

 **unifeso**

ANAIS DA XXXVI JORNADA CIENTÍFICA DO INTERNATO MÉDICO

ORGANIZADORES

Carlos Pereira Nunes

Mariana Beatriz Arcuri

Simone Rodrigues

Teresópolis – RJ

2020

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – FESO

CONSELHO DIRETOR

Antônio Luiz da Silva Laginestra

Presidente

Jorge Farah

Vice-Presidente

Luiz Fernando da Silva

Secretário

José Luiz da Rosa Ponte

Kival Simão Arbex

Paulo Cezar Wiertz Cordeiro

Wilson José Fernando Vianna Pedrosa

Vogais

Luis Eduardo Possidente Tostes

Diretor Geral

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO

Antônio Luiz da Silva Laginestra

Chanceler

Verônica Santos Albuquerque

Reitora

José Feres Abido de Miranda

Pró-Reitor de Desenvolvimento Institucional

Elaine Maria de Andrade Senra

Diretora de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

Edenise da Silva Antas

Diretora de Educação a Distância

Ana Maria Gomes de Almeida

Diretora do Centro de Ciências Humanas e Sociais

Mariana Beatriz Arcuri

Diretora do Centro de Ciências da Saúde

Vivian Telles Pain

Diretora do Centro de Ciências e Tecnologia

Michele Mendes Hiath Silva

Diretoria de Planejamento

Solange Soares Diaz Horta

Diretoria Administrativa

Rosane Rodrigues Costa

Diretoria Geral do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano

Roberta Franco de Moura Monteiro

Diretoria do Centro Educacional Serra dos Órgãos

EDITORA UNIFESO**Comitê Executivo**

Elaine Maria de Andrade Senra (Presidente)

João Cardoso de Castro (Coordenador Editorial)

Conselho Editorial e Deliberativo

Ana Maria Gomes de Almeida

Edenise Silva Antas

Elaine Maria de Andrade Senra

João Cardoso de Castro

Mariana Beatriz Arcuri

Verônica dos Santos Albuquerque

Vivian Telles Paim

Assistente Editorial

Jessica Motta da Graça

Formatação

Anderson Marques Duarte

Revisor

Anderson Marques Duarte

Capa

Thierry (Thiago Dantas)

F977 Fundação Educacional Serra dos Órgãos.

Centro Universitário Serra dos Órgãos.

XXXVI Jornada Científica do Internato Médico. Anais. / Fundação Educacional Serra dos Órgãos. --- Teresópolis: UNIFESO, 2020.

796f.

ISBN: 978-65-87357-08-9.

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.brEndereço Eletrônico: <http://www.unifeso.edu.br/editora/index.php>**Copyright© 2020**

Direitos adquiridos para esta edição pela Editora UNIFESO

XXXVI JORNADA CIENTÍFICA DO INTERNATO MÉDICO

COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA

Simone Rodrigues

COORDENAÇÃO DO INTERNATO

Patrícia Araújo Correia

COORDENAÇÃO CIENTÍFICA

Carlos Pereira Nunes

COMITÊ CIENTÍFICO

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

COMITÊ ORGANIZADOR

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














REVISOR DOS TEXTOS EM INGLÊS
















Marcelo Rodrigues Fonseca
















REVISÃO FINAL











Carlos Pereira Nunes

SUMÁRIO

INTERMAÇÃO POR ATIVIDADE FÍSICA E HEPATITE FULMINANTE	10
CAMILLA M. CAMPELLO, ANDRÉ L. M. TORRES, LEANDRO DE O. COSTA-----	10
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	10
CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: BARREIRAS PREVENTIVAS NO SÉCULO 21	22
MAYARA D.T. SILVA. RENATA B. MARQUES. LEANDRO O. COSTA.-----	22
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	22
O ENSINO DA HISTÓRIA DA MEDICINA NA GRADUAÇÃO MÉDICA	38
CRISTINA E. SEDLMAIER; DANIEL P. HERNANDEZ -----	38
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	38
A INFLUÊNCIA DA MÚSICA NAS SÍNDROMES DEMENCIAIS	54
FABÍOLA S. LIBÓRIO; CARLOS P. NUNES.-----	54
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	54
SÍNDROME DE POTOCKI-LUPSKI – RELATO DE CASO	74
BRUNA DE B. MIGUEZ; ISAÍAS S. DE PAIVA; SIMONE RODRIGUES -----	74
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	74
MASTECTOMIA PROFILÁTICA NA MUTAÇÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2	88
RODOLPHO ZONER R. G. PESSURNO; DENISE L. M. MONTEIRO-----	88
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	88
DEISCÊNCIA DE ANASTOMOSE PÓS-COLECTOMIA	101
RENATA T BARREIRO; CAROLINA C. COSTA -----	101
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	101
A EVOLUÇÃO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO HIV INFANTIL	115
MATEUS DE S. SCHERRER; SIMONE RODRIGUES-----	115
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	115
NOVAS TERAPIAS NO MANEJO DA RETINOPATIA DIABÉTICA	129
FERNANDA S. SALGADO; JOÃO M. FERREIRA -----	129
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	129
FÍSTULA TRAQUEO-ESOFÁGICA TRAUMÁTICAS.....	147
AMANDA R. CAVALCANTI; LUIS GUSTAVO AZEVEDO -----	147
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	147
PRÉ-OPERATÓRIO DAS GRANDES HÉRNIAS INCISIONAIS.....	159
BIANCA C. TARDELLI; ANA PAULA V. DOS S. ESTEVES -----	159
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	159
FIBROBRONCOSCOPIA NA VIA AÉREA DIFÍCIL	176
ALLICE K. S. DE OLIVEIRA; GUILHERME A. DE B. C. DE ALENCAR -----	176
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	176
ATUALIZAÇÃO NO RASTREIO DE CROMOSSOMOPATIAS	186
AMANDA H. DA SILVA; MARCUS JOSE DO A. VASCONCELLOS -----	186
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	186
METÁSTASE HEPÁTICA DE CÂNCER COLORRETAL.....	202
VICTÓRIA M. M. A. MOREIRA; MARCO AURÉLIO LAMEIRÃO-----	202

<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	202
A ASSOCIAÇÃO DO FOLATO E GRAVIDEZ NAS PACIENTES BARIÁTRICAS	217
LUCAS B. RIBEIRO; ANA PAULA V. DOS S. ESTEVES -----	217
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	217
TRATAMENTO DO GLAUCOMA: CICLOPLASTIA POR ULTRASSOM.....	232
VITOR JOSÉ G. MARTINS; MARCUS VASCONCELLOS; JOÃO MARIA FERREIRA. -----	232
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	232
COVID-19 E TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	249
BRUNO ALEXANDRE L. RODRIGUES; CARLOS P. NUNES -----	249
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	249
DOENÇA DE ALZHEIMER: OS DESAFIOS DO CUIDADO.....	259
JOÃO VITOR G. S. FERREIRA; ANA PAULA V. S. ESTEVES -----	259
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	259
LEUCOCORIAS E SEUS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS.....	272
HUGO T. F. BORGES; JOÃO MARIA FERREIRA -----	272
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	272
TERAPIA DO CÂNCER DE MAMA NA GESTAÇÃO.....	287
SAÍZE C. FREIRE; MARCUS JOSÉ DO A. VASCONCELLOS. -----	287
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	287
DEPRESSÃO PÓS-PARTO: FATORES DE RISCO ASSOCIADOS.	307
MARIANA K. A. ZARAMELA, RODRIGO J. D. TAVARES -----	307
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	307
HEMOTRANSFUSÃO EM MENORES DESCENDENTES DE TESTEMUNHAS DE JEOVÁ.....	320
CAROLINE F. DE ARAÚJO; GUILHERME A. B. C. DE ALENCAR -----	320
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	320
PELE DE TILÁPIA NO TRATAMENTO DA QUEIMADURA NO BRASIL	333
BRENDA C. F. CARDOSO; LUCIANA S. POMBO -----	333
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	333
A ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DA MACROSSOMIA FETAL.....	352
ISADORA L. MIRANDA; MARCUS JOSE DO A. VASCONCELLOS -----	352
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	352
DIABETES E SINTOMAS DEPRESSIVOS	369
MARIA LUIZA PEREIRA; CARLOS P. NUNES -----	369
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	369
O CONSUMO ABUSIVO DE BENZODIAZEPÍNICOS.....	384
CELSONO C. DE CARVALHO; DANIEL P. HERNANDEZ -----	384
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	384
CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA NAS NEOPLASIAS MALIGNAS PERIAMPULARES.....	396
GIOVANNA R. DI P. SANTOS; CAROLINA C. COSTA -----	396
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	396
PRÉ-ECLÂMPSIA E O FUTURO CARDIOVASCULAR DA PACIENTE.....	408
GEORGIA N. B. DE A. JUSTINO; MARCUS JOSE DO A. VASCONCELLOS -----	408
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	408
GENITÁLIA AMBÍGUA E PROBLEMAS NA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL	426

PATRICIA M.O. SOUZA; SIMONE RODRIGUES -----	426
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	426
O USO DE CROSSLINKING NO TRATAMENTO DO CERATOCONE	442
DANIELLE P. L. BRAVO; JOÃO MARIA FERREIRA -----	442
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	442
USO CRÔNICO DE BENZODIAZEPÍNICOS E DEMÊNCIA	451
DIOGO C. MIRANDA; MARCOS ARGOLO -----	451
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	451
RINITE ALÉRGICA DA GRÁVIDA	465
NATHÁLIA DE S.F. FEITAL; MARCUS JOSE DO A. VASCONCELLOS -----	465
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	465
CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA BYPASS GÁSTRICO	483
CAUÊ C. DE ARAÚJO; SIMONE RODRIGUES -----	483
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	483
DEPRESSÃO, TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E TECNOLOGIA	503
GILBERTO D. A. FILHO; ÁLVARO H. S. SMOLKA -----	503
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	503
PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA	516
MARCELA SAMPAIO; GLEYCE P. OLIVEIRA -----	516
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	516
MANEJO PERIOPERATÓRIO NA DOENÇA DE PARKINSON	529
VICTÓRIA S. MARINHO; GUILHERME A.B.C. ALENCAR -----	529
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	529
INGESTÃO DE CORPO ESTRANHO E PICANISMO	541
JÉSSICA DE C. HADDAD; CARLA ELIANE C. DE SOUSA -----	541
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	541
ARTROPLASTIA DE QUADRIL E SUAS COMPLICAÇÕES	560
PEDRO M C NETO; SIMONE RODRIGUES -----	560
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	560
DIAGNÓSTICO E TERAPIA DOS DISTÚRBIOS ALIMENTARES	574
DANIEL T. BRAGA; DANIEL P. HERNANDEZ -----	574
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	574
EXERCÍCIOS DE ALTA INTENSIDADE E EFEITOS CARDIOVASCULARES	588
IGOR DA S. T. PAULA; MARIO C. A. PEREZ -----	588
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	588
ENVOLVIMENTO SISTÊMICO NA SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS	605
LÍVIA B. GOMES; ISABELLA C. V. ANTUNES -----	605
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	605
GASTRECTOMIA VERTICAL LAPAROSCÓPICA E BY-PASS EM Y DE ROUX	619
CAROLINA V. FRAZILI; CARLOS P. NUNES -----	619
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	619
RETINOPATIA DIABÉTICA E TERAPÊUTICA COM ANTI-VEGF	634
JENIFFER B. COSTA; CARLOS P. NUNES -----	634
<i>Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui:</i> 	634

INIBIDORES DE SGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDIACA.....	647
ADRIEL PEREIRA DE OLIVEIRA; FLAVIO MORGADO -----	647
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	647
TRIAGEM PRECOCE E LETALIDADE NO CÂNCER GÁSTRICO.....	659
LUCAS T. SANTOS; CAROLINA C. COSTA. -----	659
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	659
EFEITOS COLATERAIS DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS	672
MARIA BEATRIZ J. LAVORATO; KELLI CRISTINE M. S. PARRINI-----	672
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	672
GENITÁLIA AMBÍGUA: DESAFIOS E POSSIBILIDADES	684
ANTONIO CARLOS DE CASTRO JUNIOR; ANA PAULA S. E. ESTEVES-----	684
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	684
FENÔMENOS TROMBOLÍTICOS NO CICLO GRAVÍDICO PUERPERAL	705
IGOR C. SCARABELI; ANA PAULA V. DOS S. ESTEVES. -----	705
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	705
TAXA DE MORTALIDADE DA COVID-19 E OUTRAS IMPORTANTES DOENÇAS NO BRASIL	721
GABRIELA GARCIA; JORGE A.M. BRAVO -----	721
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	721
FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA E TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA	741
ADRIANA H. PEREIRA; DANIEL P. HERNANDEZ; OCTÁVIO D. GUINA-----	741
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	741
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA NO ENSINO SUPERIOR.....	757
IZABELA R. FONSECA; ALBA B. S. FERNANDES; SIMONE RODRIGUES-----	757
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	757
FUNDOSCOPIA NA CRISE HIPERTENSIVA.....	770
JULIA S. DE AZEVEDO, JOÃO MARIA FERREIRA, VINICIUS A. DE AZEVEDO -----	770
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	770
DEFICIÊNCIA RELATIVA DE ENERGIA NO ESPORTE (RED-S).....	783
BIANCA R. COSTA; DENISE L. M. MONTEIRO-----	783
Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 	783

INTERMAÇÃO POR ATIVIDADE FÍSICA E HEPATITE FULMINANTE

HEAT STROKE BY PHYSICAL ACTIVITY AND FULMINATING HEPATITIS

Camilla M. Campello¹, André L. M. Torres², Leandro de O. Costa³

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Insuficiência Hepática Aguda, Rabdomiólise, Intermação induzida por exercício. **Keywords:** *Acute Hepatic Impairment; Rhabdomyolysis; Heat stroke induced by exercise.*

RESUMO

Introdução: A intermação induzida por exercício físico, acomete indivíduos expostos a exercícios intensos e/ou de longa duração, em condições climáticas de temperatura elevada associada à alta umidade do ar. É uma condição potencialmente fatal, que pode levar o indivíduo a desenvolver rabdomiólise, com consequente insuficiência de múltiplos órgãos, com destaque para a hepatite fulminante. **Objetivo:** Relatar os danos causados pela intermação induzida por exercício físico, com destaque para o sistema hepático. E analisar suas consequências e as possibilidades de exames complementares e abordagem terapêutica. **Métodos:** Foi realizada análise do prontuário do paciente e anamnese. Foram utilizados dezessete artigos, sendo um em espanhol, 10 em inglês e 6 em português de 1997 até 2017, coletados nos sistemas BVS, PUBMED, MEDLINE e LILACS usando os descritores “Insuficiência Hepática Aguda”, “Rabdomiólise”, “Intermação induzida por exercício”, e todos relatavam os efeitos causados pela intermação induzida por exercício físico no organismo. Com aprovação no CEP (CAAE: 32861420.2.0000.5247). **Conclusão:** Devido à inespecificidade de sinais e sintomas e pela sua relativa raridade em casos de intermação desenvolvida por atividade física intensa, especialmente em indivíduos não capacitados para tal atividade, a rabdomiólise desenvolvida pode ser fatal caso não seja reconhecida a tempo. Então, após o relato de caso apresentado e análise dos artigos selecionados para o presente estudo, observou-se que o maior objetivo terapêutico é reconhecer e tratar as complicações tão cedo quanto possíveis.

ABSTRACT

¹ Acadêmica do curso de medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos;

² Professor do curso de medicina do UNIFESO- Centro universitário Serra dos Órgãos;

³ Professor do curso de medicina do UNIFESO- Centro universitário Serra dos Órgãos

Background: *The elevation of temperature in the human body induced by physical exercise affects individuals exposed to intense and / or long-term exercise in high temperature climatic conditions associated with high air humidity. It is a potentially fatal condition that can lead the individual to develop rhabdomyolysis, with consequent multiple organ failure, especially fulminant hepatitis. Objectives:* *To report the damage caused by exercise-induced heat stroke, with emphasis on the hepatic system. Also, to analyze its consequences and the possibilities of complementary exams and therapeutic approach. Methods:* *Analysis of the patient's medical records and anamnesis were performed. Seventeen articles were used: one in Spanish, ten in English and six in Portuguese from 1997 to 2017, collected in the VHL, PubMed, MEDLINE and LILACS systems using the keywords "Acute Liver Failure", "Rhabdomyolysis", "Heat stroke induced by exercise", and all reported the effects caused by the heat stroke induced by physical exercise in the organism. Approved by the Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 32861420.2.0000.5247. Conclusions:* *Due to the non-specificity of signs and symptoms and their relative rarity of cases of heat stroke developed related to intense physical activity, especially to individuals not qualified for such activity, developed rhabdomyolysis may be fatal if it is not diagnosed early. Then, after the case report presented and the analysis of the articles selected for the present study, it was observed that the major therapeutic goal is to recognize and treat complications as soon as possible.*

INTRODUÇÃO

Caracterizada pela perda da termorregulação, a intermação ou insolação ou, também, choque térmico, leva a um dos mais graves distúrbios térmicos associados à altas temperaturas, podendo colocar a vida do paciente em risco, devido à sérios comprometimentos sistêmicos¹.

A intermação induzida por exercício físico, acomete geralmente indivíduos jovens e hígidos expostos a exercícios intensos e/ou de longa duração, em condições climáticas de temperatura elevada associada à alta umidade do ar. O indivíduo pode ser acometido de uma forma mais branda, que seria denominado de exaustão, ou por uma forma grave e potencialmente fatal, que é a intermação. A exaustão pelo calor caracteriza-se por temperatura corporal central (aferida por via retal) entre 37° e 40°C, mas sem ocorrência de disfunção acentuada do SNC (sistema nervoso central) e que responde rapidamente à pronta hidratação e medidas de resfriamento. Já a intermação

caracteriza-se pela elevação da temperatura corporal central acima de 40°C, associada à disfunção de vários órgãos, principalmente do SNC, incluindo delírio, convulsões e até coma, em virtude de quadro de inflamação sistêmica^{2,3}.

Seu mecanismo fisiopatológico compreende uma elevação da temperatura corpórea, maior que sua capacidade de dissipação. O que resulta em uma interação complexa de alterações fisiológicas agudas associadas à hipertermia (aumento das necessidades metabólicas, insuficiência circulatória e hipóxia), em lesão térmica tissular direta e respostas inflamatórias e de coagulação. A manutenção dessa condição clínica e das respostas compensatórias levam a vasodilatação excessiva e hipotensão, congestão passiva, hipovolemia relativa, diminuição da perfusão dos órgãos, isquemia e hipóxia¹.

A hipotensão aumenta a susceptibilidade ao choque térmico, levar à depleção de volume e à tentativa do corpo de manter o estado normotenso, irrigando menos a pele, o que resulta em menos dissipação de calor e aumento mais rápido da temperatura corporal. Conseqüentemente, há alteração na microcirculação e conseqüente lesão no endotélio vascular, caracterizada por danos diretos à membrana celular, desnaturaçã das proteínas celulares e perda da atividade enzimática (resultantes do desvio inapropriado de sangue em conseqüência da hipotensão, diminuição do aporte de oxigênio e acidose láctica). A função mitocondrial se torna comprometida, há necrose e morte celular em diversos tecidos do organismo, dando origem à disfunção múltipla de órgãos^{1,2,4}.

O golpe térmico envolve inicialmente a produção e a liberação de interleucinas (IL-1, IL-6), e o aumento sistêmico de endotoxinas advindas do intestino, devido à maior permeabilidade da mucosa intestinal. Culminando com a ativação excessiva de leucócitos e de células endoteliais, e na superprodução de citocinas anti-inflamatórias e inflamatórias, levando à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)⁴.

Concomitantemente, ocorrem a ativação da coagulação e a inibição da fibrinólise, que associado a lesão direta às células endoteliais, leva a formação de microtrombos e a ocorrência de coagulação intravascular disseminada (CID)^{4,5}.

Este processo fisiopatológico pode resultar em arritmias cardíacas, desidratação intersticial e intracelular, hipovolemia intravascular, disfunção do sistema nervoso central (SNC), eliminação de tecido necrosado da mucosa gastrointestinal, oligúria e coagulopatias.

A hipoperfusão tecidual pode resultar em acidose metabólica e desequilíbrio

hidroeletrólítico. No caso de excesso de solutos, como sódio e cloreto, a perda de água pode ocasionar déficit de água livre, hipernatremia grave e aumento acentuado do hematócrito. As anormalidades eletrolíticas e de pH podem provocar edema cerebral e morte⁶. Os principais sistemas afetados são o cardiopulmonar, hepático, renal, gastrointestinal (GI), nervoso e músculo esquelético^{3,6}.

OBJETIVOS

Primário: Compreender os mecanismos fisiopatológicos causados pela intermação induzida por exercícios intensos e/ou de longa duração.

Secundário: Analisar as possíveis consequências causadas pela patologia citada e as possibilidades de exames complementares e abordagem terapêutica.

MÉTODOS

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão em prontuário devidamente obtido no hospital, para a obtenção de informações relevantes sobre o caso, entrevista com o paciente e com seus familiares e revisão literária. Foi obtido termo de assentimento livre e esclarecido do paciente e carta de anuência da instituição responsável pelo caso. Além disso, foi pesquisado o descritor “Insuficiência Hepática Aguda”, “Rabdomiólise”, “Intermação induzida por exercício” no sistema BVS e apareceram mais de 3.000 resultados. Destes Artigos, foram selecionados dezesseis, que correlacionavam os temas citados. Também foram utilizados os mesmos descritores em banco de dados como BVS, PUBMED, MEDLINE e LILACS. Assim, diversos artigos foram analisados escolhendo os que melhor se correlacionavam com o tema proposto, os mais atuais e de maior grau de confiabilidade. Foram utilizados dezessete artigos, sendo um em espanhol, 10 em inglês e 6 em português a partir de 1997. O presente projeto foi submetido na plataforma brasil e aceito no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), sob o número do Certificado de Apresentação de Apreciação de Ética (CAAE): 32861420.2.0000.5247.

RELATO DE CASO

Paciente de 23 anos, masculino, branco, casado, empresário e residente no RJ. Nega comorbidades, tabagismo e uso de drogas ilícitas. Relata cirurgias ortopédicas por acidente motociclístico há cerca de sete anos.

Segundo informações colhidas com o paciente, em 18/03/2015 ao participar de um campeonato de motocross em 2015, apresentou, no momento da competição,

rebaixamento do nível de consciência, seguido de coma. Após avaliação clínica foi levado para o hospital de referência em Belo Horizonte - MG. Na unidade, foi admitido com suspeita de acidente vascular cerebral, mas, horas depois, foi diagnosticado com rbdomiólise com dosagem sérica de CPK (creatinofosfoquinase) de 70.000 U/L. Evoluindo com insuficiência renal aguda, distúrbios da coagulação e SARA (síndrome da angústia respiratória aguda). Então, necessitou de suporte ventilatório (ventilação superficial), uso de drogas inotrópicas para manter a pressão arterial, hemodiálise, entre outros procedimentos. Após 3 dias, evolui para insuficiência hepática aguda, ou hepatite fulminante, por provável desnaturação enzimática.

Neste momento, foi feito contato com a equipe de PET (Programa Estadual de Transplantes) do Rio de Janeiro sobre a condição do paciente. Considerando a evolução do quadro, foi diagnosticado que o paciente necessitava de um transplante hepático de urgência. A equipe médica considerava o prognóstico sombrio devido ao quadro gravíssimo e apresentava resistência à indicação de transplante hepático.

Foi decidido pela sua transferência para o RJ através de UTI móvel e em 23/03/2015; o paciente evoluiu com quadro de insuficiência hepática grave e insuficiência renal aguda e foi submetido à hemodiálise, como consequência da rbdomiólise.

Ocorreu elevação abrupta de transaminases hepáticas (TGO: 12.000 U/L / TGP: 9.000 U/L). Nos dias seguintes apresentou uma melhora hemodinâmica com diminuição progressiva do uso de amins vasoativas e da disfunção hepática. Além disso, após pico subfebril, foi iniciado antibióticoterapia e droga antifúngica profilática (meropenem + vancomicina + polimixina B + fluconazol).

Em seguida, foi avaliado pela equipe do PET e enquadrado dentro do critério de urgência para transplante hepático, apresentando na avaliação coagulopatia (INR 3,5), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total: 19,5 mg/dl), suspeita de encefalopatia (com dificuldade de avaliação pois ao retirar a sonda o paciente não acordou) e etiologia desfavorável. Foram realizadas também tomografias computadorizadas de crânio (sem alterações significativas), de tórax evidenciando derrame pleural bilateral volumoso e vidro fosco no parênquima pulmonar, e de abdome evidenciando ascite de pequeno volume e lesão no baço subcapsular.

Em 26/03/2015, evolui com piora da troca gasosa e da função hepática (INR 5,1; Bilirrubina total: 20,9 mg/dl). Neste dia foi encontrado possível doador de 16 anos com VDRL reagente e demais sorologias negativas e relato de vários parceiros. Mesmo diante dos riscos apresentados pelo doador (janela para sorologias), a família do receptor

concordou com o transplante, devido à gravidade do quadro.

Em 26/03/2015 foi realizado o transplante hepático. No pós-operatório imediato, o paciente apresentou melhora do padrão ventilatório após paracentese abdominal de alívio com drenagem de cerca de 3 litros de líquido ascítico, apresentava aponeurose abdominal semiaberta, fechando apenas a pele, devido à grande quantidade de edema de alça e da parede. E ainda, permanecia em uso de noradrenalina e propofol. Apresentava um lactato de 5,4 mg/dl na gasometria de sangue arterial, permanecia icterico (++++/+4), mal distribuído (anasarca), hipocorado (++/4+) e com dreno em hipocôndrio direito com saída de secreção sero-hemática. Aos exames laboratoriais, evolui com melhora da coagulopatia (INR 1,7) e da plaquetopenia. Porém permanecia com função pulmonar desfavorável e com piora evolutiva do derrame pleural bilateral

Em 28/03/2015, mesmo com melhora da função renal (INR 1,5; Bilirrubina total: 11,0 mg/dl), seguia com piora da função pulmonar (relação PaO₂ / FiO₂: 97 mmHg) e queda da série vermelha. Evoluiu com crise convulsiva, iniciando uso de hidantal. Recebeu concentrado de plaquetas devido a plaquetopenia severa e estava em uso de nitroprussiato de sódio devido a hipertensão arterial severa e persistente.

No dia seguinte (29/03/2015), ocorreu melhora significativa com enxerto funcionante (INR 1,2; Bilirrubina total: 4,0; TGO/TGP E PCR em queda). Houve melhora da troca pulmonar e balanço hídrico negativando. O que ainda preocupava era o quadro neurológico.

Já no dia 30/03/2015, foi realizado o fechamento da parede abdominal, sem intercorrências. Iniciou o desmame da sedação, apresentava-se com melhora significativa da função pulmonar (relação PaO₂ / FiO₂: 365 mmHg) e da coagulopatia (INR>1,1), mas continuava mantendo plaquetopenia (plaquetas: 17.000/mm³) e hipertensão arterial ainda necessitando do uso de nitroprussiato de sódio para controle da pressão arterial.

No 01/04/2015, apresentou abertura ocular ao chamado, mas sem interação com o examinador e seguia em uso de nitroprussiato de sódio. Em 03/04/2015, foi extubado, sem intercorrências e no dia 05/04/2015, foi iniciada a dieta de prova com sucesso.

Em 07/4/2015, recebeu nova transfusão sanguínea e em 08/4/2015 ocorreu o retorno progressivo da diurese e foi iniciado o desmame de anti-hipertensivos e demais medicações. Já em 11/04/2015, realizou sua última sessão de hemodiálise. Em 20/04/2015, após melhora evolutiva, recebeu alta hospitalar, sem necessidade de nova hospitalização até o momento. Segue em acompanhamento ambulatorial e, atualmente,

leva vida normal ao lado de sua esposa e demais familiares e ensaiando sua volta para o motocross.

DISCUSSÃO

Sabe-se que a intermação causada por exercício muscular de alta intensidade, ocorre quando o calor produzido pelo corpo é maior do que a capacidade do organismo de dissipá-lo (a troca de calor com o ambiente depende do gradiente de temperatura e umidade, à medida que a temperatura do ambiente e a umidade aumentam, a eficácia na transferência de calor é reduzida). Além da hipertermia e da disfunção do SNC (desde alterações sutis como comportamento inapropriado até delírio ou coma), os pacientes com intermação por exercício podem apresentar distúrbios hidroeletrólíticos incluindo alcalose respiratória e acidose láctica e alterações em sistemas hepático, renais e musculares, que é secundária à isquemia tecidual que ocorre devido a hipoperfusão que afeta o corpo. Hipoglicemia é rara, mas pode ocorrer em casos que evoluam para falência hepática. Após o resfriamento é comum a instalação de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia e até rabdomiólise^{7,12}.

O nome rabdomiólise vem da palavra rabdomio, que significa músculo esquelético, e lise, que significa quebra ou ruptura. Esta síndrome é caracterizada principalmente por danos na musculatura esquelética resultando em extravasamento do conteúdo celular, como: mioglobina, potássio, fosfato, enzimas, entre outros. A apresentação clínica é frequentemente sutil, a tríade clínica clássica de mialgias, fraqueza muscular e o escurecimento da urina, o que é observado em menos de 50% dos casos, sendo necessário um elevado índice de suspeita diagnóstica. Outros sinais como hipersensibilidade, rigidez, contusões ou escoriações e contraturas musculares, além da presença de sintomas sistêmicos como mal-estar geral, náuseas, vômitos, febre, palpitações, agitação, delírio, confusão e diminuição do débito urinário, também podem ser encontrados na história clínica. No entanto, alguns pacientes podem ser assintomáticos, sendo o diagnóstico estabelecido com base apenas em dados laboratoriais^{8,13}.

A rabdomiólise foi descoberta durante a Segunda Guerra Mundial em 1941, por Bywaters e Beall, em um evento denominado The blitz of London. Nesse episódio várias casas foram bombardeadas, gerando muitas mortes por desabamento. Fato semelhante ocorrido com soldados, queimados em trincheiras, que posteriormente levariam à sua identificação naqueles que sobreviveram^{8,9}.

Uma variedade de condições e doenças podem levar à esta síndrome, entre elas, a prática de atividade física severa, o que pode aumentar muito a probabilidade de seu aparecimento. Além disso, estudos recentes, demonstraram que a associação com a utilização de alguns tipos de suplementos alimentares, que é um comportamento comum reportado por praticantes de atividade física, o que aumenta ainda mais o risco do aparecimento desta patologia⁸.

Seu diagnóstico se baseia, em grande parte, na presença de elevados níveis plasmáticos e urinários da creatinafosfoquinase (CPK) e de mioglobina. A CPK é considerada dentro da normalidade com níveis plasmáticos de até 170 UI/l, e é considerada com elevado risco quando a sua concentração à nível plasmático ultrapassa a faixa de 500 UI/l. Já valores maiores do que 5.000 UI/l estão associados com um maior risco para insuficiência renal. Outros marcadores laboratoriais que auxiliam no diagnóstico são as elevações nas transaminases glutâmico-pirúvica (TGP), transaminase oxaloacética (TGO) e lactato desidrogenase (LDH), potássio, ácido úrico, fosfato, creatinina, uréia, aldolase, prolongamento dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial, diminuição das plaquetas e do cálcio e acidose metabólica^{8,13}.

Sabe-se também que a prática de exercício físico é uma forma de estresse fisiológico, dando origem à síndrome de adaptação geral, que é dividida em: 1) estresse; 2) alarme; 3) adaptação e 4) platô. O exercício gera uma fase inicial que simula uma reação inflamatória em resposta ao dano tecidual e produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Ou seja, caso ocorra um desequilíbrio entre a relação estímulo-repouso, como durante a prática excessiva de exercícios extenuantes ou durante sessões agudas, o organismo pode apresentar riscos à saúde^{8,10,11}.

O extravasamento das enzimas indicadoras de dano tecidual (CK, LDH, TGO, TGP e GGT) parece estar relacionado com a depleção dos estoques intracelulares de glutathione (GSH). A glutathione é um tripeptídeo formado pelos aminoácidos: glicina, ácido glutâmico e cisteína. A cisteína é responsável pela maior parte de suas propriedades bioquímicas. Seu principal sítio de produção é o fígado. Como já descrito, a atividade física extenuante é capaz de produzir espécies reativas de oxigênio (EROs), colabora com o extravasamento destas enzimas para o plasma pelo mecanismo de peroxidação lipídica das membranas celulares¹².

Em suma, as complicações mais graves da intermação compreendem a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, como alterações em SNC, rabiomíólise, insuficiência renal aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, lesão miocárdica,

arritmias, lesão hepatocelular, isquemia ou infarto intestinal, lesão pancreática e complicações hemorrágicas, especialmente coagulação vascular disseminada, com plaquetopenia evidente, não sendo incomum a evolução para o óbito. O acometimento de múltiplos órgãos e tecidos resulta de inter-relação complexa dos efeitos citotóxicos do calor e da ativação da resposta inflamatória e da cascata de coagulação do paciente ^{1,13}.

Em destaque ao sistema hepatopoiético, a lesão direta no endotélio vascular ativa a agregação plaquetária, ativando a cascata de coagulação e a formação de microtrombos. Associado a este processo, a hemoconcentração devido ao estado de desidratação, aumenta a viscosidade sanguínea, provocando estase sanguínea, contribuindo ainda mais para a agregação plaquetária, proporcionando um consumo exacerbado de plaquetas e fatores de coagulação, evoluindo para CID ^{4,5}.

Além deste consumo de plaquetas supracitado, decorrente do quadro de CID, um estudo relatou o desenvolvimento de trombocitopenia imunomediada (TIM) nos dias subsequentes ao diagnóstico. Acredita-se que ocorra um desequilíbrio no sistema imune ou a alteração na superfície das plaquetas devido ao calor, predispondo a formação de anticorpos antiplaquetários. Acredita-se também que, após a perda da termorregulação, a trombocitopenia seja agravada pelo fato dos megacariócitos presentes na medula óssea serem extremamente sensíveis à elevadas temperaturas corporais¹⁴.

Em relação ao sistema hepático, evidência de lesão hepatocelular em graus variáveis estão presentes em todos os pacientes com intermação e, geralmente, se manifesta pela elevação das aminotransferases. O pico das aminotransferases e LDH ocorre tipicamente em torno do 3º ou 4º dia após a hipertermia e, dependendo da extensão da lesão hepatocelular, pode se acompanhar de elevação da fosfatase alcalina, bilirrubinas e prolongamento do tempo da protrombina. Estima-se que 5% dos pacientes com intermação desenvolvem falência hepática aguda, condição associada à elevada morbimortalidade ¹².

A própria hipertermia é considerada o principal fator patogênico para lesão hepática. Porém, outros mecanismos também estão associados: a) vasodilatação cutânea induzida pelo calor leva à redistribuição do sangue da área esplâncnica para a pele e conseqüente isquemia hepática; b) aumento das necessidades extra-hepáticas de oxigênio devido à hipertermia levando à hipóxia relativa no tecido hepático; c) alterações secundárias à coagulação intravascular disseminada; d) sepse e endotoxemia. Os achados histopatológicos no tecido hepático nos quadros de intermação compreendem: necrose hepatocelular nas zonas três e/ou dois do ácino hepático, congestão, esteatose

microvesicular, hiperplasia regenerativa do parênquima remanescente^{12,17}.

As complicações geradas pela rabdomiólise podem ser classificadas em precoces e tardias, isto é, antes e após 12 horas do início da doença. Na precoce, estão incluídos elevação da CPK, hipercalemia, hipocalcemia, inflamação hepática, arritmia cardíaca e parada cardíaca. Já as tardias, incluem: insuficiência renal aguda, CIVD e síndrome compartimental¹⁵.

Então, o maior objetivo terapêutico é reconhecer e tratar as complicações tão cedo quanto possíveis, particularmente, a perda da função renal e as anormalidades eletrolíticas^{15,16}. A insuficiência renal aguda mioglobinúrica é a complicação mais grave e está associada à alta morbimortalidade. Ela resulta de um ou mais dos seguintes mecanismos: hipovolemia secundária a perda de líquido pelo dano muscular (mais de 12 litros de fluído podem ser sequestrados pelos tecidos musculares necróticos), toxicidade direta do ferro livre nos túbulos e obstrução mecânica dos túbulos por mioglobina¹⁴.

A vasoconstrição renal é favorecida pela necrose muscular e pela hipovolemia, induzindo a depleção de óxido nítrico intra-renal. A deposição da mioglobina tubular, que é rapidamente filtrada, é lesiva e causa necrose tubular aguda. Outro fator que pode aumentar a obstrução tubular é a possibilidade de ocorrência de CID, o que causa aumento da tromboplastina, resultando em microtrombos no glomérulo e consequente diminuição da taxa de filtração glomerular. Geralmente é autolimitada, pode durar até 10 a 14 dias após a parada da liberação de mioglobina na circulação¹⁶.

Além disso, grave hipercalemia pode ocorrer secundário ao colapso muscular, causando arritmias cardíacas. Hipocalcemia é outra complicação que pode ser potencializada pela liberação de grandes quantidades de fosfato. Síndrome compartimental pode ser uma complicação, resultando principalmente da injúria muscular direta ou da intensa atividade física. O atraso de mais de seis horas no diagnóstico pode ocasionar irreversível dano muscular ou morte¹⁷.

CONCLUSÃO

Após a realização do presente trabalho, se conclui que a intermação causada por extenuante prática de exercício muscular, sobretudo em indivíduos não treinados, ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de calor e a capacidade de dissipá-lo pelo corpo humano. Este evento leva a complicações sistêmicas que acometem, especialmente, os sistemas hepático, renais e musculares, que é secundária à isquemia

tecidual causada pela hipoperfusão que afeta o corpo, evento denominado por rabdomiólise.

A rabdomiólise é caracterizada, principalmente, por danos na musculatura esquelética resultando em extravasamento de mioglobina, potássio, fosfato, enzimas, entre outros. E seus primeiros sinais e sintomas podem incluir mialgias, fraqueza muscular e o escurecimento da urina. Seu diagnóstico se baseia, em grande parte, na elevação dos níveis plasmáticos da enzima CPK, onde considera-se risco quando a concentração de CPK ultrapassa a faixa de 500 UI/l. E valores maiores do que 5.000 UI/l estão associados com um maior risco para insuficiência renal aguda.

Enfatizando o sistema hepatopoiético, a lesão direta no endotélio vascular ativa a agregação plaquetária e a cascata de coagulação, resultando em formação de microtrombos. Além disso, também ocorre a hemoconcentração devido ao estado de hipovolemia, o que leva ao aumento da viscosidade sanguínea, provocando estase sanguínea, contribuindo ainda mais para a agregação plaquetária, proporcionando um consumo exacerbado de plaquetas e fatores de coagulação, evoluindo para CID. Somado a isto, acredita-se que ocorra a formação de anticorpos antiplaquetários e alterações na hematopoese na medula.

Ocorre lesão hepatocelular em graus variáveis nos pacientes que são acometidos pela intermação e, geralmente, se manifesta pela elevação das aminotransferases, com pico em torno do 3º ou 4º dia após a hipertermia. Cerca de 5% dos pacientes evoluirão falência hepática aguda.

Então, após análise dos artigos selecionados, junto ao levantamento do relato de caso para o presente estudo, se observou que o maior objetivo terapêutico é reconhecer e tratar as complicações tão cedo quanto possíveis. E que a prática de atividades comuns, tidas como inócuas pelos pacientes, que envolvam esforços físicos extenuantes, sobretudo em indivíduos não treinados, pode ser a única pista diagnóstica no quadro clínico. Perguntas a respeito do uso de drogas lícitas e ilícitas são importantes, considerando-se sua associação com a patologia.

E, como a apresentação inicial do quadro de exaustão e o da intermação podem ser semelhantes, se deve estar atento sobre possibilidade de intermação e aferir rotineiramente a temperatura retal em atletas sob risco desta patologia, pois é considerada uma medida de temperatura próxima à temperatura central. Esta diferenciação é relevante, considerando-se a morbimortalidade associada à intermação.

REFERÊNCIAS

1. Rabelo RC, Pimenta MM, Jark PC, Moraes AA. Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Intermação: uma síndrome emergencial – Revisão de Literatura - Pequenos Animais e Animais de Estimação 2010; 8(24); 73-81.
2. Glazer JL. Management of heatstroke and heat exhaustion. Am Fam Physician 2005;71:2133-40.
3. American College of Sports Medicine position stand. Exertional heat illness during training and competition. Med Sci Sports Exerc 2007;39:556-72.
4. Lugo-Amador N, Rothenhaus T, Moyer P. Heat related illness. Emergency Medicine Clinics of North America. V. 22, p. 315-327, 2004.
5. Roberts GT, Ghebeh H, Crishti MA, Al-Mohanna F, El-Sayed R, Bouchama A. Microvascular injury, thrombosis, inflammation, and apoptosis in the Pathogenesis of Heatstroke. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. V.28, p. 1130-1136, 2008.
6. Ford RB, Mazzaferro EM. Hipertermia e doença induzida pelo calor (intermação). Manual de procedimentos veterinários e tratamento emergencial segundo Kirk e Bistner. São Paulo: Ed. Roca, 2007, p. 144-145, 265-272.
7. Cabello AJP, Martínez MNB, Moreno AA, Parra FJM, Reyes FS. Fracaso hepático agudo tras golpe de calor. An. Med. Interna (Madrid) Vol. 22, N.º 9, pp. 429-430, 20058713-42
8. Uchoa RB, Fernandes CS. Rbdomiólise Induzida por Exercício e Risco de Hipertermia Maligna. Relato de Caso. Rev Bras Anesthesiol 2003; 53: 1: 63 – 68
9. Criddle LM. Rhabdomyolysis: Pathophysiology, recognition, and management. Crit Care Nurse. 2003;23(6):14-32.
10. Fehrenbach E, Schneider ME. Traumainduced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. Sports Med. 2006;36(5):373-84.
11. Kidd PM. Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage. Altern Med Rev. 1997;2(3)155-76.
12. Parolin MB, Coelho JCU, Castro GRA, Freitas ACT. Insuficiência Hepática Fulminante por Intermação Induzida por Exercício. Rev Bras Med Esporte – Vol. 15, No 3 – Mai/Jun, 2009.
13. Rabelo RC. Fluidoterapia no paciente felino grave. XXIX Congresso Brasileiro de Anclivepa, Maceió – Brasil; 2008.
14. Sauret JM, Marinides G. Rhabdomyolysis. Am Fam Physician 2002; 65 (5): 907-12.
15. Moniz MS, Mascarenhas MI, Escobar C, Nunes P, Abadesso C, Loureiro H, Almeida H. Rbdomiólise como manifestação de uma doença metabólica: relato de caso. Rev Bras Ter Intensiva. 2017;29(1):111-114.
16. Scheuer PJ. Vascular disorders. In: Scheuer PJ, Lefkowitz JH, editors. Liver Biopsy Interpretation. London: WB Saunders, 2000:228-42.
17. Meneghini LF, Oster JR, Camacho JR, Gnokos PJ et al.: Hypercalcemia in association with acute renal failure and rhabdomyolysis. Case report and literature review. Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 1-16

CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: BARREIRAS PREVENTIVAS NO SÉCULO 21

CERVICAL CANCER: PREVENTIVE BARRIERS IN THE 21ST CENTURY.

Mayara D.T. Silva¹. Renata B. Marques². Leandro O. Costa³.

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Câncer de colo de útero. HPV. Prevenção. **Keywords:** *Cervical Cancer; HPV; Prevention.*

RESUMO:

Introdução: No Brasil, o câncer de colo de útero é o segundo tipo de câncer ginecológico mais comum, ficando atrás apenas do câncer de mama. Apesar da alta incidência e mortalidade, se configura como um câncer com possibilidade de prevenção, e com estratégias de prevenção consolidadas nas políticas de atenção à saúde. **Objetivos:** Especificar as barreiras na prevenção ao câncer de colo de útero, especialmente no Brasil. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Para a pesquisa as bases de dados consultadas foram: Lilacs e PubMed, usando os descritores: “Cervical Cancer”, “HPV”, “Prevention”. Resultados: O câncer de colo irá surgir quando houver a infecção persistente pelo vírus HPV oncogênico, associado a fatores de risco. Devido ao contágio pelo HPV ser uma infecção sexualmente transmissível, o carcinoma passa a ter caráter preventivo, ou seja, medidas podem ser tomadas para que se diagnostique a infecção e suas alterações primárias antes que ocorra a evolução para lesão carcinomatosa. A prevenção primária envolve o uso de condoms e a vacinação para HPV, associada a ações de promoção em saúde. Enquanto a prevenção secundária envolve a detecção precoce, ou seja, o diagnóstico precoce a partir do exame citopatológico, conhecido como Papanicolau. **Conclusões:** De forma geral, a educação sexual é um passo fundamental nas barreiras preventivas atualmente enfrentadas pelo Brasil no combate ao câncer de colo de útero.

ABSTRACT

Background: *In Brazil, cervical cancer is the second most common type of gynecological cancer, being surpassed only by breast cancer. Despite its high incidence and mortality,*

¹ Acadêmica do curso de medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. mayara_dts@hotmail.com;

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

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

*it is configured as a cancer with the possibility of prevention, and with consolidated prevention strategies in health care policies. **Objectives:** Specify barriers in the prevention of cervical cancer, especially in Brazil. **Methods:** This is a systematic literature review. For the research, the databases consulted were: LILACS and PubMed, using the descriptors: “Cervical Cancer”, “HPV”, “Prevention”. Results: The cervical cancer, will arise when there is persistent infection with the oncogenic HPV virus, associated with risk factors. Because of HPV contagion being a sexually transmitted disease, the carcinoma becomes preventive, that is, measures can be taken to diagnose the infection and its primary changes before the evolution to carcinomatous lesion. Primary prevention involves the use of condoms and HPV vaccination, associated with health promotion actions. While secondary prevention involves early detection, the diagnosis is based on cytopathological examination. **Conclusions:** In general, sex education is a fundamental step in the preventive barriers currently faced by Brazil in the fight against cervical cancer.*

INTRODUÇÃO:

O Papilomavírus Humano (HPV) é o vírus sexualmente transmissível mais comum no mundo, ao observar a população geral temos um valor entre 11 a 12% de pessoas contaminadas ¹. A infecção pelo HPV além de estar intimamente relacionada ao câncer de colo de útero, é agente para o câncer de orofaringe, ânus, pênis, vulva, vagina e para lesões benignas como as verrugas genitais ². No Brasil, o câncer de colo de útero é o segundo tipo de câncer ginecológico mais comum, ficando atrás apenas do câncer de mama. Sendo também, o terceiro tipo de câncer mais comum em mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma ¹. Apesar da alta incidência e mortalidade, se configura como um câncer com possibilidade de prevenção, e com estratégias de prevenção consolidadas nas políticas de atenção à saúde.

Ocorreu em 2014 a introdução da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) no calendário do Sistema Único de Saúde Brasileiro, além do rastreamento das lesões precursoras realizado com o exame citopatológico (Papanicolau), sendo este, parte do sistema de saúde desde 1990 e um passo fundamental na detecção precoce da doença. De acordo com a pesquisa nacional de saúde em 2013, o Brasil tem alcançado uma cobertura de 80%, porém há diferenças importantes entre as regiões e classes sociais. Atualmente, o Brasil preconiza a realização do rastreamento citopatológico na população de faixa etária entre 25 e 64 anos ³. A faixa etária de início tardio e a exclusão do rastreio da população idosa é uma das críticas mais presentes em relação à prevenção do câncer

de colo de útero, especialmente em países em desenvolvimento.

O câncer de colo de útero é relativamente incomum nos Estados Unidos, assim como em países que apresentam uma população com maior poder aquisitivo, sendo na comunidade americana o décimo primeiro tipo de câncer mais comum em mulheres, que demonstra grande diferença em relação a América Latina, entre os mais acometidos, o Brasil.

Nos Estados Unidos, o Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC), recomenda a vacinação contra o vírus HPV em meninos e meninas na idade entre 11 e 12 anos para que ocorra imunização antes da exposição ao vírus, porém pode ser aplicada até os 26 anos.

Contraditoriamente, a aceitação da vacina não é o ideal, menos da metade das crianças inclusas nessa faixa etária se vacinam. Quadro diferente do visualizado em outros países desenvolvidos como Canadá, Austrália e Reino Unido onde mais de 70% das crianças foram vacinadas. As políticas dos países da América Latina, incluindo o Brasil, também programaram a realização da vacina, porém as barreiras econômicas, políticas e culturais impossibilitam uma alta adesão e com isso prejudicam a prevenção adequada da doença².

O câncer de colo tem desenvolvimento lento e silencioso, inicialmente sendo observada a Neoplasia Intraepitelial Cervical. Sabidamente a infecção pelo HPV é uma condição necessária para ocorrência do câncer, porém outros fatores interferem na progressão desse tumor como: idade e tabagismo. O número de cigarros fumados por dia é proporcional ao risco da doença, assim como a idade: mulheres mais velhas têm maior risco de infecção persistente, visto que mulheres mais novas tendem a ter regressão espontânea. Mesmo com as medidas de prevenção implantadas pelo país, cerca de 50% dos casos da doença tem diagnóstico em estágios avançados (III e IV), que tem piora prognóstica importante.

De acordo com o Inca, nas últimas três décadas não houve melhora nas taxas de mortalidade associadas à doença. Devido a esse cenário o Ministério da Saúde iniciou o plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis para o período de 2011-2022, assim como em 2011 foi implementado o “Programa de Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Colo de Útero e da Mama”, para ampliação das ações relacionadas a esses cânceres⁴. Ou seja, ações estão sendo criadas, mas os números continuam aumentando, e a mortalidade permanece em platô, o que indica que há barreiras além

do aspecto político que devem ser analisadas.

Baseado no insucesso da prevenção, alguns estudos destacam outras causas para a dificuldade de adesão, entre elas a necessidade de maiores informações em relação à vacina, medo de possíveis efeitos colaterais, dúvidas em relação à eficácia, possível indução de iniciação sexual precoce, ou a crença que o Papanicolau seja suficiente na prevenção do HPV ⁵. Dessa forma, fica claro a necessidade de elucidar essas barreiras em especial em relação à vacina do HPV, para melhora epidemiológica no número de casos de câncer de colo de útero, maior adesão em campanhas futuras e queda de sua mortalidade nas próximas décadas.

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Detalhar os obstáculos na prevenção ao câncer de colo de útero, especialmente no Brasil, com foco nos receios da população em relação à vacina contra o Papilomavírus Humano e nas barreiras emocionais e técnicas para a realização do Papanicolau.

Objetivo secundário:

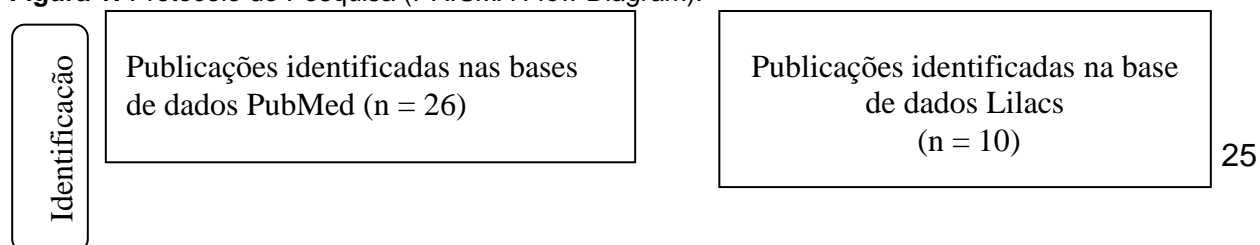
Discutir medidas intervencionistas necessárias para aumentar o engajamento populacional na prevenção contra o câncer de colo de útero.

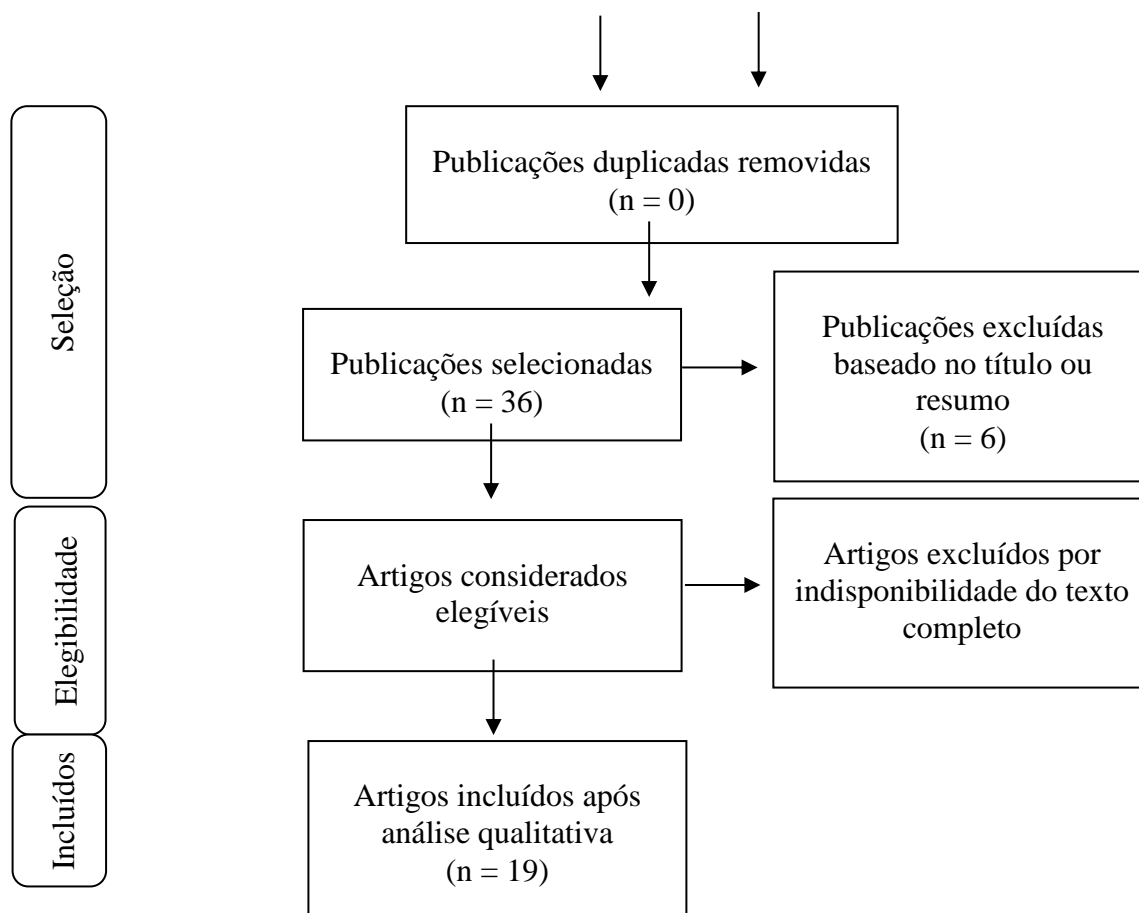
MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Para a pesquisa, as bases de dados consultadas foram: Lilacs e PubMed, usando os descritores: “*Cervical Cancer*”, “*HPV*”, “*Prevention*”. Empregando o operador booleano AND, na formação da chave de pesquisa.

Foram incluídos artigos publicados entre o período de 2009 a 2019, escritos na língua portuguesa e inglesa, e que tinham como foco o câncer de colo de útero, sua relação com a infecção pelo HPV e as suas formas de prevenção. O filtro utilizado foi de textos completos grátis. Foram excluídos todos os artigos que não relatavam os métodos de prevenção ao câncer de colo de útero e os que possuíam um baixo grau de evidência. Dos 36 artigos encontrados foram selecionados 19 para a construção do trabalho, que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (*PRISMA Flow Diagram*).





Fonte: elaborada pelo autor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O câncer de colo de útero é um grave problema de saúde pública ao redor do mundo, cerca de 80% dos casos está nos países em desenvolvimento, tendo o Brasil uma importante porcentagem nessa conta. A taxa de mortalidade é elevada, sendo que o carcinoma *in situ* tem seu ápice de incidência em mulheres entre 25 e 40 anos, enquanto o carcinoma invasor entre 48 e 55 anos, deve se lembrar do caráter lento desse carcinoma, a evolução natural para câncer invasor são 10 anos, mas a média é 30 anos.

Os fatores de risco relacionados à doença são fundamentais, visto que o câncer de colo de útero dificilmente ocorre em mulheres que não iniciaram a vida sexual, assim como há maior risco com o início precoce da vida sexual, além do número de parceiros, exposição a outras infecções sexualmente transmissíveis e o baixo poder aquisitivo⁶. A alta relação com a vida sexual decorre da infecção pelo Papilomavírus Humano, mais conhecido pelas mulheres como HPV.

O HPV é um vírus da família *Papavaviridae*, é classificado de acordo com o

potencial patogênico, especialmente sua capacidade oncogênica que é caracterizada por induzir alterações genotípicas às células. São divididos em HPV de baixo risco (DNA-BR) e de alto risco (DNA-AR), ambos podem gerar crescimento celular, porém apenas os de alto risco podem levar ao carcinoma⁷. Os tipos mais comuns de HPV em mulheres ao redor do mundo são o 16, 18, 58, 52 e o 31 respectivamente. A maioria das mulheres infectadas pelo HPV tem quadros autolimitados que regridem espontaneamente depois de 12 a 30 meses, mesmo aquelas infectadas pelos de maior oncogênica como o tipo 16 e 18¹. Ou seja, não é apenas a infecção pelo HPV que irá levar ao desenvolvimento do câncer, serão necessários fatores concomitantes para essa evolução, em especial medidas comportamentais para diminuir a infecção sexual pelo vírus.

O câncer de colo irá surgir quando houver a infecção persistente pelo vírus HPV oncogênico, associado a fatores de risco. Devido ao contágio pelo HPV ser uma infecção sexualmente transmissível, o carcinoma passa a ter caráter preventivo, ou seja, medidas podem ser tomadas para que se diagnostique a infecção e suas alterações primárias antes que ocorra a evolução para lesão carcinomatosa. A prevenção primária envolve o uso de condoms e a vacinação para HPV, associada a ações de promoção em saúde. Enquanto a prevenção secundária envolve a detecção precoce, ou seja, o diagnóstico precoce a partir do exame citopatológico, conhecido como Papanicolau⁸.

No Brasil, a indicação para a realização do Papanicolau são mulheres entre 25 a 64 anos que já tenham iniciado a vida sexual, devendo ser repetido inicialmente anualmente, até que se obtenham dois resultados negativos consecutivos, e então o rastreio passa a ser a cada três anos. Nos casos, onde se obtenha o resultado alterado, o diagnóstico deve ser complementado com a realização da colposcopia e biópsia a depender da indicação. O tratamento dessas pacientes com casos confirmados irá envolver cirurgias ginecológicas oncológicas, além de radioterapia, quimioterapia, entre outros a depender do estadiamento da lesão. Nos casos de diagnóstico tardio, a terapia paliativa deve ser indicada⁸.

A administração da vacina para HPV deve complementar a realização do exame Papanicolau. A primeira vacina anti HPV a surgir foi a quadrivalente Gardasil® em 2006, no mesmo ano surgiu a bivalente Cervarix®, e no final de 2014 foi desenvolvida a vacina Nona-Valente. A Gardasil® abrange os tipos 16, 18, 11 e 6, enquanto a Cervarix® abrange apenas o 16 e 18, elas não evitam completamente a infecção devido a presença de diferentes sorotipos do HPV, mas tem bons resultados, além de serem seguras e bem

toleradas. A primeira campanha vacinal no Brasil ocorreu entre 10 de março e 14 de abril de 2014, tendo por meta vacinar 80% das meninas entre 11 e 13 anos, em esquema de 3 doses ⁵.

O Ministério da Saúde, em março de 2015 ampliou a vacinação com a quadrivalente para meninas entre 9 e 13 anos de idade, assim como contemplada a população feminina de 9 a 26 anos, vivendo com HIV/AIDS. Em 2016, o esquema mudou para duas doses, com a segunda dose após seis meses da primeira aplicação. Em 2017, manteve o esquema anterior, porém foram adicionados meninos entre 11 e 14 anos. Os dados de 2017 indicam que a cobertura vacinal para meninas na primeira dose foi de 82,6% e para a segunda dose 52,8%, enquanto para os meninos a cobertura vacinal para a primeira dose foi de 43,8% ⁹.

Dessa forma, a prevenção primária se torna ineficaz, visto que para uma resposta imunológica adequada serão necessárias as duas doses da vacina, e a baixa adesão dos meninos irá implicar futuramente em um maior número de mulheres infectadas pelo HPV.

Desde o início das campanhas muitas famílias não aceitaram a vacina, pois acreditavam que esta poderia alterar o comportamento sexual de seus filhos, de forma que com a aplicação da imunização essas adolescentes se sentiriam mais propensas a iniciar precocemente sua vida sexual.

Entretanto, a idade precoce para início da vacina visa justamente que esta seja realizada antes do início das atividades sexuais, proporcionando níveis de anticorpos mais altos do que a imunidade natural produzida pela infecção pelo HVP. Foi devido à visualização da baixa adesão que diversos estudos foram iniciados com o objetivo de avaliar esse receio das famílias. Nos Estados Unidos foi realizada uma pesquisa com 1.398 meninas entre 2006 e 2007, onde 493 receberam uma dose da vacina para HPV e as outras não receberam a mesma. Os resultados demonstraram que após três anos não existiam diferenças significativas ao se comparar os dois grupos, na idade de início da vida sexual destas meninas ⁹.

Dessa forma, podemos inferir que as barreiras para a adesão da vacina em meninas são de caráter cultural, sem evidências científicas de sua veracidade. Assim como, o aumento da adesão da vacina em meninos pode alterar as taxas de câncer de colo de útero ao redor do mundo, evitando a infecção primária.

Um estudo transversal ⁵, com delineamento descritivo em um grupo de 58 meninas residentes no município de Maringá, Paraná, com idade entre 11 e 13 anos,

entre abril e junho de 2015 teve por objetivo avaliar o perfil socioeconômico, além do nível de conhecimento sobre HPV e o motivo pelo qual recusaram a vacina contra o Papilomavírus Humano, seja a primeira ou segunda dose no tempo estipulado. Alguns dos resultados encontrados foram: 46% dos responsáveis possuem apenas ensino fundamental completo ou incompleto; 89% das meninas que recusaram a vacina seguem alguma religião ⁵.

Quando questionadas diretamente sobre HPV: 86% relatam já terem ouvido falar sobre o vírus, porém dessas entrevistadas apenas 48% sabiam da relação entre HPV e o câncer de colo de útero e 60% conheciam a relação entre HPV e verrugas genitais. Um dado interessante foi que 74% das meninas sabiam da relação entre o HPV e relação sexual, enquanto 10% acreditavam na transmissão por compartilhamento de copos e talheres, assim como 10% acreditavam na infecção pelo compartilhamento de toalhas de banho ou aerossóis, e por fim 5% creem na infecção pela picada de mosquito. De forma geral, 88% das meninas já haviam ouvido falar da vacina contra o HPV. Parte do questionário indagava os motivos para recusa da vacina, 37% relataram medo dos efeitos colaterais, 20% indicam impossibilidade de ir aos postos de saúde ou a secretaria de saúde para se vacinar, 17% relataram recusa por parte dos responsáveis, desses a maioria foi devido aos efeitos colaterais, apenas uma das entrevistadas relatou medo da promiscuidade devido à religião seguida pela família ⁵.

Grande parte das meninas já ouviu falar sobre o HPV, mas não foram orientadas sobre as consequências desse vírus, tendo maior conhecimento sobre alterações benignas como as verrugas genitais do que sobre o risco de câncer de colo de útero. A maioria entende a ligação do vírus com a relação sexual, porém uma parcela importante não conhece essa realidade. Isso indica a falta de diálogo com essa faixa etária em relação à saúde sexual, seja pelos pais ou na escola. A maior parte dos pais relata medo dos efeitos colaterais, mesmo a vacina sendo aprovada e realizada no Brasil desde 2014, indicando a falta de conscientização da população em relação à vacina, seus objetivos e possíveis efeitos colaterais.

Mundialmente, a adesão a vacina do HPV sofre dificuldades, porém o motivo para a recusa, especialmente pelos responsáveis, é diferente em cada região. Os residentes em países desenvolvidos e de maior nível sócio econômico tem maior preocupação em relação à segurança da vacina, necessidade de mais informações sobre HPV e sobre o câncer de colo de útero.

Enquanto em países em desenvolvimento, como africanos, latinos, e asiáticos

há maiores preocupações morais e religiosas, como: idade inadequada para falar sobre sexo, aguardar a filha ter idade para tomar decisões sozinha, vergonha de tomar uma vacina contra IST, não considerar a vacina necessária devido à abstinência sexual até o casamento, temor de a vacina levar a promiscuidade e temor em discutir sexo e IST com suas filhas. Mesmo esses achados sendo mais preponderantes em países subdesenvolvidos, os temores culturais em relação à vacina foram citados em todos os países, religiões e raças. É importante ressaltar que a recusa da vacina pelos pais influencia fortemente a decisão dos adolescentes nesse âmbito ⁵.

Os achados sugeridos são fortemente indicativos da cultura opressiva em relação ao sexo para a mulher ao redor do mundo, em especial países mais pobres onde a educação sexual e a liberdade feminina ainda são um paradigma.

Um estudo feito com 399 estudantes universitárias do sexo feminino entre 17 e 24 anos, provenientes de duas universidades de Portugal teve por objetivo avaliar as formas de prevenção sobre o câncer de colo de útero. Dessas mulheres, 34,8% referem já ter realizado o exame de Papanicolau, 79,4% usam preservativos nas relações sexuais e 94,5% referem um número restrito de parceiros sexuais. Grande parte das entrevistadas relatou que a família e amigos influenciam positivamente no âmbito de realizar os exames de Papanicolau, mas de forma negativa em relação ao uso do preservativo. O dado relacionado ao uso de preservativos é preocupante baseado na idade das entrevistadas, sendo estas um potencial grupo de risco para a infecção pelo HPV e posterior desenvolvimento do câncer de colo de útero ¹⁰.

Foi realizado um estudo transversal com estudantes universitárias da Universidade Federal Fluminense (UFF) e o Centro de Educação a Distância do Rio de Janeiro (CEDERJ) entre janeiro e dezembro de 2015. Foram entrevistadas estudantes de diversos cursos, incluindo da área da saúde, 473 estudantes no total, com idade média de 29.8 anos. A maioria das participantes conhecia o teste Papanicolau, assim como a periodicidade da realização do exame e o seguimento, porém 30,4% desconheciam o significado de um resultado alterado, e 30% não retornaram ao consultório para buscar o resultado do exame. A maioria conhecia sobre o vírus HPV, mas 52,4% não sabiam da relação com as verrugas genitais, 47,8% não relacionava a infecção pelo HPV com o câncer de colo de útero. Foi consolidado que as estudantes de áreas da saúde e ciências tinham mais conhecimento em relação à infecção pelo HPV e realização do exame Papanicolau, comparada as universitárias de outras áreas ¹.

Ao avaliar a população universitária nos artigos citados, é evidente maior

conhecimento sobre o assunto, resultado provavelmente de uma educação de maior qualidade. Porém mesmo frente ao privilégio da educação, quase metade das universitárias não conheciam a relação do HPV com o câncer de colo de útero, e em especial nesse grupo fica evidente a falha no seguimento do exame, pois o resultado não é buscado pela paciente, ou seja, na presença de alguma lesão de caráter prevenível, esta não será tratada a tempo, aumentando o risco do câncer de colo de útero no futuro.

Em relação à adesão ao exame citopatológico, diversos autores buscaram avaliar as dificuldades por trás de sua adesão. Um estudo transversal realizado pela Universidade Estadual de Londrina, Paraná, em 2013 coletou dados utilizando questionários de 169 mulheres com idade entre 25 e 64 anos. A pesquisa relata que no ano de 2013, a cobertura do exame de Papanicolau naquela região foi de 73,8%, não atingindo os 80% propostos pelo Ministério da Saúde. Por isso, foi necessário avaliar os motivos da não adesão ao exame, os resultados foram: 36,1% das mulheres não realizaram o exame devido a crenças e atitudes em saúde. Vergonha foi o sentimento mais referido entre elas, em 55,6% das entrevistadas. 32,5% referiram desconforto, 20,7% referiram dor e 15,4% relataram medo.

Importante ressaltar que do total de mulheres, 29,6% relatam não lembrar o porquê não compareceram ao exame. Outros motivos relatados foram: demora no atendimento no dia do exame em 21,3% dos casos, além da distância até a unidade de saúde em 9,5% das mulheres. Vale ressaltar que 73,9% das mulheres cursaram apenas o ensino fundamental e 50% eram trabalhadoras do lar ¹¹.

Ao avaliar os achados, a vergonha é um ponto essencial e que pode ser responsável pela baixa adesão ao exame. Ao necessitar da exposição do corpo despido e a colocação da paciente em posição ginecológica, há um sentimento de vulnerabilidade e julgamento do corpo, que é insustentável para uma parcela da população feminina.

Além disso, a referência ao medo, em sua maioria advém de experiências anteriores próprias ou de terceiros. Em relação ao próprio serviço de saúde, a de se pensar na inserção da mulher no mercado de trabalho, sendo dependente da liberação para a realização do exame, assim é comum adiar a realização do autocuidado para épocas de folga ¹¹.

Muitas mulheres preferem ser atendidas por profissionais do sexo feminino, pois se sentem constrangidas com o profissional do sexo masculino, gerando sentimento de medo, nervosismo e vergonha. Algumas relatam preferir que o exame seja realizado pelo

profissional médico, pois acredita que estes têm maior qualificação para sua realização.

Outro dado importante foi o relato de insatisfação com o atendimento durante a coleta do Papanicolau, como falta de interesse em ouvir as queixas e realização do exame sem interação com as pacientes, aumentando a sensação de desconforto durante o exame ¹¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que o exame Papanicolau tenha cobertura de 80% a 85% entre mulheres de 25 a 64 anos, que já tenham iniciado a vida sexual. A avaliação no território brasileiro se faz necessária, porém poucos estudos conseguem mensurar a cobertura nacional, a maioria tem caráter regional.

Dessa forma, a Universidade de Brasília (UNB) teve por objetivo avaliar os percentuais nas regiões brasileiras. Os achados foram: 69% das mulheres brasileiras realizaram Papanicolau nos últimos três anos, sendo 74% na região Norte/Nordeste e 70% da região Sul/Sudeste. Quando avaliado a porcentagem de realização do exame alguma vez na vida, 87% das mulheres no Brasil já realizaram, sendo 88% na região Norte e Nordeste e 86% na região Sul e Sudeste. Mostrando que a região Norte e Nordeste teria maior cobertura que a região Sul e Sudeste, uma explicação para esse achado seria que o estudo na região Norte e Nordeste foi realizado em grandes cidades com suporte médico de melhor qualidade e cobertura. Enquanto, na região Sul e Sudeste foram realizados em cidades menores, onde o serviço é mais precário ¹².

Os achados regionais no Brasil necessitam de melhores estudos, que tenham abrangência de zonas mais desenvolvidas e precárias conjuntamente, de forma a analisar a população como um todo, e não por zonas de cobertura.

Em Pernambuco, no ano de 2006, foram estudadas 258 mulheres de 18 a 69 anos de idade. Foi avaliado que entre as mulheres com menos de 25 anos e aquelas com 60-69 anos a realização do Papanicolau foi menor que 40%. Entre as mulheres de 25 a 59 anos, a taxa de realização do exame ginecológico foi de 82%, mas quando avaliado o exame ginecológico associado ao teste Papanicolau essa taxa cai para 67% de cobertura. Foi notória na pesquisa que a maioria das mulheres que não realizaram o Papanicolau são nulíparas.

Há diferenças importantes quando se avalia a escolaridade das entrevistadas, sendo uma maior cobertura do exame para mulheres com ensino fundamental completo, chegando a 71%, além do maior número de testes naquelas com maior número de bens e em mulheres brancas. A situação conjugal se mostrou como um dado importante, onde a cobertura do exame é maior entre mulheres casadas ¹³.

Assim como em outros estudos relatados anteriormente, a escolaridade surge como um fator determinante para a realização do exame. Mulheres com mais tempo de estudo tem maior adesão, assim como aquelas com melhor situação financeira e brancas fazem um maior número de testes, uma marca da desigualdade social do Brasil afetando as medidas preventivas para o câncer de colo de útero.

É fatídica a exclusão de mulheres idosas no rastreamento do câncer de colo de útero, mesmo diante da maior longevidade feminina e da busca cada vez maior por recursos para manutenção da vida sexual por esse grupo populacional. O organismo no seu processo de envelhecimento está mais propenso ao desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas, como o câncer, com base nisso foi realizado uma pesquisa de campo qualitativa, avaliando 12 mulheres cadastradas nas clínicas da família no município de Montes Claros – MG entre 65-93 anos, no ano de 2015.

Neste estudo, todas conheciam a importância da realização do exame, fato que contrasta com outros estudos, visto que as mulheres que participaram desta investigação são em maioria analfabetas. Todas as participantes relataram o sentimento de vergonha e medo na realização do exame. Pode-se perceber que elas citaram a exposição do corpo, o medo do resultado, a falta de informação sobre o exame, a impessoalidade e a ideia que o exame é doloroso como os principais empecilhos para sua realização. Em relação ao exame, a maioria relatou que havia realizado entre 3 a 10 anos, apenas uma disse nunca ter feito rastreamento para câncer de colo ¹⁴.

Um estudo transversal realizado em sete prisões situadas no Mato Grosso do Sul entre outubro de 2015 e março de 2016, entrevistou 510 mulheres entre 18-65 anos com objetivo de avaliar seus fatores de risco para câncer de colo de útero e como funciona a prevenção. Foi observado que a maioria não havia completado o ensino fundamental (56.1%), além de mais da metade ser tabagista. Foi relatado que: 50% das mulheres realizaram o Papanicolau enquanto estavam na prisão, porém entre as que realizaram 52,5% nunca receberam o resultado. Entre as que não realizaram o exame, 58,4% relatou ser por falta de oportunidade ¹⁵.

Essa parcela da população tende a ser marginalizada naturalmente, dificultando a prevenção dessas mulheres que em sua maioria possuem comportamento sexual de risco, além de estarem na idade para rastreamento e grande parcela tabagista, sendo esse um fator de risco importante para o desenvolvimento do câncer.

Além da realização do exame, a falta de retorno para busca dos resultados prejudica a linha de cuidado. Um estudo realizado em uma clínica de saúde da família

em Fortaleza, com 775 mulheres entre 13-78 anos, no período de setembro de 2010 e fevereiro de 2011 buscou essas informações. O perfil epidemiológico mostrou que 69,4% viviam com parceiro, 62,3% não trabalhavam fora de casa e 94,2% viviam próximo a clínica.

Realizado o teste citopatológico, 83% das mulheres retornaram para buscar o resultado na data preconizada, 28% voltou para buscar o resultado após a data preconizada. Quando questionadas sobre o atraso na busca dos resultados 91,6% referiram problemas pessoais não justificados. O resultado dessas mulheres que não buscaram o exame foi: 17% eram amostras insatisfatórias, 8,9% apresentavam inflamação acentuada, 2,2% (uma mulher) havia inflamação purulenta, 2,2% (uma mulher) foi compatível com neoplasia intraepitelial cervical (NIC I) e 6,7% foi compatível com células atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Foi observado que mulheres com menos de 35 anos, são as que realizam o exame com maior frequência, porém são as mais propensas a não buscarem o resultado ¹⁶.

Esse estudo demonstra que a maioria das mulheres que busca pelo exame é casada, perfil já traçado em outros estudos, onde as pacientes solteiras e nulíparas são as que menos buscam pelo teste. Além de mostrar os riscos inerentes as mulheres que não foram buscar seus resultados, os achados por não terem acompanhamento correto, podem levar em longo prazo ao desenvolvimento da neoplasia.

Outra barreira são as gestantes, população comumente considerada menos assistida em relação ao câncer de colo de útero, fato que deve ser mudado visto que comprovadamente o processo gestacional pode corroborar para o câncer, pois há maior exteriorização da zona de junção escamo colunar (JEC), facilitando a infecção pelo HPV. Essas alterações são estimuladas pelas alterações hormonais, e pelo próprio parto que pode manter essa eversão anatômica e propiciar o processo carcinogênico. Por isso a paridade, é concebida como um fator de risco para o câncer de colo de útero¹⁷.

A epidemiologia da população que já evoluiu com o câncer de colo é importante para traçar perfis com maior risco, e comportamentos que podem ser reavaliados. Um estudo observacional realizado a partir de dados provenientes de Registros Hospitalares de Câncer (RHC) teve por objetivo avaliar um maior número de mulheres ao redor do Brasil. Foram incluídos 77.317 participantes sendo 55.635 casos provenientes do RHC e 21.682 casos provenientes da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), onde foram analisadas pacientes com histórico de casos de câncer de colo de útero no período entre 2000 e 2009, na faixa etária entre 15 a 75 anos ou mais^{4, 18,19}.

Houve um predomínio entre mulheres de cor parda (47,9%), com ensino fundamental incompleto (49%) e casadas (51,5%). Entre as entrevistadas, 80,5% haviam realizado o Papanicolau nos três anos anteriores ao diagnóstico, sendo a frequência de realização do exame maior nas pacientes com 12 anos ou mais de ensino escolar^{4, 18,19}

No estudo supracitado, foi observado que a média de idade para o diagnóstico do câncer foi de 49,2 anos, sendo 55,3% das pacientes com menos de 50 anos ao diagnóstico, enquanto 3% das mulheres tiveram o diagnóstico abaixo de 25 anos e 17% acima dos 64 anos, ou seja, uma em cada cinco mulheres avaliadas na pesquisa estava fora da faixa etária indicada para a realização do exame preventivo^{4, 18,19}.

Em relação ao diagnóstico, o estadiamento III foi o mais frequente (29%), com 31% de casos da doença *in situ*, sendo a maioria carcinomatosa (91,3%). Porém entre 2005 e 2009 houve uma taxa de 35% de pacientes com estadiamento ignorado, fato que prejudica a abordagem terapêutica, pois todos os resultados devem ser registrados adequadamente e encaminhados para seguimento^{4, 18,19}.

Novamente, o estudo ressalta que a maior parte das pacientes que já desenvolveram o câncer de colo de útero não teve um ensino de qualidade. Relata que há uma porcentagem que desenvolveu o câncer mesmo estando fora da faixa etária para prevenção estipulada pelo Ministério da Saúde, destacando a dúvida se as medidas preventivas mesmo feitas de forma protocolada conseguem de fato proteger as mulheres brasileiras.

CONCLUSÃO:

Existem diversas vertentes que prejudicam a correta realização do protocolo pelo Ministério da Saúde, de forma eficaz. Entre elas: baixa escolaridade de boa parte das mulheres brasileiras dificultando o entendimento da importância dessa prevenção, além dos limites impostos pela sociedade as mulheres, especialmente em relação à sexualidade, o que prejudica a adesão a vacina contra o HPV. Somado a isso existe o sentimento de vergonha e medo relatado pelas entrevistadas durante a realização do Papanicolau, corroborando com os aspectos culturais que norteiam as dificuldades na prevenção ao câncer de colo de útero.

A idade para abrangência do exame deve ser reavaliada, visto que diversas pacientes possuem o diagnóstico antes e após a faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde. Outro fator são as falhas no retorno para o resultado do exame, prejudicando o acompanhamento dos casos e sua posterior terapêutica.

É fundamental a conscientização e orientação das mulheres, principalmente as com menor escolaridade, em relação às consequências do HPV e as formas de prevenção nos locais onde ocorre a coleta do exame. Além disso, a atenção primária de cada município deve se responsabilizar pela realização de oficinas para os jovens na presença dos familiares, pois dessa forma a linha de aprendizado se torna mais abrangente e evita que crenças falsas sejam disseminadas.

Os profissionais de saúde que irão realizar a coleta do citopatológico têm o papel fundamental de ressignificar às experiências de vergonha e medo que a paciente possa ter vivido, realizando um contato mais acolhedor e educativo em relação ao exame, assim como ratificar o retorno para a busca do resultado. De forma geral, a educação sexual é um passo fundamental nas barreiras preventivas atualmente enfrentadas pelo Brasil no combate ao câncer de colo de útero.

REFERÊNCIAS:

Baptista AD, Simão CX, Santos VCG, Melgaço JG, Cavalcanti SMB, Fonseca SC, et al. Knowledge of human papillomavirus and Pap test among Brazilian university students. *Rev Assoc Med Bras.* 2019; 65(5): 625-632.

Lopez MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, Lopez A, Carvajal JM, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *J SurgOncol.* 2017 April; 115(5): 615–618.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). PARÂMETROS TÉCNICOS PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO. Rio de Janeiro; 2019 p. 11-19

Thuler LCS, Bergmann A, Casado L. Perfil das pacientes com câncer do colo do útero no Brasil, 2000-2009: estudo de base secundária. *Rev Bras Cancerol.* 2012; 58(3): 351-357.

Zanini NV, Prado BS, Hendges RC, Santos CA, Callegari FVR, Bernuci MP. Motivos para recusa da vacina contra o Papilomavírus Humano entre adolescentes de 11 a 14 anos no município de Maringá-PR. *Rev Bras Med Fam Com.* 2017 jan/dez; 12(39): 1-13.

Soares MC, Meincke SMK, Mishima SM, Simino GPR. Câncer de colo uterino: caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil. *Esc Anna Nery Rev Enf.* 2010 jan/mar; 14 (1): 90-96.

Tanaka EZ, Kamizaki SS, Quintana SM, Pacagnella RC, Surita FG. Knowledge of pregnant adolescents about humanpapillomavirus. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41(5): 291-297.

Lopes VAS, Ribeiro JM. Cervical cancer control limiting factors and facilitators: a literature review. *Ciência Saúde Col.* 2019; 24(9): 3431-3432.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C

(conjugada). Ministério da Saúde, Brasília; 2018.

Pereira JD, Lemos MS. Preditores motivacionais de adesão à prevenção do câncer do colo do útero em estudantes universitárias. *EstudPsicol.* 2019; 36: 1-11.

Silva MAS, Teixeira EMB, Ferrari RAP, Cestari MEW, Cardelli AAM. Fatores relacionados a não adesão à realização do exame de Papanicolau. *Rev Rene.* 2015jul/ago; 16(4): 532-9.

Fukushi LM. Cobertura do exame Papanicolau: uma revisão sistemática da literatura e metanálise. (Graduação em Gestão em Saúde Coletiva). Universidade de Brasília, Faculdade Ciências da Saúde, Brasília-DF, 2015.

Albuquerque KM, Frias PG, Andrade CLT, Aquino EM, Menezes G, Szwarcwald CL. Cobertura do teste de Papanicolau e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pub.* 2009; 25(Sup 2): S301-S309.

Leite BO, Nunes CRO, Oliveira VV, Barbosa RAA, Souza MS, Teles MAB. A percepção das mulheres idosas sobre o exame de prevenção de câncer de colo de útero. *J res: fundam care.* 2019 out/dez; 11(5): 1347-1352.

Silva ERP, Souza AS, Souza TGB, Tsuha DH, Barbieri AR. Screening for cervical cancer in imprisoned women in Brazil. *PLoS ONE.* 2017; 12(12): 1-15.

Vasconcelos CTM, Cunha DFF, Coelho CF, Pinheiro AKB, Sawada NO. Factors related to failure to attend the consultation to receive the results of the Pap smear test. *Rev Latino-Am Enf.* 2014 may/jun; 22(3): 401-7.

Vale DB, Sauvaget C, Murillo R, Muwonge R, Zeferino LC, Sankaranarayanan R. Correlation of Cervical Cancer Mortality with Fertility, Access to Health Care and Socioeconomic Indicators. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41: 249-255.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 104 p.

Kligerman J. Registro hospitalar de câncer no Brasil [editorial]. *Revbrascancerol.* 2001;47(4):357-9.

O ENSINO DA HISTÓRIA DA MEDICINA NA GRADUAÇÃO MÉDICA

THE TEACHING OF HISTORY OF MEDICINE IN MEDICAL SCHOOL

Cristina E. Sedlmaier¹; Daniel P. Hernandez²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: História da Medicina; Educação Superior; Medicina. **Keywords:** *History of Medicine; College Education; Medicine.*

RESUMO

Introdução: a História da Medicina vem sendo construída ao longo das eras, concomitante ao crescimento da própria Medicina. Seu ensino foi introduzido no início do século XX, pelo alemão Karl Sudhoff e, no Brasil, em 1832, nas faculdades de Medicina da Bahia e do Rio de Janeiro. Após tanto tempo, nunca foi tão atual a discussão da manutenção deste ensino nas faculdades de Medicina. **Objetivo:** entender a importância do ensino das Humanidades na graduação médica, especificamente da História da Medicina, apresentando as principais estratégias utilizadas para seu estudo e pesquisa. **Métodos:** revisão bibliográfica sobre a importância do ensino da História da Medicina na graduação médica, e as estratégias utilizadas para promover seu ensino. **Resultados:** o estudo da História da Medicina aproxima o estudante do pensamento humanístico, promovendo o pensamento crítico, possibilitando entender e lidar com as várias mudanças nos tempos históricos, construir valores culturais e de concepção de mundo, além de oportunizar a construção de uma postura profissional ao futuro médico, enfrentando o tecnicismo excessivo vigente. Para tanto, as diversas formas de oferecer seu ensino revelam estratégias interessantes para sua manutenção no currículo médico. **Conclusões:** debates e ações para a inserção e manutenção do ensino da História da Medicina são extremamente necessários, dentro do currículo da faculdade de Medicina, uma vez que o médico não é apenas um técnico, mas o portador dos grandes ensinamentos da nobre e sagrada arte hipocrática. Novas formas de estabelecer este ensino são debatidas e experimentadas, na tentativa de torná-lo atrativo aos estudantes.

¹ Acadêmica de Medicina do 11º período do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. crisedlmaier@hotmail.com;

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

ABSTRACT

Background: *The History of Medicine has been built throughout the ages, concomitant with the growth of medicine itself. Its teaching was introduced in the early twentieth century by the German Karl Sudhoff and, in Brazil, in 1832, in the medical schools of Bahia and Rio de Janeiro. After so long, there has never been a more current discussion of the maintenance of this teaching in medical schools.* **Objectives:** *To understand the importance of teaching the Humanities in medical graduation, specifically the History of Medicine, presenting the main strategies used for its study and research.* **Methods:** *Literature review on the importance of teaching the History of Medicine in medical graduation, and the strategies used to promote its teaching.* **Results:** *The study of the History of Medicine brings the student closer to a humanistic thought, promoting critical thinking and making them able to understand and deal with the several changes in historical times. It also builds cultural values and worldwide conception, besides providing opportunities to build a professional posture to the future doctor, facing the excessive technicality in force. Therefore, the various ways of offering its teaching reveal interesting strategies for their maintenance in the medical curriculum.* **Conclusions:** *Debates and actions for the insertion and maintenance of the History of Medicine are extremely necessary, within the curriculum of the Faculty of Medicine, since the doctor is not only a technician, but the bearer of the great teachings of the noble and sacred hippocratic art. New ways of establishing this teaching are debated and experienced, in an attempt to make it attractive to students.*

INTRODUÇÃO

A medicina é tão antiga quanto o Homem, que, quando afligido pelas dores e sofrimentos do corpo, procurou utilizar-se de atitudes que permitiram o alívio à carne ou até protelar a morte. Com isso, deu-se início à relação da humanidade com a Medicina, ciência surgida, então, nos primórdios do ser humano e da relação homem/meio/processos. Disto origina-se, portanto, a História da Medicina. (1) Destaque deve ser dado para o entendimento de que, em seus primeiros passos, a Medicina não tenha se iniciado como ciência, mas como arte. E, junto da História e da Filosofia, constitui parte das Humanidades Médicas. (2)

A História é um processo contínuo de interações e que tem dois sentidos. Um é o próprio processo histórico e o outro é a narração e o debate deste processo, que surge em paralelo com o aparecimento da Cultura, quando há o início da transmissão, adiante,

das condutas aprendidas. (3) Já o início da História da Medicina, como ciência documentada, se dá na Paleopatologia, passando pela Medicina Arcaica até chegar na Medicina Hipocrática. Na obra *Da medicina antiga*, integrante do *Corpus Hipocraticum*, observa-se a reverência ao processo histórico no relato de que, à Medicina, é fundamental embasar as investigações do presente no princípio das conquistas, invocando o chamado patrimônio do passado. (1,3)

Porém, mais do que apenas saber a história de grandes vultos e seu legado, a História da Medicina é entendida assim (3):

“(…) A reconstituição histórica das transformações que ocorreram na teoria e na prática médica baseia-se nas relações que unem os conhecimentos médicos à filosofia, à ciência e à técnica. Ele (o autor) dá à História da Medicina caráter utilitário e filosófico. Utilitário no sentido de ajudar a compreensão do presente e filosófico no sentido de demonstrar que em medicina o progresso é uma necessidade interna e que a evolução histórica tem um sentido”. (GUSMÃO, 2003, p. 148)

A História da Medicina, como disciplina, teve sua gênese na segunda metade do século XIX, quando possuía forte relação com historiadores, filologistas, filósofos e médicos, tendo, como primeira diretriz, estudar o início e evolução das doutrinas médicas e as relações humanas envolvidas. (3). Essa relação da filosofia com a medicina remete a tempos passados, tendo como exemplos as figuras de Aristóteles, Hipócrates e Avicena. (4)

Já na primeira metade do século XX, o alemão Karl Sudhoff (1853-1938) legitimou a História da Medicina como disciplina no ensino médico, quando criou a Cátedra de História da Medicina na Universidade de Leipzig, na Alemanha, e fundou o primeiro Instituto de História da Medicina, dando-lhe, conseqüentemente, importância ímpar no processo da História da Medicina mundial, estruturando-a e deixando discípulos que deram continuidade aos trabalhos. (5,6,7)

No Brasil, em 1832, com a criação da Cadeira de Higiene e História da Medicina, nas faculdades de Medicina da Bahia e do Rio de Janeiro, teve início a historiografia médica em nosso país. Infelizmente, com a reforma do ensino na Primeira República, em 1891, tal disciplina foi desativada. (8) Ela só retornou à grade curricular anos mais tarde, pela ação de Ivolino de Vasconcellos (1917-1995) que, em 1947, foi o responsável pela Cátedra de História da Medicina da Faculdade Nacional de Medicina. Tendo um papel de destaque neste tema, Ivolino foi pioneiro e defendia seu ensino:

“A História da Medicina constitui, em verdade, uma das vigas mestras do correto aprendizado científico desta magna ciência. Parafraseando Cícero, que definiu ‘A História é a mestra da vida’, poderemos afirmar que

a História da Medicina é a Mestra das Artes Sanitárias... Qual a finalidade suprema dos estudos históricos, senão a aspiração em prol do contínuo aperfeiçoamento, e, nesse sentido, através da história das ideias e das grandes figuras que a ilustraram, pelo saber e pela ética, a consagração dos superiores modelos da deontologia médica? ” (AMOROSO, 2005, p. 7) (9)

Mais recentemente, nomes como os de Carlos da Silva Lacaz, Ivolino de Vasconcellos e Lycurgo Santos Filho, são reverenciados como pioneiros e grandes incentivadores dos estudos de História da Medicina no Brasil. (3,10)

Estudar História da Medicina é utilizar os métodos generalistas da pesquisa, tendo em mente que, sendo algo tão específico, também possui seus problemas e métodos diferenciados de análise. Tem, como pano de fundo, os processos de saúde e doença através dos tempos, os diversos eventos que impactam de forma direta e indireta esse processo, além de inserir o Homem num contexto histórico determinado. (3). Portanto, quer fosse uma doença, atribuída a uma possessão demoníaca ou a um castigo divino, ou a desequilíbrio dos humores, ou a distúrbios físicos, mentais e sociais, o olhar, e o tratamento destes, estavam de acordo com o momento histórico daquele indivíduo doente, e com suas relações, tecnologias disponíveis e crenças. Logo, é necessário entender todo o cenário vivido pelo objeto de estudo, incluindo a filosofia, a literatura, a arte e a música. (3,11)

Muito embora seja reconhecida como uma disciplina indispensável para a formação plena do médico humanista, a História da Medicina foi sendo retirada, sistematicamente, das grades curriculares. Gusmão (3) defende ser ela mais do que uma matéria, mas uma ferramenta para o profissional que almeja a dupla perfeição – homem culto e técnico intelectualmente ambicioso. Este componente humanístico, que a História da Medicina fornece, traz um sentido de dignidade profissional, muito embora não faça nenhum médico curar com mais proficiência. (3,12,13,14)

As grandes tecnologias, valorização da técnica e pensamento científico colaboraram para que, na segunda metade do século XX, sobressaísse a Medicina técnica, como ciência biológica, não havendo a valorização adequada da História da Medicina. Essa medicina somática, em que o ser humano e seu corpo pertencem ao mundo animal, distancia o médico de suas raízes espirituais e humanistas e, por conseguinte, distancia-o do paciente. (2,3,12,13,14,15,16)

A imagem que o médico tem, do passado de sua profissão, influencia seu pensamento e, portanto, sua ação. E traz o entendimento que “(...) a importância da História da Medicina é afirmar a importância da própria medicina”. (GUSMÃO, 2003, p.

151) (3). Portanto, a formação ética e humanística deve ser preservada, pois, como reforça o professor Carlos da Silva Lacaz, “Mudam os tempos e as doutrinas, mas não muda a natureza e a Medicina é, em essência, sempre a mesma e Hipócrates o mestre de todas as épocas. Felizes os que escolheram a Medicina para servi-la e amá-la”. (LACAZ, 1997, p. 48) (14)

No Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), em Teresópolis, região serrana do Rio de Janeiro, encontra-se o Grupo de História da Medicina (GHM), orientado pelo professor Daniel Pinheiro Hernandez. Sendo uma atividade de extensão, o Grupo reúne acadêmicos de medicina, do primeiro ao décimo segundo períodos, que partilham de um interesse único: a História da Medicina. Os alunos são estimulados a produzirem trabalhos referentes ao tema, com apresentações e discussões semanais. São mais de oito anos de existência, com 250 trabalhos apresentados até o final de 2019. Tal atividade permite aproximar os acadêmicos da sua própria História, e das Humanidades Médicas, imprescindíveis ao médico, em qualquer tempo da História Humana. Tendo em vista tais ações para que a História da Medicina seja pesquisada, estudada e debatida na Faculdade de Medicina de Teresópolis, é elementar a pergunta: qual a importância deste ensino para o estudante da graduação e como fazê-lo?

OBJETIVO

Entender a importância do ensino das humanidades na graduação médica, especificamente da História da Medicina, apresentando as principais estratégias utilizadas para seu estudo e pesquisa.

MÉTODOS

Realizada revisão bibliográfica de modo descritivo, sobre a importância do ensino da História da Medicina na graduação médica e as estratégias utilizadas para promover seu ensino. Consultadas as bases de dados eletrônicas PubMed, Lilacs e Scielo utilizando os descritores: *History of Medicine* e *Teaching*, com a utilização do operador booleano AND, para formar a chave de pesquisa, bem como utilizou-se estes, na língua portuguesa. Tais descritores estão cadastradas no MeSH (Medical Subject Headings) e no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram artigos, publicados nos últimos 50 anos (1968 a 2018) e com foco no ensino da disciplina na graduação de estudantes de Medicina. O período, de 50 anos, foi assim delimitado para possibilitar uma avaliação de como este ensino se comportou durante essas cinco décadas. Foram

excluídos artigos bibliográficos. Além destas bases de dados, foram utilizados o Jornal Brasileiro de História da Medicina e livros que trazem discussões sobre o tema proposto.

Após leitura dos artigos, foram selecionados 40 para compor o estudo.

Buscaram-se artigos e discussões que versavam sobre o ensino da História da Medicina na graduação dos estudantes de Medicina, que possibilitassem construir um entendimento sobre a importância desta disciplina para o estudante, futuro médico, e os desafios para a manutenção deste ensino, em plena era digital.

RESULTADOS

O ensino da História da Medicina

Discussões sobre o mérito em ensinar e estudar História da Medicina vem sendo travadas extensivamente, ao longo dos tempos. Muito embora muitos falem a favor do seu ensino, como meio de instrumentalizar o estudante com o conhecimento necessário para seu crescimento humanístico, outros rebatem tal necessidade, com o argumento de que, o currículo médico já se encontra completo, não existindo meios de inserção do tema dentro da carga horária. (17,18,19). Outro argumento, neste sentido, é o de que os alunos já dispensam muito tempo e concentração para o aprendizado das matérias, com suas complexidades crescentes, e para a produção de pesquisas. (17,18)

Quando analisamos a importância do ensino da História da Medicina para os graduandos, fica evidente que esta fornece, a esses futuros médicos, o pensamento crítico e o olhar humanístico que necessitam para uma formação integral. Então, com uma tríade formada pela História, Filosofia e Ética, a disciplina é um requisito para a cultura e completa formação do pensamento médico. (3,12,13,14,15,16). Isso incentiva ao aluno observar e refletir sobre as mudanças ocorridas dentro dos diversos contextos históricos, da epistemologia e das compreensões morais da época. (20)

Sheard (2006) e Wijesinha e Dammery (2008) ratificam o entendimento de que o ensino da História da Medicina promove o pensamento crítico. Somado a isso, ressaltam que tal estudo estimula os alunos a explorar outros assuntos fora da medicina clínica, promovendo ideias e opiniões de variados temas, além de instrumentaliza-los para discutir e escrever sobre estes, permitindo entender e lidar com as várias mudanças, sendo uma importante habilidade desenvolvida pela História da Medicina. (18,21)

Serpa-Flores (1983) lembra que, para a formação do futuro médico, é necessário leva-lo a adquirir atitudes que promovam uma construção dos valores culturais e de

concepção de mundo. Este sugere que o estudo da História da Medicina, através das humanidades médicas, é um dos meios mais apropriados para esta construção. (22). É a cultura como terapia e a terapia como cultura sendo um dos grandes desafios para uma medicina que vem, a passos largos, para um tecnicismo desenfreado. (23)

História da Medicina é a área do conhecimento médico que mune o aluno sobre informações do passado da ciência médica e da sua arte, permitindo-lhe a compreensão dos acontecimentos do presente, cada vez mais em constante evolução. Possibilita, também, que sejam feitas análises dos erros cometidos, interpretando-os, estudando as ações e medidas tomadas, bem como oportuniza evitar que novos episódios ocorram. Com isso, se torna importante ferramenta na formação médica, e, conseqüentemente, na formação integral do graduando. (12,13)

Hernandez (2017) lista alguns dos motivos que tornam relevante o ensino da História da Medicina, tais como o conhecimento do passado, atitudes de reverência, identificação de exemplos aos mais novos, incremento da cultura geral e médica, valorização de vultos nacionais e inter-relação com áreas como literatura, artes, filosofia, ética e sociologia. (13)

Para Bryan e Longo (2013), o estudo da História da Medicina permite a construção de uma postura profissional ao futuro médico. No artigo, os autores afirmam que a profissão médica, diferentemente de um comércio, deve saber honrar sua herança histórica. E é neste contexto que é levantada a situação da medicina atual, em que o tecnicismo excessivo não dá espaço para seu passado. (24)

Tecnicismo este criticado por Lacaz (1997) (14) e Ivamoto (2003) (15), uma vez que, constantemente, se exige uma postura médica pautada na humanização, contudo, deliberadamente, há a retirada das disciplinas que discutem as humanidades médicas do currículo, deixando apenas a parte técnica para ser aprendida.

E é embasado no entendimento social em que o sujeito está inserido e a produção de reflexões necessárias para a atuação médica que Giorgi e Thearle (1994) relatam que os futuros médicos precisam muito mais do conhecimento histórico quando se compara com seus colegas que os antecederam, há um século. Os autores justificam trazendo à tona que, atualmente, para se entender a Medicina, deve-se entender que ela é um processo em desenvolvimento e, para produzir uma relação médico-paciente rica e produtiva, o médico deve possuir a habilidade transcultural para atuar numa sociedade multicultural e plural. (25)

Neste contexto, Hafferty e Castellani (2010) apresentam sete tipos de perfis

profissionais: o nostálgico, empreendedor, acadêmico, estilo de vida, empírico, irrefletido e o ativista. Com base nestes perfis, o ensino de história da medicina promove o surgimento de, pelo menos, dois tipos específicos, o nostálgico e o ativista. No primeiro – tendo como qualidades a autonomia, o altruísmo, a competência interpessoal, o domínio profissional e a competência técnica – a história permite desenvolver o sentimento de pertencimento e solidariedade dentro da profissão médica, além de um apreço aos antecessores, distanciando da visão de comércio. Para o profissional ativista – que possui qualidades como justiça social, contrato social, altruísmo e moralidade pessoal – há a promoção da responsabilidade cívica. (26)

O desenvolvimento do profissional nostálgico trabalha, nos alunos, princípios, virtudes e traços de caráter – que são considerados desejáveis – para que o aluno não seja apenas um técnico de saúde, mas um humanista. E mais, a história permite que, principalmente, o graduando entenda o significado de ser médico. (24,26). Neste aspecto, há a visão dos heróis, da necessidade das pessoas de os tê-los, e de como as gerações X (nascidos entre 1965 e 1979) e Y (nascidos entre 1980 e 1994) são carentes destes. Sobre isso, há a seguinte referência:

“Sem heróis, muitas vezes as pessoas se contentam com quem elas são, em vez de aspirar a que eles podem se tornar. Um dos lamentos daqueles que estudam Gerações X e Y é que, como uma geração, eles não têm heróis... A identificação dos heróis, a alegria em suas realizações, e o compromisso de mantê-los sempre visíveis em nossos ambientes de aprendizagem estão entre os grandes desafios para a educação médica. Heróis formam a imagem final que cada pessoa deve se esforçar para tornar-se”. (BRYAN e LONGO, 2013, p. 98) (24)

Já o ativismo social é estimulado pela História da Medicina quando permite que profissionais questionem o *status quo* do cenário atual, tendo o acesso aos serviços de saúde de forma difícil e demorada, mesmo que este seja um direito do usuário. É a ênfase em melhorar a vida dos outros. E, munindo o estudante de medicina com um olhar crítico, este pode ser um promotor da mudança ou, ao menos, promover discussões neste sentido. (24)

Lerner (2000) explica que, muito embora médicos que não tiveram contato com a História da Medicina não estejam fadados a repetir os erros do passado, estes não possuem o conteúdo das lições informativas que a história proporciona. A natureza mutável da medicina demonstra que, ao longo dos anos, entendimentos vigentes do

processo saúde e doença podem mudar, tanto quanto as teorias e tratamentos, e esta compreensão, a história proporciona. (27). Sobre os ensinamentos que a História da Medicina proporciona, Smith (1996) (28) refere que:

“Um homem sem um sentido da história pode ser comparado a um viajante no espaço; suas reações estão aptas a tornar-se desproporcionais e distorcidas. O rebocador suave da história é tão necessário como o de gravidade para conter o exagero e excesso”. (SMITH, 1996, p. 530) (28)

A antiga União Soviética, na década de 50, já entendia o ensino de História da Medicina como uma ferramenta importante para fortalecer seu nacionalismo. Este era visto como uma das principais disciplinas ideológicas das ciências médicas, e tais ensinamentos foram utilizados para manipular um país. Utilizando a justificativa da luta contra o cosmopolitismo, as faculdades passaram a lecionar a história da medicina russa, exclusivamente. Esta objetivava reforçar os sentimentos patrióticos existentes nos futuros médicos russos, salvaguardando as prioridades nacionais soviéticas. Era o orgulho nacional e a luta contra ideologia burguesa. (29)

Podemos citar, como exemplos desse nacionalismo, a afirmação de que a descoberta da penicilina não caberia a Alexander Fleming, em 1928, mas, sim, a dois cientistas russos, Manassein e Polotebnov, em 1871, ou seja, 57 anos antes. Além disso, segundo o entendimento da fonte, a anestesia e seus estudos foram, sim, conduzidos de maneira séria, metódica e científica, mas por estudiosos russos. E a insulina não foi descoberta em 1921 e, sim, em 1901, também por russos. Tampouco ficou restrito ao campo da medicina, uma vez que a invenção da lâmpada partiu de um soviético. (29,30)

Desafios no ensino da História da Medicina

A manutenção do ensino da História da Medicina por si só, já é o grande desafio. Suscitar o interesse e a curiosidade do aluno para que, sua busca dentro da História, seja profícua, vem trazendo grandes discussões sobre as diversas estratégias a serem utilizadas. Quer seja para trazer, ao aluno, as tradições médicas profissionais que resistem - mesmo em tempos de rápidas mudanças -, para trazer ao médico o refinamento exigido em todas as épocas ou, mais atualmente, para promover as características profissionais, humanistas e intelectuais aos estudantes de medicina, o ensino da História da Medicina está presente como importante ferramenta. (31)

Giorgi e Thearle (1994) trazem o relato australiano de que, para lecionar História da Medicina, estes precisam provar o valor do tema, tanto para os alunos quanto para

familiares e Comitês que discutem o currículo médico. (25). Muito embora o artigo seja de 1994, esta preocupação e empreitada é muito atual, uma vez que está ocorrendo, de forma sistemática, uma extirpação das Humanidades Médicas do currículo. (32)

Ferguson (2005) faz um panorama da Grã-Bretanha, em relação ao ensino da História da Medicina na graduação médica, relata não compreender o porquê da lentidão da inserção desta e discorre sobre qual o momento e onde este ensino poderá ocorrer. Para o autor, o indivíduo apto para lecionar o tema deve possuir a habilidade de oferecer uma matéria que seja conectada e construtiva dentro do pensamento do aluno, não deve ser oferecida de forma fragmentada, por correr o risco de se tornar algo desinteressante para o discente. (33)

Com isso, na tentativa de tornar mais atrativo, bem como se encaixarem no dia-a-dia do estudante, algumas estratégias são utilizadas. Quer seja no campo tradicional de ensino, em que existe o professor e o aluno, passando pelas metodologias ativas, até chegar nas redes virtuais, os diversos métodos vêm se mostrando, cada um à sua maneira, uma oportunidade de manter a discussão viva e o aprendizado da História da Medicina.

Dentro das salas de aula, tanto no método tradicional de ensino quanto nas metodologias ativas, a discussão passa pela tentativa de manter o discente interessado e curioso, estimulando o processo criativo e a produção do conhecimento. Para tanto, há a proposta de aulas expositivas em que a História da Medicina seja uma Cadeira dentro do currículo, e que tais aulas sejam optativas ou obrigatórias. (12). Para favorecer o aprendizado, a apresentação, em seminário, de artigos produzidos pelos alunos é a proposta de Rascon (2014) (34). Duffin (2011) (32) descreve que a História da Medicina deve ser infiltrada no currículo, dentro das Cadeiras já existentes. Ao iniciar uma matéria, o professor introduziria o tema, trazendo a história e seus aspectos sociais, até chegar ao assunto da aula propriamente dito.

O ensino da História da Medicina pode ser realizado de diversas formas. Pode-se utilizar a cronologia dos fatos para ir discorrendo sobre a evolução das ideias e das conquistas dentro de cada especialidade, dentro da própria Medicina, ou, inclusive, discutir as tendências ocorridas nas mais diversas culturas e povos, nos diversos tempos, baseado no entendimento da época do processo saúde-doença. A recomendação é que se inicie pela abordagem cronológica geral, uma vez que podem existir deficiências na formação em história do Ensino Médio e, sobretudo, que o curso não seja de caráter obrigatório. Isso faz com que o público seja formado, de fato, por

alunos que nutrem o interesse comum da História da Medicina, se tornando algo mais prazeroso e rico. (25)

Já para desenvolver outras habilidades enquanto se conhece a História da Medicina, Shedlock, Sims e Kubilius (2012) (35) propõem que estes seminários sejam realizados, pelo aluno, após contato e estudos com instituições como Bibliotecas e Museus, levando-o a conhecer obras raras e equipamentos antigos, desenvolvendo, além do conhecimento sobre o tema, a habilidade de manipular tais objetos, seu tratamento e formas de conservação.

Gibbs e Reznick (2017) (36) propõem uma combinação entre os métodos. Utilizar-se do ensino em sala de aula, com discussões e produção, mas se utilizando de métodos digitais para enriquecer todo o processo e tornar mais atrativo. Com isso, os autores trazem o conceito da interdisciplinaridade, em que se propõe uma interação pesquisa/ensino entre o ensino médico e os historiadores. Contudo, alerta que não devemos enxergar as Humanidades Médicas do método digital como algo distinto, mas uma complementaridade do ensino, não podendo possuir distinções ou separações.

Outros autores trabalham com o uso das tecnologias digitais para o ensino da História da Medicina, detalhando o uso de um software que possibilite o ensino e o aprendizado, acessível, fácil de navegar e que proporcione uma forma de avaliação tanto da satisfação dos usuários em relação à plataforma, quanto do conhecimento dos estudantes. (37) Jones e Maulitz (1998) (38) trazem o conceito do ensino à distância através das plataformas e Shochow (2015) (39) refere a importância das ferramentas digitais possuírem interatividade para instigar o aluno.

Encontrar uma formatação de ensino da História da Medicina que seja atrativo e que possa produzir o olhar humanista necessário no futuro médico, portanto, é o maior desafio. Para tanto, fica como reflexão as palavras do presidente da Sociedade Brasileira de História da Medicina, cirurgião plástico Dr. Lybio Martire Júnior (40) (p. 1:45:00 h), que, em uma *live* realizada no dia 20 de maio do corrente ano, intitulada “O que a história das pandemias nos ensina”, oferecida pela Sociedade Brasileira de História da Medicina, discorre sobre o porquê de estudar sobre o assunto, utilizando uma poesia de autoria própria:

“História da Medicina, Disciplina Curricular

Perguntaram-me outro dia

Por que haver, no currículo médico,

A disciplina de História da Medicina.

Como resposta, preferi fazer esta poesia.

Na faculdade o aluno aprende

A conhecer o corpo humano

Estuda anatomia, histologia, fisiologia,

E muito mais, do primeiro ao sexto ano.

Aprende o mecanismo das doenças,

A entender o corpo, a mente doente,

Estuda patologia, fisiopatologia,

Aprende a fazer diagnóstico,

Conhecer os sinais, os sintomas,

Tratar e estabelecer um prognóstico.

Das doenças aprende toda sua logística

Em metodologia tradicional ou ativa

Aprende a tratá-las na forma aguda crônica

E até, de forma paliativa,

Aprende incidência, prevalência e toda a estatística.

Aprende tudo, todos os distúrbios em todas as idades.

Aprende os medicamentos para tratar as enfermidades

A medicina generalista, as especialidades,

Aprende clínica, cirurgia e até psiquiatria.

Então por que, em um universo curricular

Tão rico, tão completo, tão espetacular,

Dar a essa disciplina tanto crédito,
Porque, é conhecendo a História da Medicina
Que o aluno aprende a ser médico. ” (40)

CONCLUSÃO

Muito embora existam discussões sobre a importância do ensino da História da Medicina dentro da graduação, é inegável o entendimento de que este tema proporciona, ao estudante, instrumentos para seu crescimento dentro do campo das Humanidades Médicas. Fato este de extrema importância, uma vez que as tecnologias atuais distanciam o médico da sua característica humanística, tão necessária para a compreensão do paciente de forma ampliada. Quer seja dando-lhe um pensamento crítico rico, quer seja dando subsídio a perfis profissionais para direcionar o médico, ou como estratégia ideológica para mobilizar pessoas em prol de um ideal, a História da Medicina apresenta seus valores, mostrando-se necessária para afastar, o médico e o estudante, do tecnicismo puro e extremo.

Seja utilizando métodos tradicionais de ensino, metodologias ativas, embarcando nas plataformas digitais ou chegando às formas mistas, encontrar a dose certa para manter o aluno interessado, produzir conhecimento e estimular a criatividade é o grande desafio.

Atualmente, a exigência por um perfil médico mais humanístico, em detrimento a um tecnicismo extremado, produz grandes reflexões sobre a desvalorização das Humanidades Médicas, uma vez que tais disciplinas podem construir o profissional desejado, dando-lhes o conhecimento humanístico para um cuidado de saúde digno. Portanto, urge o resgate do ensino da História da Medicina, dentro do currículo médico, num momento em que há a necessidade de elevar a chama da nobre e sagrada arte hipocrática.

Tendo como experiência minha participação no Grupo de História da Medicina, durante os seis anos que o frequentei, tive a possibilidade de refinar o olhar para esse ser humano social e as evoluções de tratamento bem como diagnósticos. Permitiu-me produzir reflexões nos vários contextos e questionar. Além de desenvolver habilidades de falar em público e pesquisar e produzir artigos. Não apenas aumentou meu nível cultural, mas possibilitou-me transcender o pensamento de saúde do ser humano tão apenas biológico. Além disso, a História da Medicina, através do GHM, plantou em mim,

aluna da Faculdade de Medicina de Teresópolis, a paixão pela busca do conhecimento médico atual, bem como passado.

Com isso, deixo como recomendação, que a minha Faculdade de Medicina de Teresópolis apoie e mantenha o GHM atuante e forte. E mais, que se iniciem discussões para a oferta desta disciplina no currículo médico, de forma permanente, bem como da Ética, dentro das Humanidades Médicas.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não houve conflito de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vieira RM. Raízes históricas da medicina ocidental. São Paulo: Editora Fap-Unifesp, 2012.
2. Azevedo VF. Uma breve história da arte na formação de médicos. *Iátrico*, Curitiba, n. 35, pp. 40-48, 2015.
3. Gusmão S. História da Medicina. Evolução e Importância. *Rev Med Minas Gerais* 2003; 13(2):146-52.
4. Rodrigues IT, Fiolhais C. O ensino da medicina na Universidade de Coimbra no século XVI. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.20, n.2, abr.-jun. 2013, 435-456.
5. Kästner I. The Karl-Sudhoff-Institute in Leipzig and the academic discipline history of medicine in the GDR. *Medizinhistorisches J.* 2014; 49(1-2):118-58.
6. Stein C. "Divining and Knowing: Karl Sudhoff's Historical Method." *Bulletin of the History of Medicine.* 2013; 87(2): 198-224.
7. Caramiciu J, Arcella D, Desai MS. History of Medicine in US Medical School Curricula. *Journal of Anesthesia History.* 2015; 1(4): 111-114.
8. Silva RO. Sair curado para a vida e para o bem. Diagramas, linhas e dispersão de forças no complexus nosoespacial do Hospital de Caridade Juvino Barreto (1909-1927). Dissertação (Mestrado em História) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes. Programa de Pós-graduação em História, Natal, 2012.
9. Amoroso MHB. A importância de Ivolino de Vasconcellos e do IBHM na consolidação da historiografia médica brasileira. *Revista Cantareira.* 6ª edição on-line. Disponível em <<http://www.historia.uff.br/cantareira/v3/wp-content/uploads/2013/05/e06a03.pdf>>. Acesso em 07 de fevereiro de 2019.
10. Rezende JM. *À Sombra do Plátano: Crônicas de História da Medicina.* São Paulo: Editora Unifesp, 2009.
11. Segre M, Ferraz FC. O conceito de saúde. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 538-542, Oct. 1997.
12. Chaple ERB. La docencia de la historia de la Medicina en Cuba. *Educación Médica Superior.* 2014; 28(2):216-228.

13. Hernandez DP. A relevância da História da Medicina na formação integral do graduando. *Jornal Brasileiro de História da Medicina*. v. 17, n 1, p. 58-60, out/nov/dez 2017. Disponível em <https://docs.wixstatic.com/ugd/be8daf_a53f872bc33e45a4bf3b7ad74e35d749.pdf>. Acesso em 22 jan. 2019.
14. Lacaz CS. *Temas de Medicina. Biografias, Doenças e Problemas Sociais*. São Paulo: Lemos Editorial, 1997.
15. Ivamoto HS. *Lacaz, Ciência e Humanismo na Casa de Arnaldo*. São Paulo: Lemos Editorial, 2003.
16. Oliveira AB. *A evolução da medicina: até o início do século XX*. São Paulo: Pioneira e Secretaria de Estado de Cultura. 1981.
17. Metcalfe NH, Brown AK. History of Medicine student selected components at UK medical schools: a questionnaire-based study. *JRSM Short Reports*, 2(10):1-6.
18. Sheard S. Developing history of medicine in the University of Liverpool medical curriculum 1995-2005. *Med Educ*. 2006 Oct;40(10):1045-52.
19. Neale AV. Diploma in the history of medicine. *Lancet*. 1969 Feb 22;1(7591):422-3.
20. Schulz S, Woestmann B, Huenges B, Schweikardt C, Schäfer T. How Important is Medical Ethics and History of Medicine Teaching in the Medical Curriculum? An Empirical Approach towards Students' Views. *GMS Z Med Ausbild*. 2012; 29(1): 1-18.
21. Wijesinha SS, Dammery D. Teaching medical history to medical students - the Monash experience. *Aust Fam Physician*. 2008 Dec;37(12):1028-9.
22. Serpa-Flores R. The teaching of the history of medicine in the training of the physician. *Educ Med Salud*. 1983;17(4):423-32.
23. von Engelhardt D. Teaching history of medicine in the perspective of "medical humanities". *Croat Med J*. 1999 Mar;40(1):1-7.
24. Bryan CS, Longo LD. Perspective: Teaching and mentoring the history of medicine: an Oslerian perspective. *Acad Med*. 2013 Jan;88(1):97-101.
25. Giorgi PP, Thearle MJ. Teaching the history of medicine in Australia. *Medical Journal of Australia*, 1994, 161(1), 6-7.
26. Hafferty FW, Castellani B. The increasing complexities of professionalism. *Acad Med*. 2010; 85:288-301.
27. Lerner BH. From Laennec to lobotomy: teaching medical history at academic medical centers. *Am J Med Sci*. 2000 May;319(5):279-84.
28. Smith M. Medical students and history of medicine: shall the twain meet? *J R Soc Med* 1996; 89:530.
29. Zhuravleva TV, Lichterman BL, Lisitsyn YP. Teaching history of medicine at Russian medical schools: past, present, and future. *Croat Med J*. 1999 Mar;40(1):25-8.
30. Priestland D. *The Red Flag: A History of Communism*. Nova York: Grove Press, 2009.
31. Lederer SE, More ES, Howell JD. Medical History in the Undergraduate Medical Curriculum. *Acad Med*. 1995 Sep; 70(9):770-6.
32. Duffin J. Why history of medicine in undergraduate medical education? *University of Toronto Medical Journal*. 2011 May; 88(3):127-8.

33. Ferguson A. Diploma in the History of Medicine (DHMSA) BMJ 2005; 331:s209.
34. Rascon JJ. Autoprendizaje de Ética en Historia de la Medicina. Cuadernos de Bioética XXV 2014/2ª:285-95.
35. Shedlock J, Sims RH, Kubilius RK. Promoting and teaching the history of medicine in a medical school curriculum. J Med Lib Assoc 100(2) April 2012:138-41.
36. Gibbs FW, Reznick JS. Teaching and Researching the History of Medicine in the Era of (Big) Data: Introduction. Med Hist. 2017 Jan; 61(1):176.
37. Jiménez JV, Izquiero DM, Cabrera ÁO. HISMEDCAR, un software educativo para la enseñanza de la historia de la medicina en Cárdenas. Revista Cubana de Informática Médica 2011:3(1)19-36.
38. Jones KW, Maulitz RC. Teaching the History of Medicine in Cyberspace. Bull Hist Med. Winter 1998;72(4):734-43.
39. Schochow M, Steger F. State of Digital Education Options in the areas of Medical Terminology and the History, Theory and Ethics of Medicine. GMS Z Med Ausbild. 2015 May; 13;32(2):Doc17.
40. Junior LM. (20 de maio de 2020). 1 vídeo (1:57:56 h). O que a história das Pandemias nos Ensina. Acesso em 01 de junho de 2020, disponível em Publicado pelo Luiz Ayrton Santos Junior: <https://www.youtube.com/watch?v=ZLF8OlgYmSU&t=29s>

A INFLUÊNCIA DA MÚSICA NAS SÍNDROMES DEMENCIAIS

THE INFLUENCE OF MUSIC OVER DEMENTIA SYNDROMES

Fabíola S. Libório¹; Carlos P. Nunes².

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: demência, música, terapia. **Keywords:** *Dementia; Music; Therapy.*

RESUMO:

Introdução: A demência é uma síndrome neurocognitiva, que tem aumentado sua morbidade mundial devido ao envelhecimento populacional. A intervenção musical é uma alternativa segura, facilmente praticável e de baixo custo em comparação com o tratamento farmacológico. A música constitui uma ferramenta que apresenta boas evidências da sua eficácia na literatura, mostrando melhora parcial e momentânea de sintomas demenciais. **Objetivos:** Avaliar a influência da música no manejo das síndromes demenciais. **Métodos:** Artigo de revisão baseado em plataforma de dados nacionais e internacionais como o PubMed. Foram selecionados 13 artigos e 2 livros-texto dos últimos 15 anos. **Discussão:** O uso da música é uma das abordagens não farmacológicas mais comuns no tratamento das síndromes demenciais, mostrando benefícios no tratamento de sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos, principalmente na memória, na agitação e no humor. O uso da música para fins terapêuticos apoia-se na capacidade musical de evocar e estimular uma série de reações fisiológicas que fazem a ligação direta entre o cérebro emocional e o cérebro executivo. **Considerações finais:** Grande parte das informações sobre a experiência benéfica de pacientes com demência submetidos a uma intervenção musical, são subjetivas, por serem sujeitas a técnicas e interpretações heterogêneas, sem um estudo metodológico rigoroso. Novos estudos devem ser realizados para explorar mais diretamente a influência da música nos pacientes com demência, bem como examinar como essa intervenção pode impactar, a curto e longo prazo, a vida nessa diversidade de indivíduos.

¹ Acadêmica do 11º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO. fabiolaliborio@hotmail.com;

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. tccmed@unifeso.edu.br.

ABSTRACT

Background: *Dementia is a neurocognitive syndrome, which has increased its worldwide morbidity due to population aging. Musical intervention is a safe, easily practicable and low-cost alternative to pharmacological treatment. It is a tool that has good evidence of its effectiveness in the literature, showing partial and momentary improvement of dementia symptoms.* **Objectives:** *To evaluate the influence of music in the management of dementia syndromes.* **Methods:** *Review article based on national and international databases such as PubMed. Selected 13 articles and 2 textbooks from the last 15 years.* **Discussion:** *The use of music is one of the most common non-pharmacological approaches in the treatment of dementia syndromes, showing benefits in the treatment of behavioral and neuropsychiatric symptoms, mainly in memory, agitation and humor. The use of music for therapeutic purposes is based on the musical ability to evoke and stimulate a series of physiological reactions that make the direct connection between the emotional brain and the executive brain.* **Conclusions:** *Much of the information on the beneficial experience of patients with dementia undergoing a musical intervention, is subjective, as they are subject to heterogeneous techniques and interpretations, without a rigorous methodological study. New studies should be carried out to explore more directly the influence of music on patients with dementia, as well as to examine how this intervention can impact, in the short and long term, life in this diversity of individuals.*

INTRODUÇÃO

As síndromes demenciais são caracterizadas pela presença de déficit progressivo da função cognitiva, declínio da memória ou de uma outra função cognitiva (linguagem, gnosias, praxias ou funções executivas) com intensidade suficiente para interferir no desempenho social ou profissional do indivíduo.^{1,2,3}

Devido ao envelhecimento populacional mundial, a demência tem uma incidência crescente, sendo uma das principais causas de morbidade nos países ocidentais.⁴ As projeções estatísticas destacam que o número de idosos brasileiros irá aumentar mais do que o restante da população nos próximos anos, embora esse aumento nem sempre seja acompanhado de uma melhora na qualidade de vida. No Brasil a prevalência de demência varia de 1,6%, entre as pessoas com idade de 65 a 69 anos, a 38,9%, naqueles com mais de 84 anos. Esses dados demográficos levaram a grandes preocupações em relação ao crescente ônus e custos para os sistemas de saúde em todo o mundo, e a qualidade de vida dos seus pacientes.^{1,5}

Pela presença esmagadora da demência, esta se tornará uma prioridade de saúde pública e será um dos maiores desafios sociais e econômicos de nosso tempo.⁶ A OMS estabeleceu a demência como uma prioridade de saúde pública e elaborou um plano de ação global abordando os problemas enfrentados por indivíduos com essa condição e por seus cuidadores.⁵ Assim, nota-se a importância de estudos sobre este tema, para analisar novos tratamentos e atividades que aliviem os sintomas ou a progressão das síndromes demenciais.^{1,7,6}

As pessoas com demência têm dificuldade de realizar afazeres cotidianos, programar saídas e se relacionar com o mundo externo, causando isolamento social, problemas de autoestima, mudanças nos relacionamentos familiares e uma capacidade cada vez mais declinante para realizar atividades da vida diária.^{1,4,8,9} Essas mudanças geralmente resultam em depressão, ansiedade ou agitação nas pessoas com demência e em seus cuidadores. Como a demência é incurável, a qualidade de vida é uma das principais metas de tratamento destes pacientes.⁸

Existem várias causas de demência e o diagnóstico específico delas carrega implicações terapêuticas e prognósticas individualizadas.^{1,3} A forma mais comum das síndromes demenciais é a doença de Alzheimer (DA). No Brasil a DA corresponde a cerca de 50% dos casos de demência e é o líder de incapacitação entre as pessoas com mais de 60 anos, gerando altos custos diretos e indiretos.^{6,10} A demência vascular (DV) tem a segunda maior incidência nos brasileiros com demência, subsequentemente tem a demência com corpos de Lewy (DCL) e a demência frontotemporal (DFT).¹ Existem também demências reversíveis como as infecciosas, entre outras.^{3,10}

A apreciação e aptidão musical são habilidades que, em comparação com outras habilidades verbais ou espaciais, permanecem intactas ou muitas vezes tardiamente afetadas em diversos indivíduos com demência, mesmo em estágios severos da doença. Evidências apontam que há cognição armazenada em áreas onde se encontra a memória musical, que pode ser útil como meio de comunicação entre o paciente e o cuidador e como tratamento não farmacológico.^{2,6,11} Outros estudos, também propõem que pode diminuir o risco de desenvolvê-las.^{9,10}

Um conjunto crescente de evidências sugere que a música pode ser útil como abordagem não farmacológica na demência, usada mais comumente no tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos. A música é capaz de provocar memórias e emoções imediatas, mesmo que em pequena medida, devido a restauração temporária de partes da memória de longo prazo ainda inacessíveis pela doença. Devido aos custos

baixos, principalmente quando comparado ao tratamento farmacológico, e introduzidos com relativa facilidade, o uso da música na demência já é popular nos contextos de assistência à saúde, tanto em contextos formais de musicoterapia, quanto em intervenções conduzidas por não terapeutas.^{4,8}

A musicoterapia formal é definida pela Associação Americana de Musicoterapia como o uso clínico e baseado em evidências de intervenções musicais para alcançar objetivos individualizados dentro de um relacionamento terapêutico por um profissional graduado para atingir e manter a saúde e o bem-estar do paciente.^{4,7} Contudo, o uso da música em intervenções não lideradas por terapeutas está aumentando devido a evidências da sua eficácia.⁸ Entretanto, sua longevidade como prática científica depende dos estudos científicos mais robustos, do compromisso dos profissionais e de iniciativas de financiamento do governo.⁴

OBJETIVOS

Avaliar a influência da música no manejo das síndromes demenciais.

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada na base de dados PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), com os seguintes descritores: “music”; “therapy” e “dementia”. Foram selecionados artigos dos últimos 15 anos, do período de 2005 a 2020.

A partir dessas descrições foram encontrados 476 artigos, nos quais foram empregados os seguintes filtros: (I) conter o assunto principal, (II) idioma português e inglês. Os artigos foram pré-selecionados através da leitura do título e do resumo. Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados e lidos na íntegra 13 artigos e consultados 2 livros-texto que abrangiam o tema e as descrições necessárias para a confecção deste artigo.

DISCUSSÃO

Durante a senescência ocorrem modificações cerebrais morfológicas, como redução do número de neurônios e sinapses e da espessura das regiões corticais. Ocorre também mudanças no sistema límbico, com suas memórias mais recentes, sendo uma das regiões mais afetadas pelo envelhecimento. Essas alterações acarretam mudanças nos aspectos neuropsicológicos, sociais e físicos dos indivíduos. Quando os déficits cognitivos estão acentuados podemos correlacioná-los com prováveis síndromes

demenciais.¹

Transtorno neurocognitivo maior no DSM-V corresponde à condição referida no DSM-IV como demência. Os critérios diagnósticos de transtorno neurocognitivo tem como base: 1. Preocupação do indivíduo, de um informante ou do clínico; e 2. Prejuízo importante no desempenho cognitivo, de preferência documentado por teste neuropsicológico padronizado ou, em sua falta, por outra investigação clínica quantificada. Os déficits cognitivos interferem na independência em atividades da vida diária, não ocorrem exclusivamente no contexto de delirium e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (como exemplo, transtorno depressivo maior, esquizofrenia).¹²

Na DA o prejuízo da memória é o primeiro evento clínico e o de maior magnitude.^{1,3} A diminuição da capacidade de memória de curta duração corresponde a perdas neuronais no hipocampo, no córtex entorrinal ou eventualmente parietal, e a redução da memória de trabalho obedece a perdas neuronais no córtex pré-frontal.^{1,10} Uma boa parte dos aspectos cognitivos são dependentes da formação hipocampal, onde ocorre inicialmente o processo degenerativo da DA. Ocorre posterior comprometimento de áreas corticais associativas e dos lobos temporais medial e laterais (memória episódica e semântica, respectivamente) e relativa preservação das áreas corticais primárias. Evoluindo gradualmente com dificuldades na aquisição de novas habilidades, prejuízos no julgamento e raciocínio. Nos estágios terminais, há marcantes alterações do ciclo sono-vigília; alterações comportamentais, como irritabilidade e agressividade; sintomas psicóticos; incapacidade de deambular e falar.^{1,3}

As mudanças nos indivíduos com demência podem comprometer seriamente a sua autonomia.¹ A necessidade de cuidados intensivos e prolongados na vida diária do indivíduo é causa frequente de institucionalização. Estes desafios evidenciam a importância do interesse e da sensibilidade do cuidador ao lidar com o idoso, além de levantar a questão de que sempre devemos buscar qualidade de vida para esses pacientes. O manejo não farmacológico, causa respostas benéficas nas síndromes demenciais, sendo o uso da música uma das abordagens não farmacológicas mais comuns no tratamento dos sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos da demência. Os indivíduos se tornam participantes sociais novamente, com benefícios na memória, no humor, redução da agitação ou da confusão, melhorando a qualidade de vida tanto dos pacientes quanto dos cuidadores.^{4,5,6,7,8,13}

A Diretriz Clínica na Saúde Suplementar (2011), da Associação Médica

Brasileira, indica que o controle dos sintomas comportamentais nas demências deve ser iniciado com a redução dos estressores ambientais e com medidas que favoreçam a orientação e a segurança do paciente. Nos casos de agitação, fármacos devem ser usados apenas quando as medidas comportamentais não forem suficientes. Os pacientes com demência são na maioria idosos e, muitas vezes, polimedicados o que propicia maior incidência de eventos adversos. Nas fases mais avançadas da DA ocorre um aumento da suscetibilidade aos efeitos adversos das drogas com atividade no sistema nervoso central, como sedativos ou anticolinérgicos que podem agravar o quadro confusional e causar comprometimento cognitivo semelhante a própria doença neurodegenerativa. Dessa forma, os tratamentos farmacológicos devem ser utilizados com cautela.¹⁰

A música pode ser fornecida ativamente, podendo os pacientes tocar, cantar ou compor, ou passivamente, quando pacientes escutam e observam a música ao vivo ou pré-gravada.^{4,7,8} As vantagens do uso de música fora das configurações formais da musicoterapia são a relativa facilidade de acesso e acessibilidade da música pré-gravada que pode ser usada com a frequência necessária. Entretanto, o musicoterapeuta treinado adapta o envolvimento musical às necessidades específicas de cada paciente, com base na prática terapêutica estabelecida. Um ambiente de musicoterapia, o terapeuta pode facilitar essa exploração de emoções em um ambiente seguro e suportado, fornecendo alguma contenção para as emoções experimentadas em resposta à música e relatando as observações clínicas.⁸

No modelo de musicoterapia citado por Lucanne Bailey (1984), é utilizado um processo de contato para estabelecer uma relação de confiança entre o terapeuta e o paciente, de conscientização em que o paciente e/ou sua família se concentram nas escolhas musicais que atenderem suas necessidades terapêuticas, com a última etapa resolvendo as tensões que o motivaram do começo. É neste contexto que as escolhas musicais apropriadas são feitas.⁴

Um ensaio clínico controlado analisou idosos relativamente saudáveis e os resultados sugerem que o estado de instituições de longa permanência pode contribuir para escores cognitivos mais baixos.⁷ Um outro estudo analisou os ambientes hospitalares e constataram que eles podem ser confusos e desafiadores para as pessoas com demência, afetando seu bem-estar e a capacidade de otimizar seus cuidados. Altos níveis de ruído e ambientes desconhecidos podem ser avassaladores para as pessoas com deficiência cognitiva, acarretando efeitos profundos e permanentes nos

indivíduos. Dessa forma, foi proposto que o ambiente socialmente imposto ao indivíduo contribui para seu déficit cognitivo.¹⁴

Ekra and Dale (2020) tiveram como opinião geral entre os participantes de um estudo, que a música alcançou impactos positivos quando usada de maneira sistemática, consciente e planejada. Caso contrário, a música pode ser percebida como barulhenta e perturbadora e, portanto, teria um impacto oposto. Portanto, parece ser crucial que os profissionais sejam treinados para usar tais intervenções de maneira a beneficiar os pacientes e examinar melhor a implementação de músicas que evoquem sentimentos positivos. Um dos desafios expressados neste estudo foi o de tornar o programa parte da rotina regular e manter o envolvimento da equipe ao longo do tempo.¹³

Os pacientes com demência ao serem submetidos a musicoterapia, se lembraram das músicas, evocaram memórias e desencadearam boas conversas entre eles; e aqueles com demência grave que não têm capacidade da linguagem podem expressar sentimentos através da linguagem corporal, batendo palmas, batendo os pés ou zumbir.^{2,13} Porém, quando usada apenas como música de fundo, por exemplo, tendo a TV e rádio constantemente ligado, os pacientes podem perceber a música apenas como barulho e podem ficar ansiosos e inquietos.¹³ Um ensaio clínico randomizado e cego revelou uma melhoria geral na marcha em um grupo de indivíduos com DA, através da audição rítmica com um ritmo confortável.⁷

Garrido et al. (2017), revelaram que a música pode ser eficaz na redução de uma variedade de sintomas afetivos e comportamentais, em particular a agitação, mesmo quando um musicoterapeuta treinado não está presente, apesar de existir uma evidência considerável do valor do musicoterapeuta na literatura. Um estudo relatou que, embora os resultados gerais de ouvir música favorita tenham sido positivos, houve uma resposta amplamente divergente dos participantes apresentando uma melhoria dramática na agitação para alguns e neutralidade ou resultados negativos para outros.⁸

Os efeitos da música no humor não são universalmente benéficos, especialmente quando os problemas de saúde mental podem estar presentes. A maioria dos pacientes ficam mais calmos durante e após as sessões de música e foi observada uma diminuição na necessidade de sedativos. No entanto, pacientes com depressão podem responder diferentemente a músicas, sendo mais suscetíveis ao desencadeamento de estados disfóricos.^{8,13}

Os vários tipos de demência podem responder à música de forma diferente. Na demência com corpos de Lewy, os pacientes tendem a apresentar maior agitação e

ansiedade do que aquelas com DA ou demência vascular. A DA afeta a memória e geralmente está associada a taxas mais altas de depressão do que outros tipos de demência; portanto, é possível que essas pessoas sejam mais vulneráveis aos efeitos do desencadeamento de memórias dolorosas. Por outro lado, pessoas com demência frontotemporal geralmente são mais propensas a comportamentos perturbadores e, portanto, podem ter maior probabilidade de responder positivamente a distrações ou influências calmantes, como a música.⁸

Os estudos relatam benefícios da intervenção musical, tanto em grupo como individual, nos pacientes com demência. Entretanto, há melhores evidências que intervenções individualizadas e o envolvimento ativo da música pode fornecer benefícios físicos e psicológicos adicionais aos pacientes.⁸ Um estudo ao avaliar a qualidade de vida comparando um grupo de canto, um grupo de escuta musical e um grupo controle que assistia TV, indicou que o grupo que cantava obteve uma melhora melhor na qualidade de vida em relação aos outros.⁵ Outros dois estudos relataram maiores efeitos na intervenção ativa, porém evidenciou benefícios significativos em vários domínios também na escuta musical.^{7,8} Outro estudo não teve resultados significativos da avaliação de musicoterapia vs ouvir música em pacientes com demência. No entanto, a maioria dessas associações não alcançou significância estatística e heterogeneidade na maioria dos resultados.⁷

Os pacientes são diferentes e seus desejos e necessidades variam de acordo com suas preferências pessoais, o tipo da doença ou do sintoma. Conseqüentemente, foi enfatizado em vários estudos que o repertório da música deve ser individualizado para obter melhores resultados.¹³ É sugerido que o treinamento cognitivo pode melhorar de forma importante a função cognitiva na demência em estágio inicial.^{7,9} Diante disso, as seguintes orientações para os cuidadores obterem melhores resultados com o uso da música, foram propostos por um artigo:

1. Pedir ajuda da família ou amigos para criar playlists com músicas que os pacientes provavelmente apreciam.
2. Tocar música suave e em volume apropriado durante as refeições ou a rotina de higiene matinal; e música com ritmo mais rápido quando tentar aumentar o humor do paciente. Evitar ruídos.
3. Incentivar o movimento, para fornecer mais estimulação cerebral, o que pode ajudar o funcionamento cognitivo mesmo depois que a terapia terminar e melhorar a capacidade de recordação.

4. Prestar atenção a resposta do paciente à música. Se o paciente gosta de certas músicas, tocá-las mais frequentemente. Se eles reagem negativamente para a música, tentar outro estilo ou uma música diferente.⁹

AÇÃO DA MÚSICA NO CÉREBRO:

A música não só é processada no cérebro, mas também afeta seu funcionamento.⁶ O uso da música para fins terapêuticos apoia-se na capacidade musical de evocar e estimular uma série de reações fisiológicas que fazem a ligação direta entre o cérebro emocional e o cérebro executivo.^{4,7,11} A música é um fenômeno acústico complexo de processamento de informações auditivas, que implica a decodificação de vários módulos perceptivos e cognitivos.²

A análise de sinais físicos e acústicos das vibrações de moléculas do ar (sons) e decodificação em um sistema subjetivo complexo implica em sentirmos e processarmos a música.¹¹ Os sinais físicos transformam-se em estados emocionais e alterações fisiológicas que refletem expectativas, tensão, repouso e movimento, bem como causam flutuações de nossos ritmos fisiológicos endógenos, como batimento cardíaco, frequência respiratória e ritmos elétricos cerebrais, dos ciclos circadianos de sono-vigília, até a produção de vários neurotransmissores ligados à recompensa e ao prazer e ao sistema de neuromodulação da dor.^{6,11}

A música ativa áreas cerebrais filogeneticamente mais novas (neocórtex) e mais primitivas (cérebro reptiliano), que envolve o cerebelo, as áreas do tronco cerebral e a amígdala. O córtex auditivo (área auditiva primária localizada nos lobos temporais) recebe e processa o som, sendo responsável pela senso-percepção musical, pela decodificação da altura, do timbre, do contorno e do ritmo. Tal área conecta-se com o restante do cérebro, que garantem à gestualidade implícita a modulação do sistema de prazer e recompensa, que acompanham nossas reações psíquicas e corporais à música. As áreas da memória no hipocampo reconhecem a familiaridade dos elementos temáticos e rítmicos; as áreas de regulação motora e emocional são o cerebelo e a amígdala (que atribuem um valor emocional à experiência sonora); e um pequeno núcleo de substância cinzenta (núcleo accumbens) está relacionado ao sentido de prazer e recompensa. Algumas áreas específicas do lobo frontal são responsáveis pela decodificação da estrutura e da ordem temporal dos sons, isto é, pelo comportamento musical planejado. Ao ouvir ou executar uma música, o cérebro sincroniza sons e timbres, programa movimentos precisos na execução instrumental e leitura, armazena e

evoca melodias familiares.¹¹

As regiões do cérebro relacionado a aprendizagem associativa (por exemplo, cerebelo, estriado, córtex pré-motor e regiões pré-frontais) são relativamente poupados no início da DA. Lá ocorreria a integração relativa desses substratos neurais permitindo a preservação do que já foi aprendido, mesmo no estágio severo de demência.² A música pode facilitar a ativação de redes neurais altamente plásticas, envolvidas com memórias autobiográficas episódicas em indivíduos com disfunções cerebrais. A música estimula a flexibilidade mental e a coesão social, fortalecendo vínculos e o compartilhamento de emoções.¹¹

Vários mecanismos podem ajudar a explicar os efeitos da música sobre sintomas neurodegenerativos.⁷ Steve Matthews (2015), apresenta três teses neurocognitivas sobre os resultados terapêuticos da música no cuidado da demência. A primeira tese sugere que a musicoterapia repara e regenera as áreas cerebrais nas quais ocorre o processamento musical. A segunda tese refere que a música tem efeito neuroprotetor. Sendo o uso repetido de músicas associada ao processo de retardar a neurodegeneração, retardando a progressão da doença. A terceira tese, relata ação terapêutica para ressuscitar sistemas inativos, mas funcionalmente intactos.⁴ A alegação de neuroproteção é menos direta. É difícil testar a tese de neuroproteção com rigor absoluto porque, idealmente, apenas um estudo duplo controlado randomizado demonstraria a conexão entre a musicoterapia e o atraso no início da demência ou diminuição do sofrimento da doença. Esse estudo nunca foi realizado ou, por razões logísticas e éticas, é provável que não seja feito.⁴

TREINAMENTO MUSICAL:

A educação musical ativa os neurônios em espelho, nas áreas frontais e parietais do cérebro, essenciais para a cognição social, processos cognitivos e emocionais responsáveis pelas funções de empatia e compreensão de ambiguidades na linguagem verbal e não verbal. Dessa forma, a exposição prolongada à música e o treinamento musical considerado prazeroso aumentam a produção de neurotrofinas em nosso cérebro em situações de desafio, podendo determinar não só o aumento da sobrevivência de neurônios, como as mudanças de padrões de conectividade na chamada plasticidade cerebral.^{6,11}

As pessoas sem treino musical processam melodias preferencialmente no hemisfério cerebral direito. O treino musical aumenta o tamanho e a conectividade

(número de sinapses entre os neurônios) de várias áreas cerebrais, como no corpo caloso (que une um lado a outro do cérebro), no cerebelo e no córtex motor (envolvido com a execução de instrumentos). Isso levanta a questão se a experiência musical gera maior “capacidade de reserva cognitiva e cerebral” ou facilita a metaplasticidade no cérebro e potencialmente reduz o risco de demência.^{6,11}

Atividades que estimulam a cognição, como jogar cartas, palavras cruzadas e tocar instrumento musical foram associadas com a redução de risco para DA após quatro anos de seguimento. O aumento da atividade cognitiva associou-se a redução de risco de 64% de DA (OR de 0,36, IC95%: 0,20- 0,65) e HR de 0,93, (IC95% 0,90- 0,97).¹⁰ Um estudo descobriu que o treinamento musical no início da vida foi associado a respostas verbais mais rápidas em indivíduos idosos e preservação das funções perceptivas auditivas, como compreensão da fala em ambientes ruidosos. Em outro estudo, idosos com treinamento musical inicial mínimo (seis meses de aulas de piano, em comparação com um grupo controle sem tratamento), foram documentadas mudanças funcionais aprimoradas nas funções cognitivas e perceptivas, como melhor desempenho nos testes de memória de trabalho, velocidade e função motora. Enquanto, outro estudo analisou ex-membros de uma orquestra e descobriu que nenhum participante tinha conhecimento de qualquer membro atual ou ex-membro da orquestra com demência. Durante um período de acompanhamento de cinco anos, eles documentaram a incidência de demência e descobriram que tocar um instrumento musical era uma das atividades de lazer associadas a um risco reduzido de demência (DA e doenças vasculares).⁶

Essas observações sugerem que o treinamento musical pode ter um efeito protetor no declínio cognitivo da idade e que a plasticidade induzida pela música pode ocorrer mesmo após um curto período de treinamento no cérebro idoso, correspondendo a uma maior capacidade de restauração cerebral.⁶ As habilidades preservadas em músicos com demência permitem a expressão de papéis e identidades ao tocar um instrumento musical ou cantar, sendo uma forma de comunicação entre o músico com demência e outras pessoas. Um estudo propõe que novas habilidades musicais podem se desenvolver com a demência.²

O surgimento de habilidades musicais e o aumento do interesse pela música foram documentados em casos de Demência frontotemporal (DFT).^{2,6} Foi observado também o senso de se projetar um futuro (“eu estendido”), através do envolvimento da música em pessoas com DA e DFT. Na demência de corpos de Lewy, foi observado mais frequentemente alucinações musicais, em comparação com outros tipos de demência.²

Outro estudo, baseado em resultados de neuroimagem, concluiu que essa facilitação ou nova manifestação de habilidades artísticas pode estar associada à disfunção do lobo temporal anterior esquerdo e que o interesse pela música está associado à preservação relativa do volume no hipocampo posterior esquerdo. Esse achado contrasta com as habilidades artísticas de pacientes com DA que podem se dissipar rapidamente devido à função diminuída nas regiões parietais e temporais posteriores.⁶

MEAMS E MÚSICA FAVORITA:

Vários estudos relataram que ouvir música facilita a recordação de memórias em pessoas com DA, principalmente as músicas antigas que eles já conheciam.^{4,6} As músicas antigas os fazem sorrir, talvez começar a relembrar de um tempo das suas vidas e da sua identidade. Essa lucidez relativa pode durar horas e orientar o doente no espaço social, sendo um agente social das suas relações e possibilitar uma maior coordenação de movimentos motores. Uma parte do seu antigo “eu” é trazido de volta o que fornece uma existência significativa e, na sua medida, reduz a ansiedade, o estresse e a agitação.⁴

No documentário “Alive Inside”, citado por diversos artigos, o paciente Henry, ao reconhecer a música associa-se de como era quando ouviu pela primeira vez, e essa é a história que ele conta para aqueles ao seu redor, restaurado agencialmente com o mundo social.⁴ Muitas vezes há significativas lacunas no sistema de memória autobiográfica, mas o que importa é ele puder se conectar com o seu passado, e então a partir da sua narrativa individual ocorre uma maior auto compreensão. Em Alive Inside, outras pessoas com demência têm suas reações documentadas ao ouvir sua música preferida.^{2,4,6,8}

A música preferida pode provocar respostas cerebrais em pessoas com distúrbios de consciência grave baseado em evidências que ‘memórias autobiográficas evocadas por música’ (MEAMs) podem permanecer preservadas nestes pacientes. A música ao estimular MEAMs pode ser uma grande fonte de conforto e contribuir para efeitos positivos, como no humor e no comportamento, aliviando a ansiedade, a depressão e a agitação em pacientes com demência.²

Uma metanálise de estudos de neuroimagem encontrou que ao escutar uma música favorita o precuneus, envolvida no auto processamento da recuperação de uma memória autobiográfica, fica consistentemente interconectado com todas as regiões da

rede de modo padrão (DMN), incluindo o córtex pré-frontal, parietal e medial. As estruturas da linha média cortical (incluindo córtex cingulado posterior e córtex pré-frontal medial) estão envolvidos no processamento de informações auto referenciais (como reconhecimento de corpo, rosto, ações e traços). O córtex pré-frontal medial desempenha um papel crucial na recuperação de memórias autobiográficas evocadas pela música, considerada fundamental na criação e sustentação do nosso senso do “eu”. E ao escutar a música que não gostava o precuneus fica relativamente isolado da DMN. Na condição de escutar uma música favorita, o hipocampo foi funcionalmente separado do córtex auditivo e tornou-se uma comunidade isolada.²

Uma revisão estudou a memória musical implícita e explícita nos pacientes com demência. A memória musical implícita, processual ou a capacidade de reproduzir um instrumento musical ou cantar uma música pode ser poupado em músicos com DA. Em contraste, memória musical explícita, ou o reconhecimento de melodias familiares, é normalmente comprometido. Assim, a noção de que a música é inesquecível no DA não é totalmente suportado. Entretanto, foi demonstrado que esse senso de familiaridade aumenta com exposições repetidas de novas melodias. Embora os pacientes geralmente tenham apresentado um desempenho ruim, as respostas comportamentais medidas com uma escala desenvolvida para pacientes com demência grave indicaram maior familiaridade com a música repetida em comparação com a música não repetida, e esse efeito persistiu por dois meses.⁶

A familiaridade, é relativamente automática, é o sentimento associado à recuperação de um evento sem necessariamente lembrar de informações contextuais. É sugerido que a familiaridade e a lembrança são processos que dependem de regiões cerebrais distintas, prejudicadas diferencialmente na demência. Sendo assim, o senso de familiaridade é preservado, enquanto a lembrança é prejudicada em pessoas com DA.⁶

LINGUAGEM:

A música também é intelectualmente estimulante e pode beneficiar funções cognitivas, como linguagem expressiva em pessoas com demência. Esses efeitos podem contribuir para manter um senso de identidade saudável de si mesmo, nos indivíduos com demência.²

As funções de linguagem, especificamente a memória e fluência verbal, são uma constatação consistente em estudos sobre os efeitos da musicoterapia na cognição de

pacientes com DA. Um estudo descobriu que as letras cantadas foram aprendidas e lembradas melhor do que as letras faladas. Várias explicações foram oferecidas para facilitar retenção a longo prazo de músicas cantadas em comparação com informações faladas, incluindo sobreposição funcional e anatômica entre processamento de música e linguagem, características estruturais similares entre a melodia e a letra, facilitação musical de estratégias de busca e recuperação, e codificação e consolidação aprimoradas de material técnico devido ao seu efeito emocional e excitante.⁶

Um ensaio clínico randomizado encontrou cognição mantida ou aprimorada nos grupos de canto e de escuta musical, além de melhora no humor e na qualidade de vida dos pacientes com demência. A avaliação imediata após a intervenção mostrou que as sessões de música melhoraram a cognição geral (Pontuação no MEEM), atenção e funções executivas (Bateria de Avaliação Frontal) comparados ao tratamento padrão. Cantar foi particularmente eficaz na evocação de memórias pessoais remotas, como o aumento da recordação de nomes de conhecidos (Teste de Fluência Autobiográfico) e prova de funcionamento e função de memória verbal. Vários estudos têm utilizado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) para avaliar a cognição e um deles provou pontuações de até três pontos imediatamente após intervenções musicais. No entanto, é preciso ter cuidado ao interpretar o significado desses achados, devido aos efeitos da prática da repetição de tarefas e da falta de avaliadores.⁶

EMOÇÃO:

Uma característica única da música é sua capacidade de extrair memórias e também emoções. Muitos estudos reconhecem a emoção evocada pela música, porém há déficits no reconhecimento das diferentes emoções musicais, sendo difíceis de interpretar porque a gravidade e o tipo de demência não são sempre especificados. Um estudo relatou um efeito preservado sobre julgamento de músicas familiares em pacientes com grave distúrbios de cognição, mas outros dois estudos relataram resultados inconsistentes. Esses resultados sugerem a possível influência da memória musical nas respostas afetivas devem ser mais estudadas em pacientes com demência.⁶

O reconhecimento prejudicado da emoção musical parece estar associado à perda de massa cinzenta em uma grande rede cerebral distribuída, incluindo ínsula, amígdala, vários córtices frontais, temporais, parietais e o sistema mesolímbico subcortical. Todas essas estruturas estão envolvidas em vários julgamentos emocionais, recompensa, acoplamento de sentimentos subjetivos, respostas autonômicas e

representação do valor do estímulo da música.⁶

As pesquisas sugerem que o processamento de emoções musicais está relativamente preservado na DA ou pelo menos, menos comprometidos em relação com outros tipos de demência. Enquanto, os pacientes com DFT parecem perder o prazer de ouvir música, uma espécie de "anedonia musical". O reconhecimento das emoções musicais pode avaliar esses processos neurodegenerativo, delineando um perfil de danos cerebrais essencial para a abstração de emoções sociais complexas.⁶

PERCEPÇÃO MUSICAL:

A demência típica pode estar associada a perfis de percepção musical prejudicada. Um coorte relativamente pequeno, demonstrou que a DA produz um comprometimento da análise auditiva como na transmissão de sequências sonoras, associado à disfunção das áreas temporoparietais posteriores. Por motivos neuroanatômicos e neuropsicológicos, espera-se que pacientes com DA tenham dificuldades na análise da cena musical, que provavelmente envolve região temporal posterior, lobo parietal e suas projeções dorsais. O perfil do processamento da melodia pode ter seletividade relativa para patologias específicas, como a DA¹⁵

A codificação musical prejudicada pode ser útil como um marcador das síndromes demenciais. Novos instrumentos para analisar a percepção musical, codificação de sequências verbais e musicais, através de processos neurais de fluxos de informação podem ser relevantes para avaliar a o nível de complexidade e o impacto da música na demência.¹⁵

AGITAÇÃO:

Um dos sintomas comportamentais mais comuns da demência é a agitação, afetando quase metade dos participantes de vários estudos. A agitação está associada à má qualidade de vida e ao sofrimento do cuidador. Prevê a admissão no lar de idosos e resulta em maior uso de drogas de contenção e psicotrópicas prescritos para agitação; mas pode resultar em efeitos indesejáveis, como aumento do declínio cognitivo e aumento do risco de eventos cerebrovasculares e morte. Isso destaca a necessidade importante de terapias não farmacológicas, como a música, para gerenciar a agitação, explicando o grande número de estudos relatados na literatura.⁶

Muitos estudos têm relatado agitação reduzida durante e imediatamente após um período de musicoterapia ou audição, mas limitações metodológicas são comuns, como amostras pequenas ou nenhum grupo controle. Existem também numerosas

diferenças metodológicas entre os estudos que examinam o efeito da música sobre a agitação em pessoas com demência, incluindo a gravidade da demência, a avaliação para medir a agitação, tipo de intervenção musical, frequência e duração da intervenção musical, tempo de avaliação da agitação relativa à música intervenção e o tipo de atividades realizadas pelo grupo de comparação (como a leitura).⁶

Dez estudos de musicoterapia seguindo um protocolo, concluiu que a musicoterapia é eficaz para diminuir a agitação, mas não tem efeito a longo prazo. Dois estudos relataram que a música auto selecionada (preferida da pessoa) era uma das intervenções mais utilizadas e teve um dos mais altos níveis de impacto na agitação; e isso levou ao desenvolvimento de “Diretrizes baseadas em evidências de música individualizada para idosos com demência”. Um outro estudo em larga escala investigando o efeito da música em pessoas com demência, descobriram que a música não era mais eficaz do que outras condições de controle não-musicais, como leitura ou culinária.⁶

Estudos sugerem que as reduções na agitação atribuídas à música em estudos anteriores podem ser o resultado da interação social durante a sessão de musicoterapia em grupo, em vez de música em si. No geral, os resultados referentes aos efeitos da musicoterapia na agitação são inconsistentes, com relatórios de pesquisa iniciais, metodologicamente menos rigorosos. Destaca que a música pode ser eficaz na redução da agitação, mas seu possível efeito terapêutico maior do que outras atividades, ainda precisam ser mais bem estudadas.⁶

TRANSTORNO DE HUMOR E ANSIEDADE:

Verificou-se também que a musicoterapia reduz os sintomas de humor, em especial a depressão e ansiedade, que são muito comuns em pessoas com demência. Uma revisão da musicoterapia em demência, concluiu que havia evidências para melhorias de curto prazo nos distúrbios psicológicos e comportamentais, conforme uma variedade de questionários formais de humor. Uma meta-análise relatou que musicoterapia de longo prazo foi particularmente eficaz na redução dos sintomas de ansiedade. Outro estudo descobriu que os efeitos benéficos da musicoterapia individual sobre ansiedade e depressão duraram até oito semanas após a intervenção. No geral, há evidências acumuladas de que a música é tratamento não farmacológico eficaz para sintomas de humor em pessoas com demência.⁶

Um estudo confirmou a eficácia das intervenções musicais na melhoria do estado

emocional de pacientes com DA leve a moderada, medindo expressões faciais de humor e discurso de conteúdo. Entretanto, não houve diferença em comparação com outra atividade de grupo agradável, especificamente com a intervenção culinária. Outro estudo comparando intervenção passiva e ativa envolvendo música individualizada e uma condição de controle não-musical, descobriu que ambas as intervenções musicais (mas particularmente interativas) reduziram o estresse e provocaram reações emocionais positivas em pacientes com DA grave.⁶

O USO DA INTERVENÇÃO MUSICAL:

A música é um instrumento não farmacológico seguro, amplamente acessível e apreciado pela maioria das pessoas. Dessa forma, a música pode ser facilmente utilizada, sendo uma abordagem eficaz e ética para cuidar dos idosos.^{4,7} Sua capacidade única de provocar emoções e memórias significa que potencialmente pode fornecer um link para as pessoas com seu “eu passado”, reviver sua agência social narrativa e promover sentimentos de conexão com as pessoas em volta. Isso a torna um estímulo ideal para apresentar às pessoas com demência e um tópico importante para pesquisas científicas rigorosas.⁶

Evidências sugerem que as habilidades musicais não são completamente poupadas e que o tipo e causas de demência têm efeitos diferentes nas funções musicais. A maioria dos estudos analisaram pacientes com DA, porém há dificuldade na implementação de estudos que diferenciam os tipos de demência, devido a um grande número das pessoas não receberem um diagnóstico específico. Além disso, a maioria das intervenções tendem a se concentrar na música favorita, sem levar em consideração os sintomas específicos. Faz parte da diversidade de estudos e do impacto das intervenções musicais, as variáveis como, estágio da demência, tipo de música, intervenção ativa ou passiva, terapia individual ou sessões de grupo, a hora do dia e o local, como lar doméstico ou residência de idosos. Portanto, deve-se ter cuidado, não generalizar as descobertas e estudar os participantes envolvidos.^{6,13}

Há evidências positivas que apoiam o uso de musicoterapia para tratar sintomas comportamentais, sintomas de humor e melhora da função cognitiva.⁷ Entretanto, novos estudos devem ser realizados para explorar mais as percepções dos pacientes e como essa intervenção pode impactar seus comportamento a curto e a longo prazo.¹³ Vários vieses podem contaminar os resultados (como, critérios de seleção não especificados, tamanho pequeno da amostra, falta de avaliação e de avaliadores cegos, dissimilaridade

de grupo na linha de base e nenhum grupo controle), podendo ter faltado qualificações necessárias para detectar diferenças entre os grupos de intervenção e controle. Outra limitação dos estudos foi devido aos resultados positivos serem mais fáceis de publicar, e resultados negativos provavelmente não serão comunicados.^{6,7,8,9,14,15}

O avanço das correlações da música com a função cerebral exige um trabalho multidisciplinar (entre músicos, neurologistas e educadores musicais) que dê acesso à multiplicidade de experiências musicais, lúdicas, criativas, prazerosas, na análise do impacto da música no neuro desenvolvimento. Avanços tecnológicos integrados à música podem facilitar o nosso poder de consciência e de discernimento, das nossas potencialidades e vulnerabilidades, enquanto seres emocionais que influencia o racional.¹¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da música é prevalente na vida cotidiana das pessoas e se tornou popular como intervenção não-farmacológica no cuidado das pessoas com demência. A literatura relata a eficácia da música em diversos sintomas demenciais e melhora da qualidade de vida dos pacientes e dos cuidadores. Nessa revisão foi observado que os pacientes com diferentes tipos de demência parecem recordar músicas antigas, evocar melodias, memórias e expressar emoções, contribuindo para a melhora de diversos sintomas comportamentais e neuropsíquicos.

A revisão destaca que existe uma necessidade de mais estudos deste tópico à luz do nosso rápido envelhecimento e a correspondente incidência crescente de demência. Apesar do maior desenvolvimento de estudos controlados nos últimos anos, tem uma heterogenicidade substancial dos estudos e falta o rigor experimental dos ensaios clínicos. A maioria das informações sobre a experiência benéfica de pacientes com demência ao sofrer uma intervenção musical são sujeitas a técnicas e interpretações variadas. As interpretações atuais dos dados têm dificuldade de definir a eficácia de cada uma das técnicas.

É consenso que a música deve ser usada de maneira planejada; caso contrário, pode ser percebida como barulhenta e perturbadora para os pacientes. Precisamos esclarecer melhor os benefícios direcionados da música na demência, “como” e “por que” a música pode ser benéfica para essa diversidade de indivíduos e até que ponto que a eficácia da música supera a de outras atividades agradáveis. O desenvolvimento de protocolos para o uso da música, que levam em consideração o gosto individual do

indivíduo e os sintomas que queremos abordar, devem ser mais bem estudados.

Futuros estudos devem ter uma amostra de maior tamanho, utilizar métodos apropriados para randomização, com cegamento e intenção de tratar, e ampliar a especificidades dos estudos. Além disso, os ensaios devem avaliar os resultados usando medidas padronizadas ou prescritas em momentos semelhantes. As análises de dados individuais serão valiosas para exploração adicional. Estudos mais normativos devem ser utilizados em meta-análises futuras para confirmar os efeitos da música em idosos com demência.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

Zanini RS. Demência no idoso: aspectos neuropsicológicos. *Rev Neurocienc.* 2010; 18(2): 220-226.

Baird A, Thompson WF. The impact of music on the self in dementia. *J Alzheimer's Dis.* 2018; 61(2018): 827–841.

Gallucci Neto J, Tamelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiq Clín.* 2005; 32 (3): 119-130.

Matthews S. Dementia and the power of music therapy. *Bioethics.* 2015; 29(5): 573-579.

Hanser SB, Cortes AC, Brotons MM, Tomaino CM. Editorial: music therapy in geriatrics. *Geriatrics.* 2020; 7(87): 1-2.

Baird A, Samson S. Music and dementia. *Prog Brain Res.* 2015; 217: 207-35.

Zhang Y, Cai J, An L, Hui F, Ren T Ma H, et al. Does music therapy enhance behavioral and cognitive function in elderly dementia patients? A systematic review and meta-analysis. *Ag Res Rev.* 2017; 35(2017): 1–11.

Garrido S, Dunne L, Chang E, Perz J, Stevens C, Haertsch M. The use of music playlists for people with dementia: a critical synthesis. *J Alzheimer's Dis.* 2017; 60(2017): 1129–1142.

Hale D, Marshall K. Dementia and music therapy. *Home Healthc Agora.* 2020; 38(2): 105.

Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Academia Brasileira de Neurologia. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Doença de Alzheimer: prevenção e tratamento. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. 2011.

Muszkat M. Música e neurodesenvolvimento: em busca de uma poética musical inclusiva. *Literartes.* 2019; 10: 1-11.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico]: DSM-5 / [American Psychiatric Association; 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Ekra EMR, Dale B. Systematic use of song and music in dementia care: health care providers' experiences. *J Multidiscip Healthcare.* 2020; 13: 143–151.

Lourida I, Jones RG, Abbott R, Rogers M, Green C, Ball S, et al. Activity interventions to

improve the experience of care in hospital for people living with dementia: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2020; 20(131): 1-14.

Golden HL, Clark CN, Nicholas JM, Cohen MH, Slattery CF, Paterson RW, et al. Music perception in dementia. *J Alzheimer's Dis*. 2016;1-18.

SÍNDROME DE POTOCKI-LUPSKI – RELATO DE CASO

POTOCKI-LUPSKI SYNDROME - CASE REPORT

Bruna de B. Miguez¹; Isaías S. de Paiva²; Simone Rodrigues³

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: genética; mutação; duplicação cromossômica. **Keywords:** Genetics; Mutation; Chromosomal duplication.

RESUMO

Introdução: as síndromes de genes contíguos são decorrentes de microdeleção ou microduplicação cromossômica e são diagnosticadas por Array-CGH ou FISH. A microdeleção no locus cromossômico 17. p11.2 causa a síndrome de Smith-Magenis (SMS) e a microduplicação a síndrome de Potocki-Lupski (PTLS). A SMS possui fenótipo característico. A PTLS, entretanto, tem fenótipo variado que não está bem definido, sendo caracterizada por atraso do desenvolvimento, deficiência intelectual, hipotonia e déficit no crescimento. Acredita-se que esses rearranjos sejam o resultado da recombinação homóloga não-alélica (NAHR). **Objetivo:** relatar o caso de uma criança com diagnóstico da PTLS visando a divulgação e ampliação do seu conhecimento. **Metodologia:** relato de caso. Será realizada pesquisa bibliográfica, revisando os casos já publicados e serão obtidos os dados para documentação do relato para fazer as correlações dos dados do probando com os pesquisados na literatura médica. **Discussão:** A PTLS é decorrente de uma microdeleção do cromossomo 17 e não possui suas manifestações fenotípicas bem definidas, atrasando o diagnóstico. O paciente relatado apresenta, no exame morfológico, macrocefalia com escafocefalia, face triangular, sobrancelhas retificadas para baixo, orelhas em abano, arco do cupido apagado, micrognatia, palato alto, telecanto, pectus excavatum leve, hipertelorismo ocular, nariz pequeno com base plana e filtro apagado. **Conclusão:** os médicos devem ser orientados sobre a PTLS visando a divulgação e ampliação do conhecimento da síndrome, para que seja identificada de forma precoce e, conseqüentemente, o tratamento multidisciplinar seja iniciado no começo da infância, possibilitando a esses pacientes uma melhor evolução ao longo dos anos.

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos;

² Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos;

³ Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

ABSTRACT

Background: *The contiguous gene syndromes are due to microdeletion or chromosomal microduplication, have been recently described and are diagnosed by Array-CGH or Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). Microdeletion at chromosomal locus 17.p11.2 causes Smith-Magenis syndrome (SMS) and microduplication Potocki-Lupski syndrome (PTLS). SMS has a very characteristic phenotype. PTLS, however, has a varied phenotype and is still not well defined, being characterized by delayed neuropsychomotor development, intellectual disability, hypotonia and growth deficiency. These rearrangements are believed to be the result of homologous non-allelic recombination (NAHR).* **Objectives:** *To report the case of a child diagnosed with PTLS in order to disseminate and expand knowledge about the disease.* **Methods:** *A case report and a bibliographic research on the PTLS will be carried out, reviewing the cases already published, data will be obtained for the documentation of the report. Aiming to correlate the data of the proband with those researched in the medical literature.* **Discussion:** *PTLS is due to a microdeletion of chromosome 17 and does not have well-defined phenotypic manifestations, delaying diagnosis. On the morphological examination, the reported patient presents, macrocephaly with scaphocephaly, triangular face, straightened eyebrows downwards, protruding ears, erased cupid's bow, micrognathia, high palate, telecanthus, mild pectus excavatum, ocular hypertelorism, small nose with flat base and unlit filter.* **Conclusions:** *Doctors should be advised about PTLS in order to disseminate and expand the knowledge of the syndrome, so that it is identified early and, consequently, multidisciplinary treatment is started in early childhood, enabling these patients to have a better evolution over the years.*

INTRODUÇÃO

A variação no genoma humano está presente sob muitas formas, incluindo as variantes de números de cópias (CNVs). As duplicações e deleções são os tipos mais prevalentes de variações estruturais do genoma humano, e são causas importantes de doenças e suscetibilidade a doenças^{1, 2}. Acredita-se que esses rearranjos sejam o resultado da recombinação homóloga não-alélica (NAHR) entre regiões com repetições de baixo número de cópias (LCRs – *Low-copy Repeats*), que produzem instabilidade genômica, predispondo a região aos eventos de deleção e duplicação^{3,4,5}.

As deleções ou duplicações de segmentos cromossômicos originam as denominadas síndromes de genes contíguos. As modificações que sucedem nessas

síndromes alteram a estrutura do cromossomo ou a integridade de um gene, gerando variantes do número de cópias que variam de Kilobases (Kb) a Megabases (Mb) de tamanho⁶. Quando o segmento cromossômico deletado ou duplicado for menor que 5 Mb, não é visualizado no cariótipo e as síndromes resultantes são denominadas de microdeleção ou microduplicação cromossômica. Assim, o diagnóstico destas síndromes é realizado por Hibridização Genômica Comparativa por microarray (Array-CGH, do inglês *array-based Comparative Genomic Hybridization*)⁷, pela técnica FISH (*Hibridização In Situ por Fluorescência, do inglês Fluorescent In Situ Hybridization*)⁸ e a amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (*multiplex ligation-dependent probe amplification - MLPA*)⁷. As síndromes de genes contíguos são condições raras e possuem amplo fenótipo clínico.

O cromossomo 17, particularmente a banda 17p11.2³ possui diversas LCR's, predispondo a ocorrência de rearranjos, sendo responsável por quatro síndromes distintas: Síndrome de Charcot Marie Tooth tipo 1^a, Neuropatia hereditária com paralisia por pressão, Síndrome de Potocki-Lupski e Síndrome de Smith-Magenis^{9,10,11,12}. As duas últimas são síndromes contíguas que decorrem, respectivamente, de duplicação e deleção no *locus* 17p11.2⁹.

A microdeleção 17p11.2 causa a síndrome de Smith-Magenis (SMS)¹³ com incidência de 1/25.000 nascidos vivos, geralmente diagnosticada na infância. O fenótipo é caracterizado por comprometimento neurológico (hipotonia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, convulsões), transtorno do espectro autista, deficiência de crescimento (baixa estatura), distúrbio de comportamento (birras, hiperatividade, impulsividade, auto agressividade, instabilidade de humor, desobediência), obesidade e hiperlipidemia¹⁴, distúrbio do sono¹ e dismorfismos craniofaciais (braquicefalia, face quadrada, fronte proeminente, fissuras palpebrais longas, enftalmia), cardiopatia congênita (Tetralogia de Fallot e defeitos septais), além de outras malformações congênitas. No *locus* 17p11.2 está presente o gene responsável pelo ácido retinóico indutível 1 (RAI1)¹⁵. A ausência do RAI1 causa desordens do sono e é um gene possivelmente relacionado ao transtorno do espectro autista¹⁶.

A síndrome de Potocki-Lupski (PTLS)¹⁷ é uma síndrome de genes contíguos causada por uma duplicação no *locus* 17p11.2. A incidência é estimada em 1/25.000 nascidos vivos. É uma síndrome do neurodesenvolvimento caracterizada por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, distúrbio de comportamento, hipotonia, deficiência de crescimento e anomalias congênitas. Todos os casos relatados

ocorreram esporadicamente, sem dúvida na origem parental dos rearranjos. A maioria das duplicações tem tamanho de 3,7 Mb e é identificável apenas por análise de hibridização genômica comparativa (CGH)⁷ ou FISH⁸. Aproximadamente 60% dos pacientes com PTLs têm uma microduplicação 17p11.2 recíproca à microdeleção de 3,7 Mb na correspondente SMS¹⁸.

O fenótipo da PTLs é variado e ainda não está bem definido. As anormalidades neurocomportamentais e o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor¹⁹ podem representar os sinais mais relevantes no fenótipo da PTLs, sendo os mais considerados para a suspeita clínica inicial^{20,21}. A deficiência de crescimento, principalmente no lactente, é descrita em muitos relatos^{17,20,22}, assim como os distúrbios do sono e apneia obstrutiva do sono¹. As anomalias congênitas descritas em associação na PTLs foram disfagia orofaríngea²², cardiopatia congênita como ventrículo esquerdo hipoplásico^{1,2} e espinha bífida em neonato²³.

O Ambulatório de Genética Clínica do Centro Educacional Serra dos Órgãos é uma instituição de referência para avaliação, diagnóstico, acompanhamento e aconselhamento genético no município de Teresópolis/RJ. Atualmente encontram-se em acompanhamento pacientes com diagnóstico de PTLs, diagnosticada por Array-CGH.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Relatar o caso de uma criança com diagnóstico da PTLs visando a divulgação e ampliação do conhecimento da síndrome.

Objetivos secundário:

Realizar pesquisa bibliográfica sobre a PTLs, revisando os casos já publicados.

Obter os dados para documentação do relato de caso.

Correlacionar os dados do probando com os relatados na literatura.

METODOLOGIA

Estudo observacional, descritivo constando de relato de caso. Os dados do relato serão obtidos através da consulta do prontuário do probando obtido no Ambulatório de Genética da UNIFESO. A pesquisa bibliográfica será realizada em bibliotecas virtuais de saúde (PubMed, BVS, Scielo) utilizando as palavras chave: "Potocki Lupski syndrome", Smith-Magenis syndrome; chromosomal duplication.

Riscos: decorrente da entrevista que poderá causar algum tipo de constrangimento aos entrevistados, que será minimizado pelo pesquisador através do uso de espaço reservado.

Benefícios: descrever a doença para a comunidade acadêmica, ressaltando o fenótipo, contribuindo para o diagnóstico oportuno e ampliação do seu conhecimento.

Questões Éticas: o presente estudo será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, e está de acordo com a Resolução 466/12 do Ministério da Saúde. Serão obtidos os respectivos Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo I) e o Termo de Compromisso de Utilização e Divulgação de Dados (Anexo II).

RELATO DE CASO

Pré-escolar, 3 anos, sexo masculino, nascido de parto cesáreo com 39 semanas de idade gestacional, pesando 2.800 kg, Apgar 9/10 e perímetro cefálico de 34 cm. Sem intercorrências durante o parto. A mãe tinha 37 anos, realizou mais de 09 consultas de pré-natal e todos os exames de pré-natal que não tiveram alterações. A mãe nega utilização de medicamentos, drogas e álcool durante a gestação. Há relato de crescimento uterino restrito entre 24 e 28 semanas de idade gestacional.

Os pais não são consanguíneos. Possui dois meios-irmãos, um materno de 19 anos e um paterno de 7 anos, ambos saudáveis. Foi avaliado, aos 5 meses de idade, pelo neuropediatra por atraso neuropsicomotor e espasticidade. Iniciou terapia ocupacional e fonoaudiólogo aos 19 meses de idade. Possui história patológica pregressa de herniorrafia inguinal aos 20 dias de vida.

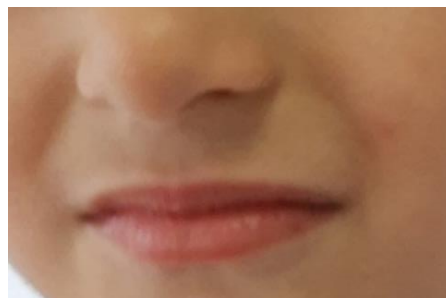
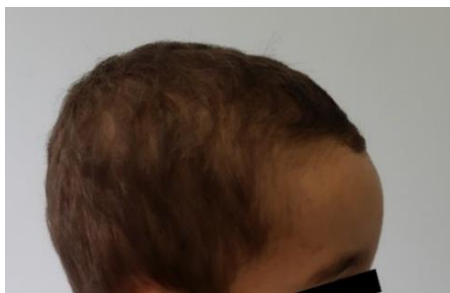
Aos 20 meses de idade foi encaminhado ao Ambulatório de Genética do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) pela pediatra por “atraso na fala e desenvolvimento neuropsicomotor”. Em um primeiro exame físico, peso de 10,3 Kg (Z - 0,8), estatura 80 cm (Z -1,5) e perímetro cefálico de 48,5 cm. Paciente em bom estado geral, ativo, chorando e não deixando realizar o exame físico. Hipotrófico, corado, hidratado, eupneico, anictérico e acianótico. Exame oftalmológico com escleras brancas e íris e pupilas normais. Palato alto e úvula normal. Ausculta cardiológica e pulmonar sem alterações. Abdome sem visceromegalias. Genitália externa masculina, testículos tópicos e pênis normal. Sistema osteoarticular sem alterações aparentes.

Ao exame dermatológico, presença de mancha hipocrômica com aspecto em folha de freixo, medindo cerca de 2 cm em abdome superior. Presença de nevo pigmentar com hipertricose em região escapular direita e mancha café com leite pequena

(<0,5 cm).

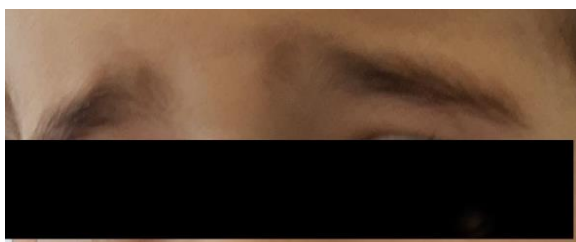
No exame morfológico verificamos estatura normal, macrocefalia com escafocefalia (Figura 01), face triangular, fissuras palpebrais levemente para baixo, telecanto, hipertelorismo ocular, nariz pequeno com base plana, filtro apagado (Figura 02) e sobrelhas retificadas para baixo (Figura 03).

Figura 1 e 2: Presença de macrocefalia, escafocefalia e nariz pequeno com base plana e filtro apagado e lábio superior com arco do cupido apagado.



Fonte: Figuras 1 e 2, Miguez BB.

Figuras 3 e 4: Presença de sobrelhas retificadas para baixo e micrognatia.



Fonte: Figuras 3 e 4, Miguez BB.

Além disso, possui orelhas em abano, lábio superior com arco do cupido apagado (figura 02), micrognatia (Figura 04) e palato alto. Presença de pectus excavatum leve (Figura 05). Ausência de distúrbios corporais significativos. Considerando essas características coletadas durante uma primeira consulta, o paciente não possui critérios para Síndrome de Silver-Russel e nem para Esclerose tuberosa, sendo considerado a presença de alguma síndrome de microdeleção ou microduplicação cromossômica. Sendo solicitado, portanto, cariótipo, avaliação oftalmológica, ecocardiografia e ultrassonografia de abdômen.

Figura 5: Presença de pectus excavatum leve.



Fonte: Figuras 5, Miguez BB.

Na consulta de seguimento, lactente retorna aos 23 meses, com comportamento agitado e “anorexia”, sem falar nenhuma palavra verdadeira e andando. Idade funcional estimada de 8 a 9 meses de idade. O cariótipo é normal (46, XY). Avaliação oftalmológica, ecocardiografia, ultrassonografia de abdome, hemograma, lipidograma, glicose, vitamina D, TSH, TGO, TGP, Gama GT, fosfatase alcalina e bilirrubinas todos normais. Paciente se alimentando somente através da mamadeira, com leite de vaca ou de cabra com frutas. Foi orientado sobre o erro alimentar e encaminhado para consulta com nutricionista. Solicitado Array-CGH.

Aos 29 meses retorna para consulta de seguimento sem queixas, falando cerca de 20 palavras, sem conseguir combiná-las e compreendendo o significado de “não”. Idade funcional estimada de 14-16 meses. Ao exame físico, peso de 12 Kg e estatura de 87 cm. Array-CGH: arr (GRCh37] 17p11.2 (16757564 - 20474134) x3. Presença de duplicação no cromossomo 17, banda p11.2, região 16757564 - 20474134. Presença de duplicação de tamanho mínimo de 3,71 Mb, contendo 83 genes, pseudogenes e miRNAs. Genes (OMIM): TNFRSF13B (604907), FLCN (607273), RAI1 (607642), ATPAF2 (608918), MYO15A (602666), TOP3A (601243), GRAP (604330), B9B1 (614144), ALDH3A2 (609523), AKAP10 (604694), portanto, foi realizado o diagnóstico de Síndrome de Potocki-Lupski.

DISCUSSÃO

O processo de rearranjo dos cromossomos dá origem à diversas desordens genéticas, incluindo processos de deleções, duplicações e inversões. No geral, esse

processo é decorrente das LCRs e mediados pelo NAHR, que utilizam o primeiro como substrato para o rearranjo do cromossomo.⁹ As desordens genéticas, doenças associadas ao rearranjo do DNA, normalmente resultam da modificação de regiões instáveis presente no cromossomo²⁰. O processo de duplicação que ocorre na Síndrome de Potocki-Lupski, consequente à NAHR, é recíproca à Síndrome de Smith-Magenesis, uma síndrome de microdeleção do cromossomo. Isso ocorre, pois, o modelo de rearranjo do cromossomo pelo processo da NAHR, indica que pode ocorrer uma duplicação nesse mesmo cromossomo, dando origem, portanto, às síndromes contígua²⁰.

O cromossomo 17, cuja modificação é responsável pela SMS e pela PTLs, é conhecido por possuir uma grande instabilidade genética, sendo altamente suscetível ao processo de recombinação gênica, sendo este a duplicação ou a deleção do cromossomo, pela NAHR²¹. A maioria das deleções presentes dos indivíduos com SMS possuem duplicações recíprocas nos pacientes com PTLs, embora tenham sido identificados tamanhos diferentes entre essas modificações¹⁰. As combinações, em geral, ocorrem em torno de 3,7 Mb, podendo ser maiores ou menores²¹.

O ácido retinóico sensível à dosagem induzível 1 (RAI1) está implicado em ambas as síndromes, pois, seu local de transcrição é no cromossomo 17. Está relacionado à regulamentação da transcrição, resultando em perda da função e em haploinsuficiência em pessoas com SMS²¹. Esse gene é responsável pela decodificação, em embriões, do neurodesenvolvimento, diferenciação neuronal, crescimento celular, regulação do ciclo celular, desenvolvimento ósseo, desenvolvimento esquelético, metabolismo dos lipídeos e da glicose, funções comportamentais e atividade circadiana²³.

A falta deste gene é o responsável pela inversão do ciclo circadiano nesses pacientes. Nos pacientes com PTLs, há a presença duplicada deste gene, o que não cursa com distúrbios do sono, com exceção da apneia obstrutiva que é relatada com alguma frequência nesses pacientes²³. Indivíduos com mutações pontuais no locus do RAI1 são menos propensos à baixa estatura, anomalias cardíacas e problemas auditivos. Apresentam maior probabilidade de obesidade e dificuldades no sono²¹.

Ambas as síndromes estão presentes em 1 paciente em cada 25.000 e, por conta de apresentar algumas semelhanças na apresentação clínica, o termo traços em espelhos foi criado. Este termo indica que as manifestações clínicas dessas síndromes tendem a ser contrárias, visto que uma ocorre por deleção e outra por duplicação do mesmo locus cromossômico²¹.

O diagnóstico de ambas as síndromes é realizado através do microarray (Array-CGH, do inglês *array-based Comparative Genomic Hybridization*) que identifica variações no número de cópias (deleções ou duplicações) em alta resolução, permitindo assim detectar a localização exata da mutação no mapa genético do paciente. Este exame, portanto, é considerado de primeira linha para pacientes com síndromes genéticas que cursam com dificuldades no aprendizado, atraso no desenvolvimento e múltiplas anomalias genéticas. A técnica não consegue identificar translocações, conseqüentemente, não substitui o cariótipo convencional, que deve sempre ser realizado na triagem desses pacientes²⁴.

A SMS é decorrente do processo de microdeleção do cromossomo 17. É uma síndrome que possui suas características bem definidas, facilitando o diagnóstico já durante a infância através da utilização do microarray. A presença dessa síndrome deve ser considerada diante de um paciente com a presença de dimorfismo craniofacial, hipotonia ao nascimento e na infância, atraso no desenvolvimento e hiperreflexia⁹. As características fenotípicas dessa síndrome incluem ampla face quadrada, braquicefalia, testa proeminente, fissuras palpebrais levemente exageradas, olhos profundos e mãos largas e curtas⁶.

O comportamento desses pacientes é marcante, pois, os bebês possuem horários prolongados de sono com diversos cochilos durante o dia e são considerados calmos. Com o crescimento, entretanto, existe uma alta prevalência de agressividade, lesões auto infringidas, inserção de objetos em orifícios corporais, retirada da unha e distúrbios do sono²¹. Os distúrbios do sono são decorrentes da inversão do ciclo circadiano e caracterizados por atraso no início do sono, despertar frequente e sonolência diurna excessiva que se iniciam, por volta, dos 18 meses de idade⁶.

Ao final da infância, os pacientes com SMS, apresentam atraso global associado ao comprometimento cognitivo e má função adaptativa nos primeiros anos do ensino fundamental. Os comportamentos negativos iniciam durante esse período, com birras frequentes, agressões, lesões auto infringidas e perturbações do sono severa. Com o envelhecimento, ocorrem explosões de agressividade, hiperatividade, impulsividade, desobediência, instabilidade de humor e ansiedade, que se exacerbam durante a adolescência⁹.

Outras manifestações da SMS incluem: doença cardiovascular congênita (Tetralogia Fallot e defeitos no septo), déficit intelectual moderado ou grave, dificuldades na fala, anomalias renais, erros de refração (miopia), otite média, dificuldades na

audição, baixa estatura, obesidade e convulsões. Já no terceiro ano de vida, as manifestações comportamentais se iniciam, com dificuldade para dormir, inversão do ciclo circadiano e distúrbios comportamentais⁹.

O acompanhamento dos pacientes com SMS deve ser feito com acompanhamento do desenvolvimento, avaliação neurológica ao diagnóstico, avaliação oftalmológica anual, acompanhamento com o otorrinolaringologista (pesquisa de anormalidades no palato e avaliação de otite média), avaliação da audição anualmente (pesquisar perda auditiva com o crescimento), ecocardiograma no momento do diagnóstico, acompanhamento com cardiologia se anormalidades cardíacas presentes, avaliação do ortopedista nos pacientes com escoliose, fisioterapia motora para a redução da hipotonia e escoliose, acompanhamento para reabilitação do sono e acompanhamento psicológico familiar⁹.

A PTLs é decorrente de uma microdeleção do cromossomo 17, na região 17p11.2, sendo caracterizada por déficit intelectual, distúrbios do comportamento, anormalidades cardiovasculares (defeito do septo atrial e ventricular, anomalias da válvula tricúspide, botão aórtico dilatado e hipoplasia do ventrículo esquerdo²⁵), hipotonia severa, atraso no desenvolvimento e crescimento e distúrbios do comportamento. O paciente relatado acima possui, no exame físico, ausculta cardíaca normal e ecocardiograma sem anormalidades cardiovasculares.

Além disso, dificuldades na alimentação e respiração, baixo peso e disfunção orofaríngea podem ocorrer. A hipotonia durante a infância contribui para as dificuldades motoras orais, má alimentação e atrasos no desenvolvimento motor da criança. O paciente relatado neste trabalho, apresentou peso ao nascer de 2.800 Kg, possuindo relato de crescimento uterino restrito durante a gestação, atraso neuropsicomotor, espasticidade e dificuldades na alimentação. O paciente só se alimenta de líquidos, possuindo dificuldade para deglutir os alimentos sólidos. Distúrbios do sono não são comuns nesses pacientes, com exceção da apneia obstrutiva do sono, que comumente é vista nesses indivíduos.⁹

O atraso na fala é bem relatado nessas crianças, como foi descrito no paciente, bem como distúrbios da comunicação, apresentando apraxia verbal, dificuldades no planejamento motor, dificuldade com os sons da palavra, ecolalia imediata ou atrasada e comentários em andamento. Em geral, esses pacientes se apresentam com déficits cognitivos moderados, podendo ter alguns limítrofes ou não comprometidos. O espectro autista também é observado, associado a uma diminuição do contato visual,

maneirismos ou posturas motoras, hipersensibilidade ou preocupação sensorial, dificuldade de transição, repetição de comportamentos e falta de atenção⁹.

O diagnóstico da Síndrome de Potocki-Lupski é estabelecido ao se detectar a presença de uma duplicação heterozigótica no cromossomo 17p11.2 que abrange o RAI1, sendo que a duplicação mais recorrente é a de 3,7 MB. O diagnóstico da maior parte dos pacientes é realizado através do microarray cromossômico, devendo ser realizado no contexto de avaliação da hipotonia neonatal, atraso no desenvolvimento, disfagia orofaríngea na infância e deficiência ou distúrbio do espectro autista²⁶.

Como relatado, o cariótipo não é suficiente para realizar o diagnóstico da PTLs, por isso não foram identificadas alterações no cariótipo do caso relatado. Foi solicitado, portanto, o microarray que identificou presença de duplicação no cromossomo 17, banda p11.2, região 16757564 - 20474134 de tamanho mínimo de 3,71 Mb, contendo 83 genes, pseudogenes e miRNAs, confirmando o diagnóstico de Síndrome de Potocki-Lupski.

Após o diagnóstico, todos esses pacientes devem realizar um ecocardiograma, para a pesquisa de doenças cardiovasculares comuns à essa síndrome, devendo este ser repetido há cada 5 anos durante a idade adulta⁶.

Ao contrário da SMS, a PTLs, apesar da sua aparente relação com o transtorno do espectro autista e de algumas de suas manifestações serem contrárias aos presentes na SMS, não possui suas manifestações fenotípicas bem definidas (tanto na infância, quanto nos pacientes adultos), atrasando o seu diagnóstico durante a infância²¹. Uma história em comum presente nesses indivíduos é a baixa estatura, hipotonia na infância, dificuldade na alimentação e atraso no desenvolvimento. Atraso na progressão do trabalho de parto e presença de sofrimento fetal também estão presentes na maioria da história clínica desses indivíduos²⁰. Todas essas características citadas anteriormente foram encontradas no caso relatado neste artigo.

As características físicas, apesar de não serem bem definidas, são leves e podem incluir face triangular, testa larga, hipertelorismo, micrognatia, inclinação para baixo das fissuras palpebrais, microcefalia, micrognatia, fenda palatina submucosa, palato alto, lábio superior fino, baixa estatura e baixa implantação das orelhas¹⁹. O paciente relatado anteriormente apresenta, no exame morfológico, estatura normal, macrocefalia com escafocefalia, face triangular, sobrancelhas retificadas para baixo, orelhas em abano, lábio superior com arco do cupido apagado, micrognatia, palato alto, fissuras palpebrais levemente para baixo, telecanto, pectus excavatum leve, hipertelorismo ocular, nariz pequeno com base plana e filtro apagado.

O acompanhamento dos pacientes com PTLs deve ser realizado através do acompanhamento do desenvolvimento, avaliação oftalmológica anual (pesquisar os erros de refrações comuns à síndrome), acompanhamento com otorrinolaringologista se apneia obstrutiva presente, estudar as funções de deglutição, avaliação nutricional, avaliação auditiva nos pacientes com atraso da linguagem e da fala persistentes, ecocardiograma ao diagnóstico e a cada 4-5 anos se normal, acompanhamento com cardiologista para os pacientes com anormalidades cardíacas, avaliação clínica de escoliose, avaliação fisioterapeuta para hipotonia e escoliose se presentes, ultrassom renal ao diagnóstico, estudo do sono para identificar a presença de apneia obstrutiva do sono e suporte psicossocial para os familiares, bem como acompanhamento psicológico⁹.

É importante que os pais realizem o cariótipo, por conta da possibilidade de uma gravidez futura⁹. O aconselhamento genético se faz necessário por ser uma síndrome herdada de maneira autossômica dominante²⁶.

A PTLs deve ter seu tratamento iniciado no começo da infância, através de acompanhamento fonoaudiólogo, controle comportamental e terapia ocupacional com avaliações multidisciplinares para controle das comorbidades que podem vir associadas à síndrome⁹.

CONCLUSÃO

O relato descreve as características clínicas e descobertas genéticas de um paciente com três anos de idade diagnosticado com a Síndrome de Potocki-Lupski. O diagnóstico foi realizado através do Array-CGH que demonstrou a presença de duplicação no cromossomo 17, banda p11.2, de tamanho mínimo de 3,71 Mb.

Clinicamente, ambas as síndromes discutidas anteriormente cursam com atraso no desenvolvimento, dificuldade na linguagem. A Síndrome de Smith-Magenis apresenta, além disso, manifestações comportamentais, distúrbios do sono e dimorfismos craniofaciais. A Síndrome de Potocki-Lupski, por outro lado, apresenta manifestações clínicas menos evidentes se apresentando com hipotonia ao nascimento e apneia do sono.

Apesar de serem síndromes contrárias, a SMS, como visto, possui suas características fenotípicas e sintomas mais bem relatados do que a PTLs, fazendo com que ela seja diagnosticada mais precocemente. É importante ressaltar, portanto, que os médicos devem ser orientados sobre a PTLs visando a divulgação e ampliação do

conhecimento da síndrome, para que seja identificada de forma precoce e, conseqüentemente, o tratamento multidisciplinar seja iniciado no começo da infância. Com isso, possibilitando a esses pacientes uma melhor evolução ao longo dos anos.

Os pacientes com PTLs, se acompanhados corretamente, ao realizarem terapias com fonoaudiólogos e fisioterapeutas tendem a ter uma vida normal e, muitos deles, possuem idade funcional compatível com sua idade fisiológica. É importante salientar que esses pacientes necessitam de um acompanhamento médico, por conta da possibilidade de anormalidades cardíológicas e disfunção orofaríngea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet.* 2004; 36(9):949-51.
- ² Shaffer LG, Lupski JR. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet.* 2000; 34:297-329.
- ³ Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, Funke B, Goldberg R, Palanisamy N, et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet.* 1999; 8(7):1157-67.
- ⁴ Stankiewicz P, Lupski JR. Molecular-evolutionary mechanisms for genomic disorders. *Curr Opin Genet Dev.* 2002;12(3):312-9.
- ⁵ Yuan B, Harel T, Gu S, Liu P, Burglen L, Chantot-Bastaraud S, Gelowani V, Beck CR, Carvalho CM, Cheung SW, Coe A, Malan V, Munnich A, Magoulas PL, Potocki L, Lupski JR. Nonrecurrent 17p11.2p12 Rearrangement Events that Result in Two Concomitant Genomic Disorders: The PMP22-RAI1 Contiguous Gene Duplication Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2015; 5;97(5):691-707.
- ⁶ Goldenberg P. An Update on Common Chromosome Microdeletion and Microduplication Syndromes. *Pediatr Ann.* 2018; 1:47(5):e198-e203.
- ⁷ Albertson DG, Pinkel D. Genomic microarrays in human genetic disease and cancer. *Hum Mol Genet.* 2003; 12 Spec No 2:R145-52.
- ⁸ Pinkel D, Landegent J, Collins C, Fuscoe J, Segraves R, Lucas J, et al. Fluorescence in situ hybridization with human chromosome-specific libraries: detection of trisomy 21 and translocations of chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988; 85(23):9138-42.
- ⁹ Neira-Fresneda J, Potocki L. Neurodevelopmental Disorders Associated with Abnormal Gene Dosage: Smith-Magenis and Potocki-Lupski Syndromes. *J Pediatr Genet.* 2015; 4(3):159-67.
- ¹⁰ Lee CG, Park SJ, Yun JN, Yim SY, Sohn YB. Reciprocal deletion and duplication of 17p11.2-11.2: Korean patients with Smith-Magenis syndrome and Potocki-Lupski syndrome. *J Korean Med Sci.* 2012; 27(12):1586-90.
- ¹¹ Bi W, Park S-S, Shaw CJ, Withers MA, Patel PI, Lupski JR. Reciprocal crossovers and a positional preference for strand exchange in recombination events resulting in deletion or duplication of chromosome 17p11.2. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 1302-1315.
- ¹² Chen K-S, Manian P, Koeuth T, Potocki L, Zhao Q, Chinault AC, Lee CC, Lupski J. R. Homologous recombination of a flanking repeat gene cluster is a mechanism for a

common contiguous gene deletion syndrome. *Nature Genet.* 1997; 17: 154-163.

¹³ Smith ACM, McGavran L, Robinson J, Waldstein G, Macfarlane J, Zonana J, Reiss J, Lahr M, Allen L, Magenis E. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients. *Am. J. Med. Genet.* 1986; 24: 393-414.

¹⁴ Smith ACM, Gropman AL, Bailey-Wilson JE, Goker-Alpan O, Elsea SH, Blancato J, Lupski JR, Potocki L. Hypercholesterolemia in children with Smith-Magenis syndrome: del (17)(p11.2p11.2). *Genet. Med.* 2002; 4: 118-125.

¹⁵ Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nature Genet.* 2003; 33: 466-468.

¹⁶ Girirajan S, Elsas LJ, Devriendt K, Elsea SH. RAI1 variations in Smith-Magenis syndrome patients without 17p11.2 deletions. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 820-828.

¹⁷ Potocki L, Chen K-S, Park S-S, Osterholm DE, Withers MA, Kimonis V, Summers AM, Meschino WS, Anyane-Yeboah K, Kashork CD, Shaffer LG, Lupski JR. Molecular mechanism for duplication 17p11.2--the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion. *Nature Genet.* 2000; 24: 84-87.

¹⁸ Shchelochkov OA, Cheung SW, Lupski JR. Genomic and clinical characteristics of microduplications in chromosome 17. *Am. J. Med. Genet.* 152A: 1101-1110, 2010.

¹⁹ Shuib S, Saaid NN, Zakaria Z, Ismail J, Abdul Latiff Z. Duplication 17p11.2 (Potocki-Lupski Syndrome) in a child with developmental delay. *Malays J Pathol.* 2017; 39(1):77-81.

²⁰ Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CM, Eifert A, Friedman EM, Glaze D, Krull K, Lee JA, Lewis RA, Mendoza-Londono R, Robbins-Furman P, Shaw C, Shi X, Weissenberger G, Withers M, Yatsenko SA, Zackai EH, Stankiewicz P, Lupski JR. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am J Hum Genet.* 2007; 80(4):633-49.

²¹ Bissell S, Wilde L, Richards C, Moss J, Oliver C. The behavioural phenotype of Potocki-Lupski syndrome: a cross-syndrome comparison. *J Neurodev Disord.* 2018; 10;10(1):2.

²² Soler-Alfonso C, Motil KJ, Turk CL, et al. Potocki-Lupski syndrome: a microduplication syndrome associated with oropharyngeal dysphagia and failure to thrive. *J Pediatr.* 2011; 158(4):655-659.e2.

²³ Kaplan K, McCool C, Lupski JR, Glaze D, Potocki L. Objective measures of sleep disturbances in children with Potocki-Lupski syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2019;1-5.

²⁴ Puvabanditsin S, Gueye-Ndiaye S, Puthenpura V, Gengel N, Tam V, Mehta R. Microduplication of 17p[Dup(17)912p11.2]: report of a neonate with a spina bifida and cardiac anomalies and a literature review. *Genet Couns.* 2016; 27(4):503-507.

²⁵ Sanchez-Valle A, Pierpont ME, Potocki L. The severe end of the spectrum: Hypoplastic left heart in Potocki-Lupski syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A(2):363-6.

²⁶ Potocki L, Neira-Fresneda J, Yuan B. Potocki-Lupski Syndrome. 2017 Aug 24. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-201.

MASTECTOMIA PROFILÁTICA NA MUTAÇÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2

PROPHYLATIC MASTECTOMY IN CARRIERS OF THE MUTATION OF BRCA1 AND BRCA2 GENES

Rodolpho Zoner R. G. Pessurno¹; Denise L. M. Monteiro²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Mastectomia; Proteína BRCA1; Proteína BRCA2; Câncer mama. **Keywords:** *Mastectomy; BRCA1 Protein; BRCA2 Protein; Breast cancer*

RESUMO

Introdução: A mastectomia bilateral profilática reduz o risco de câncer em portadoras de mutações nos genes BRCA, sendo importante aconselhar a paciente a respeito dessa decisão. **Objetivo:** Expor evidências científicas no que tange a realização de mastectomia profilática em mulheres com mutação dos genes BRCA1/2. **Métodos:** Após busca dos descritores no DeCS e MeSH foram selecionados artigos na plataforma MEDLINE selecionando os filtros “estudos clínicos controlados e randomizados”, “metanálises” e “revisões sistemáticas”. Dessa forma foram incluídos 15 estudos. **Resultados:** Sete ensaios clínicos controlados e randomizados foram analisados totalizando 1632 pacientes, apontando benefícios após as pacientes serem submetidas a ferramentas de aconselhamento, gerando maior índice de satisfação a respeito da sua tomada de decisão – mastectomia ou segmento clínico. **Discussão:** O aconselhamento genético envolve identificar e aconselhar indivíduos suscetíveis ao câncer hereditário, sendo recomendado antes e após o teste de mutação BRCA1/2. Além disso, apesar da mastectomia redutora de risco (MRR) reduzir o risco de câncer de mama em cerca de 90% em mulheres não afetadas e afetadas anteriormente, muitas mulheres relutam em escolhê-la devido a preocupações com a imagem, por isso programas e protocolos de auxílio à decisão estão sendo estudados. **Conclusões:** A mastectomia reduziu a incidência de câncer de mama em portadores de mutações BRCA, entretanto, nenhum aumento na sobrevida foi comprovado. Os aspectos psicossociais e o nível de esclarecimento de cada paciente são muito pessoais, mesmo após a submissão das

¹ Acadêmico do curso de graduação em medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

² Professora do curso de graduação em medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

ferramentas de auxílio à decisão. Entretanto, a submissão desses pacientes a essas ferramentas aumenta a satisfação quanto à tomada de decisão.

ABSTRACT

Background: *Prophylactic bilateral mastectomy reduces the risk of cancer in patients with mutations in the BRCA genes, and it is important to advise the patient about this decision.* **Objective:** *To expose scientific evidence regarding prophylactic mastectomy in women with mutation of BRCA1 / 2 genes.* **Methods:** *After searching for descriptors in DeCS and MeSH, articles on the MEDLINE database were selected by adopting the filters “controlled and randomized clinical studies”, “meta-analyzes” and “systematic reviews”. Thus, 15 were included.* **Results:** *Seven controlled and randomized clinical trials were analyzed, totaling 1632 patients, pointing out benefits after the patients were submitted to counseling tools, generating a higher level of satisfaction regarding their decision making - mastectomy or clinical segment.* **Discussion:** *Genetic counseling involves identifying and advising individuals susceptible to hereditary cancer, being recommended before and after the BRCA1 / 2 mutation test. In addition, although the risk-reducing mastectomy (MRR) is about 90% efficient to prevent breast cancer in unaffected and previously affected women. And, many are reluctant to choose it because of concerns about their image, so programs and decision support protocols are being studied.* **Conclusions:** *Mastectomy reduced the incidence of breast cancer in patients with BRCA mutations, however, no increase in survival was proven. The psychosocial aspects and the level of clarification of each patient is very personal even after the submission of the decision aid tools. However, submitting these patients to these tools increases satisfaction with the decision made.*

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todo o mundo, seja em regiões de alta, média ou baixa renda, com número estimado de casos incidentes em 2012 de cerca de 1,7 milhão. Para aquelas com mutações nos genes BRCA1/2, os riscos são maiores do que nas mulheres sem mutação. O risco cumulativo de câncer de mama aos 80 anos é 72% (IC 95% 65-79) para BRCA1 e 69% (IC 95% 61-77) para portadores de BRCA2.¹ O câncer de mama associado ao BRCA também tem maior probabilidade de ser de alto grau em pacientes que apresentam seu início em idades mais jovens.²

Com o avanço da tecnologia para o diagnóstico genético, a detecção desses

genes tornou-se mais comum, abrindo questões relacionadas a quais intervenções poderiam reduzir a incidência dessa doença.³ As recomendações atuais para o manejo de *portadoras de mutações BRCA* compreendem diferentes estratégias, incluindo a triagem intensificada por exame clínico das mamas, mamografia, ultrassom e ressonância magnética anual (RM) a partir dos 30 anos e consideração de mastectomias bilaterais de redução de risco.^{4,5} A mastectomia bilateral profilática reduz efetivamente o risco de câncer de mama em *portadores de mutação BRCA* e é considerada para prevenção primária por portadoras saudáveis e pacientes portadoras que já desenvolveram câncer de mama, não apenas por reduzir o risco de câncer de mama contralateral, mas também por eliminar a necessidade de radioterapia e gerar melhores opções de reconstrução.^{4,6} Ludwig, *et al.* (2016) descreveram especificamente a incidência de câncer de mama após mastectomias bilaterais redutoras de risco (BRRM), demonstrando redução significativa do risco na incidência de câncer de mama com BRRM variando de 89,5% a 100%.⁷

No entanto, a mastectomia é um procedimento desfigurador que pode prejudicar significativamente a qualidade de vida. As mulheres temem seus efeitos sobre a imagem corporal e sexualidade, bem como a perda de sensibilidade nos seios reconstruídos.⁴ Assim, os portadores da mutação BRCA1/2 são confrontados com um dilema difícil, no qual a decisão entre duração e qualidade de vida desempenha papel crucial.

OBJETIVO

Expor as evidências científicas no que tange à temática da realização de mastectomia profilática em pessoas com mutação dos genes BRCA 1 e 2.

MÉTODOS

Foram incluídos na análise estudos publicados originalmente na língua inglesa na base de dados MEDLINE (National Library of Medicine) entre os anos de 2004 e 2019. Para busca dos artigos científicos foram encontrados descritores e termos mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao Medical Subject Headings (MeSH) e foi empregada a seguinte estratégia de busca: (mastectomies OR mamnectomy OR “prophylactic mastectomies” OR “preventive intervention”) AND (“brca1 gene” OR “brca1 genes” OR “brca1 protein” OR “brca1 mutation” OR “brca2 genes” OR “brca2 protein” OR “brca mutation” OR “brca2 mutation” OR “hereditary breast cancer” OR brca OR brca-1 OR brca-2 OR brc1 OR brc2), encontrando 938 artigos.

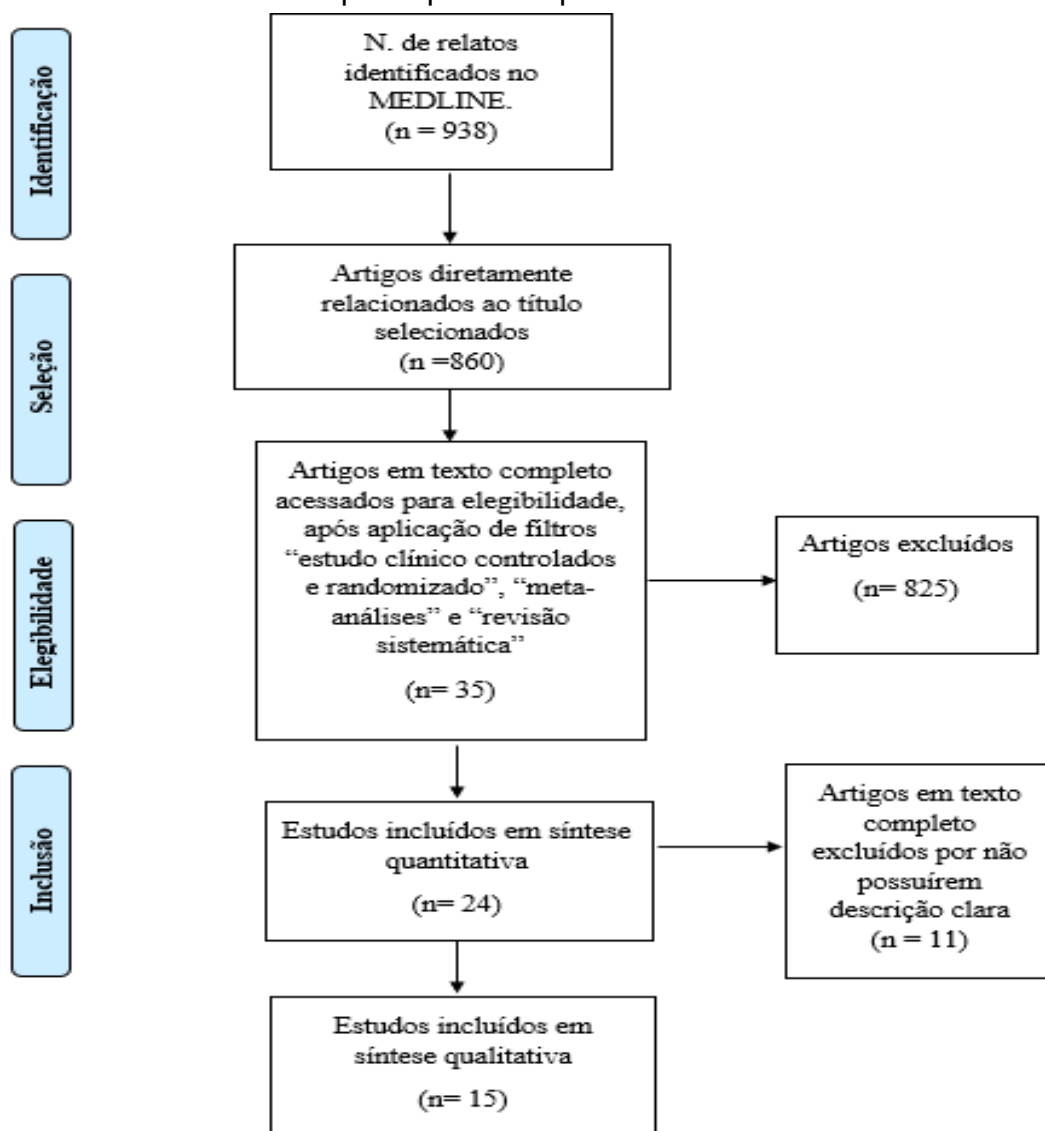
Com o objetivo de selecionar os estudos de maior relevância científica, foi

utilizado para a revisão bibliográfica, somente estudos diretamente relacionados ao título realizados em humanos, restando 860 artigos. Além disso, adotou-se como corte para inclusão da análise dos artigos “estudos clínicos controlados e randomizados”, “metanálises” e “revisões sistemáticas”, obtendo 35 artigos.

Inicialmente, foram selecionados estudos com base nos títulos, excluindo aqueles não relacionados com o tema da revisão. A seguir, os resumos dos títulos selecionados foram analisados para identificar aqueles que atendiam aos critérios de inclusão e possíveis discordâncias. No final da análise foram selecionados 24 artigos acerca da temática já exposta. Após a leitura na íntegra dos 24 estudos selecionados, 9 estudos foram excluídos, utilizando como critério de exclusão a má descrição dos métodos realizados nesses estudos. A escala PRISMA foi utilizada para essa revisão. A pesquisa finalizou com 15 artigos.

RESULTADOS:

Um total de sete ensaios clínicos controlados e randomizados foram analisados encontrando um N composto por 1632 pacientes. Desses estudos analisados todos



apontaram alguma forma de beneficiamento após serem submetidas à variável que aumentava seu conhecimento acerca da tomada de decisão que deveriam tomar diante da sua condição clínica. Desses sete estudos, apenas um oferecia opção de terapia considerando radioterapia contralateral para as pacientes que preferiram a abordagem conservadora e negaram a mastectomia preventiva, levando a resultado de redução significativa dos cânceres de mama contralaterais subsequentes e atraso no seu início. Entretanto o próprio estudo afirma que o status da mutação BRCA1/2 não exclui o tratamento com ampla excisão local e radioterapia e a dados retrospectivos com falhas inerentes e pequeno número de pacientes, sendo necessários outros grandes estudos prospectivos.

Tabela 1. Descrição dos autores, ano, intervenção, amostra e resultados dos estudos.

Estudo	Intervenção	Amostra (N)	Resultados
Roosmalen MS , et al. 2004. ⁸	Avaliar uma intervenção compartilhada de tomada de decisão (SDMI) para portadores de mutações BRCA1/2 que precisam escolher triagem ou cirurgia profilática para mamas e/ou ovários. Os efeitos a curto e longo prazo, 3 e 9 meses após o resultado foram avaliados por questionários. Dados coletados sobre bem-estar, escolha de tratamento e resultados relacionados à decisão.	88	Concluiu-se que o SDMI melhorou a tomada de decisão em portadores de mutação BRCA1/2 não afetados. Apoiar a tomada de decisões de maneira sistemática, utilizando <i>trade-offs</i> , é benéfico para essas mulheres.
Roosmalen MS , et al. 2004. ⁹	Avaliar o impacto do auxílio à decisão (DA) e seu momento em ♀ testadas para mutação BRCA1/2. Incluiu-se ♀ com e sem histórico prévio de câncer após coleta de sangue para testes genéticos. Para avaliar o impacto do tempo, as portadoras de mutação que receberam o DA antes do resultado do teste (n = 47) foram comparados com quem recebeu após (n=42). Dados sobre bem-estar, escolha de tratamento, decisão e resultados relacionados à informação.	368	O grupo DA considerou mais frequentemente a cirurgia profilática (p=0,02), corroborando com maiores avaliações (p=0,04). Não foram encontradas diferenças para outros resultados relacionados à decisão. Em relação aos resultados relacionados à informação, o grupo DA sentiu-se mais bem informado (p=0,00), ficou mais satisfeito com a informação (p=0,00) e apresentou percepções de risco mais precisas.
Schwartz MD , et al. 2009. ¹⁰	Para ajudar as portadoras de mutação BRCA1/2 a tomar decisão de optar ou não pela mastectomia para redução de risco, os autores desenvolveram um auxílio à decisão, um interativo baseado em computador que foi testado contra os cuidados usuais em um estudo controlado randomizado.	214	Randomizadas para os braços Usual Care (UC; N=114) ou Usual Care plus Decision Aid (DA; N=100). Participantes da UC não receberam intervenção adicional. Participantes do DA receberam o CD-ROM DA para visualizar em casa. Resultados: portadoras da mutação BRCA1/ BRCA2 com dificuldade em tomar decisão de gerenciamento de risco de câncer de mama podem se beneficiar do apoio à decisão conjunta.
Hooker GW , et al. 2011. ¹¹	A fim de fornecer às portadoras das mutações do BRCA1/2 suporte contínuo à decisão para o gerenciamento de risco de câncer de mama, um auxílio à decisão interativo baseado em computador foi desenvolvido e testado contra os cuidados usuais em estudo controlado randomizado. Os autores mediram sofrimento geral, sofrimento específico para câncer e sofrimento específico para teste genético nos períodos de acompanhamento	214	Os indivíduos randomizados para o Tratamento Usual (UC) relataram diminuição significativa do sofrimento no mês seguinte à randomização, enquanto os indivíduos randomizados para o Auxílio a Decisão (DA) mantiveram seu sofrimento pós-divulgação a curto prazo. Em 12 meses, a diminuição geral no sofrimento entre os dois grupos foi semelhante.

<p>Wevers M R, et al 2014.¹²</p>	<p>Investigar o efeito do aconselhamento e teste genéticos rápidos (RGCT) na escolha da cirurgia. Pacientes com câncer de mama recém-diagnosticados com pelo menos 10% de risco de uma mutação BRCA1/2 foram randomizados para o grupo de intervenção (oferta de RGCT) ou o grupo controle (cuidados usuais; relação 2:1). Os resultados do estudo primário foram a captação de mastectomia bilateral direta (BLM) e a mastectomia profilática contralateral tardia (CPM).</p>	<p>256</p>	<p>A análise por protocolo indicou que as pacientes que receberam os resultados do teste de DNA antes da cirurgia (59 de 178 mulheres no grupo RGCT) optaram pelo BLM direta significativamente mais frequentemente do que as pacientes que receberam os cuidados habituais. Embora a grande maioria no grupo de intervenção tenha sido submetida a aconselhamento genético rápido, apenas a minoria recebeu resultados de testes de DNA antes da cirurgia. Isso pode explicar por que a oferta de RGCT produziu diferenças marginalmente significativas na captação de BLM. Como as que receberam os resultados dos testes de DNA antes da cirurgia tiveram maior probabilidade de sofrer BLM, supõe-se que, se os resultados dos testes de DNA forem disponibilizados rotineiramente antes da cirurgia, eles terão papel mais significativo nas decisões de tratamento cirúrgico.</p>
<p>Schwartz MD, et al. 2018.⁶</p>	<p>Testar o aconselhamento genético rápido e proativo (RGCT) em pacientes com câncer de mama recém-diagnosticados, a fim de facilitar o aconselhamento genético, testes de captação e decisões cirúrgicas de câncer de mama.</p>	<p>330</p>	<p>Embora o RGCT tenha proporcionado maior participação no aconselhamento genético, isso não resultou em maiores taxas de testes genéticos pré-cirúrgicos ou impactou nas decisões cirúrgicas. Esses dados sugerem que as pacientes com maior probabilidade de optar pelo teste genético no momento do diagnóstico estão sendo efetivamente identificadas por seus cirurgiões.</p>
<p>Evron E, et al. 2019.¹³</p>	<p>A opção de radioterapia profilática para a mama contralateral, além do tratamento loco-regional padrão, foi oferecida a pacientes portadoras de BRCA tratadas para câncer de mama inicial que recusaram mastectomia contralateral. O desfecho primário foi o câncer de mama contralateral.</p>	<p>162</p>	<p>Entre as pacientes portadoras de BRCA tratadas para câncer de mama precoce, a adição de radiação contralateral da mama foi associada à redução significativa dos cânceres de mama contralaterais subsequentes e ao atraso no início do desenvolvimento do câncer contralateral, quando ele vem a ocorrer.</p>

DISCUSSÃO

Mutações patogênicas nos genes de suscetibilidade ao câncer de mama *BRCA1* e *BRCA2* estão associadas a risco aumentado para câncer de mama, ovário, trompa uterina e peritoneal em mulheres, câncer de mama em homens e, em menor grau, câncer de próstata, pancreático e de início precoce. O *BRCA2* também está associado ao melanoma. Mutações *BRCA1/2* agrupam-se em famílias, exibindo padrão autossômico dominante de transmissão na linhagem materna ou paterna.^{1,14} Entretanto, a probabilidade de desenvolver câncer nos portadores da mutação *BRCA1/2* é variável e muitos portadores nunca desenvolvem.¹⁴

O câncer de mama tornou-se problema de saúde pública relevante, sendo uma das principais causas de câncer em mulheres e um dos cânceres associados à maior mortalidade. As mutações nos genes *BRCA1* e *2* estão presentes em 1 em 300-500 pessoas na população em geral e conferem risco de 80% ao longo da vida de câncer de mama.^{3,5} A síndrome hereditária do câncer de mama está associada a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em 40-50% dos casos. Mutações específicas no *BRCA*, conhecidas como mutações fundadoras, ocorrem entre certos grupos étnicos, incluindo judeus Ashkenazi, negros e hispânicos e em famílias identificadas. Outros genes estão associados à suscetibilidade hereditária ao câncer de mama e ovário, mas geralmente não são testados, como o *PTEN* e *TP53*.¹⁴ Com o avanço da tecnologia no diagnóstico genético, a detecção desses genes tornou-se mais relevante e, junto com isso, surgem questões sobre quais intervenções poderiam ser realizadas para reduzir a incidência dessa doença.³

Intervenções para reduzir o risco de câncer em portadores de mutações incluem a triagem intensificada por exame clínico das mamas, mamografia, ultrassom e ressonância magnética anual (RM) a partir dos 30 anos, remoção profilática dos ovários com trompas uterinas aos 35-40 anos após a conclusão da prole e consideração de mastectomias bilaterais de redução de risco. A mastectomia bilateral profilática reduz efetivamente o risco de câncer de mama em *portadoras de mutação BRCA*, sendo considerada para prevenção primária naquelas pacientes saudáveis e também nas que já tenham desenvolvido o câncer de mama. No entanto, a mastectomia é um procedimento desfigurador que pode prejudicar significativamente a qualidade de vida. As mulheres temem seus efeitos sobre a imagem corporal e sexualidade, bem como a perda de sensibilidade nos seios reconstruídos. Consequentemente,

muitas portadoras de *BRCA* não optam por esse procedimento e buscam medidas preventivas alternativas.^{4,5} No entanto, os métodos de redução de risco variam em sua eficácia. Por cerca de 20 anos, os pesquisadores estudaram se a cirurgia profilática pode reduzir o risco de câncer e mortalidade nos portadores da mutação *BRCA1/2*.⁴

A mastectomia profilática (MP) implica em mastectomia profilática bilateral (BPM) em mulheres de alto risco não afetadas ou em mastectomia profilática contralateral (CPM) após mastectomia terapêutica unilateral. Demonstrou-se que o BPM é uma estratégia altamente eficaz para reduzir o risco de câncer de mama em alto risco. O CPM também é considerado como a opção mais eficaz para a redução do risco. No entanto, o objetivo final do MP é melhorar a sobrevivência, sendo o motivo de uma mulher decidir por essa intervenção drástica.⁴ Entretanto, Evron *et al* (2019) afirmam que após o BPM, as taxas de mortalidade por todas as causas e de mortalidade específica por câncer de mama foram reduzidas, em comparação com a conduta de apenas vigilância, mas não foi possível reivindicar benefícios significativos de sobrevivência. Por outro lado, os dados sobre a sobrevida de pacientes com câncer primário de mama PBC com mutação *BRCA1/2* que optam por CPM subsequente não foram consistentes. Alguns estudos mostraram melhora na sobrevida após CPM, enquanto outros não.⁴

Já Pérez *et al* (2007) dizem que comparado à vigilância, a mastectomia profilática leva à redução na incidência de câncer de mama em mulheres portadoras de mutações no gene *BRCA*. As falhas metodológicas apontadas, principalmente o viés de seleção, podem levar à superestimação da eficácia das técnicas cirúrgicas (principalmente nos estudos sobre mastectomia profilática). No entanto, parece improvável que essa superestimação possa invalidar o resultado (efeito protetor da cirurgia).¹⁵

O aconselhamento genético envolve a identificação e aconselhamento de indivíduos em risco de suscetibilidade ao câncer hereditário e é recomendado antes e após o teste de mutação *BRCA1/2*. A avaliação e o teste de risco genético envolvem a determinação do risco individual de mutações no *BRCA*, seguido de testes seletivos de pessoas de alto risco. As características associadas ao aumento da probabilidade de mutações no *BRCA* incluem câncer de mama e ovário em parentes e idade jovem no início. Essas e outras características individuais e familiares podem ser usadas para avaliar o risco de mutação pessoal e a necessidade de encaminhamento para avaliação adicional.¹⁴

Schwartz *et al.* (2018) relatam que, quando pacientes com câncer de mama recém-diagnosticados recebem resultados de testes genéticos antes de sua cirurgia definitiva, mais de 50% dos portadores de mutação optam pela mastectomia bilateral imediata (BLM). No entanto, a identificação e encaminhamento de pacientes com câncer de mama de alto risco recém-diagnosticadas são subótimas. Por exemplo, apenas 53% das pacientes com câncer de mama recém-diagnosticadas e de alto risco receberam o teste *BRCA1/2*. A principal razão para essa baixa taxa de testes é a falta de encaminhamento médico para aconselhamento genético. Quando o encaminhamento ocorre, geralmente é feito *após* cirurgia definitiva ou com tempo insuficiente para receber os resultados dos testes antes da cirurgia. Muitos cirurgiões da mama relatam que não adiarão a cirurgia para aguardar os resultados de um teste genético. Assim, embora o encaminhamento adequado ao aconselhamento genético seja crítico, também é fundamental fornecer acesso rápido, a fim de maximizar o valor do teste sem causar atraso no tratamento.⁶

Além disso, assim como Schwartz *et al.* (2018), Evron *et al.* (2019) ressaltam a relutância de muitas mulheres em escolher a mastectomia redutora de risco (MRR) devido a preocupações com a imagem corporal, sexualidade, qualidade de vida, irreversibilidade do procedimento e natureza agressiva da remoção de mamas saudáveis, mesmo sendo um procedimento capaz de reduzir o risco de câncer de mama em cerca de 90% em mulheres não afetadas e afetadas anteriormente.^{4,6} Por outro lado, a vigilância do câncer de mama não é invasiva e tem poucos efeitos adversos. No entanto, a vigilância não reduz o risco de câncer de mama e há evidências limitadas da eficácia de uma vigilância aprimorada entre as portadoras *BRCA 1/2*. Assim, para as portadoras *BRCA 1/2*, a decisão entre vigilância e MRR é baseada em preferências e valores individuais.⁶ Apesar disso, as mulheres relataram satisfação com suas decisões de ter realizado a MRR, mas continuam sendo menos consistentes em satisfação com o resultado cosmético, mas como os dados de satisfação com a decisão foram coletados apenas pós-cirurgicamente, não se sabe até que ponto o viés de recordação ou dissonância cognitiva influenciou as lembranças dos participantes.¹

Existem ainda os auxiliares de decisão que têm sido utilizados para uma variedade de decisões médicas baseadas em preferências, como decisões sobre terapia de reposição hormonal, tratamento para câncer de mama e rastreamento do câncer de próstata. Diferentemente da educação tradicional do paciente, os auxílios à decisão são projetados para melhorar a qualidade da tomada de decisões médicas, fornecendo aos

pacientes informações equilibradas sobre os possíveis benefícios, riscos e resultados prováveis associados a cada decisão e ajudando os pacientes a considerar a importância pessoal que atribuem a cada decisão, sendo demonstrado que os auxílios à decisão aumentam o conhecimento e reduzem os conflitos pessoais enfrentados por cada paciente.⁶

Os ensaios clínicos controlados e randomizados selecionados para realização dessa revisão possuíam como intervenção a exposição de pacientes a um material de apoio que as auxiliassem na tomada de decisão, entretanto é necessário ressaltar que a falta de um padrão entre todos os materiais utilizados pelos ensaios poderiam influenciar a decisão final do grupo estudado, assim como o nível de esclarecimento e escolaridade das pacientes submetidas a eles, uma vez que a decisão final continua sofrendo interferência de valores pessoais. Além disso, é imprescindível que para análises futuras sejam incluídos estudos mais recentes, devido a constante e rápida evolução que as ciências ômicas vêm sofrendo.

CONCLUSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão mostram que não há evidências suficientes sobre os benefícios da vigilância intensiva em mulheres portadoras de mutações no BRCA. Após examinar os estudos incluídos nesta revisão, podemos afirmar ainda que a mastectomia reduziu a incidência de câncer de mama em portadores de mutações BRCA. Por outro lado, nenhum aumento na sobrevida foi comprovado. No entanto, todos esses resultados devem ser interpretados com cautela. Primeiro, são necessárias mais evidências que apoiem a redução da mortalidade. Além disso, não pode se descartar os riscos existentes da própria realização da mastectomia preventiva, incluídos na realização de qualquer cirurgia.

Ademais, os aspectos psicossociais e o nível de esclarecimento de cada paciente é muito pessoal, não existindo nenhuma ferramenta capaz de mensurar precisamente esses parâmetros, mesmo após a submissão das pacientes a protocolos e ferramentas que aumentem o número de informações a respeito do tema descrito. Dessa forma, a decisão tomada por elas é realizada com base em valores idiossincráticos. Entretanto, os resultados apontaram um nível de satisfação maior, quanto à decisão tomada, entre as pessoas que foram submetidas a essas ferramentas de esclarecimento e auxiliares de decisão.

CONFLITO DE INTERESSE

Este trabalho nega qualquer conflito de interesse existente.

REFERÊNCIAS

Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4(4):CD002748.

Petelin L, Trainer AH, Mitchell G, Danny L, Paul AJ. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. *Genet Med.* 2018; 20: 1145–56.

Honold F, Camus M. Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women's BRCA carriers. *Medwave.* 2018; 18(4):e7161.

Evron E, Ben-David AM, Goldberg H, Inbar M, Kuten A, Corn BW. Prophylactic irradiation to the contralateral breasts for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer. *Annals of oncology.* 2019; 30 (3): 412- 7.

Xiao Li, Ran You, Xinwei W, Cong X, Zicheng Xu, Jin Z, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA 1 or BRCA 2 Mutation Carriers: A meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res.* 2016; 22 (15): 3971-81.

Schwartz MD, Peshkin BN, Isaacs C, Shawna W, Heiddis B, Valdimarsdottir, et al. Randomized Trial of Proactive Rapid Genetic Counseling Versus Usual Care for Newly Diagnosed Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(3):517-24.

Ludwing KK, Neuner J, Bther A, Jennifer LG, Amanda LK. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg.* 2016; 212(4): 660-9.

[MS de Roosmalen](#), [PFM Stalmeier](#), [LCG Verhoef](#), JEHM Hoeskstra-Weebers, JC Oosterwijk, N Hoogerbrugge, et al. Randomized Trial of a Shared Decision-Making Intervention Consisting of Trade-Offs and Individualized Treatment Information for BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (16): 3293-301.

Van Roosmalen MS, Stalmeier PFM, Verhoef LCG, JEHM Hoeskstra-Weebers, JC Oosterwijk, N Hoogerbrugge, et al. Randomised Trial of a Decision Aid and Its Timing for Women Being Tested for a BRCA1/2 Mutation. *J Cancer.* 2004. 26; 90(2):333-42.

Schwartz MD, Valdimarsdottir HD, DeMarco DI, Peshkin BN, Lawrence W, Rispoli J, et al. Randomized Trial of a Decision Aid for BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers: Impact on Measures of Decision Making and Satisfaction. *Health Psychol.* 2009; 28(1):11-9.

Hooker GW, Leventhal KG, DeMarco T, Peshkin BN, Finch C, Wahl E, et al. Longitudinal Changes in Patient Distress Following Interactive Decision Aid Use Among BRCA1/2 Carriers: A Randomized Trial. *Med Decis Making.* 2011; 31(3):412-21.

Wevers MR, Aaronson N K, Verhoef S, Bleiker EMA, Hahn DEE, Kuenen MA, et al. Impact of Rapid Genetic Counselling and Testing on the Decision to Undergo Immediate or Delayed Prophylactic Mastectomy in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients: Findings From a Randomised Controlled Trial. *Br J Cancer.* 2014; 110(4):1081-7.

Evron E, Ben-David AM, Goldberg H, Fried G, Kaufman B, Catane R, et al. Prophylactic Irradiation to the Contralateral Breast for BRCA Mutation Carriers With Early-Stage Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30(3):412-7.

Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Haney E, Holmes R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA*-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019; 322(7):666-85.

Pérez BMJ, Calderón MS, Méndez LA. Effectiveness of preventive interventions in *BRC1/2* gene mutation carriers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007; 121(2): 225-31.

DEISCÊNCIA DE ANASTOMOSE PÓS-COLECTOMIA

POST-COLLECTIVE ANASTOMOSIS DEHISCENCE

Renata T Barreiro¹; Carolina C. Costa²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Keywords: Risk factors; Anastomosis dehiscence; Colectomy; Anastomotic leakage.

RESUMO:

Introdução: A deiscência de anastomose é a complicação mais importante e temida da cirurgia de câncer colorretal, sua incidência pode variar de 2 a 15%, estipulando-se uma mortalidade de até 15 %. Alguns fatores de risco podem estar envolvidos nesse acontecimento, como sexo masculino, o consumo de tabaco, e a classificação de risco cirúrgico da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), além da situação nutricional, dentre outros. **Objetivos:** Esse estudo tem como objetivo primário identificar os fatores de risco para deiscência de anastomose após a realização de uma colectomia, sendo este um tema direcionado a cirurgia de câncer colo retal. Seus objetivos secundários são basicamente destinados a orientar como superar esses fatores de risco a fim de obter melhores resultados e um bom prognóstico clínico. **Métodos:** Foi procedida busca bibliográfica nas bases de dados BVS e PUBMED, utilizando os descritores Risk factors, anastomosis dehiscence, colectomy e anastomotic leakage. Dezesete artigos foram selecionados, constituindo as referências que levaram à elaboração do presente trabalho. **Resultados:** Este estudo mostra que a taxa de vazamento anastomótico pós-ressecção de câncer colorretal não é insignificante. Variáveis relacionadas ao paciente, à cirurgia e ao atendimento hospitalar (como número de leitos por exemplo) foram consideradas fatores de risco independente para deiscência de anastomose na análise multivariada. **Considerações finais:** A prevenção é a melhor forma de se evitar a deiscência de anastomose como complicação pós-cirúrgica, para isso devemos ressaltar a importância de se analisar os fatores de risco de cada paciente individualmente, de maneira precoce, a fim de adequar um plano de terapêutico personalizado e com isso reduzir taxas de morbidade e mortalidade.

¹ Discente do 11º Período do Curso de Medicina do Centro Universitário da Serra dos Órgãos – UNIFESO. renatatunas@hotmail.com

² Cirurgiã Geral do Hospital Federal de Bonsucesso – HFB

ABSTRACT

Background: *Anastomosis dehiscence is the most important and feared complication from the colorectal cancer surgery, its incidence can vary from 2 to 15%, stipulating a mortality of up to 15%. Some risk factors can be related to this event, such as being male, smoking habits, and the system of the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification of surgical risk, besides that, nutritional situation, among others.*

Objectives: *The primary objective of this present study is to identify risk factors for anastomosis dehiscence after the realization of a colectomy surgery, being a theme aimed at colorectal cancer surgery. The secondary goals are, basically, intended to guide how to overcome those risk factors, to obtain better results and a good clinical prognosis.*

Methods: *This Bibliographic search was performed in the BVS and PubMed databases, using the keywords “Risk factors”, “Anastomosis dehiscence”, “Colectomy” and “Anastomotic leakage”. Seventeen articles were selected, representing the references that led to the preparation of this work.*

Results: *This study shows that the rate of anastomotic leak after colon resection because of the cancer is not insignificant. Variables related to the patient, surgery, and hospital care (number of beds, for example) were considered independent risk factors for anastomosis dehiscence in the multivariate analysis.* **Conclusions:** *Prevention is the best way to avoid anastomosis dehiscence as a post-surgical complication, therefore, we must emphasize the importance of exploring earlier the risk factors of each patient individually, in order to adapt a personalized therapeutic plan, causing a significant reduce on the morbidity and mortality rates.*

INTRODUÇÃO

A deiscência de anastomose (DA) é a complicação mais importante e temida da cirurgia de câncer colo retal, além de ser responsável pelo aumento da morbimortalidade no pós-operatório da colectomia, o surgimento do vazamento anastomótico, bem como o seu diagnóstico tardio, também podem aumentar o risco de mortalidade de quatro em até sete vezes. Define-se vazamento anastomótico (VA), ou fístula, como o conteúdo intraluminal que surge através da ferida, no local do dreno ou que se acumula na cavidade. Constitui-se de uma violação da integridade do tecido ou separação das bordas da sutura anastomótica, levando a passagem de qualquer conteúdo anormal de um órgão interno (por exemplo, trato intestinal), podendo este se acumular, ou se exteriorizar através da ferida cutânea ou drenos.^[1,2,3]

O aparecimento desta complicação cursa também com outros malefícios, como

aumento na duração da hospitalização e custos e demandas mais elevados no serviço de saúde, além de prejudicar resultados oncológicos a longo prazo por comprometer a terapia adjuvante. Os riscos de VA estão associados ao método cirúrgico, técnicas implementadas, experiência do cirurgião e ao material que está sendo utilizado. Segundo estudos, a deiscência de anastomose é considerada um grande problema cirúrgico, pois as principais complicações pós-operatórias (incluindo complicações cardíacas, respiratórias, urinárias e sépticas) foram observadas com maior frequência em pacientes com fístula. Já os pacientes que não evoluem com vazamento anastomótico apresentam melhores taxas de alta hospitalar e menor tempo de internação [1,3,4].

O diagnóstico da fístula é baseado em aspectos clínicos, exames laboratoriais e exames de imagem como a tomografia computadorizada (TC) abdominal, dispõe-se de uma apresentação clínica muito abrangente, que pode variar desde o extravasamento de contraste durante a realização de exames de imagem, ou a presença de um abscesso ou descarga fecalóide, até sinais de peritonite e sepse. A suspeita clínica se dá, principalmente, quando os sinais e sintomas clássicos se manifestam, iniciando-se com um quadro de dor abdominal progressiva, taquicardia, pirexia, leucocitose e até choque, sem presença de sepse na grande maioria dos casos [5,6].

O vazamento anastomótico é mais frequente em cirurgias de emergência (13% para emergência vs. 4% na eletiva) e em cirurgias de ressecção retal logo acima da borda anal (variando entre 5-8cm da borda, de acordo com a literatura) quando comparado com a cirurgia do cólon em geral. Sua incidência varia de acordo com a localização da anastomose, e estudos de *Nicolas Veyrie, MD et al.* revelam que há um predomínio desta complicação nas cirurgias de colectomia esquerda, devido à maior prevalência e gravidade de tumores nesta localização (no estudo analisado havia 1.230 cânceres do lado esquerdo e 520 no cólon direito). Quanto às outras colectomias, a incidência de fístulas varia de 2 a 4% nas anastomoses proximais, 6 a 12% nas distais e extraperitoniais, estipulando-se uma mortalidade e até 15 % [1,7,8,9].

Acredita-se que alguns fatores de risco podem estar contribuindo para o surgimento dessa complicação pós-cirúrgica, dentre eles: idade elevada; sexo masculino; IMC maior que 25; história de cirurgia pregressa; consumo de tabaco; e a classificação de risco cirúrgico da Sociedade Americana de Anestesiologia (escore de ASA); além da situação nutricional, hipoalbuminemia, uso de esteróides, presença de divertículos, diabetes mellitus, uso de AINES e anticoagulantes, o tempo operatório prolongado e perda sanguínea intraoperatória. O desenvolvimento de fístula

anastomótica muitas vezes resulta em reoperação e necessidade de confecção de estoma (colostomia ou ileostomia) temporário ou definitivo, impactando significativamente na qualidade de vida do paciente [10,11].

Para evitar essa complicação após uma colectomia, é necessário estimar com maior precisão o risco de vazamento anastomótico de cada paciente, e torna-se importante adotar medidas preventivas, como suporte nutricional pré-operatório adequado, correção dos distúrbios hematológicos e estabilização hemodinâmica. Somente dessa forma, será possível reduzir as taxas de morbimortalidade e providenciar um pós-operatório de qualidade para esses pacientes [3,12].

OBJETIVOS:

Primários: Conhecer os fatores de risco pré, peri e pós-operatórios e fatores de proteção para deiscência de anastomose após a colectomia eletiva para retirada de câncer de colón. Aprender a identificar os fatores de riscos precocemente para corrigi-los o mais breve possível

Secundários: Descrever a influência do vazamento anastomótico nas taxas de morbimortalidade pós-operatória, tempo de internação hospitalar e necessidade de reoperação. Aprender a corrigir os fatores que podem implicar na recuperação pós-operatória do paciente

MÉTODOS:

Esse artigo de revisão foi realizado a partir de pesquisas nas plataformas PUBMED e BVS, utilizando os seguintes descritores: “*risk factors*”, “*anastomosis dehiscence*”, “*colectomy*”, “*anastomotic leakage*”. Inicialmente, foram encontrados 128 artigos na BVS.

A partir da busca inicial foram selecionados 17 artigos, os quais foram escolhidos a partir da leitura dos resumos. Os critérios de inclusão foram: Conformidade com o tema abordado na revisão, artigos preferencialmente em inglês, estudos realizados em hospitais com pacientes candidatos a colectomia e nível mínimo pré-estabelecido de evidência dos estudos, caso controle. Os artigos que não obedeciam aos critérios de inclusão foram descartados. Usufruindo da pesquisa bibliográfica, os artigos foram lidos e interpretados e utilizados para a confecção deste artigo de revisão de literatura.

RESULTADOS

Os estudos analisados são homogêneos, ao que tudo indica os mesmos

parecem compartilhar de opiniões semelhantes, concordando que escore ASA elevado, tabagismo, idade avançada, técnica e material cirúrgico empregado, doenças de base como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e diabetes mellitus, estado nutricional comprometido, uso de AINES no perioperatório e tempo operatório alargado são configurados como risco para a ocorrência de deiscência de anastomose, além de reconhecerem também as condições negativas que surgem a partir desta complicação, como aumento do tempo de internação, dos gastos hospitalares e o risco da evolução para um cenário mais preocupante como peritonite, sepse e até mesmo óbito, caracterizando o aumento nas taxas de morbimortalidade pela DA.

Segundo o artigo de *Nicolas C. Buchs et al*, realizou-se um estudo onde foram analisados durante 40 meses, 811 anastomoses realizadas com homens e mulheres com uma média de idade de 67 anos. Observou-se que a duração mediana da permanência no hospital foi de 11 dias, a duração mediana dos procedimentos foi de 180 minutos, e observou-se também que 29% dos pacientes eram ASA > 3. Considerando o amplo espectro da colectomia, foram realizadas 276 sigmoidectomias, 217 colectomias direitas, 99 ressecções anteriores baixas, 86 colectomias esquerdas, 29 colectomias subtotais, 45 reversão de Hartmann, 40 ressecções ileocecais, 11 proctocolectomias e 8 transversectomias. Ao final, verificou-se que a taxa de vazamento anastomótico total foi de 3,8%. A taxa de mortalidade associada ao vazamento anastomótico foi de 12,9% e a taxa de mortalidade geral no grupo de pacientes sem DA foi de 2,7%. Além disso, os dois procedimentos que apresentaram maior taxa de incidência de vazamento anastomótico foram as ressecções anteriores baixas e colectomias subtotais, (11 e 13%, respectivamente). Onze pacientes com vazamento anastomótico precisaram ser reoperados para confecção de ostomia para desvio fecal. Esse estudo também comprova em análise multivariada, que ASA score \geq 3, tempo cirúrgico e localização retal da doença comparada ao colon direito e esquerdo foram fatores significativamente associados a um maior risco de DA.^[12]

TABELA 1: Análise multivariada de fatores de risco para vazamento anastomótico.

Variáveis	OR (95% CI)	Valor de P
Pontuação no ASA \geq 3	2.53 (1.5-4.3)	<0,001
Duração da cirurgia>180min	3.07(1.2-8.0)	0.021
Localização da doença (reto vs colon direito)	7.69(2.2-27.0)	0.001
Localização da doença (reto vs colon esquerdo)	3.75 (1.6-9.0)	0.003

Fonte: Buches NC. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study^[12]

Esse estudo demonstra que o vazamento anastomótico ocorre em menos de 4% das operações, apesar disso, a DA ainda permanece uma complicação com risco de vida, associada a uma mortalidade significativa (13%) e internação prolongada (28 dias). Toda via, no Hospital Universitário de Genebra onde foi realizada a análise de dados, menores taxas de reoperação e de mortalidade em fístulas de anastomoses íleo-anal ou colo-anal podem ser justificadas pelo uso rotineiro a ileostomia de proteção nesses casos ^[12].

Já no estudo realizado por *Francisco M. González- Valerde et al*, foram analisados 80 pacientes, dos quais 32 foram submetidos a colectomia laparoscópica, 45 por abordagem convencional, e 3 procedimentos precisaram ser convertidos, obtendo-se uma taxa de mortalidade global de 10%. Segundo esta pesquisa, algumas variáveis foram mais associadas ao surgimento da deiscência, as duas principais seriam: o tempo operatório maior que 180 minutos ($p < 0,44$) e a transfusão pré-operatória ($p < 0,028$), no entanto outras 7 variáveis manifestaram importância clínica, são elas: creatinina sérica > 1.4 , cirurgia abdominal prévia, via de abordagem (laparoscopia vs convencional), valor das proteínas séricas totais no pré operatório, localização do tumor, configuração da anastomose e escore ASA. Esse estudo também conclui que as anastomoses baixas são as de maior risco para deiscência (a menos de 5cm da borda anal aumenta-se consideravelmente o risco), e que as colectomias esquerdas apresentam maiores taxas de fístulas que as colectomias direitas. ^[10]

TABELA 2: Análise multivariada de regressão logística dos fatores relacionados a deiscência de anastomose em cirurgia de câncer colo retal

	Valores das variáveis	OR	IC 95%
-Duração da cirurgia	<3 horas	1	
	>3 horas	2.77	(1.05-7.307)
-Creatinina sérica	<1.4mg/dl	1	
	>1.4mg/dl	3.249	(0.703-15.024)
-Tranfusão sanguínea	Não	1	
	Sim	0.111	(0.012-1.013)

Fonte: Valverde FMG Factores associados a dehiscencia em câncer de colon^[10]

Em outro estudo, realizado pela clínica cirúrgica do Hospital de Buscareste, na emergência Saint Pantelimon entre 2006 e 2010, foi avaliada a incidência de fístula anastomótica em 251 pacientes que foram submetidos a ressecção cólica, a análise do risco relativo de fístula em relação ao nível de anastomose revelou um valor de 1,16 vezes maior para anastomose ileocólica em relação à colocólica e também constatou um valor 2,23 vezes maior de formação de fístula para a anastomose colorretal em relação a anastomose colocólico. Esta análise multivariada também afirma que tabagismo, doença cardiovascular estabelecida, doença pulmonar, diabetes, anemia pré-operatória (com nível sérico de hemoglobina ≤ 11 g / dl) e hipoproteinemia pré-operatória (proteína sérica total ≤ 6 g / dl) estiveram significativamente associados a ocorrência de vazamento anastomótico, sendo que a anemia e a hipoproteinemia com os valores já mencionados são comprovadamente fatores de risco independente para tal complicação. [7]

De acordo com o estudo de coorte que incluiu 470 pacientes realizado por *Thomas Golda et al*, a taxa geral de DA no Hospital Universitário de Barcelona foi 9,4%, sendo 6% grave e 3,4% leve, afirmando também que não houve diferença entre as anastomoses manuais e as grampeadas. Esta análise ainda afirma que, de acordo com os dados pré-operatórios, albumina sérica ($p = 0,004$), tabagismo ($p = 0,005$) e transfusão sanguínea perioperatória ($p = 0,038$) foram considerados fatores de risco para DA, enquanto a sutura excessiva como reforço anastomótico mostrou ser um fator de proteção independente ($p < 0,001$). O mesmo estudo também conclui que as anastomoses ileocólicas apresentam maior risco de DA em comparação com outros locais de uma anastomose intestinal, afirmando que a taxa de incidência desta complicação nas regiões de sigmóide e reto apresentaram um valor de 13,2%. Esse contexto pode ser justificado pela perfusão alterada do cólon restante, além disso, apesar do íleo terminal geralmente ser bem perfundido e livre de tensão, pode ser que o aspecto das paredes intestinais seja muito estreito e/ou fino para a colocação do grampeador. Outra explicação plausível seria que em hospitais de alto volume cirúrgico e universitários (como o Hospital Universitário de Barcelona), cirurgiões experientes geralmente realizam anastomose primária em condições subótimas, desafiando as anastomoses ileocólicas mais do que as colorretais, nas quais é muitas vezes necessária a criação de um estoma de proteção. [1]

Segundo *Etele Élthes Előd et al*, quanto à técnica e material empregado: observou-se que a técnica side to end (S-E) está associada ao maior risco de desenvolvimento de fístula anastomótica, enquanto a técnica side to side (S-S)

apresenta as menores chances de DA e pode ser considerado um fator de proteção no desenvolvimento da fístula. Suturas manuais separadas e contínuas não foram associados a nenhuma influência no desenvolvimento de fístula anastomótica. Porém, com evidências contrárias a pesquisa realizada no Hospital de Barcelona, mencionado anteriormente, o seguinte estudo afirma que grampeamento mecânico na hemicolectomia direita foi associado a maior índice de fístulas anastomóticas, quando comparadas às suturas costuradas à mão. [9]

De acordo com *Henrik Iversen et al*, a exclusão de AINEs perioperatórios, a introdução de fluidoterapia intra-operatória direcionada e a não realização de anastomoses primárias em ressecções de emergência reduziram a incidência de vazamento anastomótico. Após adotarem tais medidas, nesse estudo de coorte realizado no Hospital Universitário Karolinska na Suécia, documentou-se que a incidência de deiscência de anastomose caiu de 10% para 4,5%, no caso de ressecções de cólon, e a incidência cumulativa diminuiu de 9,1% para 4,5%, enquanto ressecções retais de 11,5% para 4,6%. Além disso, o estudo também afirma que o tempo de permanência no hospital foi reduzido de 25-9 dias para 9-10 dias. [13]

TABELA 3: Incidência cumulativa de vazamento anastomótico por ano em pacientes com anastomose primária após ressecção colorretal

Ano	Incidência cumulativa de vazamento anastomótico (valores aproximados)
2006	10,3%
2007	9,3%
2008	10,7%
2009	9,9%
2010	7%
2011	3,4%
2012	5,9%
2013	2,3%

Fonte: Iversen H Changes in Clinical Practice Reduce the Rate of Anastomotic Leakage After Colorectal Resections^[13]. As alterações na prática clínica a fim de reduzir o vazamento anastomótico foram introduzidas a partir de 2010.

Ahmet Rencuzogullari, M.D. et al estabeleceu um nomograma a partir da análise do intraoperatório e pós-operatório de 3 tipos de abordagem cirúrgica (Laparoscopia, robótico e aberto), durante 30 dias foram comparados os pacientes que tiveram DA com aqueles que não tiveram. Foi apresentada maior proporção de pacientes do sexo

masculino com esta complicação ($p < 0,001$), e os fatores associados a um risco aumentado de DA foram: ASA score III ou IV ($p < 0,001$), DPOC ($p = 0,004$), diabetes mellitos ($p = 0,003$), histórico de tabagismo ($p = 0,014$), perda recente de peso ($p = 0,013$), ferida infectada por causa de cirurgia abdominal ($p = 0,005$), omissão do preparo mecânico intestinal ($p = 0,005$), omissão do uso via oral de antibióticos no pré-operatório ($p < 0,001$) e feridas classificadas como contaminadas ou sujo / infectado ($p = 0,008$). Em tempo, todas as complicações pós-operatórias, incluindo complicações cardíacas, respiratórias, urinárias e sépticas foram observadas com mais frequência em pacientes com DA, além disso, pacientes sem VA tiveram taxas maiores de alta hospitalar quando comparados a aqueles com DA. [3]

DISCUSSÃO

A deiscência de anastomose caracteriza-se como uma violação da integridade de um órgão luminal, podendo causar a exposição de seu conteúdo e acúmulo na cavidade abdominal, causando febre, abscesso, septicemia, distúrbio metabólico, e/ou falência de múltiplos órgãos. [3,4]

Com certeza, este é um evento que pode trazer diversas complicações e que, possivelmente, pode chegar a um desfecho fatal, e por esse motivo, o profissional de saúde deve estar atento a sua ocorrência, para que possa ser tratada de imediato. A anastomose rompida que leva a peritonite sempre deve ser investigada e a cavidade abdominal deve ser lavada exaustivamente com cristaloides, antes de finalizar a cirurgia, drenos devem ser colocados na cavidade abdominal com o objetivo de evitar acúmulo de líquido nessa região e prevenir a formação de abscessos e sepse. Deve-se ponderar também a necessidade de ressecção da anastomose e colostomia temporária. [6]

Os estudos analisados apontam a importância de se prever o risco esperado para DA em cada paciente, essa afirmativa se baseia em 2 conceitos: prevenção e detecção precoce de DA. A prevenção pode ser alcançada corrigindo os fatores de risco existentes, assim como diferentes estratégias cirúrgicas também podem ser adotadas como medidas preventivas. [11]

Algumas variáveis pré-operatórias são consideradas como fatores de risco em potencial para o vazamento anastomótico. Aparentemente, o estado nutricional do paciente no pré-operatório parece ser um dos principais pontos a ser discutido. A albumina é uma das proteínas mais importantes no processo curativo dos tecidos, quando seu nível sérico atinge $< 3,5$, essa função pode ser comprometida. Ela é

importante na fase proliferativa e de remodelação do processo de cicatrização, influenciando a síntese de colágeno e proliferação de fibroblastos, além disso, foi comprovado que baixos níveis de albumina estão intimamente relacionados ao aumento da incidência de sepse e inflamação. Felizmente a correção dessa deficiência proteica é rápida e fácil, podendo ser realizada por meio de suplementação ou nutrição enteral. [1,10]

Além da hipoalbuminemia, a anemia pré-operatória ou perda de sangue que requer transfusão também podem ser prejudiciais, os estudos revelam que estas estão correlacionadas a hipóxia e hipovolemia, prejudicando o processo de cicatrização anastomótica. O mesmo se passa com a hipotensão, que compromete a perfusão tecidual local e leva à oxigenação tecidual reduzida, causando cicatrização deficiente. Para evitar essas complicações, deve-se realizar a correção da anemia e diferenças pressóricas no pré-operatório, a fim de reduzir o risco de isquemia transitória durante a intervenção. [10,14]

O tabagismo também tem se mostrado prejudicial às anastomoses, mostrando correlação significativa com o DA. De acordo com estudos realizados, o uso de tabaco é um fator de risco para DA devido a vários mecanismos relacionados à nicotina. Esta substância causa vasoconstrição com perfusão reduzida, redução na oxigenação tecidual e micro-tromboses, decorrentes do aumento da adesividade plaquetária. A idade avançada também tem se mostrado como um fator de risco para essa complicação, um dos principais pontos a serem discutidos é o risco relativo de fístula calculado para pacientes idosos (acima de 65 anos) em relação ao abaixo de 65 anos, que se torna 1,31 vezes maior nos pacientes de mais idade. [1,7]

Quanto ao tempo cirúrgico, este parece apresentar algum risco quando a duração do procedimento é superior a 180 minutos, pelo fato de estar intimamente relacionado à exposição das vísceras ao ambiente, a desidratação dos tecidos e a possível contaminação por patógenos ambientais. Outros estudos também fazem alusão ao tempo anestésico prolongado, afirmando que este pode refletir-se em dificuldades anatômicas ou condições técnicas adversas. A experiência do cirurgião que entra em campo também é um fator importante a ser mencionado, pois as taxas aumentadas de DA têm sido registadas principalmente em hospitais escola, onde há um maior número de médicos residentes, que estão em constante aprendizagem. Referente à incidência de DA anatomicamente, o cólon esquerdo mostrou ter taxas aumentadas quando comparado ao cólon direito no pós-operatório. Acredita-se que a colectomia direita é caracterizada por sua maior simplicidade, menor tensão em anastomose ileocólica e

menor exposição ao campo cirúrgico, e que por esse motivo, deveria estar associada há um número menor de complicações.^[10]

Aparentemente o sexo masculino tem se destacado em relação ao feminino nas estatísticas dessa complicação cirúrgica, pois acredita-se que os endotélios em ambos sexos são distintos. Foi demonstrado que os hormônios andrógenos (presentes em maior quantidade nos homens) desempenham papel inibitório na função endotelial intestinal, tornando distinta a microcirculação intestinal entre homens e mulheres, no entanto ainda se fazem necessários mais estudos para confirmar a presença dessas diferenças no endotélio intestinal humano e correlacioná-los com diferentes taxas de DA entre o sexo feminino e masculino.^[11]

Sobre a obesidade, este é um componente conhecido por ser um fator predisponente para o desenvolvimento de diversas complicações pós-operatórias em cirurgia abdominal, já que este fator pode precipitar o aumento da pressão abdominal, potencialmente levando a um prejuízo na microcirculação da anastomose, além de ser responsável pelo aumento da espessura do mesocólon em pacientes obesos, vindo a se tornar um grande desafio para qualquer cirurgião, independente da sua experiência. O aumento do IMC também está relacionado com o prejuízo na microcirculação, sendo responsável por reduzir a capacidade de cicatrização no local anastomótico, podendo assim desempenhar um papel para DA tardia. As próprias condições intraoperatórias, como o grau de contaminação abdominal, também são fatores de risco, pois afetam diretamente a formação da anastomose. Além disso, os estudos também apontam que a proteína C reativa e a procalcitonina são biomarcadores confiáveis para a detecção precoce de VA, diagnóstico que, quando feito de maneira tardia, pode ser fatal.^[11,14]

A princípio, uma anastomose pode ser considerada confiável quando são tomadas certas medidas antes, durante e após o tempo cirúrgico. Dentre elas, podemos ressaltar a importância das suturas ou grampeadores adequadamente posicionado, realizar uma anastomose com bordas livres de tensão, assegurar que haja um bom suprimento sanguíneo dos cotos anastomosados, verificar se há obstruções distais, garantir que o paciente esteja bem nutrido, realizar o preparo do colón de forma adequada para evitar contaminação fecal e fazer a administração profilática de antibióticoterapia intravenosa (por exemplo, ceftriaxona 2g e metronidazol 500 mg), cerca de 1 hora antes da incisão abdominal.^[7,12]

Quanto à técnica cirúrgica, quando se trata de anastomose intestinal, a necessidade de uma boa aposição borda a borda se faz necessária. Em relação à

eficácia, aplicabilidade e segurança, são necessários mais estudos que comparem as técnicas entre grampeamento cirúrgico e os métodos convencionais de sutura, já que os resultados obtidos foram diferentes nos estudos discutidos acima, causando um conflito de informações. No entanto, em determinadas situações, é consenso que os grampeadores oferecem maior facilidade para realizar reconstruções que seriam julgadas como difíceis de serem realizadas manualmente. Os estudos enfatizam que pacientes considerados de alto risco para DA também podem se beneficiar de diferentes estratégias cirúrgicas como anastomose reforçada com uma sutura ou outro material, bem como a utilização de um estoma de proteção para minimizar as consequências da fístula. [7,11]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O vazamento anastomótico é uma variável que influencia diretamente no período de internação dos pacientes submetidos a colectomia. O prolongamento do tempo de internação, que reflete não somente na recuperação desses pacientes, mas também nos gastos hospitalares, acarreta um maior ônus financeiro para essas instituições. Além disto, o aumento das taxas de morbidade causadas pela DA repercute de maneira negativa na recuperação do paciente, podendo levar a uma interferência a nível sistêmico, e no pior dos cenários a evolução para o óbito.

Neste contexto, é importante salientar a relevância dos exames de triagem populacional para a obtenção do diagnóstico o mais precocemente possível, pois além de ser uma forma de prevenção ao câncer colorretal, pela possibilidade de tratar lesões pré-malignas, o exame de triagem também permite o diagnóstico de tumores de menor tamanho e grau de invasão local. Com isso, evita-se a evolução de complicações comuns nos pacientes com câncer de cólon como: desnutrição, perda de peso em excesso, anemia e sangramento. Nessa conjuntura, a taxa de incidência de metástase reduziria significativamente, já que o público alvo seria abordado em uma faixa etária menos avançada, diferente do que é feito atualmente.

Fatores de risco como idade avançada, escore elevado na classificação ASA, tabagismo, obesidade, dentre outros, mostraram-se comprovadamente ameaçadores no pós-operatório de colectomia. Por isso, devemos ressaltar também a importância de sistematizar um plano conjunto, para traçar estratégias que abordem todas as fragilidades e realizar a detecção precoce de fatores de risco, que possam comprometer o prognóstico do paciente, a fim de otimizar a recuperação pós-operatória, diminuir os

riscos intraoperatórios e, principalmente, reduzir as taxas de morbimortalidade decorrentes da deiscência de anastomose.

REFERÊNCIAS

- 1-Golda T, Lazzara C, Zerpa C, Sobrino L, Fico V, Kreisler E, et al. Risk factors for ileocolic anastomosis dehiscence; a cohort study. *Am J Surg.* nov 13 2019; (19): 31247-4.
- 2- Jestin P, Pahlman L, Gunnarsson U. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case-control study. *Colorectal Dis.* 2008 Sep; 10(7): 715-21.
- 3- Rencuzogullari A, Benlice C, Valente M, Abbas MA, Remzi FH, Gorgun E. Predictors of anastomotic leak in elderly patients after colectomy: nomogram-based assessment from the american college of surgeons national surgical quality program procedure-targeted cohort. *Dis Colon Rectum.* 2017 May; 60(5): 527-36.
- 4- Kwak HD, Kim SH, Kang DW, Back SJ, Kwak JM, Kim J. Risk factors and oncologic outcomes of anastomosis leakage after laparoscopic right colectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017 Dec; 27(6): 440-44.
- 5- An V, Chandra R, Lawrence M. Anastomotic Failure in Colorectal Surgery: Where Are We at? *Indian J Surg.* 2018; 80: 163–70.
- 6- - Kanellos D. Anastomotic leakage after colonic resection. *Tech Coloproctol.* 2010; 14(Suppl 1): S43–S44.
- 7- MD Calin, C Bălălaşu, F Popa, S Voiculescu, RV Scăunaşu. Colic anastomotic leakage risk factors. *J Med Life.* 2013 Dec 15; 6(4): 420–23.
- 8- Veyrie N, Ata T, Muscari F, Couchard AC, Msika S, Hay JM, et al. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 785–93.
- 9- - Elod EE, Cozlea A, Neagoe RM, Sala D, Darie R, Sárdi K, et al. Safety of Anastomoses in Right Hemicolectomy for Colon Cancer. *Chirurgia (Bucur).* Mar-abr 2019; 114 (2): 191-99.
- 10- Valverde FMG, Ruiz MV, Ramos MJG. Factores asociados a dehiscencia en cáncer de colon. *Cir Cir.* 2019; 87: 347-52.
- 11- Frasson M, Lorente BF, Rodriguez JLR, Castro PG, Hervás D, Rico MAA, et al. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients. *Ann Surg.* 2015 Aug; 262(2): 321-30.
- 12- Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Konrad BM, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23: 265–70.
- 13- Iversen H, Ahlberg M, Lindqvist M, Buchli C. Changes in clinical practice reduce the rate of anastomotic leakage after colorectal resections. *World J Surg.* 2018; 42: 2234–41.
- 14- Sparreboom CL, Groningen JTV, Lingsma HF, Wouters MWJM, Menon AG, Kleinrensink GJ, et al. Different risk factors for early and late colorectal anastomotic leakage in a nationwide audit. *Dis Colon Rectum.* 2018; 61: 1258–66.

15- Guillén IS, Granero AG, Pellino G, Lorente BF, Sarrado EA, Granero EG. Risk factors for leak, complications and mortality after ileocolic anastomosis: comparison of two anastomotic techniques. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019; 101: 571–78.

16- Gottstein EG, Shapiro R, Shwatz C, Nissan A, Oberman B, Gutman M, et al. Incidence and risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery: a historical cohort study. *Isr Med Assoc J.* 2019 Nov; 21 (11): 732-37.

17- McKenna NP, Bews KA, Cima RR, Crowson CS, Habermann EB. Development of a risk score to predict anastomotic leak after left-sided colectomy: which patients warrant diversion? *J Gastrointest Surg.* 2020 Jan; 24(1): 132-43.

A EVOLUÇÃO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO HIV INFANTIL

THE EVOLUTION OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN CHILDHOOD HIV

Mateus de S. Scherrer¹; Simone Rodrigues²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: HIV pediátrico; Terapia Antirretroviral; Síndrome da imunodeficiência adquirida. **Keywords:** *Pediatric HIV; Antiretroviral therapy; Acquired Immunodeficiency Syndrome*

RESUMO

Introdução: Em 1982 foi descrita pela primeira vez a síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês, Acquired Immunodeficiency Syndrome – SIDA) em crianças. Quase quatro décadas após os primeiros casos infantis de HIV (do inglês, Human Immunodeficiency Virus), ainda se observa a manutenção da epidemia, apesar da evolução com terapia antirretroviral. Desde sua implementação até o presente momento, o crescente acesso a terapia antirretroviral combinada (TARVC) tem reduzido globalmente a mortalidade por AIDS em todo o mundo. **Objetivos:** Fornecer uma visão geral sobre o uso da terapia antirretroviral em crianças, estabelecer os aspectos referentes à cronificação da doença e apontar alterações orgânicas oriundas da infecção. **Métodos:** Revisão de trabalhos da literatura científica indexados nas bases de dados SciELO, PubMed, LILACS e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores formais: HIV pediátrico, terapia antirretroviral e síndrome da imunodeficiência adquirida. **Resultados:** Houve um progresso considerável na prevenção de novas infecções pediátricas pelo HIV-1 nos últimos anos devido à implementação de uma terapia antirretroviral altamente eficaz para impedir a transmissão de mãe para filho. O uso generalizado da TARVC tem mudado drasticamente as características da população pediátrica infectada: menos crianças estão adquirindo o HIV no período perinatal e mais crianças infectadas pelo HIV sobrevivem até a adolescência. **Conclusão:** O desafio atual consiste em solidificar uma abordagem terapêutica mais efetiva para infecção crônica do HIV infantil, levando em consideração as intercorrências cada vez mais agudas, além de serem necessárias novas pesquisas, as quais atentem para as necessidades individuais de cada paciente pediátrico.

¹ Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. mateusscherrer@hotmail.com.

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

ABSTRACT

Background: In 1982, the acquired immunodeficiency syndrome in children was first described. Almost four decades after the first childhood cases of HIV, the epidemic is still maintained despite the evolution of antiretroviral therapy. Since its implementation until the present moment, the growing access to highly active antiretroviral therapy (HAART) has globally reduced mortality from AIDS worldwide. **Objectives:** Provide an overview of the use of antiretroviral therapy in children, establish the aspects related to the chronicity of the disease and point out organic changes arising from the infection. **Methods:** Review of the literature of works indexed in SciELO, PubMed, LILACS and Google Scholar databases, using the descriptors: “pediatric HIV”, “antiretrovial therapy” and “acquired immunodeficiency” syndrome. **Results:** There has been considerable progress in preventing new pediatric HIV-1 infections in recent years, due to the implementation of highly effective antiretroviral therapy to prevent mother-to-child transmission. The widespread use of HAART has dramatically changed the characteristics of the infected pediatric population: fewer babies are acquiring HIV in the perinatal period and more HIV-infected children survive to adolescence. **Conclusion:** The current challenge is to consolidate a more effective therapeutic approach for chronic HIV infection in children, taking into account the increasingly acute complications, in addition to the need for further research, paying attention to the individual needs of each pediatric patient.

INTRODUÇÃO

Em 1982 foi descrita pela primeira vez a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) em crianças, 18 meses após o relato dos primeiros casos em indivíduos adultos¹. Essa afecção pediátrica foi fundamentada na transmissão do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) de mãe para filho, podendo ocorrer durante a gravidez, parto ou amamentação².

Quase quatro décadas após a publicação dos primeiros relatos da doença na população pediátrica, ainda se observa a sustentação da epidemia mesmo a despeito de pesquisas e de novos medicamentos antirretrovirais³. Nesse sentido, um dos avanços mais significativos na saúde pública tem sido o desenvolvimento de estratégias e a implementação de intervenções para impedir a transmissão do HIV-1 de mãe para filho^{1,2}.

Durante a década de 90, o Protocolo 076 do Pediatric AIDS Clinical Trials Group acabou sendo uma das publicações mais importantes para a compreensão do

mecanismo de transmissão vertical do HIV. Esse documento afirmava que a zidovudina, administrada por via oral à mãe durante a gravidez e ao recém-nascido, reduzia de 25,5% para 8,3% as taxas de transmissão vertical do vírus¹.

Mais recentemente, em 2017, dados publicados pelo Ministério da Saúde através do “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo das infecções por HIV” revelaram que o avanço crescente da epidemia em crianças foi diretamente proporcional ao avanço da afecção em indivíduos adultos, resguardando ainda mais a importância desse tema no cenário nacional³.

Associada a essa ascensão e as elevadas taxas de mortalidade, foram deflagradas também numerosas pesquisas, as quais culminaram em um marco na evolução do HIV infantil. Tal marco diz respeito à introdução da terapia antirretroviral combinada (TARVC) - uma série de pelo menos três drogas contra o vírus^{1,2,3,4}.

Desde a sua efetuação em 1997 até o momento atual, a curva ascendente de acesso à TARVC reduziu acentuadamente a mortalidade global por HIV³. A partir do uso habitual e frequente da terapia durante a gravidez e das orientações sobre a importância de contraindicar o aleitamento materno, os índices de transmissão atingiram taxas menores que 1%. Contudo, o grande predomínio das infecções pediátricas por HIV-1 ainda se localiza em nações menos abastadas, sobretudo na África Subsaariana⁴.

No que concerne ao início da terapia antirretroviral na população infantil, verifica-se um processo de “cronificação da epidemia”, com aumento nas taxas de sobrevivência dos pacientes submetidos à TARVC⁵. Esse resultado alavancou importantes alterações nos locais de atendimento especializado, com mudanças de paradigmas e diretrizes, objetivando maior adesão à nova terapia proposta⁶.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMÁRIO

Fornecer uma visão global sobre o uso da terapia antirretroviral em crianças com HIV e as recomendações atuais para o tratamento no Brasil.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Estabelecer os aspectos referentes à cronificação da doença em crianças e apontar as alterações orgânicas envolvidas na infecção pelo HIV.

MÉTODOS

A elaboração deste trabalho foi realizada a partir de uma profunda revisão de literatura científica, a partir de artigos publicados no período entre 1983 e 2016, utilizando-se para isso as bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (U. S. National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e o Google Acadêmico. Foram utilizados também o Boletim epidemiológico preliminar de 2019 do Programa Nacional de DST/AIDS e o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes” de 2017, ambos do Ministério da Saúde Brasileiro. Além de outros documentos oficiais pertinentes.

Para as buscas nas bases de dados, utilizaram-se as palavras-chave “pediatric HIV”, “antiretroviral therapy” e “Acquired Immunodeficiency Syndrome”, e seus correspondentes em português, respectivamente, HIV pediátrico, terapia antirretroviral e síndrome da imunodeficiência humana.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Início da terapia medicamentosa

Desde 1980, momento que marca a fase inicial da epidemia pelo HIV, os primeiros relatos infantis já se configuravam como um tema ascendente em escala global. Contudo, as maiores preocupações quanto a essa nova doença só se tornaram vigentes a partir de 1981, período em que foram descritos os primeiros casos da infecção nos Estados Unidos, África Central e Haiti⁷.

Nessa primeira ocasião, Oleske et al. (1983) afirmaram ter descoberto oito crianças com uma síndrome de imunodeficiência de etiologia desconhecida. O maior marco desse estudo ocorreu através da observação de que as mães de algumas crianças possuíam comportamento sexual promiscuo, reforçando a hipótese de que seus filhos poderiam apresentar um quadro parecido ao de adultos, sem terem sido expostas ao fator de risco – ou seja, sugerindo a possibilidade de transmissão vertical^{7,8}.

A partir de então, o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) reportou outro caso de quatro lactentes de dois anos que apresentavam imunodeficiência de etiologia desconhecida e infecções oportunistas – sugerindo mais um quadro HIV infantil. Ainda nessa publicação, os autores propuseram que o início precoce dessa imunodeficiência poderia ser explicado pela transmissão intraútero ou pós-parto do agente causador⁹.

Em 1983, o Instituto Pasteur (França), conseguiu isolar e caracterizar o vírus da

imunodeficiência humana. Contudo, foi somente após dois anos de tentativas que a Agência de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos (do inglês, U.S. Food and Drug Administration – FDA) conseguiu aprovar o primeiro teste comercial para detecção do HIV. Após o vírus ser identificado, iniciou-se uma busca por agentes que pudessem atuar na transcriptase reversa, a enzima necessária para a transcrição do RNA do HIV para o DNA, impedindo assim a reprodução viral⁹.

A zidovudina (azidotimidina ou AZT) tornou-se em 1987 uma das primeiras substâncias testadas e aprovada para o tratamento do HIV^{1,7}. Um ensaio clínico randomizado havia sido capaz de demonstrar o benefício desse antirretroviral. O impacto da pesquisa foi tão significativo no cenário mundial, que após a morte de 19 pacientes em uso de placebo, o medicamento acabou se consolidando e dando início a era da monoterapia - sendo posteriormente aprovado pelo FDA como o primeiro antirretroviral para o tratamento da AIDS¹⁰.

O progresso foi muito oneroso nos anos após a aprovação da zidovudina. Novos nucleosídeos adicionais foram identificados e comparados, estabelecendo importantes diferenças no âmbito genético. Entretanto, os avanços mais efetivos apresentaram-se no contexto da profilaxia contra infecções oportunistas, visto que desde o início da epidemia tal fato se associou a uma redução na sobrevivência dos pacientes. Foi assim que em 1989, com o objetivo de reduzir a mortalidade por essas infecções mais comuns, que a profilaxia para *Pneumocystis jirovecii* e para *Mycobacterium avium* foram estabelecidas^{11,12}.

O avanço da terapia medicamentosa

A descoberta mais significativa na história evolutiva da transmissão vertical do HIV ocorreu em 1994, com a publicação de um documento denominado *Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076*. Esse estudo buscou demonstrar a efetividade do AZT durante a gravidez, intraparto e após o nascimento. O antirretroviral foi fornecido às gestantes na 14ª semana de gestação até o momento do parto, no qual a medicação via oral era trocada pela via endovenosa. Já os recém-nascidos (RN) com HIV faziam uso da mesma medicação via oral até aproximadamente seis semanas de vida. O resultado final do trabalho demonstrou uma queda de 67% na transmissão perinatal do vírus¹³.

Em 1997 a terapia antirretroviral altamente ativa (do inglês, Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART) tornou-se disponível pela primeira vez e alterou consideravelmente o perfil epidemiológico da doença nos Estados Unidos^{2,6}. A

efetividade desses novos medicamentos era claro mesmo antes da realização de ensaios clínicos confirmatórios, sendo que até 1998 nenhum cientista havia avaliado a eficácia dessas medicações⁹.

A HAART consistia na combinação de três ou mais fármacos de elevada potência contra o HIV, sendo capaz de perfazer níveis séricos cada vez menores de carga viral, retardando a progressão natural da infecção. O prognóstico das crianças que estavam infectadas melhorou abruptamente nesse novo período, reduzindo a morbimortalidade geral¹⁴.

A era HAART também foi marcada por decisivas alterações no perfil metabólico dos pacientes submetidos ao tratamento crônico com os antirretrovirais. As principais complicações metabólicas associadas a esse tratamento incluíam a hiperlipidemia e alterações na gordura corporal – verificados em até 50% das crianças e adolescentes infectados pelo HIV. De forma muito semelhante, anormalidades no metabolismo da glicose, como resistência à insulina, foram vistos em até 15% das crianças em tratamento. Outras publicações também mostraram uma baixa densidade mineral óssea naqueles com HIV, principalmente nos indivíduos do sexo masculino¹⁵.

Uma das principais causas de morte entre as crianças portadoras do HIV foi à doença renal decorrente dela. Após a implementação da HAART, constatou-se um declínio substancial na incidência de doenças renais, bem como uma melhora em seu prognóstico. Contudo, os efeitos colaterais renais associados aos antirretrovirais ficaram cada vez mais evidentes¹⁶.

No período pré HAART, as crianças infectadas pelo HIV eram continuamente acometidas por insuficiência cardíaca, cardiomiopatia dilatada e dilatação aórtica. Apesar dos medicamentos antirretrovirais terem um potencial cardiotoxico, durante essa nova era foi observada uma diminuição gradual na incidência dessas complicações cardíacas¹⁷. Por outro lado, também merece destaque a infecção cerebral infantil do HIV, capaz de resultar em encefalopatia. Desde a introdução dessa nova terapia, a prevalência de encefalopatia entre crianças teve um declínio drástico e praticamente desapareceu em alguns países ocidentais¹⁸.

A era HAART ficou marcada pela efetividade em reduzir a mortalidade geral dos adolescentes com HIV e promover um aumento na sobrevivência média desses infectados¹. É relevante ressaltar que a taxa de mortalidade em crianças com HIV ainda é maior que a população pediátrica em geral, porém dados mostram que nos últimos anos houve uma queda de 0,5-0,9 a cada 100 crianças infectadas^{1,3}.

A consolidação da terapia medicamentosa

Em 2004 foram publicados os desfechos da pesquisa Paediatric European Network for Treatment of AIDS (também conhecido como PENTA 7). Esse estudo avaliou e quantificou o padrão de toxicidade da TARVC, em crianças expostas ao HIV, que iniciaram a terapia com idade inferior a três meses. O estudo concluiu que nesses pacientes houve significativa tolerância aos medicamentos, uma acentuada recuperação do estado imunológico e uma preservação do estado clínico após o período de um ano e meio. Nesse sentido, o maior legado evidenciado se enfatiza a importância do início precoce do tratamento, objetivando o controle mais sólido e efetivo da replicação viral¹⁹.

O continente africano também ficou conhecido pela significativa redução da mortalidade em lactentes jovens ao se instituir políticas públicas de incentivo ao início mais precoce da TARV. O que se verificou foi um deslocamento do padrão de mortalidade, resultando em uma queda entre os mais novos e um aumento naqueles com idades mais avançadas. Dessa forma, tal estudo sinalizou a necessidade de intervenções públicas também voltadas para escolares e adolescentes²⁰.

Contudo, mesmo diante desses fatos, é notório dizer que crianças não tratadas têm progressão mais rápida da infecção pelo HIV-1 do que adolescentes ou adultos não tratados. Uma análise mostrou um risco 60% maior de morte entre os bebês infectados no útero ou no intra-parto/periparto contra 36% naqueles infectados pela amamentação ou posteriormente²⁰.

O estudo PREDICT, buscando comparar o início precoce ou tardio da TARVC, analisou a função cognitiva e o desenvolvimento neurológico em cerca de 280 crianças da Tailândia e do Camboja, entre 1 e 12 anos de idade, infectadas pelo vírus da imunodeficiência. Essa pesquisa revelou que não foram observados benefícios neurológicos ou cognitivos significativos entre os grupos, mas ficou claro que ambos tiveram um desempenho inferior ao grupo das crianças não infectadas²¹.

Foi publicado por Matida et al. (2005) um trabalho científico expondo as particularidades da cidade de São Paulo diante da epidemia vigente do HIV infantil. Essa pesquisa revelou as conquistas obtidas após a suplementação do Programa de Redução da Transmissão Perinatal – que se deu entre 1997 e 2002. Os resultados mais evidentes mostram que o número de casos de infecção nesse período sofreu uma redução de 58,9% em relação ao período anterior a TARVC. A importância desse estudo consiste no advento da hipótese que países em desenvolvimento são capazes de apresentar desfechos parecidos aos de países desenvolvidos, quando implementadas medidas

eficazes de saúde pública²².

Nesse sentido, a gradativa disponibilidade mundial de TARVC para pacientes infectados e para mulheres grávidas, criou espaço para a erradicação global de novas infecções pediátricas pelo HIV. Com base nesse princípio foi implementado o inovador programa Opção B + no Malawi em 2011. A meta proposta era iniciar a terapia antirretroviral assim que o HIV fosse identificado, independentemente da contagem de células CD4²³. Contudo, o país pioneiro a receber validação da Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto a eliminação da transmissão do HIV de mãe para filho foi Cuba, em 2015. Essa definição de eliminação do vírus só foi fornecida quando as taxas foram inferiores a 50 casos por 100.000 nascidos vivos⁷.

A terapia antirretroviral brasileira no HIV infantil

A Secretaria de Vigilância em Saúde publicou em 2019 o “Boletim epidemiológico de HIV/AIDS”, que retrata em termos quantitativos a situação mais recente do perfil do HIV no Brasil³. Esse documento demonstrou que no período entre 2000 - 2019 foram notificadas 125.144 gestantes infectadas, sendo uma taxa de detecção de 2,9 a cada 1.000 nascidos vivos^{3,24}.

Dados mais precisos sobre o HIV infantil mostram que 86,2% das exposições entre os menores de 13 anos tiveram como via principal de infecção a transmissão vertical. Esse boletim revelou também que a taxa de detecção de AIDS nos últimos dez anos passou de 3,6 casos/100.000 habitantes em 2008 para 1,9 casos/100.000 habitantes em 2018 - o que corresponde a uma queda de 47,2% entre os menores de 5 anos^{3,24}.

Atualmente a infecção pelo HIV em qualquer faixa etária é de notificação compulsória em território nacional. Contudo, as subnotificações no Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN) têm trazido repercussões importantes. Isso porque a falta de registro atrapalha a programação orçamentária destinada a esse público e compromete o fornecimento de subsídios destinados a terapia medicamentosa²⁴.

As recomendações do Ministério da Saúde, contidas no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes”, vigente em 2017, sucumbem formulações consideradas mais tóxicas e acrescentam os inibidores da integrase para crianças maiores de dois anos que irão iniciar o tratamento. Além disso, agregam outras modificações nos esquemas

terapêuticos para tornar a TARVC mais acessível²⁴.

O mesmo protocolo também afirma que as crianças que foram expostas ao vírus devem ser atendidas em serviços especializados e podem realizar o tratamento compartilhado com a unidade de Atenção Básica até a confirmação do diagnóstico. Além disso, as mesmas requerem o acompanhamento periódico anual com especialista até o final da adolescência²⁴.

Assim, diante dos fatos apresentados, não restam dúvidas que todos os recém-nascidos expostos ao HIV necessitam da terapia antirretroviral (ARV). Nesse sentido, a zidovudina deverá ser administrada imediatamente nas primeiras 4 horas de vida até 48 horas subsequentes ao nascimento²⁴. A indicação de nevirapina deverá seguir alguns critérios, conforme tabela 1:

Tabela 1: Indicação de antirretroviral para a profilaxia da transmissão vertical do HIV

Cenário	Gestante no pré-natal	Indicação do antirretroviral	Posologia	Duração da profilaxia
Uso de antirretroviral na gestação	Uso de ARV no pré-natal e periparto, com carga viral documentada <1000 cópias/mL no 3º trimestre.	AZT	-RN ≥ 35 semanas: 4mg/kg/ dose de 12/12h; -RN entre 30-35 semanas: 2mg/kg/ dose de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia; - RN < 30 semanas: 2mg/kg/ dose de 12/12h	4 semanas
	- Sem utilização de ARV durante a gestação, independentemente do uso de AZT periparto;		-RN ≥ 35 semanas: 4mg/kg/ dose de 12/12h; -RN entre 30-35 semanas: 2mg/kg/ dose de 12/12h	

Sem uso de antirretroviral na gestação	- Uso de ARV na gestação, mas CV desconhecida ou acima de 1.000 cópias/ mL no 3º trimestre; - Histórico de má adesão, mesmo com CV < 1.000 cópias/mL no 3º trimestre;	AZT e Neviraprina	por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia; - RN < 30 semanas: 2mg/kg/ dose de 12/12h	4 semanas
---	--	-------------------	--	-----------

Fonte: Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes Terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, 2017.

O esquema proposto pelo Ministério da Saúde deve ser composto por três antirretrovirais: dois inibidores da transcriptase reversa, análogo de nucleosídeo (ITRN), mais um terceiro medicamento, que pode ser de classe terapêutica diferente²⁴. Os esquemas preferências e alternativos para o início do tratamento são expostos na tabela 2:

Tabela 2: Esquema terapêutico composto por três antirretrovirais

Preferencial			Alternativo	
Idade	ITRN	3º ARV	ITRN	3º ARV
14 dias - 3 meses	AZT + 3TC	LPV/r	AZT + 3TC	NVP
3 meses - 2 anos	ABC + 3TC	LPV/r	AZT + 3TC	NVP
2 anos -3 anos	ABC + 3TC	RAL	AZT + 3TC	NVP
3 anos - 12 anos	ABC + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF + 3TC	EFZ
Maior que 12 anos	TDF + 3TC	DTG	ABC + 3TC AZT + 3TC	EFZ

Legenda: AZT (zidovudina), 3TC (lamivudina), ABC (abacavir), TDF (tenofovir), LPV/r (lopinavir/ritonavir), RAL (raltegravir), TDG (dolutegravir), NVP (nevirapina) e EFZ (efavirenz)

Fonte: Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, 2017.

A mudança mais recente incorporada à terapia antirretroviral brasileira, vigente no novo protocolo clínico, é a incorporação do raltegravir (RAL) na formulação de

comprimidos de 100 mg para crianças. Trata-se de um medicamento da classe dos inibidores de integrase (INI), que apresenta melhor posologia, menor toxicidade, menor interação medicamentosa, além de melhor eficácia e maior barreira genética²⁴.

Dessa forma, todas as crianças entre 2 e 12 anos, em seu primeiro esquema terapêutico, devem trocar o 3ºARV por raltegravir. Por outro lado, os adolescentes com mais de 12 anos que já fazem uso do raltegravir devem substituir a medicação pelo tenofovir (TDF) – como demonstrado no quadro acima²⁴.

Por fim, deve haver uma monitorização terapêutica desde o início e ao longo de todo o tratamento. Os princípios mais relevantes que norteiam esse processo são: avaliar a tolerabilidade e adesão medicamentosa, averiguação dos efeitos adversos e afecções associadas à síndrome de recuperação imunológica e efetividade da TARV²⁴.

Adolescentes e jovens com a doença crônica – (“Meta 90-90-90”)

O uso generalizado de TARVC mudou a história natural da infecção pediátrica pelo HIV em muitos países, resultando em uma melhoria notável da qualidade de vida e promovendo um aumento da sobrevivência de um modo geral^{1,2,7,9}. Esse aumento na expectativa influenciou abruptamente as características da população pediátrica com HIV, pois a medida que avançam em anos, ampliam a massa de adolescentes e jovens com a forma crônica controlada da doença, fato que provoca novos desafios para sociedade contemporânea^{1,7}.

Nesse sentido, o Brasil assinou em 2014 a Declaração de Paris. Esse documento foi criado pelo Programa das Nações Unidas sobre a AIDS (UNAIDS) objetivando erradicar o HIV em nível global até 2030. Tal declaração envolve a ambiciosa “meta 90-90-90” que possui uma tríplice estratégia a ser alcançada até 2020: garantir que até 90% de todas as pessoas que vivem com HIV saibam seu status, 90% das pessoas que vivem com HIV tenham iniciado o tratamento antirretroviral e 90% das pessoas sob tratamento tenham supressão viral.

Essa meta também possui como objetivo limitar o número de infecções a 500 mil ao ano e por fim à discriminação contra pessoas diagnosticadas. Dados mais quantitativos indicam que quando a meta tríplice for efetivada, pelo menos 73% dessas pessoas que vivem com o HIV terão supressão viral. Alguns matemáticos apontam que a execução desses propósitos até 2020 permitirá que o mundo chegue ao fim da epidemia de AIDS até 2030²⁵.

Esse documento afirma ainda que é uma obrigação histórica o fim da AIDS para

com cerca de 39 milhões de pessoas que já morreram decorrente dela, sugerindo algumas ações para serem alcançadas. Tais como: ampliar estratégias de prevenção, programas voltados para disponibilização de preservativos, profilaxia antirretroviral com foco primário na pré-exposição, circuncisão masculina voluntária e serviços que auxiliem na redução dos danos para pessoas em uso de drogas²⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevenção de novas infecções em crianças e o controle do HIV naquelas já infectadas são fatores essenciais para a eliminação da infecção pediátrica. É notório que a elevada efetividade da terapia antirretroviral atual possibilitou consideráveis avanços nas taxas de sobrevivência infantil. Contudo, segundo o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes”, são necessárias ainda uma abordagem mais enérgica e com uma ampla gama de fármacos antirretrovirais, almejando um processo de reconstituição imune antecipado e lentificando a evolução natural do quadro.

A TARVC mudou profundamente as taxas de incidência e os padrões de morbidade relacionada ao HIV: menos crianças estão adquirindo a doença no período perinatal e mais crianças sobrevivem até a adolescência. Esse sucesso implica em novos desafios, como manter a adesão em longo prazo ao tratamento, melhorar regimes de medicamentos e implementar programas de vigilância, os quais irão monitorar todos os sucessos e falhas relacionados a TARVC.

Para reduzir ainda mais a curva de mortalidade são necessárias também soluções para problemas de longa data na saúde materna-infantil como: a melhoria nos cuidados pré-natais, ampliação dos serviços de saúde pós-natal e a garantia em longo prazo do fornecimento da terapia antirretroviral.

Por fim, diante dos estudos apresentados, não há dúvidas que o desafio atual consiste em solidificar uma abordagem terapêutica mais efetiva para infecção crônica do HIV infantil, levando em consideração as intercorrências cada vez mais agudas. Além disso, a obtenção da remissão e a potencial cura da infecção pediátrica exigirão pesquisas adicionais.

REFERÊNCIAS:

Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *New England J Med.* 2016; 374: 761-70.

Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the

treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29(5):484-494.

BRASIL. Ministério da Saúde [homepage da internet]. Boletim epidemiológico HIV/AIDS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>. (Acesso em: 25 Fev 2020).

Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS*. 2014;28(7):1049-1057.

Villada EP, Richardson BA, Stewart GCJ. Post-HAART outcomes in pediatrics populations: comparison of resource-limited and developed countries. *Pediatrics*. 2011; 127:423-41.

Mofenson LM, Cotton MF. The challenges of success: adolescents with perinatal HIV infection. *J Int AIDS Soc*. 2013; 16:18650.

Bazin GR, Gaspar MCS, Silva NCXM, et al. Terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: o que sabemos após 30 anos de epidemia. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2014; 30(4): 687-702.

Oleske J, Minnefor A, Cooper R, et al. Immune deficiency syndrome in children. *JAMA*. 1983; 249:2345-9.

Sepkowitz KA. AIDS: the first 20 years. *N Engl J Med* 2001; 344:1764-2.

Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987; 317:185-91.

Scott GB, Hutto C, Makuck RW, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1989; 321:1971-6.

Kapogiannis B, Soe M, Nesheim S, et al. Mortality trends in the US perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986 – 2004). *Clin Infect Dis*. 2011; 53:1024-34.

Connor EM, Sperling RS, Kiselev P, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331:1173-80.

Palladino C, Climent FJ, José MI, et al. Causes of death in pediatric patients vertically infected by the human immunodeficiency virus type 1 in Madrid, Spain, from 1982 to mid-2009. *Pediatric Infect Dis J*. 2011; 30:495–500.

Alam N, Cortina-Borja M, Goetghebuer T, et al; European Pediatric HIV and Lipodystrophy Study Group in EuroCoord. Body fat abnormality in HIV-infected children and adolescents living in Europe: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 59: 314–324.

Giacomet V, Erba P, Di Nello F, et al. Proteinuria in pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *World J Clin Cases*. 2013; 1: 13–18.

Lipshultz SE, Williams PL, Wilkinson JD, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Cardiac status of children infected with human immunodeficiency virus who are receiving long-term combination antiretroviral therapy: results from the Adolescent Master Protocol of the Multicenter Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2013; 167: 520–527.

Epstein LG, Sharer LR, Oleske JM, et al. Neurologic manifestations of human

immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics*. 1986; 78:678–687.

Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, et al. Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS*. 2004; 18:237-45.

Johnson LF, Davies MA, Moutrie H, et al. The effect of early initiation of antiretroviral treatment in infants on pediatric AIDS mortality in South Africa: a model-based analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31:479-80.

Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, et al. Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: the PREDICT neurodevelopmental study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 501-8.

Matida LH, Silva MH, Tayra A, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in São Paulo State, Brazil: an update. *AIDS*. 2005; 19 (Suppl 4):S37-41.

Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization, 2015

BRASIL. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>. (Acesso em: 25 Fev 2020).

UNAIDS. 90-90-90: uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS. Genebra; 2015.

NOVAS TERAPIAS NO MANEJO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

NEW THERAPIES ON THE MANAGEMENT OF DIABETIC RETINOPATHY

Fernanda S. Salgado¹; João M. Ferreira²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: retinopatia diabética, edema macular, tratamento, VEGF, uso terapêutico. **Keywords:** *Diabetic Retinopathy; Macular Edema; Therapy, VEGF; Therapeutic use*

RESUMO:

Introdução: A retinopatia diabética (RD) afeta cerca de 93 milhões de pessoas em todo mundo sendo considerada um problema de saúde pública. O estágio inicial, não proliferativo, se define pela presença de microaneurismas, hemorragias e exsudatos. Com a progressão da doença começam a surgir anormalidades na microvasculatura retiniana e já em seu estágio final, neovascularização em retina ou disco óptico. O esclarecimento de sua fisiopatologia proporcionou grandes avanços no campo do tratamento, oferecendo melhor qualidade de vida aos pacientes. Como pioneira, a panfotocoagulação (PFC) a laser se mostrou efetiva e ainda é considerada padrão-ouro para a forma proliferativa. Com o avanço da tecnologia, hoje as drogas intravítreas ocupam um importante papel. Os esteroides amplamente usados por sua potente capacidade de ação anti-inflamatória, apesar de efetivos são associados ao aumento da pressão intraocular (PIO) e progressão da catarata. Os anti-VEGF vieram para revolucionar o tratamento da RD produzindo resultados satisfatórios, em contrapartida não se sabe os efeitos em longo prazo. Para os casos avançados a vitrectomia pars plana torna-se imperativa. Novas estratégias terapêuticas com uso de neurotrofinas e outras moléculas estão sendo pesquisadas e apresentam um futuro promissor no manejo da RD. **Objetivos:** avaliar as possibilidades terapêuticas e avanços no tratamento da retinopatia diabética e suas implicações prognósticas. **Métodos:** pesquisa nas plataformas PUBMED e LILACS com a utilização dos seguintes descritores pesquisados no DECS, estando esses em conformidade com o MESH: “*diabetic Retinopathy*” and “*Macular Edema*” and “*therapy*” and “*VEGF*” and “*therapeutic use*”. Foram incluídos 22

¹ Discente do 11o Período do Curso de Medicina do Centro Universitário da Serra dos Órgãos – UNIFESO. fernandasampaioalgado@hotmail.com.

² Oftalmologista e Professor do curso de medicina do UNIFESO

artigos, os quais foram selecionados a partir da leitura dos resumos e em conformidade com o tema abordado na revisão. **Resultados:** A PFC a laser isolada não se mostrou mais eficaz quando comparada ao tratamento com injeções intravítreas de antiangiogênicos. Os esteroides intravítreos se mostraram eficazes como adjuvantes na terapia da RD, diminuindo o número de injeções, não obstante frequentemente os expostos necessitam de correção cirúrgica da catarata e uso de colírios antiglaucomatosos. O ranibizumabe foi o anti-VEGF mais estudado e associado a desfechos positivos e seguros. Como terapia do EMD o aflibercept, BVZ e RBZ usados isoladamente apresentaram resultados satisfatórios no ganho de visão dos pacientes expostos, não havendo diferença considerável entre eles em olhos com acuidade de 20/40 ou melhor. Já nos olhos com pior acuidade visual, o anflibercept obteve melhores resultados. **Considerações finais:** A experiência clínica com os antiangiogênicos intravítreos revolucionou o campo da terapia da RD e do EMD. No entanto são necessários mais estudos para esclarecer sua segurança em longo prazo. Terapias menos invasivas e de maior durabilidade estão sendo estudadas e os resultados apresentam futuro promissor.

ABSTRACT

Background: *Diabetic retinopathy (DR) affects about 93 million people worldwide and is considered a public health problem. The initial state, which is nonproliferative is defined by the presence of microaneurysms, hemorrhages and exudates. As the disease progresses, abnormalities begin to appear in the retinal microvasculature and, in its final stage, neovascularization in the retina or optic disc. The clarification of its pathophysiology provided great advances in the field of treatment, offering better quality of life to patients. As a pioneer, Panretinal Photocoagulation laser (PRP) proved to be effective and is still considered the gold standard for the proliferative form. With the advancement of technology, intravitreal drugs now play an important role. Steroids widely used for their potent anti-inflammatory capacity, although effective, are associated with increased intraocular pressure (IOP) and cataract progression. Anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) came to revolutionize DR treatment by producing satisfactory results, however, the long-term effects are not known. For advanced cases, pars plana vitrectomy becomes mandatory. New therapeutic strategies using neurotrophins and other molecules are being researched and present a promising future in the management of DR. Objectives: To evaluate the therapeutic possibilities and advances in the*

*treatment of diabetic retinopathy and its prognostic implications. **Methods:** Research on the PubMed and LILACS databases using the following descriptors researched in DECS, which are in accordance with the MESH: “diabetic Retinopathy”, “Macular Edema”, “therapy”, “VEGF” and “therapeutic use”. Twenty-two articles were included, which were selected from reading the abstracts and its accordance with the topic addressed in the review. **Results:** PRP alone was not more effective when compared to treatment with intravitreal injections of antiangiogenics. Intravitreal steroids have been shown to be effective as adjuvants in DR therapy, decreasing the number of injections, although those exposed often need surgical correction of cataract and the use of antiglaucomatous eye drops. Ranibizumab was the most studied anti-VEGF and associated with positive and safe outcomes. As EMD therapy, aflibercept, BVZ and RBZ used alone showed satisfactory results in the vision gain of exposed patients, with no significant difference between them in eyes with 20/40 accuracy or better. In the eyes with worse visual acuity, aflibercept obtained better results. **Conclusions:** Clinical experience with intravitreal antiangiogenics has revolutionized the field of RD and EMD therapy. However, further studies are needed to clarify its long-term safety. Less invasive and more durable therapies are being studied and the results have a promising future.*

INTRODUÇÃO

A diabetes melito (DM) é considerada um problema de saúde pública em todo mundo, sendo mais comum nos países desenvolvidos. As estimativas atuais são de que 415 milhões de pessoas no mundo são diabéticas, e a projeção é que esse número suba para 642 milhões até 2040. [1,2,3].

Sendo considerada uma doença complexa, a DM é caracterizada por deficiência relativa ou absoluta de insulina tendo como principal consequência à hiperglicemia crônica. A RD é uma das principais complicações microvasculares do DM, vista como a principal causa de cegueira legal na faixa etária dos 25 a 74 anos. [3,4].

Nos portadores do diabetes melito tipo 1 (DM1) a RD ocorre em cerca de 95%, já nos portadores do diabetes melito tipo 2 (DM2) pode ocorrer em mais de 60% dos pacientes. Essas informações traduzem um risco 25 vezes maior de cegueira em pacientes com DM quando comparados a população geral. [4].

A RD afeta cerca de 93 milhões de pessoas em todo mundo. Dessas, 28 milhões tem risco aumentado de perda total da visão. O edema macular diabético (EMD) é o principal responsável pela cegueira, porém ela pode ser decorrente das complicações

da retinopatia diabética proliferativa (RDP) tais como: hemorragia vítrea devido aos neovasos, tração e descolamento da retina e glaucoma neovascular. [5].

Ao diagnóstico, cerca de 21% dos pacientes com DM2 apresentam indícios de RD. Os mecanismos e fatores desencadeantes dessa doença não são completamente conhecidos e são alvo de estudos. Acredita-se que os principais fatores de risco para RD são o mau controle glicêmico, maior duração do DM e níveis elevados de pressão arterial. Em contrapartida, nem todos os indivíduos desenvolvem a forma grave da RD, somente aqueles geneticamente suscetíveis. O polimorfismo genético VEGF-A rs833069 tem associação significativa com a gravidade da RD. [1,3,6].

Em um ensaio clínico multicêntrico randomizado, o Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), foi feita análise prospectiva de 3.711 pacientes portadores de DM1 e DM2, através de fotografias das biomicroscopias oculares dos participantes. Como resultado, o ETDRS produziu uma classificação para RD, sendo considerada referência nos estudos, pois estima a progressão, tratamento e prognóstico da doença. [3,4].

O estágio inicial ou não proliferativo é definido pela presença de microaneurismas capilares, hemorragias e exsudatos. Com a progressão da microangiopatia, começam a surgir as anormalidades na microvasculatura retiniana e ingurgitamento venoso, os quais caracterizam instauração do processo isquêmico. O estágio mais avançado ou proliferativo é caracterizado pela presença de neovascularização na retina e/ou disco óptico. [3].

TABELA 01

Classificação da retinopatia diabética segundo o Early treatment Diabetic retinopathy Study.

Retinopatia diabética não proliferativa

A-LEVE: Pelo menos um microaneurisma (MA).

Não se enquadra em B, C, D, E ou F.

B-MODERADA: Hemorragias e/ou MA em um quadrante.

Presença de manchas algodinosas, veia em rosário e IRMA. Definição não se enquadra em C, D, E ou F.

C-GRAVE: Hemorragia e MA em todos os quadrantes.

Veias em rosário em dois ou mais quadrantes e IRMA em, pelo menos, um quadrante.

D-MUITO GRAVE: Dois ou mais achados do C, com a definição não se enquadrando em E ou F.

Retinopatia diabética proliferativa

E-PROLIFERATIVA PRECOCE: Presença de neovasos com a definição não se enquadrando em F.

F-ALTO RISCO: NVD $\geq 1/3$ - $1/2$ área de disco.

NVD e hemorragia vítrea ou pré-retiniana.

NVE $\geq 1/2$ área de disco com hemorragia vítrea e pré-retiniana.

Legendas: MA= microaneurismas; IRMA= anormalidade microvascular intrarretiniana; NVD= neovasos de disco óptico; NVE= neovasos de retina. Fonte: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report number 12: fundus photography risks factors for progression of diabetic retinopathy. [3].

As complicações da RDP ocorrem devido à fragilidade dos neovasos, os quais se rompem e podem sangrar para a cavidade vítrea, promovendo fibrose e tração retiniana. O edema macular pode ocorrer em qualquer estágio de RD, é caracterizado por espessamento retiniano a partir de vazamentos anormais da microvasculatura. [1,4].

A angiogênese é um processo complexo associado a condições patológicas e fisiológicas. A família dos fatores de crescimento endoteliais inclui o VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, fator de crescimento placentário (PIGF) entre outros. Em humanos, foram encontradas quatro formas de VEGF-A. De todas as isoformas, o VEGF 165 é a citocina principal. Ao estarem em um estado de hipóxia, os tecidos ou células produzem o fator indutor de hipóxia (HIF). O subtipo HIF-1 α regula o VEGF e diversas expressões gênicas essenciais para angiogênese da retina. Além da microvasculopatia, a patogênese da RD se relaciona com interações de células neuronais e gliais. [2,5,7,8].

São encontrados níveis aumentados de VEGF no humor aquoso e vítreo de pacientes com RD, principalmente nos estágios mais avançados, proliferativos. O mesmo se observa nos casos de edema macular. [1].

Conhecida como uma das primeiras terapias, PFC a laser, desde 1985 já era considerada nos casos de EMD e RDP. O tratamento com laser produz diversos benefícios tais como: aumento da oxigenação da retina interna, destruição completa dos pontos de vazamento vascular, estímulo ao epitélio retiniano a produzir fatores antiangiogênicos e citocinas de proteção e de reduzir sua atividade metabólica. [3].

A PFC age destruindo os fotorreceptores nas áreas de hipóxia da retina, reduzindo o consumo de oxigênio e conseqüentemente a produção de fatores pró-

angiogênicos como o VEGF. Sua ação foi corroborada através da diminuição intravítrea de VEGF documentada nos pacientes expostos a essa terapia. [5].

Apesar dos mecanismos ainda não estarem totalmente esclarecidos, a PFC se relacionou com o aparecimento defeitos para-centrais visuais de campo, áreas atróficas na retina, redução da visão de cores e neovascularização de coróide com subsequente cicatriz retiniana. [3].

Com o decorrer dos anos, tecnologias minimamente invasivas e dolorosas foram incorporadas ao laser. Junto a ela novas estratégias foram adotadas trazendo grande benefício. Os diversos estudos sobre o mecanismo de angiogênese ocular têm descoberto vários inibidores desse processo. [3,9].

Como opção terapêutica nos casos avançados, EMD e RDP, as injeções intravítreas de esteroides e anti-VEGF ocupam um importante papel no tratamento da RD. [3].

Os esteroides intravítreos já são usados há duas décadas para o tratamento do EDM. Possuem propriedades anti-inflamatórias e anti-angiogênicas, porém grande parte dos trabalhos mostram relação com aumento da pressão intraocular (PIO) e progressão da catarata. Esses medicamentos interrompem a cascata de inflamação inibindo a expressão e ação de citocinas inflamatórias, recrutamento de leucócitos e modulando a expressão do VEGF. [3,5].

Os anti-VEGF são medicamentos já utilizados pelos oncologistas como adjuvantes em cânceres metastáticos. Quando usados sistematicamente produzem inúmeros efeitos adversos como: tromboembolismo arterial e venoso, isquemia cardíaca, sangramentos, atraso na cicatrização de feridas, risco de hipertensão entre outros. Todavia, ensaios clínicos randomizados e metanálises não comprovaram tais riscos quando administrados por via intravítrea. [5].

O Bevacizumabe (BVZ) é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado completo do qual deriva o RBZ. Ele se liga ao seu receptor e neutraliza todas as isoformas de VEGF. Inicialmente foi desenvolvido por sua ação antiangiogênica na doença neoplásica, sendo usado como adjuvante a quimioterapia em pacientes metastáticos. [3,5,9].

Atualmente existem dois anticorpos produzidos especificamente para o bloqueio da interação do VEGF com o seu receptor no olho: pegaptanibe sódico e ranibizumabe (RBZ). [9].

O pegaptanibe sódico impede a interação da molécula de VEGF com seu

receptor ligando-se a ela com muita afinidade e especificidade. Já apresentou resultados positivos no tratamento para RD, porém devido a maior disponibilidade de outros agentes mais efetivos foi deixado de lado. [5,9,10].

O RBZ é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado que inibe todas as isoformas do VEGF-A e também seus produtos de degradação. Por não ter a imunoglobulina G (IgG Fc), tem menor peso molecular. Outrossim, por ser mais leve possui melhor penetração retiniana. [3,5,9].

Aflibercepte ou VEGF Trap-Eye é uma proteína de fusão que se liga ao VEGF-A e ao PIGF com intensa afinidade, ainda maior do que seus receptores naturais. Aprovado para tratamento do EMD pela FDA em 2014 tem o potencial de diminuir a frequência das injeções necessárias. [3,11].

Como tratamento cirúrgico indicado para selecionadas complicações da RDP ou refratários, a vitrectomia via pars plana é um procedimento invasivo e com riscos inerentes. Cerca de 10% dos pacientes precisam de reintervenção. [12].

Atualmente novas terapias alternativas as injeções intravítreas de anti-VEGF e PFC estão sendo exploradas. Pesquisas sobre o uso de outros anti-VEGF e neurotrofinas estão em análise e acredita-se que seus resultados sejam promissores. [5,13].

OBJETIVOS

O presente artigo de revisão tem como objetivo primário avaliar as possibilidades terapêuticas e avanços no tratamento da retinopatia diabética. Com isso, os objetivos secundários englobam: analisar os dados obtidos nos estudos levantados, bem como revisar os mecanismos envolvidos doença ocular e os principais fatores de risco, e conhecer as implicações prognósticas destes pacientes.

MÉTODOS

Esse artigo de revisão foi realizado a partir de pesquisa nas plataformas PUBMED e LILACS com a utilização dos seguintes descritores pesquisados no DECS, estando esses em conformidade com o MESH: “diabetic Retinopathy” and “Macular Edema” and “therapy” and “VEGF” and “therapeutic use”. A partir da estratégia PRISMA Flow Diagram, foram encontrados 850 artigos no PUBMED e três artigos no LILACS. Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema: (I) artigos publicados nos últimos cinco anos, (II) artigos em inglês e (III) artigos em português.

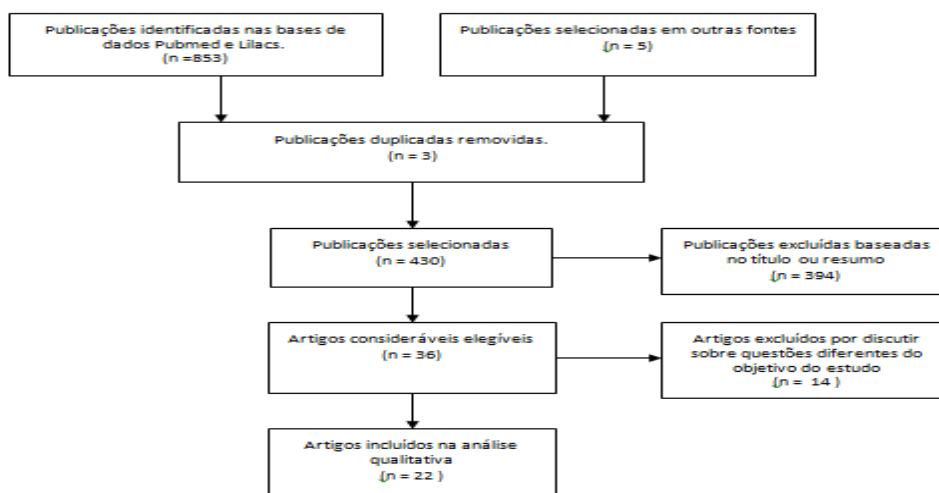
Depois de estabelecidos os filtros foram encontrados 430 artigos e 36 artigos foram considerados elegíveis a partir da leitura do título ou resumo. Após leitura completa, 14 artigos foram descartados por discutir sobre questões diferentes do objetivo do estudo. Ao final, 22 artigos foram eleitos.

FIGURA 01: Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.



PRISMA 2009 Flow Diagram

Fonte:



elaborado pelo autor.

Os estudos eleitos foram lidos na íntegra a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase realizou-se uma leitura exploratória englobando título mais resumo e introdução; na segunda fase realizou-se uma leitura eletiva escolhendo o material que atendia aos objetivos propostos pela pesquisa; e na terceira fase realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados para que ao final chegasse a um resultado satisfatório.

RESULTADOS

Um recente estudo prospectivo demonstrou que em apenas 3,5 anos após o diagnóstico de DM2, a RD já está presente em 12,6% dos pacientes. Além disso, também comprovou que cerca de 8% dos indivíduos com pré-diabetes já apresentam RD. [4].

O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), ensaio clínico multicêntrico randomizado que avaliou o efeito do tratamento glicêmico e da pressão arterial, sobre as complicações crônicas do DM. Cerca de quatro mil pacientes foram acompanhados por um período aproximado de 10 anos. No grupo sob tratamento

convencional a incidência de complicações microvasculares foi reduzida em 37%. [4].

Um estudo randomizado, duplo-cego, com 80 olhos, avaliou o efeito terapêutico da PFC com uma dose única de BVZ (1,25mg) em comparação com PFC isolado, em pacientes com RDP de alto risco. Houve regressão completa dos neovasos retinianos em 87,5% dos casos no grupo combinado versus 25% do grupo PFC isolado na sexta semana. Contudo, no grupo combinado foi observada recorrência da RDP. [3].

BEVORDEX foi um estudo que comparou o BVZ com o implante intravítreo de liberação lenta (implante DEX). As doses foram realizadas a cada quatro semanas no braço do BVZ e 16 semanas no braço do implante DEX. Após dois anos, não houve diferença significativa entre os dois grupos no ganho visual ou na redução da espessura macular central. Não obstante, os olhos tratados com implante DEX necessitaram de menos injeções nos dois primeiros anos de tratamento quando comparados aos tratados no BVZ (média de 2,8 vs 9,1 injeções no primeiro ano, 2,2 vs 4,8 no segundo ano). Em contrapartida, em 22% dos pacientes do braço do implante DEX foi necessário uso de colírios hipotensivos, em comparação a 0% no braço do BVZ. [5].

Gonzáles et al, comprovou a capacidade do pegaptanibe intravítreo em induzir a regressão dos neovasos retinianos na RDP. O tratamento foi feito com injeções de 0,3 mg de pegaptanibe a cada seis semanas durante 30 semanas. Dentro de três semanas houve regressão de 90% da neovascularização. [7].

Os estudos RIDE e RISE avaliaram a eficácia e segurança do RBZ no tratamento do EMD. Os estudos foram duplo-cegos, randomizados e controlados, com uma duração de 36 meses. Os pacientes recebiam mensalmente injeções de 0,3 mg de RBZ (RISE n=125; RIDE n=125), 0,5 mg de RBZ (RISE n 125; RIDE n=127) ou placebo (RISE n=127; RIDE n=130). No estudo RISE, os resultados esperados foram atingidos em 44,8% e 39,2% dos pacientes tratados com RBZ (0,3 mg, 0,5 mg, respectivamente), em comparação a 17,1% no grupo tratado com placebo. A proporção de pacientes que desenvolveu RDP foi de 1,6% e 5,6% nos que usaram RBZ (0,3 mg, 0,5 mg, respectivamente) contra 15% do controle. Já no estudo RIDE, o desfecho primário foi atingido em 33,6% e 45,7% dos pacientes com uso de RBZ (0,3 mg, 0,5 mg, respectivamente) em comparação a 12,3% no grupo controle. A proporção de desenvolvimento da RDP foi de 54,4%, 62,2% e 34,6% (0,3 mg RBZ, 0,5 mg RBZ e placebo, respectivamente). Nos dois estudos o controle adequado da glicemia se relacionou intimamente aos desfechos positivos. [13,14].

No ensaio clínico randomizado READ-2, 126 pacientes foram divididos em 3

grupos. O primeiro grupo foi tratado com RBZ (0,5mg) no baseline e nos meses um, três e cinco. No segundo grupo, foi realizado laser macular no baseline e com três meses, se necessário. E no terceiro grupo foi realizada combinação de RBZ (0,5mg) e laser macular no baseline e três meses. Ao final do ensaio, os pacientes do grupo um, tratados somente com RBZ obtiveram melhor resultado visual que o grupo do laser macular, pois os benefícios foram sustentados por pelo menos dois anos. Já o tratamento associado do RBZ com laser proporcionou melhora da acuidade visual e maior redução do EMD. [3].

O estudo DRCR.net protocolo I comparou a combinação de 4 mg de triancinolona intravítrea e laser com 0,5mg de RBZ. Os fármacos intravítreos foram administrados em três doses com quatro semanas de intervalo. Entre 235 participantes com RDNP na linha de base, houve melhora visual em 29%, em um ano, 28% em três anos e 32% em cinco anos. Entre 111 pacientes com RDP as porcentagens de melhoria foram 38%, 35% e 23% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente. A probabilidade de piora em cinco anos foi de 18% (IC 95%: 14%-25%) entre os olhos com RDNP e 31% (IC 95%: 23%-42%) entre os olhos com RDP (P=0,01). Nos anos 1, 2 e 3, o número médio de injeções de RBZ foi de 8.1 (2.5), 2.2 (2.6) e 1.8 (2.6) para RDNP e 9.0 (2.8), 2.3 (2.9) e 1.7 (2.6) para RDP. [15].

Metade dos participantes do grupo tratado com a triancinolona apresentou elevação da PIO em comparação a 9% no RBZ e 11% no laser. Ademais, 59% do grupo exposto à triancinolona necessitou de correção cirúrgica de catarata em comparação a 14% dos expostos ao RBZ e laser. [5].

Em um estudo prospectivo, com objetivo de avaliar a segurança do RBZ, uma amostra de 4300 pacientes foi acompanhada por um ano, recebendo em média quatro injeções intravítreas durante o período. Ao final do estudo, a taxa de mortalidade e fenômenos tromboembólicos não foi significativamente mais alta que a observada em população de mesma faixa etária. [3].

O ensaio clínico REEF selecionou indivíduos que ao serem tratados com BVZ responderam de forma incompleta e trocou sua terapia por 0,5mg de RBZ. Após a troca, 76% dos participantes apresentaram melhora anatômica e visual. Nos pacientes que apresentaram edema residual ou redução inferior a 10% da espessura central da macula após três meses de terapia, a dose foi aumentada para 2,0 mg (n=6). Dos que necessitaram de aumento da dose, 50% obteve melhora anatômica adicional. [5].

O ensaio clínico randomizado CLARITY, criado para elucidar o gerenciamento dos pacientes com RDP de alto e baixo risco, comparou 2,0 mg de aflibercept intravítreo

com PFC. Os pacientes tratados com aflibercept obtiveram melhores resultados visuais nas primeiras 52 semanas. Na 52ª semana 30 pacientes do braço do PFC (29%) desenvolveram EMD, já no braço do aflibercept 12 pacientes (11%) desenvolveram a complicação. [5].

O estudo DRRCR.net protocol T avaliou a eficácia e segurança de 2,0mg de aflibercept, 1,25mg de BVZ e 0,3 mg de RBZ para tratamento do EMD. Os medicamentos foram administrados a cada quatro semanas, a menos que a visão fosse 20/20. Os resultados após um ano traduziram melhora da visão de todos os pacientes tratados com um dos três medicamentos. Em olhos com acuidade visual 20/40 ou melhor, segundo a tabela de snellen, não houve diferença significativa entre os três agentes. Já nos olhos com pior acuidade visual basal, snellen 20/50 ou pior, o aflibercept obteve melhores resultados quando comparado ao BVZ e RBZ, sendo essa diferença estatisticamente significativa. Os ganhos em um ano foram de 18,9 letras com o aflibercept, 11,8 letras com o BVZ e 14,2 letras com o RBZ ($P < 0,001$ aflibercept vs BVZ, $P = 0,003$ aflibercept vs RBZ, $P = 0,21$ RBZ vs BVZ. Contudo a diferença entre o aflibercept e BVZ foi a única com caráter significativo no período de dois anos de acompanhamento (ganho médio de 18,1 vs 13,3 letras, $P = 0,002$). [5,11,16].

David et al, comprovou que a utilização perioperatória de anti-VEGF diminui a incidência de hemorragia vítrea pós-operatória (HVPO) precoce pós vitrectomia para RDP, sem associação com complicações locais ou sistêmicas. [12].

Em uma metanálise recente foram determinadas as taxas de efeitos adversos oculares e não oculares relacionados ao uso dos anti-VEGF para tratamento do EMD. A endoftalmite infecciosa ocorreu em nove dos 2.287 pacientes. Não foi comprovada sua relação com efeitos sistêmicos. Contudo devido a curta duração da obtenção dos dados (um ano), são necessários mais estudos para confirmação. [10].

Um estudo realizado pelo departamento de oftalmologia da província de Jiangsu, China sugeriu uma relação do kaempferol com a supressão da proliferação celular. O efeito antiangiogênico do kaempferol foi mediado através do downregulation da expressão de PI3K e inibição a ativação de Erk1 / 2, Src e Akt1. [17].

Um coorte retrospectivo feito pela Sociedade Americana de Oftalmologia determinou as taxas e os fatores de risco inerentes a perda do seguimento dos pacientes com RDP submetidos à terapia a laser ou injeções intravítreas de anti-VEGF. As taxas de perda do acompanhamento excedem 20%. Os fatores de risco associados foram a idade, raça e condições econômicas. [18].

TABELA 02: Maiores e mais recentes ensaios clínicos randomizados para avaliar o uso da terapia com anti-VEGF no tratamento do EMD.

Ensaio	Participantes	Anti-VEGF	Ganho de visão	Perda de visão	Seguimento (olhos)	(meses)
RISE e RIDE	377	RBZ	34-36 (12-18)	2-4 (9-10)		24
DRCR.net	854	RBZ (+ laser)	28-30 (15)	2 (8)		24
READ-2	126	RBZ (+/- laser)	23 (17)	3 (6)		24
RESOLVE	151	RBZ (+/- laser)	32 (10)	3(20)		12
RESTORE	345	RBZ (+/- laser)	23 (8)	1-3 (8)		12
BOLT	80	BVZ	32 (4)	0 (14)		24
MACUGEM	207	Pegabtanib	23 (15)	3-4 (6-9)		24
1013		(+/- laser)				
Da vinci	176	Aflibercept	46 (11)	-		12

Legenda: *, % de pacientes com ganho ou perda ≥ 3 linhas (vs terapia a laser). Fonte: Cheung Ning. Terapia ocular com anti-VEGF para retinopatia diabética: visão geral da eficácia clínica e evolução. [19].

Ning cheung et al na tabela 02 compararam os maiores e mais recentes ensaios clínicos relacionados a terapia do DME com anti-VEGF. Fica clara a melhor resposta aos agentes anti-VEGF quando comparados a terapia à laser. Entre os quatro agentes, o RVZ foi o mais estudado. [19].

DISCUSSÃO

A retinopatia diabética é uma complicação microvascular presente em aproximadamente 35% dos diabéticos. Metanálises apontam o edema macular diabético como a principal causa de cegueira com uma prevalência de 6,8%, podendo ocorrer em qualquer estágio da doença. [2].

Considerado o principal e independente fator de risco para desenvolvimento da RD, a hiperglicemia se enquadra no grupo dos fatores de risco modificáveis. Níveis acima do normal de hemoglobina glicada se associam a maior incidência e progressão de qualquer tipo de RD, ao edema macular e pior resposta aos tratamentos existentes. [4].

Em vista disso, é evidente que a chave para prevenção das complicações oculares do diabetes é o controle glicêmico e pressórico rigoroso. Essa associação foi comprovada em grandes ensaios clínicos e deve ser inferida aos pacientes. [11].

O esclarecimento da fisiopatologia da RD comprovou o importante papel do VEGF na progressão da doença, possibilitando o desenvolvimento de terapias direcionadas ao fator de crescimento. Sua eficácia foi comprovada em diversos ensaios clínicos. Não obstante uma parcela de pacientes não responde de forma completa ao tratamento. [5].

A terapia com laser, preconizada pelo ETDRS, é indicada nos pacientes com RD não proliferativa grave e RDP, sendo ainda o padrão ouro. A PFC com laser de argônio se mostrou efetiva na redução da perda da acuidade visual e no atraso do aparecimento de neovasos nos casos de RDP. [3].

Entre os efeitos adversos estão a mudança da acuidade visual, edema macular, perda do campo visual periférico, dor durante o procedimento e ruptura da membrana de Bruch, resultando em perda transitória ou permanente da visão. [5,11].

Os corticosteroides intravítreos compreendem uma modalidade de tratamento para o EMD. Eles se relacionam com a redução da permeabilidade vascular, deposição de fibrina, movimento dos leucócitos, e migração de células inflamatórias. Além disso, podem inibir a síntese de citocinas e fatores vasoativos, como o VEGF. Entretanto, podem provocar progressão da catarata e aumento da PIO, sendo necessário o uso de colírios anti-glaucomatosos ou cirurgia. [3].

Devido ao seu perfil de efeitos adversos oculares os corticosteroides não são rotineiramente utilizados no manejo primário do EMD. Por outro lado, continuam sendo uma importante modalidade de tratamento devido ao caráter heterogêneo e de difícil controle da RD. A associação ou combinação de drogas intravítreas e tratamento a laser obtiveram resultados satisfatórios. [3,5].

Os anti-VEGF demonstraram grande benefício no tratamento do EMD. Ensaios clínicos randomizados comprovaram seu benefício de levar a melhoria do RD severity score (DRSS). O DRSS é pautado em sinais clínicos de complicação como: hemorragias, microaneurismas e anormalidades microvasculares intrarretinianas. [5].

Ainda não estão esclarecidas todas as funções fisiológicas do VEGF na retina. Alguns estudos o relacionam como fator protetor para as células de Müller, fotorreceptores e epitélio pigmentar da retina (EPR). Por ser naturalmente um fator neurotrófico, existem preocupações em relação à segurança em longo prazo do uso dos inibidores do VEGF. As informações acerca dos seus efeitos com o uso prolongado são escassas. Portanto são necessários mais estudos. [5,20].

A injeção intravítrea produz benefícios anatômicos e visuais aos pacientes

independentemente do subtipo angiográfico, tamanho das membranas neovasculares e da visão inicial. Os corticosteroides e anti-VEGF por serem drogas intravítreas acarretam maior risco de endoftalmite. Sendo o risco diretamente proporcional ao número de injeções. O deslocamento da retina regmatogênico é uma complicação pouco frequente, e se relaciona ao trauma direto durante o procedimento. [5,9].

O anticorpo monoclonal BVZ é um antiangiogênico aprovado para tratamento do câncer de cólon metastático, e pode ser usado no tratamento off-label da RD. Não é formulado para uso intravítreo, por isso é comumente encontrado em farmácias de manipulação o que torna sua segurança variável. A qualidade da medicação pode variar entre as farmácias, podendo haver preparações falsificadas. Além disso, há relatos catastróficos de endoftalmite por lotes contaminados. [3,5,9].

Devido a sua ampla disponibilidade e custo moderado o BVZ é o anti-VEGF mais estudado. Uma dose de BVZ custa em média 150 dólares ao passo que a dose do RVZ custa 1.600 dólares. Considerando que durante o tratamento várias doses poderão ser necessárias, a terapia com RVZ tem valor elevado. [13].

Em 2004, o pegaptanib sódico foi o primeiro anti-VEGF aprovado pelo FDA para tratamento da degeneração macular exudativa relacionada à idade. Porém, não é considerado um medicamento de primeira linha para RD e EMD devido à falta de ensaios clínicos robustos e ao fácil acesso e disponibilidade de agentes anti-VEGF mais efetivos. [5,10].

O RBZ intravítreo reduz significativamente o edema macular, resultando em melhoria da acuidade visual. A partir dos resultados dos ensaios clínicos, o RBZ é atualmente uma opção terapêutica aprovada para tratamento do EMD. Seja em monoterapia ou combinado a PFC a laser, a eficácia e segurança da droga são mantidas. Em alguns estudos a monoterapia com o RBZ foi mais eficaz que a terapia com o laser focal. [3,11].

O aflibercept tem uma afinidade de ligação com o VEGF-A aproximadamente 100 vezes maior do que os outros anti-VEGF. Essa característica permite uma duração maior do seu efeito, sendo o número de injeções necessárias reduzido. Além disso, ele também tem capacidade de ligação com o VEGF-B e PGF. [10].

O VEGF Trap-Eye é um agente recentemente investigado para tratamento do EMD. Entre seus benefícios, a maior duração devido à meia-vida mais longa no vítreo, ganha destaque. Em contrapartida, devido a sua maior afinidade e perfil de ligação amplo, o uso do aflibercept pode alterar a sinalização na neuroretina. Por isso são

necessários mais estudos para determinar os potenciais efeitos neurodegenerativos da droga. [3,10].

Séries retrospectivas demonstram benefício na mudança de terapia de BVZ para RVZ, naqueles que não obtiveram resposta satisfatória ao tratamento inicial. Houve melhora visual e na espessura macular central. Igualmente, a troca do BVZ e RVZ para o aflibercept, nos pacientes irresponsivos a terapia primária demonstra benefícios anatômicos e visuais. [5].

O uso de bevacizumabe antes da vitrectomia para tratamento das complicações da RDP está associado à simplificação da técnica cirúrgica e redução das complicações intraoperatórias. Em contrapartida, seu benefício em longo prazo ainda é incerto. [7].

Os resultados do uso dos antiangiogênicos no tratamento do EMD não foram tão satisfatórios quanto na RDP. Portanto, atualmente, os anti-VEGF são considerados fármacos de primeira linha no tratamento do edema macular diabético central, sendo a terapia com laser focal reservada aos casos de edema macular diabético periférico. [2].

Por cursar com intensa inflamação e liberação de citocinas e quimiocinas, o tratamento do EMD feito exclusivamente com anti-VEGF pode não ser a melhor estratégia. Por isso, outras moléculas em potencial estão sendo estudadas como a angiotensina-2, fator de necrose tumoral, interleucinas, proteinases, quimiocinas (CCL2 e CCL5) e calicreína. [21].

O kaempferol, um flavonoide presente em vegetais e frutos tem seus efeitos antineoplásicos comprovados em diversos trabalhos. Recentemente, um estudo chinês sugeriu seus benefícios anti-angiogênicos na RDP, sugerindo um futuro promissor no melhor gerenciamento da RD. [17].

O tratamento cirúrgico feito com a vitrectomia continua sendo a melhor opção terapêutica nos casos de complicações da RD, como a hemorragia vítrea não clara e deslocamentos retinianos tracionados. Além disso, a vitrectomia pars plana também é indicada nos casos de falha da terapia a laser. Quanto mais tardio o início da terapia a laser, maior probabilidade de progressão da doença e necessidade de intervenção cirúrgica. [11,13].

A vitrectomia é um procedimento feito exclusivamente pelos especialistas vitreoretinianos. Além de ser uma cirurgia invasiva é onerosa para o sistema de saúde. [10].

Alguns estudos comprovaram eficácia do uso pré-operatório de agentes anti-VEGF uma semana antes da cirurgia, diminuindo a hemorragia intra e pós-operatória,

reduzindo o tempo cirúrgico e melhorando a acuidade visual. No entanto, seu uso pode aumentar a tração exercida pelas membranas epirretinianas. [21].

Novas estratégias terapêuticas para o uso do anti-VEGF visam reduzir o número de injeções intravítreas, reduzindo assim o risco acumulativo de complicações, como endoftalmite e descolamento de retina. Em adição, estudos acerca da associação de anti-VEGF com neurotrofinas estão em andamento e podem trazer avanços importantes na terapia da RD. [5,20].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A despeito de todo conhecimento acumulado durante anos sobre a RD, esta ainda é uma complicação crônica grave e frequente. Fica clara a relação da enfermidade com os fatores de risco: hiperglicemia crônica, HAS e tempo de duração de DM. Além disso, fatores genéticos também estão presentes na gênese e progressão da RD. Tal fato explica o motivo de somente alguns indivíduos desenvolverem a forma proliferativa da doença. [4].

A deficiência visual relacionada à RD exerce relevante impacto nóxi na qualidade de vida dos pacientes. A melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na angiogênese ocular patológica tem contribuído positivamente para o desenvolvimento de novas terapias para RD, principalmente na sua forma proliferativa. [9,19].

A experiência clínica com os medicamentos anti-VEGF revelou seu poderoso papel como mediador da RD. Todavia o custo-benefício e durabilidade dos efeitos dos antiangiogênicos intravítreos continua sendo uma limitação significativa para o seu uso. Ademais, terapias menos invasivas e de maior duração estão sendo estudadas e apresentam um futuro promissor. [5,14,19,22].

Em virtude dos fatos mencionados, mesmo com a revolução da terapia intraocular com os anti-VEGF para tratamento da RD, ainda temos um caminho longo pela frente. Por fim, são necessários mais estudos para direcionar quanto ao tipo, duração e efeitos adversos dos tratamentos sugeridos para controle da retinopatia diabética. [22].

REFERÊNCIAS:

- 1- Valiatti FB, Crispin D, Benfica C, Valiatti BB, Kramer CK, Canani LH. Papel do fator de crescimento vascular endotelial na angiogênese e na retinopatia diabética. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011; 55(2): 106-113.
- 2- Urias EA, Urias GA Monickaraj F, McGuire P. Novel therapeutic targets in diabetic

macular edema: Beyond VEGF. *Vision Research*. 2017; 139: 221–227.

3- Ferraz DA. Estudo comparativo de fotocoagulação panretiniana com e sem ranibizumabe intravítreo no tratamento da retinopatia diabética proliferativa. [Doutorado em Ciências]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo: 2015.

4- Esteves J, Laranjeira AF, Roggia MF, Dalpizol M, Scocco C, Kramer CK, et al. Fatores de Risco para Retinopatia Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(3): 431-441.

5- Bahrami B, Hong T, Gilles MC, Chang A. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Eye Diseases. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2017; 6: 535–545.

6- Tetikoglu M, Yuksel Z, Aktas S, Sagdik HM, Ozcura F. VEGF-A gene polymorphisms and responses to intravitrealranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2018 Dez; 38 (6): 2381-2388.

7- Ribeiro JAS, Messias A, Jorge R. Antiangiogenic drugs and advanced proliferative diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol*. 2011; 74(2): 143-6.

8- Zhang D, Wang GH. Effects of HIF-1 α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22: 5071-5076.

9- Damico FM. Angiogênese e doenças da retina. *Arq Bras Oftalmol*. 2007; 70(3): 547-53.

10- Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: The Role of VEGF in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2014; 37: 893–899.

11- Cohen SR, Gardner TW. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 2016; 55: 137–146.

12- Sousa DC, Leal I, Costa J, Vaz-Carneiro A. Análise da Revisão Cochrane: Anti-fator de Crescimento Vascular Endotelial na Prevenção da Hemorragia Vítea Pós-Operatória após Vitrectomia por Retinopatia Diabética Proliferativa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 8: CD008214. *Acta Med Port*. 2017 Jul-Aug; 30(7-8): 513-516.

13- Gardlik R, Fusekova I. Pharmacologic Therapy for Diabetic Retinopathy. *Sem Ophthalmol*. 2014; 1-12.

14- Dhoot DS, Avery RL. Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors for Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2016; 16: 1-7.

15- Severity Bressier SB, Oda I, Glassman AR, Danis RP, Grover S, Hampton B, et al. Changes in Diabetic Retinopathy when Treating Diabetic Macular Edema with Ranibizumab: DRCR.net Protocol I 5-year Report. *Retina*. 2018 October; 38(10): 1896–1904.

16- Patel S, Stemberg Jr P. Diabetic Retinopathy and Antivascular Endothelial Growth Factor Agents. *JAMA Ophthalmol*. 1 de junho de 2017; 135 (6): 568-569.

17- Xu XH, Zhao C, Peng Q, Xie P, Liu QH. Kaempferol inhibited VEGF and PGF expression and in vitro angiogenesis of HRECs under diabetic-like environment. *Braz J Med Biol Res*. 2017; 50(3): 1-7.

18- Obeid A, Gao X, Ali FS, Talcott KE, Aderman CM, Hyman L, et al. Loss to Follow-Up in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation or Intravitreal Anti-VEGF Injections. *Ophthalmol*. 2018; 1-7.

19- Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy:

Overview of Clinical Efficacy and Evolving Applications. *Diabetes Care*. 2014;37: 900–905.

20- Le YZ. VEGF production and signaling in Müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases. *Vision Res*. 2017 October; 139: 108–114.

21- Das A, Stroud S, Mehta A, Rangasamy S. New treatments for diabetic retinopathy. *Diab, Obes Metabol*. 2015; 17: 219–230.

22- Hurley B. Therapeutic revolution in the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2017 Nov; 52(Suppl 1): S1-S2.

FÍSTULA TRAQUEO-ESOFÁGICA TRAUMÁTICAS

TRAUMATIC TRACHEOESOPHAGEAL FISTULA

Amanda R. Cavalcanti¹; Luis Gustavo Azevedo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Traumatic tracheoesophageal fistula. Penetrating esophageal injuries. Penetrating neck injuries. Trauma de esôfago. Trauma de traquéia. **Keywords:** *Traumatic tracheoesophageal fistula; Penetrating esophageal injuries; Penetrating neck injuries; Tracheal trauma; Esophageal trauma*

RESUMO

Introdução: Atualmente, apesar do tratamento padrão para lesões penetrantes do pescoço ser relativamente bem estabelecida, pouco material científico está disponível para direcionar o tratamento de fístulas traqueoesofágicas adquiridas, especialmente as causadas por armas de fogo. Tal ocorrência, além de incomum, apresenta desafios tanto no diagnóstico quanto no tratamento, que é, na maioria das vezes, cirúrgico. A precocidade no diagnóstico de fístulas traqueoesofágicas traumáticas impacta de forma direta o seguimento e prognóstico dos pacientes, sendo essencial para diminuir morbidade e mortalidade. **Metodologia:** Foram utilizados 23 artigos, coletados nos sistemas PUBMED, MEDLINE e LILACS usando os descritores “traumatic tracheoesophageal fistula”, “penetrating esophageal injuries”, “penetrating neck injuries”, “trauma esofágico” e “trauma traqueal”. **Resultados:** A comunicação entre a traqueia e o esôfago em pacientes que sofreram trauma em região cervical deve ser ativamente procurada, visto que seu espectro clínico varia de forma muito ampla, não raro sendo confundida com outras doenças, principalmente cardíacas e pulmonares. O diagnóstico precoce, feito de forma clínica, radiológica e endoscópica, é essencial para prevenir complicações como a Síndrome de Mendelson, potencialmente fatal, entre outras complicações que aumentam de forma exponencial a morbidade e a mortalidade dos pacientes acometidos. **Conclusão:** A fístula traqueoesofágica traumática é uma ocorrência rara e seu diagnóstico precoce é fundamental para que as melhores decisões no que diz respeito a tratamento sejam tomadas, impactando diretamente e grandemente no prognóstico e na qualidade de vida do paciente.

ABSTRACT

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

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

Background: *Currently, although the standard treatment of penetrating neck injuries is well established, few scientific literature is available to orientate the treatment of acquired tracheoesophageal fistulas (TEF), especially the ones caused by firearms. Such occurrence is not only uncommon but presents challenges in the field of diagnosis and treatment as well, in most cases, surgical repair is required.* **Methods:** *Twenty-three articles were used, collected in the PubMed, MEDLINE and LILACS databases using the descriptors "traumatic tracheoesophageal fistula", "penetrating esophageal injuries", "penetrating neck injuries", "esophageal trauma" and "tracheal trauma".* **Results:** *Communication between the trachea and the esophagus in patients suffering from neck injuries should be actively searched for, once it is known the clinical spectrum can largely vary and not rarely it is mistaken with other diseases, specially cardiac and pulmonary injuries. The diagnose, that is essentially clinical, radiological, and endoscopic, is essential to prevent complications like the Mendelson syndrome, potentially lethal, among other complications that exponentially rise morbidity and mortality.* **Conclusions:** *TEF caused by trauma are a rare occurrence and its early diagnose and correct treatment are fundamental to achieve the best outcome possible when it comes to the patient's health care.*

INTRODUÇÃO

Fístulas traqueo-esofágicas adquiridas são uma condição rara e um problema desafiador tanto no âmbito do diagnóstico quanto no âmbito do seu tratamento.¹⁶ Devido a sua posição anatômica privilegiada, que confere proteção contra injúrias externas, lesões no esôfago não são muito comuns quando falamos de traumas perfurantes no pescoço; sinais e sintomas geralmente são sutis e, caso a lesão não seja ativamente procurada, pode passar despercebida. Por outro lado, lesões traqueais tem sinais mais ostensivos e, por isso, tendem a ter diagnóstico e tratamento mais precoces.¹¹

O atraso no diagnóstico de lesões combinadas em traqueia e esôfago pode causar uma estenose severa de ambas as estruturas com formação de fístula.¹⁸

Fístulas traqueo-esofágicas podem não ter diagnóstico imediato devido aos sinais e sintomas pouco aparentes logo após a ocorrência da lesão. Dado que fala a favor do diagnóstico é o sinal de Ono (tosse intensa de início súbito, segundos após a ingestão de alimentos sólidos ou líquidos).¹⁶ Outros sinais sugestivos de lesão traqueo-esofágica são dispneia, enfisema subcutâneo e escape de ar pela lesão perfurante.⁶

O exame físico cuidadoso, a endoscopia e a esofagografia contrastada, de forma separada ou conjunta, podem auxiliar no diagnóstico precoce, uma vez que a clínica nem sempre é específica e expressiva, podendo levar a confusão diagnóstica com outras doenças.^{6,22}

O reparo cirúrgico em uma única etapa é o tratamento mais comum na fístula traqueo-esofágica por trauma e em outras condições adquiridas, sendo o controle de sepse essencial antes de qualquer abordagem cirúrgica.¹⁶

OBJETIVOS

Compreender as dificuldades diagnósticas das fístulas traqueoesofágicas traumáticas e sua importância para a escolha do tratamento, seguimento e evolução dos pacientes.

MÉTODOS

Foram selecionados 23 artigos coletados nos sistemas PUBMED, MEDLINE e LILACS usando os descritores "traumatic tracheoesophageal fistula", "penetrating esophageal injuries" e "penetrating neck injuries", "trauma de esôfago" e "trauma de traquéia", abrangendo os períodos de 1956 a 2018.

RESULTADOS

Fístulas traqueoesofágicas são uma comunicação rara e anormal entre a traqueia e o esôfago que são potencialmente fatais e complicadas de reparar.¹⁴

O contínuo derrame de conteúdo oriundo do esôfago, como saliva, alimentos e fluído advindo do refluxo gastroesofágico, para dentro da árvore traqueobrônquica pode causar congestão, infecção, pneumonia, atelectasias e obstrução bronquial.¹⁹

As principais causas de fístula traqueo-esofágicas traumáticas são ferimentos por armas de fogo, armas brancas, fraturas da vértebra cervical, corpos estranhos no esôfago, terapia combinada para câncer de tireóide, acidentes durante a intubação orotraqueal, queimaduras por soda cáustica e lesões durante cirurgias no pescoço.¹⁸

O diagnóstico e tratamento precoces são de grande importância para prevenir maiores complicações futuras.¹⁴ Dentre tais complicações, podemos citar a Síndrome de Mendelson.¹⁹

Fístula traqueo-esofágicas deve ser suspeitada em todo paciente com lesões traqueo-esofágicas combinadas que desenvolvam sintomas respiratórios súbitos.¹⁶ A carência de sintomatologia específica pode causar confusão com outras doenças como

problemas cardíacos e pulmonares.²²

Sendo assim, o diagnóstico é, basicamente, clínico, radiológico e endoscópico. Com destaque para o método endoscópico, que se mostrou o melhor para diagnóstico; porém, também é válido destacar a broncoscopia rígida como forma de avaliar o local e a extensão da fístula para o planejamento da correção cirúrgica, uma vez que o fechamento espontâneo da fístula não é comum.¹⁹ A proteção traqueobrônquica contra infecção deve ser feita tão logo for efetuado o diagnóstico.¹⁶

A conduta no pré-operatório é guiada por medidas como postergar o fechamento cirúrgico até suporte ventilatório não ser mais necessário, uma vez que tentativas de fechamento da fístula nos pacientes em ventilação mecânica ou com infecção pulmonar ativa mostrou aumentar o risco de morbimortalidade; remover tubo nasogástrico e sua substituição por tubo com cuff abaixo da fístula para prevenir ou minimizar complicações pulmonares, uso de sonda gástrica de drenagem para prevenir complicações do refluxo gastrointestinal e uso de sonda de jejunostomia para alimentação.¹⁹

O tratamento de fístulas traqueo-esofágicas adquiridas é basicamente cirúrgico, com a completa separação das duas estruturas e o uso de retalhos musculares, se necessário.²⁰ Em casos de fístulas traqueo-esofágicas mais altas, o local preferível de abordagem, se possível, é através de incisão do tipo low collar; para fístulas localizadas na carina ou logo acima desta, é preferível que a abordagem seja feita por toracotomia, na região do quarto espaço intercostal. Caso o dano à traqueia seja muito extenso, é recomendado ressecção e reanastomose. Deve-se fechar ambas as lesões, traqueais e esofágicas, primariamente usando fios absorvíveis e patches podem ser usados para isolar as linhas de sutura, podendo esta ser muscular, pleural ou omental.¹⁶

O tratamento cirúrgico deve ter como objetivo, além do fechamento da fístula, prevenir a sua recorrência. A estratégia cirúrgica irá depender do local, tamanho da lesão, porém é preferível que, sempre que possível, o reparo seja feito em uma única etapa.¹⁹

Vazamentos pós-operatórios pequenos podem ser manejados de forma conservadora através de intervenções endoscópicas com aplicação de cola de cianoacrilato ou mesmo pela substituição da alimentação oral por alimentação através de sonda nasojejunal. O reparo de fístulas traqueo-esofágicas recorrentes, quando necessário, apresenta uma maior complexidade no tratamento e no manejo.¹⁶ Além disso, devido fístulas traqueoesofágicas traumáticas terem baixa ocorrência, poucos cirurgiões conquistam experiência suficiente para este tipo de lesão.^{16,22}

DISCUSSÃO

O esôfago é formado por fibra muscular e mucosa, localizando entre faringe e estômago, posterior à traqueia, passando pelo diafragma pelo hiato esofágico. Tem cerca de 25 centímetros de comprimento e pode ser dividido em três partes, dependendo das suas relações anatômicas: cervical, torácica e abdominal.²⁴

À medida que o alimento chega no esôfago, ocorrem contrações rítmicas que levam o alimento em direção ao estômago. Ocasionalmente, o esfícter esofágico inferior não se fecha adequadamente após a passagem do alimento e ocorre refluxo do conteúdo ácido do estômago para a parte inferior do esôfago, causando uma sensação de queimação chamada pirose.²⁵

De todas as lesões do trato digestivo, as esofagianas são as menos prevalentes, porém as mais graves e mais letais. Cerca de 20-50% dos pacientes vem à óbito, principalmente quando o diagnóstico e tratamento são feitos de forma tardia.^{21,22}

A mortalidade e o tempo decorrido entre o momento da lesão e o diagnóstico tem relação direta, sendo a mortalidade de 10 a 25% quando o tratamento é estabelecido nas primeiras 24 horas, subindo para 40 a 60% quando este é feito após 24 horas.²² No entanto, fatores como causa da lesão, localização, extensão, existência ou não de lesão concomitantes em outros órgãos, estado prévio do esôfago e condição clínica do paciente também contribuem diretamente para a evolução, prognóstico e tratamento das perfurações.²¹

As causas mais comuns de perfuração esofagiana são as perfurações iatrogênicas secundárias a procedimentos diagnósticos e terapêuticos, rupturas espontâneas, trauma, ingestão de corpos estranhos, tumores, ingestão de substâncias corrosivas como soda cáustica, esofagite severa, intubação endotraqueal complicada e lesão por medicamento retido na região.²²

Após a perfuração, primeiro ocorre agressão química devido conteúdo esofágico advindo da orofaringe. Além disso, a microbiota de tal região é demasiadamente patogênica, sendo formada por espécies aeróbias e anaeróbias, o que provoca inflamação, destruição e necrose dos tecidos acometidos. Tais acontecimentos independem do agente causador da lesão.²¹

A clínica pode variar de pouco sintomática e inespecífica até quadros extremamente graves de sepse, com dor torácica de alta intensidade e dispnéia. Tal fato pode culminar no atraso do diagnóstico e, conseqüentemente, do tratamento, causando aumento da morbidade e mortalidade.²²

A região mais frequentemente acometida é o esôfago cervical, que representa cerca de 70% das lesões e também são as de melhor evolução, pois as secreções extravasadas ficam localizadas e bloqueadas pelas estruturas vizinhas. As lesões no esôfago torácico são as de pior prognóstico pois o conteúdo esofágico drena livremente para a cavidade abdominal, causando peritonite. Todo paciente com suspeita de lesão esofágica, independente da etiologia, deve ser submetido a radiografia de tórax, onde pode-se observar enfisema subcutâneo, pneumotórax, derrame pleural, pneumomediastino, níveis hidroaéreos e infiltrado pulmonar. Para confirmar o diagnóstico, também deve ser feito o exame radiológico contrastado, este geralmente é feito com contraste iodado e, em casos inconclusivos, com bário diluído. A tomografia computadorizada também pode ser utilizada, pois mostra com precisão ar em torno do esôfago, além de abscessos e coleções que podem não ser identificados nos exames radiológicos.^{21,22}

Em casos de trauma em que o paciente se encontre hemodinamicamente instável e/ou casos de corpos estranhos, as endoscopias têm papel fundamental, sendo diagnóstica e também podendo ser terapêutica.^{21,22}

A escolha pelo tratamento conservador nas lesões perfurantes de esôfago não é fácil de ser definido e deve ser baseado nos seguintes critérios: a) estabilidade clínica e hemodinâmica do paciente, sem sinais de infecção; b) perfurações com efeitos limitados ao mediastino ou cavidade pleural que sejam comprovados pelo exame radiológico contrastado; c) perfuração com diagnóstico tardio mas boa tolerância pelo paciente; d) não tenha ocorrido ingestão de alimentos pós perfuração; e) evolução com sintomas clínicos e de infecção mínimos; f) ocorrência de enfisema mediastinal e cervical sem extravasamento do contraste; g) lesão de pequena extensão que drene para a própria luz do esôfago; h) lesão distal à estenose severa, pois quando localizada acima da estenose, o tratamento conservador é contra indicado.^{21,22}

A condução clínica conservadora é feita com restrição total de alimentação por via oral, sendo esta feita com dieta enteral ou parenteral, antibioticoterapia de largo espectro, monitorização intensiva e acompanhamento por um cirurgião experiente.²²

Caso o paciente não preencha os critérios, deve ser imediatamente abordado cirurgicamente, assim como os que evoluem com piora radiológica ou sinais de sepse.²¹

Na maioria dos casos, o tratamento é cirúrgico, sendo o padrão a reparação primária da lesão, que pode ser reforçada por retalho de pleura, músculos intercostais, omento, entre outros tecidos vascularizados, com o objetivo de evitar vazamentos e/ou

bloquear o trajeto de possíveis fístulas. Nas lesões cervicais não tão complexas, estão indicadas esofagorrafia da lesão e drenagem da região. Casos em que ocorrem contaminação do mediastino, a toracotomia também está indicada para ampla drenagem. Se houver falha no reparo primário ou já houver um quadro de mediastinite instalado, irrigação transesofágica e drenagem esofagocutânea são alternativas. Lesões esofágicas torácicas que acometem os dois terços proximais são abordadas preferencialmente por toracotomia direita, e as que atingem o terço distal, por toracotomia esquerda. Já lesões no esôfago abdominal são abordadas com rafia primária da lesão, com reforço da sutura com o fundo gástrico e elaboração de uma válvula anti-refluxo, preferencialmente pela técnica de Thal.^{21,22}

Logo, o tratamento padrão é feito pelo reparo primário da lesão, sendo feito reforço da rafia, porém este curso de forma individualizada para cada paciente, havendo possibilidade de tratamento conservador, mas também de condutas mais radicais, como a esofagectomia.²¹

Nas fístulas traumáticas esôfago-respiratórias, o diagnóstico e localização topográfica é feita pela broncoscopia. Lesões por projéteis de arma de fogo que passam próximos ao esôfago podem causar lesões parecidas com queimaduras devido a alta energia cinética que liberam; durante a exploração operatória, a integridade da mucosa deve ser sempre verificada abrindo-se a camada muscular, pois mesmo que tais lesões geralmente só prejudiquem esta camada, pode ocorrer necrose mural tardia.²¹

De modo similar, também são pesquisadas pequenas perfurações introduzindo ar no esôfago, através de um cateter nasogástrico; estas, se presentes, produzem bolhas no campo operatório previamente preenchido com soro fisiológico. O ar pode ser substituído por azul de metileno.²¹

A traqueia é um tubo formado por cerca de 20 anéis cartilagosos que faz continuação à laringe e se bifurca em dois brônquios principais, direito e esquerdo. A estrutura antero-posterior localizada na parte inferior onde ocorre esta bifurcação é chamada de carina. Se localiza anterior ao esôfago, formada por uma porção cervical e uma torácica e tem cerca de 10 centímetros de comprimento e 2,5 centímetros de diâmetro.²⁴ A mucosa da traqueia é revestida por epitélio ciliado e rica em glândulas produtoras de muco, que tem por objetivo proteger a via aérea inferior de antígenos e outros corpos estranhos.²⁵

Lesões traqueais são raras, mas cursam com taxa de letalidade por volta de 30%, principalmente quando o diagnóstico não é imediatamente estabelecido. A principal

etiologia das lesões de traqueia são os ferimentos penetrantes, sendo a traqueia cervical a região mais acometida, respondendo a cerca de 75% dos casos, o que é explicado pelo fato de tal região se encontrar mais exposta. Lesões adquiridas por projéteis de arma de fogo (PAF) e armas brancas na região da traqueia cervical atingem de forma mais frequente a parede anterior ou lateral, sendo comum estar associada com lesão em outros órgãos, principalmente o esôfago, que deve ter a integridade prontamente avaliada.²³

A fístula traqueoesofágica traumática é um evento raro, principalmente as provocadas por trauma fechado, e na maior parte das vezes se formam próximos à carina; acredita-se que advenham da compressão de ambas as estruturas entre o esterno e a coluna no momento do trauma. Situações como sofrimento vascular e aderências preexistentes entre traqueia e esôfago favorecem a formação da fístula.^{22,23}

Sinais clínicos de lesões traqueais nem sempre se manifestam de forma expressiva; a dispneia quase sempre está presente, em variados graus. Lesões traqueais por PAF e armas brancas tem diagnóstico facilitado pois os ferimentos abertos na região levam a suspeita diagnóstica procura ativa, além disso, através da ferida podem sair barulhos de sucção e bolhas ar, desde que não tamponados. Hemoptise também pode estar presente, proveniente de sangramentos para o interior da luz traqueal ou brônquica. Insuficiência respiratória, tosse, estridor e alteração da voz estão associados com secção dos anéis da traqueia. Enfisema subcutâneo, principalmente em região cervical e facial, fala a favor de lesão da traqueia cervical, sendo incomuns enfisema mediastinal e pneumotórax. Lesões de traqueia torácica quase sempre estão associados com enfisema mediastinal, que se estende para o tecido subcutâneo das regiões de face, torácica e cervical.^{13,23}

Fraturas de esterno, clavícula e contusões pulmonares estão associadas a lesões traqueobrônquicas por trauma fechado.²³ Fatores como atraso no diagnóstico, devido à poucos recursos hospitalares ou baixa suspeição diagnóstica, extensão e localização da lesão, associação com lesões em outros órgãos e a experiência do cirurgião afetam diretamente o tratamento e a evolução dos casos.^{13,23}

Exames radiografia de tórax e cervical e tomografia computadorizada auxiliam no diagnóstico, podendo identificar com precisão pneumotórax, enfisemas, fraturas e atelectasias. No entanto, o principal método diagnóstico é a broncoscopia. O exame endoscópico com broncoscópio rígido também norteia a escolha do tratamento mais adequado, uma vez que mostra topografia da lesão, seu tamanho, avalia com precisão

cordas vocais e edema de glote, além de ser precisa quanto ao diagnóstico de fístulas traqueoesofágicas, vistas pelo derrame de azul de metileno na árvore brônquica.^{13,23}

A primeira conduta a ser tomada em casos de lesão traqueal é assegurar a via aérea pérvia, para que a ventilação pulmonar seja preservada. Caso a ferida esteja exposta, deve-se introduzir a cânula pela própria lesão. O tratamento pode ser conservador caso a lesão não prejudique mais do que um terço da circunferência da traqueia ou dos brônquios, não ocorra perda de tecido traqueal, tenha bordas bem apostas e a expansão pulmonar não esteja comprometida; tal abordagem é feita com intubação orotraqueal ou nasotraqueal, que permanece por cerca de 48 horas. O cuff do tubo endotraqueal ser inflado abaixo da lesão para evitar que ar penetre no tecido subcutâneo e/ou mediastinal, protegendo essas áreas de possíveis contaminações.^{13,23}

Caso seja detectada a presença de pneumotórax, é obrigatória a drenagem pleural tubular fechada imediata, principalmente nos pacientes que serão submetidos à ventilação com pressão positiva, independente do volume do pneumotórax.²³

A abordagem cirúrgica normalmente é feita por incisão paralela ao bordo do músculo esternocleidomastoídeo ou por incisão cervical transversa em colar, acima da fúrcula esternal, sendo prolongada caso necessário. Em lesões que não envolvem toda a circunferência da traquéia, são feitas apenas suturas com fios monofilamentares absorvíveis ou categute cromado, com aproximação das bordas da lesão apenas o suficiente para que não haja saída de ar e nem prejuízo da vascularização da região.^{13,23}

Ferimentos causados por PAF normalmente causam destruição de tecido, sendo necessário debridar a região antes de partir para as suturas, ressecção parcial e anastomose término-terminal.^{13,23}

Lesões múltiplas, os anéis traqueais precisam ser ressecados e feita a anastomose término-terminal. Havendo secção total, o descolamento do plano posterior e anterior da traqueia é necessário, pois previne danos à vascularização da região que advém de vasos que penetram lateralmente na parede da traquéia.¹³

As lesões traqueais não tratadas normalmente cursam com estenose brônquica total e atelectasias, sendo necessária avaliação do parênquima pulmonar durante o ato cirúrgico para decisão do melhor tratamento, que varia desde broncoplastia até pneumonectomia.²³

A traqueostomia não é realizada de rotina, sendo suas indicações: a) proteção

da área de sutura na região da traqueia; b) lesões graves de laringe que cursam com edema e hematomas; c) paralisia de cordas vocais por lesão dos nervos laríngeos, suspeita ou confirmada. Esta sempre deve ser feita abaixo da lesão.²³

Em caso de fístula com esôfago, ambos devem ter reparação primária e é obrigatória a colocação de retalho de tecido entre as suturas para assegurar a melhor cicatrização das feridas; este pode ser muscular se a lesão for cervical ou proveniente da pleura parietal ou pericárdio se a lesão estiver na região torácica.^{13,23}

Pacientes com fístulas traqueoesofágicas que tenham contaminação de mediastino devem, primeiramente, ter a traqueia reparada, com realização de esofagostomia cervical, gastrostomia e jejunostomia de alimentação. A reconstrução do esôfago pode ser feita após a lesão traqueal cicatrizar, por volta de duas ou três semanas depois.¹³

CONCLUSÃO

Apesar da escassez de material disponível sobre o tema, diante dos resultados obtidos, é possível identificar um certo grau de consenso na comunidade científica a respeito da importância do diagnóstico precoce em casos de fístulas traqueoesofágicas traumáticas, sendo este feito de forma preferencial através de métodos endoscópicos, porém sem exclusão dos métodos radiológicos e da avaliação clínica dos sinais e sintomas do paciente.

As fístulas traqueo-esofágicas traumáticas são de difícil ocorrência e apresentam desafios para a equipe médica. Foi observado que seu diagnóstico precoce e tratamento correto são imprescindíveis para que o paciente tenha a melhor evolução possível, diminuindo consideravelmente as chances de desfechos fatais, uma vez que pode prevenir a ocorrência de complicações como a Síndrome de Mendelson, além de evitar que conteúdo esofágico, como saliva, alimentos e fluídos advindos do refluxo gastroesofágico fiquem, continuamente e por longos períodos de tempo, sendo liberados para dentro da árvore traqueobrônquica, causando congestão, infecção, pneumonia, atelectasias e obstrução bronquial. Também pôde-se observar a necessidade de mais investigação científica sobre o tema para atualização de guidelines e protocolos que podem ajudar a equipe médica e multidisciplinar no cuidado do paciente, aumentando a probabilidade de sucesso no tratamento, visto que a experiência do cirurgião impacta de forma direta na morbidade e mortalidade em casos de fístulas traqueoesofágicas traumáticas.

REFERÊNCIAS

Asensio JA, Chahwan S, Forno W, MacKersie R, Wall M, Lake J, et al. Penetrating esophageal injuries: multicenter study of the American Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma*. 2001; 50(2): 289-96.

Armstrong WB, Detar TR, Stanley RB. Diagnosis and management of external penetrating cervical esophageal injuries. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994; 103(11): 863-71.

Asensio JA, Valenziano CP, Falcone RE, Grosh JD. Management of penetrating neck injuries. The controversy surrounding zone II injuries. *Surg Clin North Am*. 1991; 71(2): 267-96.

Defore WW Jr, Mattox KL, Hansen HA, Garcia-Rinaldi R, Beall AC Jr, DeBakey ME. Surgical management of penetrating injuries of the esophagus. *Am J Surg*. 1977; 134(6): 734-8.

Demetriades D, Asensio JA, Velmahos G, Thal E. Complex problems in penetrating neck trauma. *Surg Clin North Am*. 1996; 76(4): 661-83.

Feliciano DV, Bitondo CG, Mattox KL, Romo T, Burch JM, Beall AC Jr, et al. Combined tracheoesophageal injuries. *Am J Surg*. 1985; 150(6): 710-5.

Fogelman MJ, Stewart RD. Penetrating wounds of the neck. *Am j surg*. 1956; 91(4): 581-596.

Grewal H, Rao PM, Mukerji S, Ivatury RR. Management of penetrating laryngotracheal injuries. *Head Neck*. 1995; 17(6): 494-502.

Kendall JL, Anglin D, Demetriades D. Penetrating neck trauma. *Emerg med clin North Am*. 1998; 16(1): 85-105.

Pate JW. Tracheobronchial and esophageal injuries. *Surg clin North America*. 1989; 69(1): 111-123.

Shama DM, Odell J. Penetrating neck trauma with tracheal and oesophageal injuries. *Br J Surg*. 1984; 71(7): 534-6.

Sheely CH 2nd, Mattox KL, Beall AC Jr, DeBakey ME. Penetrating wounds of the cervical esophagus. *Am J Surg*. 1975; 130(6): 707-11.

Symbas PN, Hatcher CR Jr, Boehm GA. Acute penetrating tracheal trauma. *Ann Thorac Surg*. 1976; 22(5): 473-7.

Weigelt JA, Thal ER, Snyder WH 3rd, Fry RE, Meier DE, Kilman WJ. Diagnosis of penetrating cervical esophageal injuries. *Am J Surg*. 1987; 154(6): 619-22.

Sperry JL, Moore EE, Coimbra R, Croce M, Davis JW, Karmy-Jones R, et al. Western Trauma Association critical decisions in trauma: penetrating neck trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 75(6): 936-40.

Al Harakeh H, Tulimat T, Sfeir P, Hallal A. Penetrating shrapnel injury to the chest presenting as a delayed tracheoesophageal fistula (TEF). A case report. *Trauma Case Rep*. 2018; 17: 5-8.

Kelly JP, Webb WR, Moulder PV, Moustouakas NM, Lirtzman M. Management of Airway Trauma II: Combined Injuries of the Trachea and Esophagus. *Ann Thorac Surg*. 1987;

43(2): 160-163.

Sokolov VV, Bagirov MM. Reconstructive surgery for combined tracheo-esophageal injuries and their sequelae. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 20(5): 1025-9.

Marulli G, Loizzi M, Cardillo G, Battistella L, De Palma A, Ialongo P, et al. Early and late outcome after surgical treatment of acquired non-malignant tracheo-oesophageal fistulae. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43(6): e155-61.

Kanne JP, Stern EJ, Pohlman TH. Trauma cases from Harborview Medical Center. Tracheoesophageal fistula from a gunshot wound to the neck. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180(1): 212.

Marsico Giovanni Antonio, Azevedo Dirceo Edson de, Guimarães Carlos Alberto, Mathias Ivam, Azevedo Luiz Gustavo, Machado Tao. Perfurações do esôfago. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2003 June [cited 2020 June 05]; 30(3): 216-223.

Andrade Aderivaldo Coelho de, Andrade Ana Paula Santos de. Perfuração de esôfago: análise de 11 casos. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 June 05]; 35(5): 292-297.

Marsico Giovanni Antonio, Azevedo Dirceo Edson de, Montessi Jorge, Clemente Antonio Miraldi, Vieira João Paulo. Lesões da traquéia e grandes brônquios. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2000 June [cited 2020 June 05]; 27(3): 197-204.

Netter FH. *Atlas de anatomia humana.* 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica.* 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

PRÉ-OPERATÓRIO DAS GRANDES HÉRNIAS INCISIONAIS

THE PREOPERATORY OF LARGE INCISIONAL HERNIAS

Bianca C. Tardelli¹; Ana Paula V. dos S. Esteves²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Hérnia incisional; Toxina botulínica tipo A; Pneumoperitônio; **Keywords:** *Incisional Hernia; Botulinum Toxins, Type A; Pneumoperitoneum*

RESUMO

Introdução: As hérnias incisionais ocorrem frequentemente após uma laparotomia mediana e o reparo repetido dessas diminui a qualidade dos tecidos abdominais, resultando em reconstruções cada vez mais vulneráveis, piorando devido à tensão excessiva na parede abdominal, que deve ser minimizada antes da cirurgia. As grandes hérnias incisionais ou com perda de domicílio são defeitos crônicos considerados desafiantes para qualquer cirurgião, sendo muitas vezes vistas como inoperáveis. Nos últimos anos, a técnica da injeção de toxina botulínica A (TBA) e o Pneumoperitônio Progressivo Pré-operatório (PPP) surgiram como alternativa na preparação pré-operatória dos pacientes. **Objetivo:** Entender a importância do preparo pré-operatório com toxina botulínica A e PPP nas cirurgias de reparo das hérnias incisionais. **Métodos:** Foram eleitos 22 artigos dos últimos 10 anos, da base de dados internacional Pubmed e nas referências de alguns artigos elegidos. **Conclusão:** O manejo pré-operatório com a TBA e o PPP mostrou ser uma técnica segura, efetiva e bem tolerada, apresentando diversos benefícios para os pacientes com hérnias incisionais. Dessa forma, faz-se necessária a criação de um protocolo de gerenciamento pré-operatório e maiores estudos desse.

ABSTRACT

Background: *Incisional hernias often occur after a median laparotomy and their repeated repair decreases the quality of the abdominal tissue, resulting in vulnerable reconstructions, worsening due to excessive tension in the abdominal wall, which must*

¹ Discente do curso de graduação em medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, biactardelli@gmail.com.

² Docente do curso de graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

*be minimized before surgery. Large incisional hernias or loss of domain are chronic defects considered challenging for any surgeon and are often seen as inoperable. In the last years, the botulinum toxin A (BTA) and the Preoperative Progressive Pneumoperitoneum (PPP) have emerged as alternatives in the preoperative preparation of patients. **Objectives:** Understand the importance of preoperative preparation with botulinum toxin A and PPP in surgery to repair incisional hernias. **Methods:** 22 articles were elected from the last 10 years, from the international PubMed database and in the references of some selected articles. **Conclusions:** The preoperative management with BTA and PPP proved to be a safe, effective and well-tolerated technique, with several benefits for patients with incisional hernias. Thus, it is necessary to create a preoperative management protocol and further studies.*

INTRODUÇÃO

As hérnias incisionais ocorrem mais frequentemente após uma laparotomia mediana, quando a linha alba é incisionada, a fáscia da parede lateral do abdome e a inserção do músculo da linha média são interrompidas, levando ao aumento das cargas na parede abdominal que não podem ser suportadas devido à debilitação da linha alba após intervenção cirúrgica 1, 2,3. O reparo repetido da hérnia aberta diminui a qualidade dos tecidos abdominais devido à dissecação do tecido, colocação de malha, retração fascial e desbridamento, resultando em reconstruções cada vez mais vulneráveis¹.

Apesar das recentes inovações nas técnicas cirúrgicas, como a introdução de malha cirúrgica e separação de componentes, a alta incidência de recorrência das hérnias continua sendo um desafio¹.

As hérnias incisionais ocorrem em 15 - 28% de todos os pacientes submetidos a uma cirurgia abdominal 2,4. A linha média é o local mais frequente de formação de hérnia pós-incisional 5. O reparo é frequentemente complexo e associado a altas taxas de falha e, podem resultar em uma morbidade de 10 a 15% e mortalidade de 1 a 2%^{4,6}. As taxas de recorrência, dentro de 36 meses, variam entre 15 a 21% para o reparo aberto, entre 7 a 15,5% para o reparo laparoscópico e 56% após o primeiro reparo de hérnia, mesmo com aplicação da tela 2,4.

Esse ciclo vicioso de recorrência alimenta a crescente população de pacientes com defeitos fasciais da linha média que não podem ser fechados e contribui para piores resultados do paciente e maior ônus econômico para o sistema de saúde 7.

Os fatores de risco para hérnia incisional incluem obesidade, diabetes mellitus,

malignidade, infecção da ferida operatória, uso de agentes imunossupressores e de corticosteroides, tabagismo e laparotomia prévia 1. Tensão excessiva da sutura e subsequente isquemia na linha alba predispõem à formação de hérnia 2.

Uma vez que a hérnia ocorre, é necessário minimizar a tensão causada e mantida pela contração muscular e pelo processo de retração. Durante o procedimento cirúrgico, diferentes técnicas podem ser usadas para minimizar a tensão muscular, que incluem liberação fascial, separação dos componentes miofasciais, e liberação da parede abdominal cicatrizada e restrita 2.

Idealmente, a tensão muscular deve ser minimizada antes da cirurgia e existem algumas alternativas como: pneumoperitônio progressivo pré-operatório (PPP) e colocação de expansores de tecido entre os músculos da parede abdominal lateral 2. Recentemente, a técnica de relaxamento muscular com a injeção de toxina botulínica do tipo A tem sido descrita 6. O PPP e a toxina botulínica são ferramentas úteis na preparação pré-operatória dos pacientes com hérnias complexas 8.

OBJETIVOS

Primário:

Verificar o uso da toxina botulínica e do pneumoperitônio progressivo nas cirurgias de reparo das hérnias incisionais, nos últimos 10 anos, com o intuito de analisar as vantagens do uso deste procedimento e sua efetividade.

Secundários:

Descrever e analisar a técnica de preparo pré-operatório com toxina botulínica A e pneumoperitônio progressivo.

Determinar os efeitos do preparo pré-operatório na parede abdominal depois do reparo herniário.

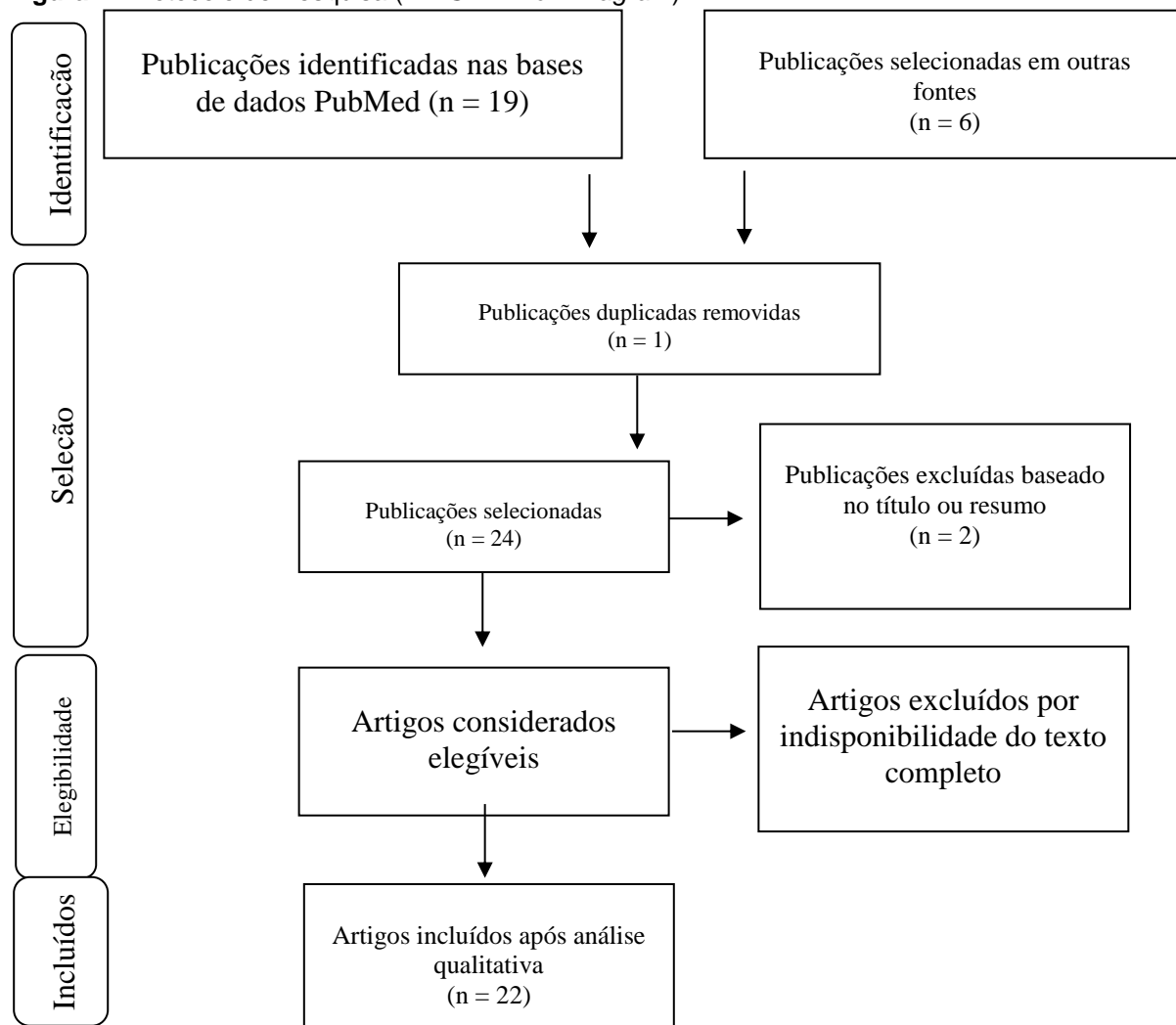
MÉTODOS

As pesquisas bibliográficas foram realizadas a partir da base de dados PubMed, utilizando os descritores pneumoperitônio progressivo; toxina botulínica; e hérnia incisional; empregando o operador booleano AND, na formação da chave de pesquisa. Foram selecionados 19 artigos dos últimos 10 anos, do período de 2010 a 2020.

Foram empregados filtros: (I) conter o assunto principal, (II) idioma português e inglês, (III) conter as palavras chaves. Os artigos foram pré-selecionados através da leitura do título e do resumo. Além disso, foram selecionados seis artigos baseados nas

referências dos artigos filtrados na base de dados PubMed. Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 22 que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (*PRISMA Flow Diagram*).



Fonte: elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

As grandes hérnias incisionais são definidas por um defeito fascial de mais de 10 cm de diâmetro transversal ou um defeito de mais de 100 cm² na tomografia computadorizada de abdome 6,9.

Essa interrupção da linha média permite a contração e retração contínuas dos músculos da parede abdominal lateral, aumentando o risco de formação de hérnia na linha média ou ampliando ainda mais qualquer defeito da parede abdominal da linha média 2,10. A perda do domicílio ocorre quando o defeito da parede abdominal progride para um tamanho que não consegue mais acomodar a víscera, devido à retração dos músculos da parede abdominal e o relaxamento do diafragma, levando à protrusão fora

da parede abdominal e no saco herniário 11, 12,13.

O reparo das hérnias incisionais com perda de domicílio, particularmente aquelas com grandes defeitos crônicos, é uma situação desafiante para qualquer cirurgião, sendo muitas vezes impossível o fechamento da fáscia 11, 14,15. As cirurgias de grandes hérnias incisionais podem resultar em uma morbidade de 10 a 15% e mortalidade de 1 a 2 % 6,11.

As grandes hérnias incisionais são usualmente associadas com uma importante redução parietal que altera a fisiologia normal da parede abdominal e que não pode ser reparada com a simples técnica de fechamento fascial 6,11,12. O intestino e o mesentério herniado tornam-se edematosos devido à redução do retorno venoso e linfático em virtude da compressão do anel da hérnia fibrótica e dificultam a redução, e o conteúdo pode ser mantido dentro do saco da hérnia por aderências, dificultando novamente a redução 12. A contínua persistência de uma significativa parte do conteúdo intestinal no saco herniário, pode causar desordens respiratórias e mudanças no estilo de vida desses pacientes 6.

O grande tamanho de defeito, rompimento fascial, cicatrização, malha de reparo anteriores, obesidade, diabetes e outras comorbidades se combinam para produzir um cenário ainda mais complexo, exigente e com altos riscos de falha¹⁴. Apesar do risco de complicações, o fechamento cirúrgico das grandes hérnias com perda de domicílio deve ser indicado quando há perda da qualidade de vida. Essas hérnias podem levar a incapacidade a longo prazo, perda de músculos do núcleo, dor nas costas, movimento respiratório paradoxal, edema mesentérico, função intestinal deficiente, necrose da pele, fístula enterocutânea e problemas estéticos 15.

Durante o reparo cirúrgico do abdome não preparado, a redução forçada da víscera herniada pode levar a sequelas fisiopatológicas graves produzidas pela súbita reintrodução da víscera abdominal na cavidade abdominal que é incapaz de acomodar o crescimento repentino do volume 12, 13. O aumento abrupto das pressões intra-abdominais predispõe a complicações com subsequente risco de vida, como disfunção orgânica, isquemia intestinal e comprometimento ventilatório, sendo uma causa significativa de morbidade 1,12.

Em pacientes com grandes defeitos na parede abdominal, a migração lateral da musculatura resulta em redução progressiva do tamanho da cavidade abdominal e maior protrusão das vísceras através da hérnia¹. O fechamento do defeito em tal circunstâncias pode levar à diminuição da perfusão das vísceras abdominais e elevação do diafragma,

que por sua vez pode levar a dificuldade ventilatória e até síndrome compartimental do abdome 1,12,13. Portanto, é crucial que haja uma preparação adequada desses pacientes.12.

O advento do reparo laparoscópico da hérnia ventral e do fechamento primário da linha média reduz as taxas de recorrência quando comparado às técnicas padrão de reparo da malha de ponte. Diversas técnicas foram descritas anteriormente como proposta de expandir a parede abdominal, incluindo a pneumoperitonização e expansores fasciais miocutâneos. Entretanto, estes caíram em desuso devido aos perfis de alto risco e aos maus resultados 14. Recentemente, o uso da toxina botulínica A emergiu como alternativa ou terapia complementar ao PPP, já que essa toxina causa paralisia da parede abdominal, diminuindo o aumento da pressão intra-abdominal pós-reparo, o que pode ser profilático nas hérnias incisionais 1,3,12.

O pneumoperitônio induzido era usado na primeira metade do século XX para o tratamento de tuberculose peritoneal e tuberculose cavitária baseando-se na teoria de que a elevação diafragmática induz um colapso pulmonar variável, o que era pensado como terapêutica para a cura de tuberculose cavitária 12.

O PPP foi introduzido em 1940 por Goñi Moreno¹⁶ que apresentou um caso de hérnia epigástrica encarcerada que foi reduzida no pré-operatório utilizando injeções intraperitoneais de oxigênio durante um período de vários dias 6,12. Em 1947, Moreno publicou pela primeira vez sua experiência com o pneumoperitônio induzido para o tratamento de grandes hérnias. Desde então, essa técnica tem sido modificada e usada pelo mundo, com resultados positivos, embora com capitação limitada 12.

Por meio desta técnica, a cavidade abdominal pode ser expandida gradualmente com o objetivo no lugar o volume herniado e melhorar a adaptação respiratória, para que o reparo possa ser realizado com um adequado nível de segurança e o risco de síndrome compartimental do abdome, o maior problema nos reparos das grandes hérnias incisionais, possa ser reduzido^{6, 9,12}.

O pneumoperitônio pré-operatório trouxe uma mudança na abordagem cirúrgica das grandes hérnias incisionais, fornecendo reparo completo e reduzindo as complicações, como síndrome compartimental do abdome e a doença respiratória restritiva 6,8. O uso da toxina botulínica A permitiu uma duração abreviada do PPP, pois o processo gradual de alongamento da parede abdominal é bastante acelerado pela paralisia flácida preexistente da musculatura lateral do abdome 12,17.

Hoje, existe um pequeno número de casos reportados, tanto em humanos

quanto em animais, usando a toxina botulínica para o manejo pré-operatório dessas cirurgias com o objetivo de: (i) melhorar a analgesia; (ii) usar relaxamento flácido para alongar os músculos oblíquos do abdome, facilitando a posição das bordas do defeito da separação de componentes mas sem romper a integridade fascial da parede abdominal; e (iii) diminuir a tração lateral e reduzir a tensão antes e depois do reparo cirúrgico^{4, 5}.

O protocolo de gerenciamento pré-operatório multidisciplinar inclui imagem detalhada da parede abdominal, otimização pré-operatória de comorbidades e preparação da parede abdominal com toxina botulínica com o PPP 14. Além disso, uma equipe multidisciplinar composta por cirurgiões, médicos, radiologistas, pesquisadores, enfermeiros e microbiologistas¹⁸.

Imagem da parede abdominal

Antes de considerar a técnica, uma tomografia computadorizada de abdome é essencial no planejamento pré-operatório das grandes hérnias incisionais^{6,8,17}. Uma tomografia basal axial de abdome sem contraste (TC) foi realizada em fases funcionais e em repouso¹⁴.

Essa deve ser realizada durante a manobra de Valsalva, sendo útil para avaliação dos diâmetros e volume do abdome e do saco herniário, bem como as características dos músculos laterais e reto abdominal⁸. A avaliação inclui a análise da hérnia, seu conteúdo e quaisquer características complicadoras, como hérnias ocultas, áreas de atrofia muscular, localização e complicações da malha e anormalidades associadas que podem comprometer a estabilidade da parede abdominal e potencialmente ser a causa de falhas de reparo anteriores¹⁴.

Os pacientes foram submetidos a exame de tomografia computadorizada abdominal sem contraste na (i) avaliação inicial; (ii) após as injeções de toxina botulínica e antes da cirurgia, cerca de 10 dias após o pré-operatório; (iii) entre um e dois meses após a cirurgia; (iv) seis a nove meses após a cirurgia ou quando clinicamente indicado^{1,4, 14}.

A imagem pré-operatória após o estabelecimento do pneumoperitônio permite que o cirurgião localize áreas na parede abdominal livres de aderências e, portanto, seguras para a entrada inicial no abdome. A entrada “cega” pode resultar em enterotomia inadvertida acrescentando morbidade significativa ao procedimento¹².

Preparo da parede abdominal

Duas técnicas consecutivas foram aplicadas para a preparação pré-operatória

dos pacientes. Primeiramente, o relaxamento com componente químico das três camadas da parede abdominal foi realizado uma a quatro semanas no pré-operatório usando a toxina botulínica A que confere paralisia flácida prolongada na musculatura lateral do abdome. Em seguida, introdução de pneumoperitônio foi realizado cerca de um a 10 dias antes do reparo eletivo da hérnia 12.

Técnica da Toxina Botulínica

Em 2011, foi descrito o primeiro uso da toxina botulínica do tipo A para o tratamento pós-operatório da dor depois de um reparo de hérnia ventral nos pacientes intolerantes a analgésicos narcóticos 18. A toxina botulínica do tipo A (BTX, Botox®, Allergan, Inc. Irvine, CA 92612) é uma neurotoxina isolada e purificada a partir da bactéria *Clostridium botulinum* tipo A, um agente neuromodulador usado para uma infinidade de aplicações clínicas, incluindo distonia, espasticidade, paralisia cerebral, estrabismo, hiperidrose, hipersalivação, disfunção da bexiga, rugas da pele e controle da dor 1, 2, 4,17,19. Atuando na separação química reversível dos componentes, com o mínimo de desconforto para o paciente 8.

Uma vez injetada, a toxina botulínica do tipo A se liga com alta afinidade às glicoproteínas dos terminais nervosos colinérgicos na junção neuromuscular 2,4. Já internalizada, a cadeia leve da molécula de toxina botulínica tipo A evita a sinapse das vesículas de acetilcolina e resulta no bloqueio temporário da transmissão neuromuscular colinérgica, resultando em paralisia flácida do músculo ativo 1,20. A paralisia suprime o tônus da linha de base e as forças ativas na musculatura abdominal, aparentemente permitindo que as bordas da incisão fiquem mais próximas umas das outras durante o período de recuperação 3.

Clinicamente, os efeitos começam a aparecer cerca de dois a três dias, com efeito completo em duas semanas e, declínio depois de 12 semanas 4,17,20. A toxina botulínica produz paralisia dos músculos da parede abdominal, permitindo a reconstrução cirúrgica e antecipando os retalhos musculares laterais sem alterar sua constituição anatômica 6. No entanto, os efeitos locais desejados nos músculos da parede abdominal, podem diminuir a função dos músculos acessórios respiratórios. Portanto, a doença obstrutiva pulmonar crônica é uma contraindicação para esse procedimento, além disso, por ser um neuromodulador, existem interações potenciais com paresias pré-existentes e síndromes de transmissão neuromuscular 10.

A toxina botulínica apresenta a vantagem de uma ação continuada no período pós-operatório tardio, por aproximadamente seis meses no qual o abdome pós-cirúrgico

se adapta às mudanças 8.

Além disso, alguns estudos consideram que a toxina botulínica pode ser útil ao diminuir o tamanho do defeito herniário, permitindo um fechamento fascial primário sem tensão 6,18. Entretanto, a neurotoxina diminui principalmente o diâmetro transverso do defeito herniário, ao invés do volume do saco herniário 6, 22.

A toxina botulínica do tipo A é administrada em regime ambulatorial, aproximadamente quatro a seis semanas antes da cirurgia 6,15. O paciente é colocado em posição lateral e, com orientação ultrassonográfica de alta resolução, foram identificados cinco pontos em ambos os lados da parede abdominal: dois pontos na linha média axilar entre a margem da costela e a crista íliaca superior e três pontos entre a linha axilar anterior e linha hemiclavicular entre a margem costal e a crista íliaca superior 1,6,9. Esse método deve ser repetido em cada lado do abdome 6.

Foi preparada uma diluição de toxina botulínica em solução salina a 0,9%, as doses usualmente são variadas 6,10. Uma injeção foi administrada em cada um dos 10 pontos nos músculos laterais da parede abdominal, usando a orientação por ultrassom.9,11. A toxina botulínica foi injetada em cada um dos três ventres musculares dos oblíquos laterais (transverso abdominal, oblíquo interno e oblíquo externo) 6. A dose ideal e o tempo de administração da toxina botulínica A ainda não foi verificado 1.

Todos os pacientes apresentaram aumento da circunferência abdominal sete dias após as injeções de toxina botulínica do tipo A. A comparação das tomografias antes e depois da injeção de toxina botulínica tipo A mostrou aumento do comprimento do músculo abdominal e diminuição da espessura do músculo abdominal lateral, para permitir uma aparência mais normal em todos os pacientes. Foi observada, antes da cirurgia, a redução do conteúdo abdominal na cavidade intra-abdominal, incluindo órgãos sólidos 4. Não houve nenhuma complicação ou mortalidade secundária a aplicação da toxina botulínica do tipo A, foram relatados pequenos hematomas após a injeção ou sensação de inchaço 2,15.

Técnica do Pneumoperitônio Progressivo Pré-operatório (PPP)

A técnica do PPP cria uma distensão progressiva da parede abdominal que permite o fechamento da hérnia com a menor pressão possível ^{6,9}. Da mesma forma, o aumento volumétrico da cavidade abdominal e a dissecação pneumática das aderências intra-abdominais facilitam a reintrodução visceral durante a cirurgia, minimizando o envolvimento da função respiratória ^{6,9,12}. Além disso, o pneumoperitônio também

melhora a função diafragmática, diminui a complacência torácica, reduz o edema crônico do mesentério, revela áreas adicionais não esperadas de fraqueza fascial ou hérnias e foi observado que ele permite a redução espontânea da víscera herniada em alguns pacientes^{9,12}. Embora o resultado imediato do PPP seja a distensão do saco herniário e a pele sobrejacente, com o tempo, um aumento gradual no tamanho da cavidade abdominal se torna aparente¹².

Os objetivos do PPP incluem⁸:

Distensão progressiva da parede abdominal para poder fechar o defeito da hérnia com a menor quantidade possível durante a cirurgia.

Estabilização da forma e da função do diafragma, melhorando a função ventilatória.

Alongamento dos músculos da parede abdominal e aumento do volume da cavidade abdominal.

Dissecção pneumática de bandas e aderências viscerais, o que facilita a inserção de alças intestinais na cavidade abdominal.

Por último, há descrições de irritação peritoneal e vasodilatação local reativa com aumento de macrófagos nos primeiros dias de aplicação, o que melhora a capacidade de cicatrização.

O PPP está indicado quando (1) não é possível realizar o reparo/ fechamento devido o tamanho da hérnia e a perda do domínio ou (2) quando a redução forçada do conteúdo herniário vai resultar em síndrome compartimental do abdome¹².

A colocação do cateter deve ser guiada por ultrassom, que é mais frequente, ou por tomografia computadorizada, que fornece melhor controle sobre a localização⁸. Um cateter intraperitoneal é colocado preferencialmente no quadrante esquerdo superior, para evitar o saco herniário, incisões prévias ou espaços potenciais com aderências intra-abdominais^{6,8}. Esse procedimento é realizado no paciente internado sob anestesia local, criando um pequeno pneumoperitônio com o cateter intravenoso tipo abocath para a colocação de um cateter duplo lúmen. Depois da inserção da agulha, um teste é feito com aspiração e o ar ambiente é introduzido na cavidade abdominal. Uma vez a guia inserida na cavidade, a agulha é completamente removida, e o cateter inserido pela técnica de Seldinger⁶.

É insuflada a primeira dose de ar ambiente, CO₂, óxido nitroso ou oxigênio, e os pacientes monitorizados clinicamente bem como radiologicamente, com tomografia computadorizada não contrastada progressiva quando necessário^{6, 9,15}. O uso do ar

ambiente tem sido preconizado porque o óxido nitroso, o dióxido de carbono e o oxigênio são absorvidos quatro vezes mais rápido no espaço peritoneal do que o ar ambiente ¹⁵. Aproximadamente, o total de volume insuflado foi três vezes o volume do saco herniário nos achados da tomografia computadorizada ^{6,9}. O pneumoperitônio foi mantido até o tempo da cirurgia. A distensão e o desconforto abdominal, e /ou falta de ar, foram usados como indicador para cessar insuflação de cada sessão individual ¹². Durante o período de pneumoperitônio, os pacientes necessitam de uma cinta abdominal e meias de compressão, além de serem encorajados a deambularem pelo menos uma hora por dia ^{6, 12,18}.

Concluído o procedimento, é indicada a antibioticoterapia de amplo espectro (amoxicilina- clavulanato ou ciprofloxacino, caso alérgico a penicilina), além de analgesia em casos de dor, antieméticos e profilaxia tromboembólica, com meias de compressão e heparina de baixo peso molecular ^{6,8}. Os pacientes receberam alta entre 48 e 72 horas após o início do processo, continuando em unidade de Assistência Domiciliar (Home Care Unit) no tratamento ambulatorial ⁶.

Esse volume foi introduzido em pequenas doses por pelo menos duas semanas para uma adaptação progressiva, com monitorização do paciente em seu leito, seja em internação domiciliar ou em ambiente ambulatorial, lembrando-se de perguntar ao paciente sobre o surgimento de sintomas como dor abdominal, dispneia ou náusea ^{6,8}. Após a insuflação, os diâmetros e novos volumes foram mensurados novamente na tomografia computadorizada no dia anterior ao programado para a cirurgia ⁶.

Um aspecto interessante é o cálculo do volume total de insuflação. Não existe nenhum consenso na literatura a respeito da quantidade de ar a injetar, a frequência das insuflações e a duração que o PPP deve ser mantido ^{6, 15,17}. A principal desvantagem do PPP é que os volumes não são baseados em um fator objetivo e as medições não são completamente viáveis, por isso em muitos estudos os sintomas dos pacientes que determinam o volume a ser insuflado ¹⁷. Goñi Moreno e sua equipe ¹⁶ terminaram o procedimento quando acharam, pela palpação, os flancos abdominais relaxados e proeminentes. Algumas equipes médicas checam o volume de insuflação somente pelo exame clínico dos músculos laterais do abdome, e as insuflações cessam quando se observa uma tensão excessiva do abdome. Já Tanaka e sua equipe ²¹, insuflaram o equivalente ao volume do saco herniário observado na tomografia computadorizada ⁶.

Como o pneumoperitônio tem uma alta capacidade de reabsorção, foi considerada que a insuflação tem que ser mais alta que o volume do saco herniário

devido às incontroláveis perdas durante o curso do procedimento ^{6,9}. Um dos estudos iniciou insuflando um volume triplo, ajustando a capacidade respiratória nas duas semanas seguintes. Então, distribuíram cerca de 500 a 1000 cm³ de volume diário, confirmando a tolerância dos pacientes a esse procedimento⁶.

As medidas pré e pós tratamento da circunferência abdominal, a circunferência do saco herniário e as dimensões do defeito da hérnia foram realizadas usando a imagem de tomografia computadorizada no mesmo nível vertebral em cada ocasião ¹².

Complicações relacionadas ao PPP ocorreram em 15,5% dos casos, incluindo dor abdominal, enfisema subcutâneo e dor do ombro, todas tratadas com um manejo conservador (analgésicos) ^{6,8,9}. Assim, considera-se que os pacientes necessitem de um período inicial de observação de 24 a 48h após a punção, para verificar a descoberta de um efeito indesejável após a indução inicial, então, depois disso, o acompanhamento ambulatorial pode ser realizado ^{6,8}.

É recomendada especialmente a fisioterapia respiratória durante a indução do PPP e após a cirurgia ^{6,13}.

Reparo da parede abdominal

Todos os pacientes foram submetidos a reparo abdominal eletivo sob anestesia geral com antibioticoterapia e profilaxia tromboembólica, e bandagem abdominal no pós-operatório imediato ^{6,15}. A técnica de reparo foi realizada de acordo com a morfologia do defeito de cada paciente, sempre tentando o fechamento do defeito fascial, com colocação de malha em todos os casos ⁶. O reparo cirúrgico eletivo foi realizado utilizando técnicas de reparo de malha intraperitoneal laparoscópica ou laparoscópica – aberta – laparoscópica intraperitoneal com malha “onlay” (sobre aponeurose) ¹².

A técnica de reconstrução envolve um reparo de malha “onlay” (sobre a aponeurose) com separação de componentes anteriores ⁶. Os cirurgiões consideram a laparotomia da linha média como uma tenorrafia do tendão central da linha alba, que atravessa a parede abdominal. Quando a linha alba é cortada e reparada, os momentos de força através do tendão central são focados nos locais das suturas, o que pode levar à falha precoce da ferida ³.

Esse reparo inicia com a incisão da pele adaptada às cicatrizes abdominais anteriores, garantindo um escopo mais amplo para expor completamente o defeito fascial. O saco herniário e o defeito fascial foram dissecados, e foi necessária a adesiólise em alguns casos para expor a hérnia e, permitir a medição do defeito herniário.

A separação dos componentes anteriores inicia com a elevação da pele e da gordura subcutânea da fáscia do músculo reto e do músculo oblíquo externo e sua fáscia. Subsequentemente, a fasciotomia da aponeurose do oblíquo externo é realizada, seguindo da dissecação do plano do tecido areolar entre os músculos oblíquo externo e interno antes do avanço medial do músculo reto. A segunda etapa da separação dos componentes anteriores consiste na dissecação do espaço retromuscular completado pela colocação de uma malha, realizando o fechamento primário da fáscia que não foi possível na primeira etapa ⁶.

O passo final foi a realização da mioplastia fixando o retalho do músculo oblíquo externo na malha. A remoção do excesso de pele e subcutâneo foi realizada antes do fechamento da incisão e foram utilizados dois drenos de sucção fechados. Um terceiro dreno subcutâneo é sempre colocado e mantido durante toda a internação do paciente. A separação dos componentes anteriores foi combinada em alguns casos com reparo pré-peritoneal em hérnias incisionais laterais ou subxifóides. A recuperação foi programada em UTI para o período pós-operatório inicial. O acompanhamento pós-operatório foi realizado aos 15 dias, quatro, oito e 12 meses, com controles anuais posteriormente ⁶.

No pós-operatório imediato, os pacientes utilizaram cinta abdominal, que já estavam usando no período de admissão e continuaram usando depois de três meses do reparo da hérnia. Os antibióticos intravenosos continuaram por 72 horas no pós-operatório. Os pacientes usarão compressores pneumático para membros inferiores nas 48 horas de pós-operatório junto com a Enoxaparina como profilaxia tromboembólica de rotina, administrada imediatamente no pós-operatório e continuada durante toda admissão ^{12,17}.

Todos os pacientes obtiveram sucesso na redução e reparação das hérnias incisionais usando o reparo assistido por laparotomia ou laparoscopia com malha de segurança⁴. Alguns pacientes receberam “liberação oblíqua externa endoscópica limitada” minimamente invasiva (uma unilateral e quatro bilaterais) como um procedimento adicional para ajudar no fechamento fascial. Esses pacientes foram identificados no pré-operatório, como possivelmente necessitando de um complemento para a toxina botulínica A e o PPP, com base no tamanho, localização do defeito e números de reparos anteriores da hérnia e/ou procedimentos abdominais. A liberação foi realizada no início do reparo da hérnia, devido uma dificuldade antecipada em obter o fechamento fascial ¹².

Nenhuma complicação ocorreu durante a administração da toxina botulínica ^{2, 6,19}. O efeito colateral mais comum relatado pelos pacientes foi “inchaço”, como a parede abdominal e músculos alongados e relaxados ⁴. Alguns desenvolveram enfisema subcutâneo nos dois últimos dias de insuflação, ambos desapareceram espontaneamente ⁶. A flacidez temporária da parede abdominal lateral também resultou em alguns pacientes relatando tosse e espirros mais fracos. O relaxamento flácido dos músculos laterais abdominais persistiu por mais de 2 meses, com os pacientes assintomáticos.⁴

Complicações associadas à técnica cirúrgica ocorreram em 26.6% dos casos ⁶. Complicações intestinais intra-operatória ocorreram, incluindo uma enterotomia incidental e uma ressecção esperada do intestino delgado devido obstruções antes do reparo da hérnia ⁴. Depois do reparo, observou-se um seroma pós-operatório (17,7%), infecção superficial da ferida operatória (11%) e necrose da pele com ou sem deiscência (8,8%). Foram relatados poucos casos de recorrência de hérnia (4,4%) ⁶.

A permanência hospitalar, em geral, tanto do pneumoperitônio quanto da cirurgia, foi de 17,4 dias (variação entre seis e 35 dias), com média de internação pós-operatória de oito a nove dias (intervalo entre seis e 18 dias) ^{4,6}. O seguimento pós-operatório foi de 40,5 meses (variação entre 13 a 60 meses) ⁶.

O uso da toxina botulínica A e o PPP leva a uma diminuição no tempo de operação, do tempo de estadia hospitalar e menor necessidade de analgesia nos pacientes tratados no pré-operatório com o pneumoperitônio ¹².

Possivelmente, estudos posteriores serão necessários para calcular a quantidade ideal de toxina botulínica e o volume correto de insuflação do pneumoperitônio prever o fechamento da fásia sem tensão. Os efeitos do PPP e da toxina botulínica não podem ser analisados separadamente ⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxina botulínica A em conjunto com o pneumoperitônio progressivo pré-operatório é uma das alternativas para o preparo dos pacientes, principalmente aqueles com grandes hérnias incisionais com perda e domicílio. Essa técnica mostrou ser segura e efetiva, de fácil performance e bem tolerada, embora seu uso não tenha sido amplamente aplicado na maioria dos hospitais, os grupos especializados que aderiram à técnica no reparo de hérnia de parede abdominal relataram bons resultados com risco aceitável.

O manejo pré-operatório com a TBA e o PPP melhora a analgesia, auxilia no reparo cirúrgico, diminui as complicações provenientes não só do ato cirúrgico, mas também no pré e pós-operatório, diminui o tempo de operação, a estadia hospitalar e a menor necessidade de analgesia, além de diminuir complicações e por muitas vezes tornar operáveis as hérnias consideradas previamente inoperáveis.

Portanto, há a necessidade da criação de um protocolo de gerenciamento pré-operatório, tendo em vista as divergências encontradas em diversos estudos com relação a quantidade de toxina botulínica, quantidade de tempo do PPP, bem como o estudo radiológico. Dessa forma, mais estudos devem ser realizados para determinar um padrão ideal para o manejo com a TBA e o PPP dessas complexas hérnias.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Prof. Dra. Juliana Barcellos pelo suporte e dedicação, tornando esse trabalho possível.

REFERÊNCIAS

Elstner KE, Jacombs AS, Read JW, Rodriguez O, Edey M, Cosman PH, Dardano AN, Zea A, Boesel T, Mikami DJ, Craft C. Laparoscopic repair of complex ventral hernia facilitated by pre-operative chemical component relaxation using Botulinum Toxin A. *Hernia*. 2016 Apr 1;20(2):209-19.

Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán CM, Miranda-Díaz AG, Troyo-Sanromán R, Navarro-Ibarra R, Bravo-Cuellar L. Effect of botulinum toxin type A in lateral abdominal wall muscles thickness and length of patients with midline incisional hernia secondary to open abdomen management. *Hernia*. 2014 Oct 1;18(5):647-52.

Lien SC, Hu Y, Wollstein A, Franz MG, Patel SP, Kuzon Jr WM, Urbanchek MG. Contraction of abdominal wall muscles influences size and occurrence of incisional hernia. *Surgery*. 2015 Jul 1;158(1):278-88.

Farooque F, Jacombs AS, Roussos E, Read JW, Dardano AN, Edey M, Ibrahim N. Preoperative abdominal muscle elongation with botulinum toxin A for complex incisional ventral hernia repair. *ANZ journal of surgery*. 2016 Jan;86(1-2):79-83.

Weissler JM, Lanni MA, Tecce MG, Carney MJ, Shubinets V, Fischer JP. Chemical component separation: a systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for management of ventral hernia. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2017 Sep 3;51(5):366-74.

Bueno-Lledó J, Torregrosa A, Ballester N, Carreño O, Carbonell F, Pastor PG, Pamies J, Cortés V, Bonafé S, Iserte J. Preoperative progressive pneumoperitoneum and botulinum toxin type A in patients with large incisional hernia. *Hernia*. 2017 Apr 1;21(2):233-43.

Bueno-Lledó J, Gallud AT, Rosellón RJ, Tatay FC, Pastor PG, Diana SB, Hernández JI. Preoperative preparation of "loss of domain" hernia. Progressive pneumoperitoneum and botulinum toxin type A. *Cirugía Española (English Edition)*. 2017 May 1;95(5):245-53.

Sabbagh C, Dumont F, Fuks D, Yzet T, Verhaeghe P, Regimbeau JM. Progressive preoperative pneumoperitoneum preparation (the Goni Moreno protocol) prior to large incisional hernia surgery: volumetric, respiratory and clinical impacts. A prospective study. *Hernia*. 2012 Feb 1;16(1):33-40.

Zielinski MD, Goussous N, Schiller HJ, Jenkins D. Chemical components separation with botulinum toxin A: a novel technique to improve primary fascial closure rates of the open abdomen. *Hernia*. 2013 Feb 1;17(1):101-7.

Bueno-Lledó J, Torregrosa A, Jiménez R, Pastor PG. Preoperative combination of progressive pneumoperitoneum and botulinum toxin type A in patients with loss of domain hernia. *Surgical endoscopy*. 2018 Aug 1;32(8):3599-608.

Elstner KE, Read JW, Rodriguez-Acevedo O, Ho-Shon K, Magnussen J, Ibrahim N. Preoperative progressive pneumoperitoneum complementing chemical component relaxation in complex ventral hernia repair. *Surgical endoscopy*. 2017 Apr 1;31(4):1914-22.

Melo RM, Tomás RN, Penhavel FAS, Ribeiro LS, Souza PDS. Ampliação farmacológica pré-operatória do abdome com toxina botulínica tipo A. *Relatos Casos Cir*. 2016; (4): 1-3.

Rodriguez-Acevedo O, Elstner KE, Jacombs AS, Read JW, Martins RT, Arduini F, Wehrhahm M, Craft C, Cosman PH, Dardano AN, Ibrahim N. Preoperative Botulinum toxin A enabling defect closure and laparoscopic repair of complex ventral hernia. *Surgical endoscopy*. 2018 Feb 1;32(2):831-9.

Yurtkap Y, van Rooijen MM, Roels S, Bosmans JM, Uyttebroek O, Lange JF, Berrevoet F. Implementing preoperative Botulinum toxin A and progressive pneumoperitoneum through the use of an algorithm in giant ventral hernia repair. *Hernia: the Journal of Hernias and Abdominal Wall Surgery*. 2020 Jun 3.

Bueno-Lledó J, Carreño-Saenz O, Torregrosa-Gallud A, Pous-Serrano S. Preoperative Botulinum Toxin and Progressive Pneumoperitoneum in Loss of Domain Hernias—Our First 100 Cases. *Frontiers in Surgery*. 2020;7.

Moreno IG. The rational treatment of hernias and voluminous chronic eventrations: preparation with progressive pneumoperitoneum. *Hernia*. 2nd Ed., JB Lippincott: Philadelphia. 1978;536.

Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán CM, Echeagaray-Herrera JE, Robles-Vélez E, de Jesús González-Jaime J. Use of botulinum toxin type a before abdominal wall hernia reconstruction. *World journal of surgery*. 2009 Dec 1;33(12):2553-6.

Elstner KE, Read JW, Rodriguez-Acevedo O, Cosman PH, Dardano AN, Jacombs AS, Edye M, Zea A, Boesel T, Mikami DJ, Ibrahim N. Preoperative chemical component relaxation using Botulinum toxin A: enabling laparoscopic repair of complex ventral hernia. *Surgical endoscopy*. 2017 Feb 1;31(2):761-8.

Smoot D, Zielinski M, Jenkins D, Schiller H. Botox A injection for pain after laparoscopic ventral hernia: a case report. *Pain Medicine*. 2011 Jul 1;12(7):1121-3.

Alam NN, Narang SK, Pathak S, Daniels IR, Smart NJ. Methods of abdominal wall expansion for repair of incisional herniae: a systematic review. *Hernia*. 2016 Apr 1;20(2):191-9.

Tanaka EY, Yoo JH, Rodrigues AJ, Utiyama EM, Birolini D, Rasslan S. A computerized

tomography scan method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain. *Hernia*. 2010 Feb 1;14(1):63-9.

Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán CM. Comment to: Chemical components separation with botulinum toxin A: a novel technique to improve primary fascial closure rates of the open abdomen by Zielinski et al. *Hernia*. 2013 Feb 1;17(1):109.

FIBROBRONCOSCOPIA NA VIA AÉREA DIFÍCIL

FLEXIBLE BRONCHOSCOPE IN DIFFICULT AIRWAY

Allice K. S. de Oliveira¹; Guilherme A. de B. C. de Alencar²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Broncoscópio; Manuseio de Vias Aéreas; Broncoscopia; Obstrução de Vias Respiratórias;
Keywords: *Bronchoscope; Airway management; Bronchoscopy; Airway obstruction*

RESUMO:

Introdução: A identificação prévia da via aérea difícil possui grandes benefícios, pois permite uma intubação orotraqueal (IOT) mais cautelosa e com menos complicações. A intubação orotraqueal é um importante procedimento no qual viabiliza a perviedade e proteção das vias aéreas. Por este motivo, estudos foram realizados para o avanço e melhoria desta prática, como a técnica de intubação orotraqueal com broncoscópio flexível (FBI, de *flexible bronchoscopy intubation*). Trata-se da introdução de um tubo flexível que permite a visualização direta das vias aéreas superiores, inferiores e suas relações anatômicas. Esta técnica quando usada adequadamente traz muitos benefícios para o paciente. **Objetivos:** Analisar os benefícios do uso do broncoscópio flexível no manuseio da via aérea difícil, suas contraindicações e complicações. **Métodos:** Foi realizada uma revisão literária com estratégias de busca definidas em três bases de dados: PubMed, Cochrane e Scielo. **Resultados e Discussão:** Após a identificação de uma via aérea difícil pela anamnese e exame clínico do paciente, a IOT torna-se menos complicada, em termos de prevenção de possíveis complicações. Ao passar dos anos, alguns métodos foram empregados para melhoria da IOT, dentre eles está a FBI. Para o seu uso, é necessária preparação e avaliação do paciente, levando em conta as indicações e contraindicações do procedimento, além do preparo técnico do especialista. A FBI é considerada uma técnica segura, que apresenta baixas taxas de complicações, dentre elas está a hipoxemia, hemorragia de vias aéreas e infecção. **Conclusão:** A FBI, quando realizada adequadamente, mostrou-se segura e eficaz em pacientes com via aérea difícil. É necessária uma capacitação adequada dos profissionais e uma maior disponibilidade imediata do dispositivo nos hospitais. Seus benefícios e suas baixas taxas de efeitos adversos demonstraram a necessidade da padronização do currículo de

¹ Acadêmica do curso de Medicina Unifeso – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
allice.oliveira@hotmail.com

² Professor do curso de Medicina Unifeso – Centro Universitário Serra dos Órgãos

treinamento do especialista.

ABSTRACT

Background: *The prior identification of the difficult airway has great benefits, as it allows a more cautious orotracheal intubation with fewer complications. Orotracheal intubation is an important procedure in which it permits patency and protection of the airways. For this reason, studies have been carried out to advance and improve this practice, such as flexible bronchoscope intubation (FBI). It involves the introduction of a flexible tube that allows direct visualization of the upper and lower airways and their anatomical relationships. This technique when used properly brings many benefits to the patient.*

Objectives: *Review the benefits of using the flexible bronchoscope in handling the difficult airway, its contraindications and complications.*

Methods: *A literary review was performed with search strategies defined in three databases: PubMed, Cochrane and SciELO.*

Results and Discussion: *After identifying a difficult airway through anamnesis and clinical examination of the patient, endotracheal intubation becomes less complicated, in terms of preventing possible adverse effects. Over the years, some methods have been used to improve the endotracheal intubation, among them is the FBI. For its use, it is necessary to prepare and evaluate the patient, taking into account the indications and contraindications of the procedure, in addition to the technical preparation of the specialist. FBI is considered a safe technique, which has low rates of complications, including hypoxemia, airway hemorrhage and infection.*

Conclusions: *The FBI, when properly performed, proved to be safe and effective in patients with difficult airways. It is necessary a professionals' proper training and immediate availability of the device in hospitals. Its benefits and low rates of adverse effects have demonstrated the need to standardize the specialist's training curriculum.*

INTRODUÇÃO:

A intubação orotraqueal (IOT) é frequentemente necessária para o suporte ventilatório de pacientes críticos e para manutenção da permeabilidade das vias aéreas, como em grandes procedimentos cirúrgicos. Reconhecer uma via aérea difícil tem uma grande importância para realização da IOT, pois ajuda o médico a se preparar para possíveis complicações. O termo via aérea difícil é utilizado em situações onde a visualização das cordas vocais e a localização da traqueia são dificultadas por alguma característica anatômica, que podem ser classificadas por um sistema de escores e

escalas, facilitando sua identificação^{1,2}.

Além disso, nas últimas décadas houve evoluções nos dispositivos capazes de auxiliar na visualização das cordas vocais e na colocação correta do tubo, como a intubação com o broncoscópio flexível (FBI, de flexible bronchoscopy intubation) que, conseqüentemente, disponibiliza uma ventilação com êxito².

O broncoscópio flexível é a ferramenta mais utilizada para realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos no sistema respiratório. Foi primeiramente comercializado em 1968 e, com o passar dos anos, foi sendo cada vez mais aperfeiçoado, melhorando a dinâmica do procedimento e adquirindo novas funções^{3,4}.

Suas indicações mais comumente utilizadas são relacionadas à visualização direta das vias aéreas, como na identificação de uma obstrução traqueal, na realização de uma lavagem broncoalveolar, identificação de uma via aérea difícil, hemostasia com colocação de stent, diagnóstico de uma infecção e, finalmente, no auxílio da intubação orotraqueal³⁻⁵.

Um ponto importante para seu êxito é elucidar as contraindicações cuidadosamente, para evitar maiores eventos adversos. Dentre elas estão a instabilidade hemodinâmica, hipoxemia e hemorragia de vias aéreas³⁻⁷.

Na maior parte dos casos, a FBI é considerada um procedimento seguro, com pequenas taxas de complicações que podem ser mais ainda minimizadas com a avaliação clínica e o preparo prévio do paciente. Em pacientes críticos, é necessário ter um cuidado maior com sua realização, pois estes possuem um risco elevado de desenvolverem complicações, por geralmente estarem hemodinamicamente instáveis, hipoxêmicos e propensos à hemorragias^{3,5}.

Dentro deste cenário de evolução tecnológica, no Brasil ainda existe uma grande restrição do uso desta tecnologia no auxílio do manejo da via aérea difícil pela falta de capacitação dos profissionais e pela não disponibilidade imediata nas instituições⁶.

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Elucidar os principais benefícios, indicações, contraindicações e complicações associadas à broncoscopia flexível no manuseio da via aérea difícil.

Objetivo secundário:

Analisar a necessidade de uma capacitação para os profissionais da área e de uma maior disponibilidade da ferramenta nos hospitais.

MÉTODOS:

A metodologia utilizada no presente trabalho foi baseada em uma revisão de literatura utilizando as seguintes bases de dados: PubMed (U. S. National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Cochrane (The Cochrane Library).

Para a pesquisa dos artigos foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), encontrados na Biblioteca Virtual em Saúde, metotizados a seguir:

Estratégia 1: Bronchoscopes

Estratégia 2: Airway Management

Estratégia 3: Bronchoscopes + Airway Management

Estratégia 4: Bronchoscopy + Airway Management

A pesquisa foi realizada nas três bases de dados e foram distribuídas como mostra a Tabela 01.

Tabela 01 - Número de artigos obtidos nos bancos de dados.

Estratégia de Busca	PubMed	Scielo	Cochrane
Estratégia 1	2714	Não se aplica	269
Estratégia 2	136	Não se aplica	Não se aplica
Estratégia 3	523	Não se aplica	Não se aplica
Estratégia 4	125	17	Não se aplica

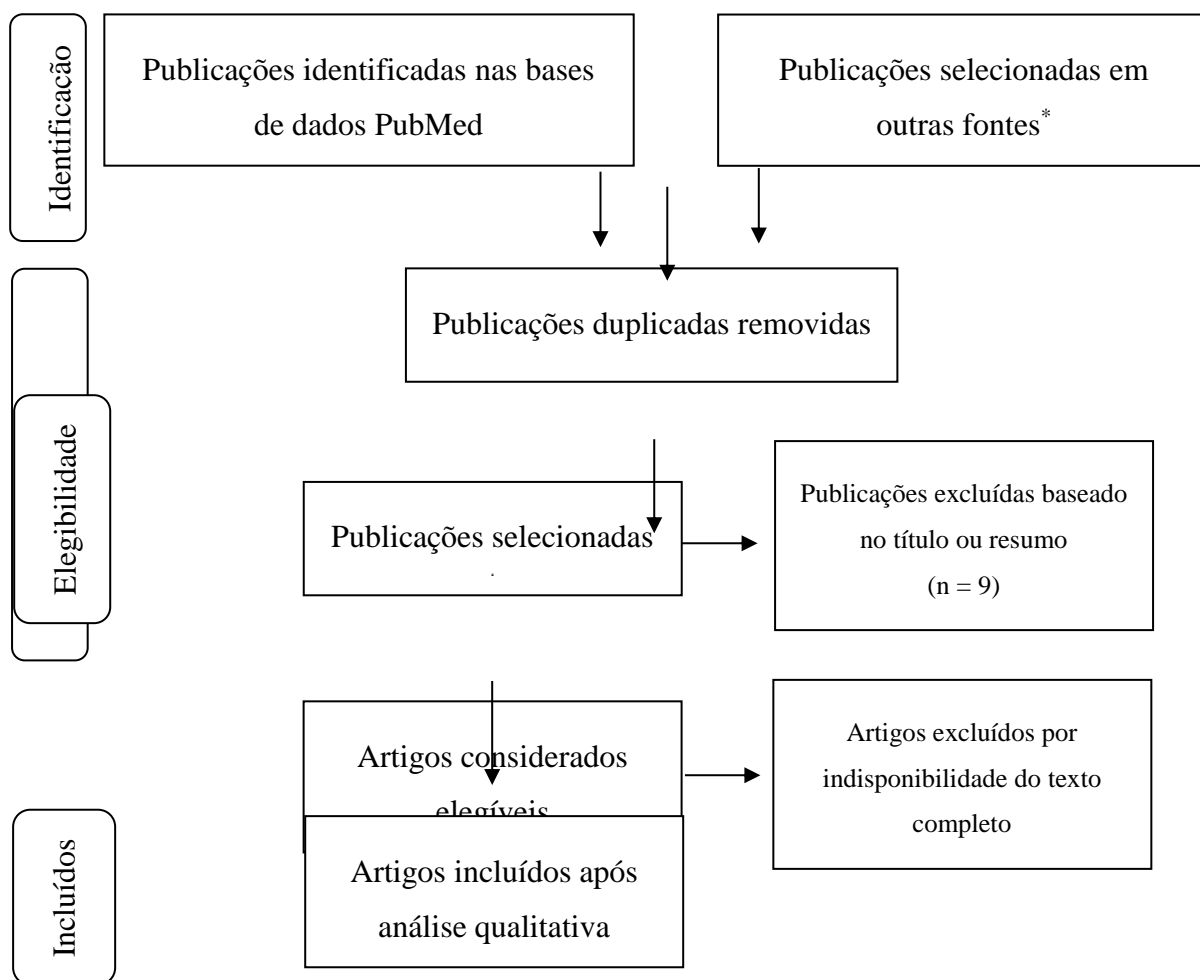
Resultados totais de artigos encontrados nas bases de dados selecionadas.

Após a busca total dos artigos, foram eleitos aqueles que se adequavam ao tema do estudo e acessibilidade, como demonstra a Figura 01 mais a frente.

Dentre os artigos encontrados a partir das Estratégias de Busca foram selecionados 15 artigos, sendo 12 da base de dados PubMed, três da base de dados Scielo e um da Cochrane. Para a seleção dos artigos foram usados os critérios: Revisão sistemática, estudo observacional e estudo retrospectivo; artigos em inglês e português.

Após a seleção dos artigos, foi realizada a leitura minuciosa e análise dos mesmos, para a confecção do presente estudo.

Figura 01: Protocolo de Pesquisa (PRISMA Flow Diagram).



*Outras fontes: Bases de dados Cochrane e Scielo. Fonte: elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO E RESULTADOS:

A avaliação clínica das vias aéreas tem como objetivo prevenir possíveis dificuldades no manejo respiratório do paciente. Pode ser realizada por escalas e escores, no qual serão apontados alguns exemplos a seguir, usualmente utilizados durante o exame físico pré-procedimento^{1,2}.

Teste da mordida do lábio superior:

Capacidade do paciente em morder o lábio superior com os incisivos inferiores. Classificação um, a capacidade de os incisivos inferiores morderem acima da borda superior do lábio superior; classificação dois, capacidades dos incisivos inferiores tocarem no lábio superior, porém não alcançam sua borda superior; classificação três, os incisivos inferiores não conseguem alcançar o lábio superior. Sendo a classificação um, via aérea mais fácil e classificação três, via aérea mais difícil².

Classificação de Mallampati:

Sistema no qual avalia e classifica a visibilidade de estruturas da orofaringe, a partir da abertura de boca do paciente². Suas classificações estão demonstradas na Tabela 02.

Tabela 02 – Classificação de Mallampati

Mallampati 1	Mallampati 2	Mallampati 3	Mallampati 4
Palato mole, fauce, úvula e pilares amigdalianos visíveis.	Palato mole, fauce e úvula visíveis.	Palato mole e base da úvula visíveis.	Palato mole totalmente visível.

Os escores 1 e 2 são classificados como vias aéreas mais fáceis, e os escores 3 e 4 como vias aéreas mais difíceis.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Mobilidade cervical:

Trata-se da avaliação da flexão e extensão da cervical do paciente, examinada através da movimentação do pescoço. São consideradas vias aéreas difíceis quando a extensão possui um ângulo menor que 80°, e na flexão um ângulo menor que 35°. Uma boa movimentação cervical é interpretada como uma via aérea mais fácil².

Distâncias interincisivos:

Analisado através da capacidade máxima de abertura de boca. Distâncias menores que três cm são preditores para uma via aérea difícil².

Além dos métodos apontados acima, existem outros parâmetros que devem ser avaliados como a presença de dentição anormal, retrognatismo, distância tireoentoniana, circunferência cervical, comprimento do pescoço e obesidade. Ademais, deve-se realizar uma boa anamnese para identificar possível histórico anterior de intubação difícil, fatores que possam alterar a anatomia das vias aéreas, como lesões na região cervical, cirurgia prévia ou exposição à radiação, e história de sintomas sugestivos de apneia obstrutiva do sono, como por exemplo, a presença de ronco^{1,2}.

Disfunções respiratórias representam uma alta porcentagem das complicações em pacientes críticos, dentre elas estão a parada cardiorrespiratória, hipóxia severa e queda abrupta da saturação de oxigênio. À vista disso, o manuseio das vias aéreas deve ser corretamente realizado a fim de evitar maiores contratempos ao paciente⁵.

O broncoscópio flexível é uma ferramenta muito utilizada na endoscopia respiratória, sendo efetivo no diagnóstico e no tratamento de algumas afecções. Trata-se de um tubo flexível acoplado a uma minicâmera, introduzido por via orotraqueal ou

nasotraqueal, que permite a visualização direta das vias aéreas. Dentre as suas utilidades estão a determinação de uma via aérea difícil, intubação guiada por broncoscópio, visualização da posição do tubo endotraqueal, desobstrução de via aérea pela colocação de um balão ou stent, hemostasia de via aérea com hemorragia, lavagem broncoalveolar, biópsia, entre outras^{3-7,14}.

O uso da sedação durante o manuseio do broncoscópio flexível é imprescindível, proporcionando maior conforto e tolerância ao paciente, além de manter a ventilação espontânea e de proteger suas próprias vias respiratórias. As drogas usualmente utilizadas são dos grupos dos benzodiazepínicos, como o midazolam, e dos opioides. A associação do midazolam com o opioide resulta em um efeito sinérgico no controle da dor e na diminuição dos reflexos, como o da tosse. O propofol, por sua vez, é um anestésico de curta duração com um bom efeito sedativo, diminuindo ansiedade e dor durante o procedimento, principalmente quando manuseado em bomba infusora, ajudando na hipoxemia severa e na preservação dos parâmetros hemodinâmicos do paciente. Além da sedação e do controle da dor, é importante a aplicação de anestesia com lidocaína tópica nos níveis das cordas vocais e da carina, a fim de evitar espasmos com o contato com o broncoscópio^{7-9,12}.

Para que o procedimento seja bem-sucedido, devem-se avaliar as contraindicações existentes, como a instabilidade hemodinâmica, presença de arritmias em tratamento, broncoespasmo, hipoxemias graves não responsivas, hemorragia intensa de vias aéreas superiores, hipertensão intracraniana severa, estenoses e compressões das vias aéreas não transponíveis pelo broncoscópio flexível e a falta de treinamento no uso do broncoscópio³⁻⁷.

Além disso, para que melhore sua eficácia, é necessária a escolha adequada do aparelho, relacionando o seu calibre com o da sonda traqueal para que diminuam as repercussões no paciente. Algumas alterações fisiológicas podem ocorrer, tendo em vista a obstrução parcial e momentânea gerada pelo procedimento. Esta obstrução parcial acarreta um aumento na resistência das vias aéreas, pela diminuição do lúmen traqueal e da passagem aérea, resultando em uma redução do volume corrente de oxigênio e na relação ventilação/minuto. Existem também alterações hemodinâmicas e cardiovasculares, como um aumento transitório do débito cardíaco e da frequência cardíaca. Por estes motivos, deve-se realizar monitorização apropriada e avaliar minuciosamente suas contraindicações⁵.

A manipulação do broncoscópio flexível em uma via aérea considerada difícil

pode gerar complicações, principalmente quando não realizada adequadamente. Suas taxas de eventos adversos variam de 5 a 35%, e de complicações graves em menos de 1%. Hipoxemia, broncoespasmo, infecção, hemorragia iatrogênica, pneumotórax, instabilidade hemodinâmica, febre e bacteremia transitória, são alguns exemplos^{3-5,10}.

O uso rotineiro deste instrumento requer uma esterilização adequada, pois o broncoscópio é infectado por micro-organismos a cada vez em que é utilizado, em razão das vias aéreas superiores serem colonizadas por bactérias, que vão diminuindo até chegar aos brônquios estéreis. Alguns estudos realizados apontaram a alta taxa de infecção pela reutilização do broncoscópio, exigindo cautela na avaliação da eficácia da limpeza e desinfecção do instrumento, principalmente em seus componentes interiores. Além de apontarem uma contaminação elevada ao manipular o instrumento após a sua desinfecção^{11,15}.

Um estudo prospectivo, realizado pela Revista Turca de Anestesiologia e Reanimação, dividiu dois grupos de médicos anestesiológicos, sendo um grupo composto por profissionais atuantes há mais tempo na área e o outro grupo por profissionais mais jovens na área, e realizou a comparação entre as taxas de sucesso de ambos os grupos na realização da FBI e no uso do laringoscópio simples. Foi demonstrada uma taxa de sucesso maior na realização da FBI no grupo dos jovens atuantes, por uma maior exposição à técnica e um maior treinamento das gerações mais jovens. Em contrapartida, o outro grupo possuiu uma taxa de sucesso maior no manuseio do laringoscópio, que pode ser explicado pela maior familiaridade com o instrumento e maior prática¹³.

A intubação com o broncoscópio flexível traz benefícios no manuseio da via aérea difícil, tendo em vista que realiza a visualização direta da anatomia das vias aéreas. Pode ser utilizada em casos de antecedentes de intubação difícil e no caso de evidência de via aérea difícil, a partir da anamnese e exame físico realizados^{5,7}.

CONCLUSÃO:

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou a análise e um maior conhecimento da técnica da intubação orotraqueal de via aérea difícil com o auxílio do broncoscópio flexível, suas indicações e contraindicações. Além disso, demonstrou quais cuidados são necessários na realização deste procedimento, assim como o reconhecimento de suas possíveis complicações.

Ao finalizar a leitura minuciosa dos artigos selecionados, ficou constatada a

restrição da disponibilidade imediata do broncoscópio flexível nas unidades. Para mais, também foi evidenciada a limitação dos especialistas, por não terem passado por capacitações adequadas ao longo de suas formações. Portanto é necessário um maior investimento na qualificação dos mesmos e na padronização do treinamento no currículo, pois se trata de um procedimento operador-dependente.

Dada à importância do assunto e seus benefícios, vale ressaltar a baixa taxa de eventos adversos relacionados ao procedimento, com risco mínimo associado quando empregues adequadamente. Nesse sentido, a FBI deve se tornar mais acessível devido ao seu bom rendimento, se executadas por profissionais capacitados.

REFERÊNCIAS:

1. Mosier JM, Joshi R, Hypes C, Pacheco G, Valenzuela T, Sakles JC. The Physiologically Difficult Airway. *West J Emerg Med*. 2015. 16(7). 1109-117.
2. Detsky ME, Jivraj N, Adhikari NK, Friedrich JO, Pinto R, Simel DL, et al. Will This Patient Be Difficult To Intubate? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2019. 321(5). 493-503.
3. Casal RF, Ost DE, Eapen GA. Flexible Bronchoscopy. *Clin Chest Med*. 2013. 34. 341-352.
4. Yonker LM, Fracchia MS. Flexible Bronchoscopy. *Adv Otorhinolaryngol*. 2012. 73. 12-18.
5. Ergan B, Nava E. The Use Of Bronchoscopy In Critically Ill Patients: Considerations And Complications. *Expert Rev Respir Med*. 2018. 12(8). 651-663.
6. Costa Jr. AS, Scordamaglio PR, Suzuki I, Palomino AL, Jacomelli M. Indicações, Resultados Clínicos E Complicações De 1.949 Broncoscopias Flexíveis. *Einstein (São Paulo)*. 2018. 16(4). 1-7.
7. Rodrigues AJ, Scordamaglio PR, Palomino AM, Oliveira EQ, Jacomelli M, Figueiredo VR. Intubação de Via Aérea Difícil com Broncoscópio Flexível. *Rev Bras Anesthesiol*. 2013. 63(4). 358-361.
8. Heidegger T, Schnider TW. "Awake" or "Sedated": Safe Flexible Bronchoscopic Intubation Of The Difficult Airway. *Anesth Analg*. 2017. 124(3). 996-997.
9. Jose RJ, Shaefi S, Navani N. Anesthesia For Bronchoscopy. *Curr Opin Anesthesiol*. 2014. 27. 453-457.
10. Bernasconi M, Koegelenberg CFN, Koutsokera A, Oagna A, Casutt A, Nicod L, et al. Iatrogenic Bleeding During Flexible Bronchoscopy: Risk Factors, Prophylactic Measures And Management. *ERJ Open Res*. 2017. 3. 1-11.
11. Grande NS, Nakayama RA, Machado AMO, Yamaguti FA, Uehara C. Avaliação Do Risco De Contaminação Por Bactérias No Paciente Submetido À Broncoscopia, Após O Reprocessamento Do Broncoscópio. *Pneumol*. 2002. 28(5). 250-260.
12. Grossmann B, Nilsson A, Sjöberg F, Nilsson L. Patient-Controlled Sedation During Flexible Bronchoscopy. *J Bronchol Intervent Pulmonol*. 2019. 0(0). 1-9.

13. Sanfilippo F, Sgalambro F, Chiaramonte G, Santonocito C, Burgio G, Arcadipane A. Use Of A Combined Laryngo-Bronchoscopy Approach In Difficult Airways Management: A Pilot Simulation Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019. 47(6). 464-470.
14. Terkawi RS, Altirkawi KA, Terkawi AS, Mukhtar G, Al-Shamrani A. Flexible Bronchoscopy In Children: Utility And Complications. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2016. 3. 18-27.
15. Madan K, Mohan A, Agarwal R, Hadda V, Khilnani GC, Guleria R. A Survey Of Flexible Bronchoscopy Practices In India: The Indian Bronchoscopy Survey. *Lung India.* 2018. 35(2). 98-107.

ATUALIZAÇÃO NO RASTREIO DE CROMOSSOMOPATIAS

CHROMOSOMOPATHIES SCREENING UPDATE

Amanda H. da Silva¹; Marcus Jose do A. Vasconcellos²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Conjugação genética; Pré-natal; Diagnóstico Perinatal; **Keywords:** Genetic Conjugation; Perinatal Care; Prenatal diagnosis

RESUMO:

Introdução: A ocorrência de anomalias cromossômicas durante a gestação, seja através de alterações na estrutura ou no número dos cromossomos, mesmo que não tenha uma incidência muito alta, representa um risco a mortalidade perinatal. As teses de triagem pré-natal são uma importante ferramenta para uma assistência especializada e melhor evolução da gestação. **Objetivo:** Analisar os testes mais recentes utilizados com esta finalidade, procurando indicações, prós e contras dos mesmos. **Metodologia:** Revisão de literatura nos últimos dez anos nas principais plataformas de pesquisa, utilizando descritores: Conjugação genética; Pré-natal; Diagnóstico Perinatal. **Resultados:** A triagem pré-natal tradicional usa um exame de sangue e ultrassom para determinar o risco de um feto possuir certas anomalias cromossômicas. Recentemente, um novo método de rastreamento chamado teste pré-natal não invasivo foi introduzido. Através de um exame de sangue se verifica o DNA do feto encontrado no sangue da materno. Até o momento da redação desta revisão, este teste pré-natal não invasivo não está disponível na rede pública de saúde e é indicado na presença de fatores de risco para anomalias cromossômicas (por exemplo, gestantes com mais de 40 anos, aqueles que tiveram uma gravidez anterior com uma anomalia cromossômica, ou história familiar de cromossomopatias). **Conclusões:** Esta avaliação da tecnologia da saúde avalia o quão preciso e útil é o teste pré-natal não invasivo em detectar várias anomalias cromossômicas na população de risco médio ou geral e se financeiramente viável. Também explora as preferências e valores das pessoas grávidas, suas famílias e os pais de crianças afetadas pelas condições que os testes pré-natais não invasivos examinam.

¹ Graduando em Medicina do UNIFESO-Centro Universitário Serra dos Órgãos. amandahottz94@gmail.com

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

ABSTRACT

Background: *The occurrence of chromosomal abnormalities during pregnancy, either through changes in the structure or in the number of chromosomes, even if it does not have a remarkably high incidence, represents a risk for perinatal mortality. Prenatal screening tests are an important tool for specialized assistance and better evolution of pregnancy.* **Objectives:** *To analyze the most recent tests used for this purpose, looking for indications, pros and cons of them.* **Methods:** *Literature review in the last ten years on the main research databases, using descriptors: “Genetic conjugation”, “Prenatal”, “Perinatal diagnosis”.* **Results:** *Traditional prenatal screenings use a blood test and ultrasound to determine the risk of a fetus having certain chromosomal abnormalities. Recently, a new screening method called non-invasive prenatal testing was introduced. Through a blood test, the DNA of the fetus found in the mother's blood is verified. At the time of writing this review, this non-invasive prenatal test is not available in the public health system and is indicated in the presence of risk factors for chromosomal abnormalities (for example, pregnant women over 40, those who have had previous pregnancy with a chromosomal abnormality, or family history of chromosomal disorders).* **Conclusions:** *This health technology assessment rates how accurate and useful non-invasive prenatal testing is in detecting various chromosomal abnormalities in the medium or general risk population and whether it is financially viable. It also explores the preferences and values of pregnant people, their families and the parents of children affected by the conditions that non-invasive prenatal tests examine.*

INTRODUÇÃO:

Os cuidados com a gravidez são projetados a fim de tentar detectar possíveis complicações durante este período. Conseqüentemente, a intensidade da vigilância aumenta com a idade gestacional avançada, quando a maioria complicações são mais comuns. 1, 2. No entanto a evolução da Obstetrícia foi muito mais impactante, nas últimas duas décadas, no primeiro trimestre, principalmente quando falamos do diagnóstico da integridade morfológica e cromossômica fetal. Aqui estamos falando de conseqüências normalmente graves para o resto da vida do indivíduo.

A ultrassonografia (USG) obstétrica entre a 11^a e a 14^a semana de gestação, denominada USG morfológica de primeiro trimestre, além do rastreamento de anomalias cromossômicas, pode ser empregada para: confirmação ou determinação da idade gestacional; avaliação da anatomia fetal; diagnóstico de malformações; rastreamento de

anormalidades estruturais maiores e de síndromes gênicas; definição do prognóstico da gravidez; diagnóstico e caracterização das gestações múltiplas; e rastreamento da pré-eclâmpsia e da restrição de crescimento intrauterino. 3

A visão clássica desta tecnologia está sendo cada vez mais desafiada pelos avanços da tecnologia. Primeiro porque várias complicações maternas e fetais que se tornam evidentes apenas mais tarde na gravidez, como pré-eclâmpsia ou restrição intrauterina de crescimento (CIUR), agora podem ser previstas com precisão no já no primeiro trimestre. Em segundo lugar, porque cerca de metade de todos os defeitos fetais graves e a grande maioria das cromossomopatias são detectáveis entre 11a e 13a semanas de gestação. Além disso, novos algoritmos agora são usados para avaliar o risco destes tipos de complicações na gravidez.1

Diante dessas novas descobertas, o foco muda do final da gravidez para o início dela, criando a imagem que a intensidade do pré-natal está “de cabeça para baixo “. Este conceito sugere uma "pirâmide invertida" como disse Nicolaidis 4.

Logo após a USG, há mais de 40 anos, a amniocentese foi introduzida como procedimento diagnóstico, apesar de invasivo, no segundo trimestre de gestação. Os resultados são disponíveis após 16a semana, tornando a interrupção da gestação, em caso de resultado anormal, um evento estressante.3-5

A amostra de vilosidades coriônicas (CVS) foi desenvolvida como uma alternativa ainda no primeiro trimestre. Em alguns países europeus, mais de 10% da população de gestantes é submetida a esse tipo de teste pré-natal invasivo.5 Os anos seguintes caminharam com várias tentativas de encontrar uma forma de abordagem não invasiva precoce, que apresentasse alto poder diagnóstico pré-natal para as anomalias cromossômicas.5 Kobayashi et al. apresentaram publicações correlacionando o achado ultrassonográfico isolado de cisto de cordão umbilical com anomalias fetais. Segundo a literatura médica, as implicações clínicas do achado ultrassonográfico de cisto de cordão nos 2º e 3º trimestres estão bem estabelecidas, entretanto, quando no 1º trimestre, o significado ainda era controverso.6

Por outro lado, a combinação da ultrassonografia e marcadores bioquímicos mudaram o paradigma da triagem pré-natal para a síndrome de Down e outras trissomias. A avaliação de risco pode estar disponível a partir de dez semanas de gestação.3 A principal indicação para o rastreio de cromossomopatias é a idade materna avançada, geralmente definida a partir de 35 anos. Em muitos países, essa indicação foi substituída por uma avaliação rotineira de risco para síndrome de Down que inclui além

da idade materna, a associação a achados de ultrassom e marcadores bioquímicos. Apenas a idade materna teve um desempenho ruim como critério de seleção para testes diagnósticos invasivos, cerca de 30% dos fetos com síndrome de Down foram detectados após amniocentese ou CVS.⁵

Avaliação de risco no primeiro trimestre usando o teste duplo (proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A), gonadotrofina coriônica beta-humana livre (betahCG), espessura da translucência nucal em combinação com a idade demonstrou ser muito eficiente, dando uma taxa de detecção de 90 para uma taxa de falso-positivo de 5%.^{1 5}

A avaliação de risco está em constante evolução e novos marcadores, como medida do osso nasal, ducto venoso, regurgitação tricúspide, fator de crescimento placentário, são investigadas e podem ser incorporadas ao algoritmo de triagem pré-natal. Outras indicações incluem uma gravidez anterior com uma anormalidade cromossômica, um pai portador de anormalidade ou portador de uma doença autossômica recessiva e identificação de uma anormalidade fetal estrutural por ultrassom.^{1 5}

Em gestações múltiplas, o risco de ter pelo menos um feto com anormalidade cromossômica é maior do que em gestações únicas de mães de mesma idade. Isso fala a favor da opção pelo CVS como procedimento invasivo de escolha em gestações gemelares.⁵

OBJETIVOS:

Primário

Realizar uma revisão na literatura da propedêutica obstétrica vigente para o diagnóstico precoce das aneuploidias e malformações fetais.

Secundários

Propor um protocolo mínimo para aplicar em gestantes de baixo e alto risco.

MÉTODOS:

A proposta deste trabalho tem como metodologia uma revisão da bibliografia, para tal foram utilizadas bases de dados específicas como PubMed e SciELO, procurando artigos publicados na última década sobre os métodos diagnósticos de trissomias e malformações no primeiro trimestre da gestação. Nos principais sistemas de busca usou-se os seguintes descritores: Genetics Conjugation; Perinatal Care;

Prenatal diagnosis. Após leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados, 25 trabalhos foram selecionados com a finalidade responder os objetivos previamente estabelecidos nessa pesquisa.

RESULTADOS:

A preocupação com o diagnóstico das malformações durante o pré-natal, começou com o aprimoramento do método ultrassonográfico. Inicialmente comparavam-se os achados de imagem com o fenótipo após o nascimento. Sagi-Dain et al. realizaram análises cromossômicas pós-parto realizadas em vários hospitais de Israel entre janeiro de 2013 e setembro de 2017.⁷ A taxa de achados anormais de microarranjos cromossômicos foi comparada com uma população controle descrita anteriormente de 15.225 gestações com achados ultrassonográficos normais. Foram detectadas aberrações em 272 das 5.750 gestações (4,7%): 115 (2%) detectável por cariótipo e 157 (2,7%) pelo método submicroscópico.

O número de cópia detectado com mais frequência foram deleções 22q11.21 (0,4%). Cópias específicas de variantes detectadas nas gestações com achados ultrassonográficos anormais foram até 20 vezes mais prevalentes em comparação com as gestações de baixo risco.

Algumas variantes foram associadas a fenótipos específicos (por exemplo, microdeleções 22q11.21 com doenças cardiovasculares e microdeleções 17q12 com defeitos geniturinários). Os resultados da análise de microarranjos são duas vezes maiores em gestações com várias alterações anormais nos achados ultrassonográficos.

O passo seguinte foi a evolução para a amniocentese precoce e a biópsia de vilos coriais. A taxa de aborto relacionada ao procedimento é de 0,5–1,0% para estes procedimentos. A biópsia não deve ser realizada antes de dez semanas devido a risco de defeitos na redução de membros, e a amniocentese antes 15 semanas proporciona um aumento da taxa de aborto e mais talipes equinovarus nos recém-nascidos. Operadores experientes podem ter uma maior taxa de sucesso e com isso uma menor taxa de complicações. O número decrescente de procedimentos invasivos pré-natais após a introdução dos novos algoritmos de primeiro trimestre, está diretamente ligado a qualidade do desempenho dos operadores.⁵

Quando abordamos a gestação gemelar a taxa de perda espontânea é maior e está associada com a corionicidade. Nenhum estudo prospectivo randomizado foi realizado em gestações gemelares para avaliar a perda gestacional associada a um

procedimento invasivo, e os dados publicados revelam poucas séries de pacientes. Vários estudos de coorte compararam taxas de aborto pós-procedimento em gestações gemelares após amniocentese ou viló corial: após amniocentese (2,7%) em comparação com gestações únicas (0,6%).⁵

Quando observamos a biópsia de viló corial a taxa geral de perda da gravidez em gestações gemelares foi comparável ao da amniocentese (3,2% para 2,9% na amniocentese). Um aumento do risco de perder pelo menos um feto era, no entanto, encontrado no grupo da amniocentese (9,3 vs. 4,9%). Pode-se concluir que, nas gestações gemelares, a taxa perda fetal após amniocentese ou viló corial foi maior do que nas gestações únicas.⁵

Uma nova abordagem diagnóstica no pré-natal das trissomias foi testada através da avaliação do ducto venoso (DV) pela ultrassonografia doppler. Ge et al. mostraram que resultados de diferentes estudos têm sido amplamente inconsistentes.⁸

Em seu estudo objetivaram investigar a relação entre DV e as 3 principais aneuploidias fetais por uma metanálise sistemática: trissomia 21 (T21), trissomia 18 (T18) e trissomia 13 (T13). Os dados da relação DV-T21 /T18 /T13 foram extraídos de 9, 7 e 6 estudos anteriores, respectivamente, incluindo 31.053, 28.092 e 26.721 grávidas em todo o mundo. Quatro fatores influentes em potencial foram estudados usando um modelo de regressão linear múltipla (RML), incluindo idade materna, idade dos dados, tamanho da amostra e região da população.

A insonação do DV estava significativamente relacionada a T21, T18 e T13 (Odds Ratio = 3,44, 3,89 e 3,46; valor de P <0,1). Os autores mostraram que os resultados sugeriam fatores influentes significativos poderiam incluir a região da população (valor de P <0,0021), mas não o tamanho da amostra, a idade dos dados e idade materna (valor p < 0.078). Concluíram então que a integração da DV poderia ajudar na detecção de trissomia, mas a precisão e a validade podem variar dependendo das populações, que precisam ser estudadas individualizadas.

Para evitar este índice de perdas provocadas pelos procedimentos invasivos, algumas abordagens não invasivas, a princípio isoladas, começaram a aparecer na literatura. Uma delas foi a insonação do ducto venoso utilizado o modo doppler da ultrassonografia.

O método (DV) tem sido sugerido como biomarcador para a triagem precoce das trissomias, no entanto, resultados de diferentes estudos têm sido amplamente inconsistentes. Ge et al. (9) publicaram estudo com objetivo investigar a relação entre

DV e as 3 principais aneuploidias fetais através metanálise sistemática: trissomia 21 (T21), trissomia 18 (T18) e trissomia 13 (T13).

Os dados da relação DV-T21 / T18 / T13 foram extraídos de 9, 7 e 6 estudos anteriores, respectivamente, incluindo 31.053, 28.092 e 26.721 mulheres grávidas em todo o mundo. Quatro fatores influentes em potencial foram estudados usando um modelo de regressão linear múltipla (RML), incluindo idade materna, idade dos dados, tamanho da amostra e região da população.

Os resultados mostraram que a DV estava significativamente relacionada a T21, T18 e T13 (LOR = 3,44, 3,89 e 3,46; valor de $P < 0,1$). Também sugeriram que fatores significativos para a região da população (valor de $P < 0,0021$), mas não para o tamanho da amostra, a idade dos dados e idade materna (valor $P < 0,078$).

Uma nova ideia partindo de Londres criou um novo algoritmo não invasivo para a detecção precoce das anomalias gênicas. Santorum et al. a partir do grupo chefiado pelo importante perinatalista Kipros Nicolaidis, começaram o modelo preocupados com as trissomias 21, 18 e 13.¹⁰

Este foi um estudo prospectivo de validação da avaliação de uma combinação de idade materna, translucência nucal fetal, frequência cardíaca fetal e gonadotrofina (β -hCG) no soro e proteína A (PAPP-A) no plasma.¹¹ Foram colhidas amostras da 11ª semana a 13ª semana e 6 dias de gestação em 108 982 gestações únicas. Na população estudada, houve 108 112 (99,2%) casos com cariótipo fetal normal ou nascimento de recém-nascido fenotipicamente normal e 870 (0,8%) casos com cariótipo anormal, incluindo trissomia 21 ($n = 432$), trissomia 18 ($n = 166$), trissomia 13 ($n = 56$), monossomia X ($n = 63$), triploidia ($n = 35$) ou outra aneuploidia ($n = 118$). Os autores afirmaram que em um estudo prospectivo de validação, no primeiro trimestre, o teste combinado detectou 90%, 97% e 92% dos trissomias 21, 18 e 13, respectivamente, bem como $> 95\%$ dos casos de monossomia X e triploidias, além de $> 50\%$ de outras anomalias cromossômicas.¹²

A ideia foi compartilhada por vários autores nos anos seguintes. Kagan et al. em pesquisa nos bancos de dados Medline e Embase realizaram uma revisão detalhada da literatura para avaliar os testes de triagem disponíveis e seu respectivo desempenho.¹¹

Os resultados mostraram que a triagem combinada para trissomia 21 com base em idade materna, translucência nucal e os marcadores séricos beta hCG livre e PAPP-A resulta em uma taxa de detecção de cerca de 90% com um falso positivo de 3 a 5%.¹² Com a adição de mais marcadores ultrassonográficos, a taxa de falsos positivos pode

ser reduzida a metade.^{11,12}

Alguns outros países publicaram artigos com a utilização do novo algoritmo do projeto para trissomias de Londres usando uma combinação de idade, translucência nuchal fetal (TN) e pesquisa no soro materno da β -hCG e da PAPP-A. Entre 2002 e 2007, Lüthgens et al. apresentaram estudo com a mensuração da TN, prospectivamente, em 39004 gestações como triagem de primeiro trimestre na Alemanha.¹²

Após exclusões, 38751 gestações únicas foram incluídas no estudo, com 109 (0,3%) casos de trissomia 21. Apenas 35% das medidas de TN de euplóides estavam acima da mediana e 25% estavam abaixo do percentil 5 do programa inglês. Para ultrassonografistas qualificados de acordo com o nível II ou III do sistema alemão de utilização do método, a mediana da TN de fetos com trissomia 21 estava 0,9 mm acima da mediana dos ingleses e apenas 0,5 mm acima da mediana para todos os outros sonógrafos.^{12,13}

Apesar do desempenho limitado da mensuração da TN, a detecção geral da taxa de trissomia do 21 foi de 90,8% quando combinada com a idade materna, PAPP-A e β -hCG livre. A taxa geral de falsos positivos foi de 6,5% com um valor de corte de 1: 300. Portanto os estudiosos alemães aceitaram a utilização da proposta inglesa na detecção da trissomia 21.¹²

Os testes genômicos avançaram, e utilizando a tecnologia de sequenciamento da próxima geração pode ser realizado diretamente em amostras fetais obtidas por amniocentese ou amostragem de vilosidades coriônicas. O teste genético padrão atual inclui cariótipo e análise de microarranjos cromossômicos. Relatórios de casos limitados e séries de casos sobre o uso do sequenciamento no pré-natal estão disponíveis e mais estudos estão descobrindo que o sequenciamento total do genoma (Whole Exome Sequencing -WES) pode identificar etiologias moleculares em fetos com múltiplas anomalias que não receberiam diagnóstico com teste genético padrão.¹¹

Outros testes sob investigação fazem uso da transcriptômica e epigenômica para esclarecer os distúrbios multifatoriais e entender melhor a interação da genética e as exposições ambientais e, por exemplo, por que os fetos de mulheres com diabetes mal controlado têm maior risco de anomalias congênitas. No entanto, esses testes estão atualmente sob investigação e não estão disponíveis para previsão ou uso clínico.^{11,12}

A triagem de DNA sem células (cfDNA) é uma tecnologia pré-natal emergente disponível em 90 países.¹² Apesar de sua rápida difusão global, existe uma lacuna no conhecimento sobre sua implementação fora da América do Norte e Europa,

principalmente em países de baixa renda. Para discutir, um grupo de pesquisadores organizou um workshop comparativo internacional para explorar as implicações éticas e sociais da expansão global da triagem cfDNA.¹³

Descreveram oito premissas principais que surgiram das discussões para ilustrar como as discussões bioéticas e as estruturas normativas que originam e refletem as prioridades éticas da América do Norte e da Europa podem ser enriquecidas atendendo à importância do contexto local. A utilidade e as implicações éticas da triagem do cfDNA são altamente variáveis e dependem dos sistemas de saúde locais, contextos e necessidades culturais, econômicas e sociopolíticas. Concluíram por uma compreensão mais sutil, dinâmica e contextual que a disseminação internacional da triagem cfDNA, evocará diversos desafios em diferentes contextos.¹⁴

A triagem pelo sangue materno do cfDNA para aneuploidia, introduzida em 2011, possui alta sensibilidade e especificidade para trissomias comuns e foi rapidamente integrada à prática clínica.^{13,14}

A triagem do cfDNA para distúrbios mendelianos de um único gene está apenas se tornando disponível clinicamente e, embora dados clínicos prospectivos ainda não estejam disponíveis, uma prova de princípio foi publicada sobre a possibilidade de detectar distúrbios de um único gene de forma não invasiva.¹¹⁻¹³

As complexidades tecnológicas, o custo e a necessidade de amostras de validação para desordens raras retardaram o desenvolvimento do uso do cfDNA para desordens de um único gene.¹¹ Atualmente, esses testes são limitados pelo custo, baixa sensibilidade e especificidade e a necessidade para teste diagnóstico confirmatório. Assim, o papel do uso da triagem do cfDNA para desordens de um único gene ainda não está claro. No entanto, uma ampla aplicação populacional para testes direcionados ou para triagem universal usando cfDNA teria vantagem mínima sobre os testes de diagnóstico, devido à taxa de perda extremamente baixa de amniocentese e amostragem de vilosidades coriônicas.¹¹

Os avanços moleculares nos colocaram diante do teste pré-natal não invasivo (NIPT – Non-Invasive Prenatal Testing) que é uma triagem baseada em tecnologia que analisa o DNA, desde 1997, do feto-placentário presente no sangue materno.^{15,16} O NIPT foi lançado pela primeira vez em Hong Kong em agosto de 2011 e logo depois foi introduzido comercialmente nos EUA em outubro de 2011.¹⁵

O NIPT disponível comercialmente identifica as mais frequentes aneuploidias cromossômicas observadas, incluindo síndrome de Down (trissomia 21), Edward

(trissomia 18), síndrome de Patau (trissomia 13) e aneuploidias cromossômicas sexuais comuns como a síndrome de Turner (X) e Klinefelter (XXY). O NIPT não é um teste diagnóstico, mas sua alta sensibilidade (taxa positiva verdadeira) e especificidade (verdadeira taxa negativa) tornam-no uma alternativa atraente substitutiva as abordagens pelo ultrassom e testes sanguíneos.¹⁵⁻¹⁷

O Instituto National de Excelência Clínica (NICE-The National Institute for Clinical Excellence) na Inglaterra, recomendou o NIPT como uma opção econômica para orientar profilaxia pré-natal, já que o custo total dos testes é de £ 24.17 Entretanto no Brasil o custo desse mesmo exame em sua forma mais simples (sem pesquisa de outros riscos de aneuploidias) custa por volta de 1.885,00 reais na rede privada. A partir de 2014, testes estão disponíveis comercialmente para anormalidades nos cromossomos 1p, 5p, 15q, 22q, 11q, 8q e 4p.^{40,41} A especificidade e sensibilidade desses testes, no entanto, ainda não foram totalmente validados.¹⁷

O desempenho clínico do NIPT é relatado 99% sensível à trissomia 21, com resultado positivo valores preditivos variando de 45% a 99%, 4,9–12 que mesmo na faixa mais baixa é 10 vezes melhor que a triagem pré-natal atual.¹⁸ A baixa taxa de falsos positivos (1-3%) é uma das maiores vantagens anunciadas do NIPT. Na prática, isso potencialmente poderia levar a uma redução significativa em testes falso-positivos e a necessidade de procedimentos invasivos diagnóstico.¹⁸

Como o DNA feto-placentário está presente já no início gravidez, o NIPT pode ser realizado a partir de dez semanas de idade gestacional ou até mais cedo. Os fragmentos de DNA que circulam livremente permanecem na circulação materna por apenas horas ou, no máximo um ou dois dias após cada gravidez.¹⁵

O obstáculo técnico para NIPT, está vinculado ao índice de massa corporal materno (IMC), pois o DNA feto-placentário é "diluído" devido ao maior volume circulatório.¹⁸

Mais modernamente as técnicas não invasivas através da coleta do sangue materno evoluíram para a análise cromossômica de microarranjos, considerada o padrão-ouro para detecção da variante do número de cópias (CNV- Copy Number Variation) no diagnóstico pré e pós-natal.¹⁹

Uma análise de CNV em todo o genoma de um grupo multicêntrico de 570 pacientes constituído de 198 abortos, 37 natimortos, 149 pré-natais, e 186 amostras pós-natais foram testadas. Além de 119 indivíduos com aneuploidias, 103 CNVs foram identificados em 82 amostras, com rendimentos diagnósticos de 53,2% (intervalo de

confiança de 95%: 45,8, 60,5), 14,7% (5,0, 31,1), 28,5% (21,1, 36,6) e 30,1% (23,6, 37,3) em cada grupo, respectivamente. O mosaïcismo foi observado em um nível tão baixo como 25%.18,19

O que nunca podemos nos esquecer é o fato que antes que novos testes sejam oferecidos, ensaios de validação em larga escala devem ser realizados, seguidos de publicações revisadas, com a demonstração de alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo.18

Os testes atualmente disponíveis para anormalidades cromossômicas sexuais e síndromes de microdeleção usando DNA sem células não foram submetidos a estudos em larga escala e o valor preditivo positivo desses testes é baixo. À medida que as condições testadas se tornam mais raras, grandes estudos de validação clínica se tornam menos viáveis.17,19

A triagem e os testes pré-natais não invasivos se expandirão inevitavelmente; isso será impulsionado em parte por empresas com fins lucrativos. Os clientes devem monitorar sistematicamente as diretrizes da sociedade e rastrear quais testes são solicitados, bem como os resultados dos testes, especialmente os custos dos testes de acompanhamento devido a resultados falsos positivos.18-20

As sociedades profissionais e acadêmicas devem fazer todos os esforços para reunir e analisar sistematicamente os dados para fornecer a orientação ideal para uma então introdução de novos testes. Além disso, as sociedades profissionais devem trabalhar juntas e publicar declarações conjuntas mostrando consenso, em vez de declarações conflitantes separadas sobre as melhores práticas.20

DISCUSSÃO:

Em nosso meio as pesquisas avançaram no diagnóstico precoce e não invasivo. Vários artigos, com séries prospectivas que utilizaram a combinação de exames, começaram a ser publicados em nossa literatura específica. Um exemplo é trabalho de Drummond et al. com estudo envolvendo gestantes com feto único, referidas ao setor de medicina fetal para a realização do teste de rastreamento do primeiro trimestre da gestação pela combinação da idade materna, a medida da translucência nugal e dois marcadores bioquímicos do soro materno: free β -hCG e PAPP-A. Para avaliar o desempenho do teste foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e as taxas de falso positivo, considerando como risco elevado valores superiores a 1:300.21

Foram incluídas 456 gestantes submetidas ao teste. A idade materna avançada, acima de 35 anos, ocorreu em 36,2% dos casos. A incidência de cromossomopatia na população estudada foi de 2,2%. Vinte e uma das gestantes (4,6%) apresentou risco elevado ao teste (superior a 1:300). Usando-se este ponto de corte, a sensibilidade do teste foi de 70% para as cromossomopatias em geral e 83,3% para os casos de trissomia do cromossomo 21, com taxa de falso positivo de 3,1%.²¹

Os autores concluíram que o rastreamento combinado do primeiro trimestre foi eficaz na detecção das anomalias cromossômicas, principalmente em relação aos casos de trissomia 21, com baixas taxas de falso positivo.²¹⁻²²

Uma comparação entre o algoritmo proposto pelo grupo inglês e a amostra de sangue materno para detecção de células fetais precisava ser feita. Wald et al. assim o fizeram, e com pacientes de cinco hospitais no Reino Unido, reuniram 22 812 pacientes que realizaram o teste combinado para triagem pré-natal de trissomias 21 (T21), 18 (T18) e 13 (T13) como parte do serviço destes hospitais. Aquelas com risco de ter uma alteração no teste foram refletidas para um teste de sequenciamento de DNA em plasma armazenado da amostra de sangue original, evitando assim nova visita.²²

Os resultados mostraram que 2.480 (10,9%) foram encaminhadas ao teste de DNA; 101/106 detectados (69/73 T21, 24/25 T18 e 8/8 T13), comprovando uma detecção de 95% (intervalo de confiança de 95% 89-98%) com quatro falsos positivos (0,02%, intervalo de confiança de 95% 0,00-0,05%). As chances de ser dado um resultado positivo foram 25:1. Dos 105 positivos para cromossomopatia 21 (87%) tiveram um teste diagnóstico invasivo. A triagem evitou até 530 testes de diagnóstico invasivos em comparação com o uso do teste combinado.²²

No algoritmo desenvolvido pelo Fetal Fundação de Medicina Fetal (FMF) da Alemanha, criada para avaliar os achados de alterações cromossômicas na rotina do primeiro trimestre, abordou a preocupação com a taxa de falso-positivo (TFP) determinada para todo o grupo de estudo sem estratificação pelo peso materno.²¹⁻²³

Com base nos dados recebidos foi capaz identificar um aumento na TFP para o peso pacientes, principalmente para pacientes com pesos corporais extremamente altos. O objetivo deste estudo foi demonstrar que a variabilidade da TFP pode ser reduzida através do ajuste as concentrações de β -HCG e PAPP-A maternos por meio de uma função de regressão não linear modelando a dependência desses valores no peso materno.²³

O banco de dados usado disponibilizou 546 gestações resultantes no

nascimento de uma criança sem anomalias cromossômicas, enquanto o grupo com resultados positivos apresentando 500 casos de trissomia 21 e 159 de trissomias 13 ou 18. Usando este modelo, os resultados encontrados relacionaram um peso corporal materno médio de 68,2 kg, com uma incidência significativa de alterações cromossômicas.²³

Estudos de custo-benefício e satisfação do paciente são urgentemente necessários, com subanálise para mulheres de alto risco e obesas, bem como gestações múltiplas.²³

Ainda nesse artigo vale a pena reforçar qual a melhor forma de abordagem da paciente para o aconselhamento para a realização dos testes pré-natais para a detecção de anomalias congênitas. Rink & Kuller em 2017 propuseram o seguinte protocolo básico:²⁴

Enfatize que o teste é opcional;

Forneça uma análise de risco individualizado baseado na história familiar, saúde materna ou exposições ambientais;

Esclareça a diferença entre os testes de triagem e diagnóstico;

Analise as características clínicas e a variabilidade das condições para as quais teste pode estar disponível;

Descreva os princípios básicos da metodologia e da tecnologia;

Descreva o desempenho da sensibilidade / especificidade, valor preditivo positivo / negativo, risco / benefício;

Resultado negativo do rastreio não garante criança saudável;

Resultado positivo na triagem de alto risco não significa fetos definitivamente afetado;

Discutir custos;

Explique o potencial para informações antecipadas, variante de significado incerto, descoberta incidental;

Se disponibilize a comentários e opiniões, garantindo confidencialidade.

Para terminar este trabalho, deixamos uma reflexão de Fredrik Svenaeus em 2018, que nos faz pensar nos aspectos filosóficos que apareceram com o avanço do diagnóstico pré-natal.²⁵ “Investigo as maneiras pelas quais fenomenologia poderia guiar nossos pontos de vista sobre os direitos e/ ou erros do abortamento. Que eu saiba, pouquíssimos fenomenólogos direcionaram sua atenção para esse problema, embora alguns tenham se esforçado para entender e articular os temas fortemente relacionados

à gravidez e nascimento, mais frequentemente no contexto da filosofia feminista.

Após a introdução do contemporâneo debate ético e político sobre o aborto, eu introduzo a fenomenologia no contexto da medicina e da maneira como os fenomenologistas entenderam como o corpo humano deve ser vivido e experimentado pelo seu dono. Eu então volto para a questão da gravidez e discuto como o embrião ou feto pode aparecer para nós, particularmente da perspectiva da mulher grávida.

A maneira como a tecnologia médica mudou a experiência de gravidez - também para a mulher grávida quanto ao pai e / ou outros parentes próximos - é discutido, particularmente a implementação do ultrassom obstétrico precoce de triagem e exames de sangue para a síndrome de Down e outros defeitos médicos. Concluo meu pensamento sugerindo que a fenomenologia pode nos ajudar a negociar um tempo superior limite para o aborto legal e, também, fornecer maneiras de determinar em quais casos estes devem ser encarados como boas razões para realizar um aborto. ”

CONCLUSÕES:

A avaliação no primeiro trimestre da anatomia fetal é altamente viável e algumas anomalias podem ser detectadas com confiança entre 11 e 14 semanas de gestação. Numa era de aumento do diagnóstico pré-natal não invasivo (testes genéticos), a ultrassonografia precoce é necessária para selecionar as mulheres que não se beneficiarão dos testes invasivos. O ultrassom precoce também detectará defeitos não genéticos e defeitos associados a anomalias genéticas que não sejam trissomias comuns. Portanto, o ultrassom do primeiro trimestre não deve ser descartado.

Deve-se tomar cuidado para diminuir o número de falsos positivos e falsos negativos do primeiro trimestre. Em muitos casos, com descobertas sutis, ultrassonografias de acompanhamento no segundo trimestre são necessários para determinar com precisão a extensão da doença. Estudos de custo-benefício e satisfação do paciente são urgentemente necessários para avaliar esta abordagem, com subanálise para mulheres de alto risco e obesas, bem como gestações múltiplas.

REFERÊNCIAS:

1. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. Arch Gynecol Obstet. 2017; Disponível em: DOI 10.1007/s00404-017-4459-9.
2. Mieghem TV, Hindryckx, Calsteren KV. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? Curr Opin Obstet Gynecol 2015, 27:143–150.

3. Peralta CFA, Barini R. Ultrassonografia obstétrica entre a 11^a e a 14^a semanas: além do rastreamento de anomalias cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011; 33(1):49-57.
4. Nicolaidis KH (2011) A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11–13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.*2011; 31:3–6.
5. Tabor A, Alfirevic Z. Update on Procedure-Related Risks for Prenatal Diagnosis Techniques. *Fetal Diagn Ther.*..2010;27:1–7.
6. Kobayashi S, Santos JFL, Fernandes VM, Chammas MC, Cerri GG. Correlação entre o achado ultra-sonográfico isolado de cisto de cordão umbilical e anomalias fetais. *Radiol Bras.*2008;41(3):159–162.
7. Sagi-Dain L, Maya I, Reches A, Frumkin A, Grinshpun-Cohen J, Shalata R. Chromosomal Microarray Analysis Results From Pregnancies With Various Ultrasonographic Anomalies. *Obstet Gynecol* 2018;132:1368–75.
8. Ge Y, Xia L, Wu Y, Cao H. Employ ductus venous blood flow in the early detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13 A meta-analysis. *Medicine.* 2019; 98:12-18.
9. Ge Y, Xia L, Wu Y, Cao H. Employ ductus venous blood flow in the early detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13: A meta-analysis. *Medicine.*2019;98(12):1-6.
10. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaidis KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21,18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:714–720.
11. Vora NL, Wapner RJ. Introducing new and emerging genetic tests into prenatal care. *emin Perinatol.* 2018; 42(5): 283–286.
12. Lüthgens K, Abele H, Alkier R, Hoopmann M, Kagan KO. Cross-Validation of the First Trimester Screening Algorithm of the FMF London on 38700 Pregnancies in Germany. *Ultraschall in Med.* 2011;32:367–372,
13. Ma J, Wang Y, Wang Y, Xu C, Zhou A, Xu Z et al. Validation of combinatorial probe–anchor ligation-based sequencing as non-invasive prenatal test for trisomy at a central laboratory. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 49–57.
14. Mozersky J, Ravitsky V, Michie M, Chandrasekharan S, Allyse M. Towards an ethically sensitive implementation of non invasive prenatal screening in the global context. *Hastings Cent Rep.*2017;47(2):41–49.
15. Filoche S, Lawton B, Beard A, Dowell A, Stone P. New screen on the block: non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities. *J Prim Health Care* 2017;(9)4:248–253.
16. Warsof SL, Larion S, Abuhamad AZ Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on ndiagnostic procedures. *Prenatal Diagnosis* 2015; 35: 972–979.
17. National Institute for Health and Care Excellence. High through put non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype. NICE; 2016. [cited 2017 July] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/chapter/1-Recommendations>.
18. Farrell RM, Agatista PK, Mercer MB, et al. The use of noninvasive prenatal testing in obstetric care: educational resources, practice patterns, and barriers reported by a national sample of clinicians. *Prenat Diagn.* 2016;36:499–506.
19. Dong Z, Zhang J, Hu P, Chen H, JINjin M, Tian Q et al. Low-pass whole-genome sequencing in clinical cytogenetics: a validated approach. *Genet Med.*2016;18(9):940-8.

20. Vora NL, Wapner RJ. Introducing new and emerging genetic tests into prenatal care. *Semin Perinatol.* 2018;42(5):283–286.
21. Drumond CL, Oliveira RCS, Bussamara LCS, Mangueira CLP, Cordioli E, Aoki. Análise do rastreamento combinado no primeiro trimestre da gestação para detecção de anomalias cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet.*2011;33(6):288-94.
22. Wald NJ, Huttly WJ, Bestwick JP, Old R, Morris J, Cheng R et al. Prenatal reflex DNA screening for trisomies 21, 18, and 13. *Genetics Med.* 2018;20(8):825-30.
23. Merz E, Thode C, Elben B, Faber R, Hackelber J, Huesgen G et al. Individualized Correction for MaternalWeight in Calculating the Risk of Chromosomal Abnormalities with First-Trimester Screening Data. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 33–39
24. Rink BD, Kuller JA. What are the required componentes of pre- and post-test counseling? *Seminars Perinatol.*2018;Available at: www.sciencedirect.com.
25. Svenaeusi F. Phenomenology of pregnancy and the ethics of abortion. *Med Health Care and Philos.* 2018; 21:77–87.

METÁSTASE HEPÁTICA DE CÂNCER COLORRETAL

LIVER METASTASIS FROM COLORECTAL CANCER

Victória M. M. A. Moreira¹; Marco Aurélio Lameirão²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Câncer colorretal; Metástase hepática; repetidas ressecções; **Keywords:** Colorectal cancer; Liver metastasis; Repeat resections

RESUMO

Introdução: O surgimento de metástases hepáticas durante a evolução de um paciente com câncer colorretal ocorre em aproximadamente metade dos casos, sendo a melhor conduta, mediante tal situação, a realização da ressecção. Entretanto, apesar da adoção da terapêutica ideal nessa circunstância oncológica, as taxas de recidiva hepática permanecem altas, necessitando-se, então, de uma nova abordagem. Há tempos, já se relata a viabilidade da realização de uma nova ressecção hepática frente a essa condição, garantindo benefícios, como uma maior sobrevida dos pacientes. **Objetivo:** Identificar os benefícios da realização de repetidas ressecções cirúrgicas em pacientes com metástase hepática recorrente de câncer colorretal; **Métodos:** O estudo é uma revisão bibliográfica, na qual foram incluídos artigos publicados nas bases de dados PubMed e UptoDate, empregando o filtro “10 years”, de 2010 a 2020, nos idiomas inglês e português, sendo encontrados 98 artigos e selecionados 24 deles. Também foram utilizados sete artigos elegidos a partir da leitura das referências dos artigos previamente selecionados nas bases de dados utilizadas, totalizando 31 estudos que abrangiam o tema proposto. **Conclusão:** Além de segura e eficaz, a realização de repetidas ressecções, como conduta frente a pacientes com metástase hepática recorrente de câncer colorretal, é responsável por prover benefício importante na sobrevida global dos indivíduos e por ter caráter potencialmente curativo. Por esse motivo, é o manejo terapêutico indicado, desde que feita eleição criteriosa dos pacientes a partir de características anatômicas tumorais específicas.

ABSTRACT

¹ Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. vick_medina19@hotmail.com;

² Preceptor da Clínica Cirúrgica do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Orientador

Background: *The appearance of liver metastasis during the evolution of a patient with colorectal cancer occurs in approximately half of the cases, and the best approach, in such a situation, is to perform a resection. However, despite the adoption of the ideal therapy in this oncological circumstance, the rates of liver recurrence remain high, requiring a new management. The practicality of having a new liver resection in the face of this condition has long been reported, guaranteeing benefits, such as increased patient survival. Objectives:* Identify the benefits of performing repeated surgical resections in patients with recurrent colorectal cancer liver metastasis; **Methods:** *The study is a bibliographic review, which included articles published in the PubMed and UpToDate databases, using the “10 years” filter, from 2010 to 2020, in English and Portuguese, with 98 articles found and 24 selected. We also used seven articles chosen from reading the references of the articles previously selected in the databases, totaling 31 studies that covered the proposed theme. Conclusions:* In addition to being safe and effective, the performance of repeated resections, as a treatment for patients with recurrent liver metastasis from colorectal cancer, is responsible for providing an important benefit in the overall survival of individuals and for having a potentially curative character. For this reason, it is the recommended therapeutic management, provided that careful selection of patients is made based on specific tumor anatomical characteristics.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal encontra-se em posição de destaque dentro do grupo das neoplasias, uma vez que é a terceira malignidade mais comum em todo o mundo e por apresentar alta letalidade.¹⁻³ Durante sua evolução natural, a chance de desenvolvimento de metástases no fígado, órgão mais frequentemente acometido devido ao sistema venoso portal, alcança aproximadamente metade dos casos e a melhor conduta e única opção com possibilidade de cura perante tal situação é constituída pela realização da hepatectomia parcial com retirada da metástase, que aumenta as chances de sobrevivência à longo prazo.^{1,2,4-7}

Infelizmente, apesar da ressecção hepática representar o manejo preferencial dos pacientes com metástase, as taxas de recidiva no fígado remanescente são altas, principalmente nos primeiros dois anos após a metastasectomia, independentemente de estratégias, esforços e técnicas cirúrgicas utilizadas, atingindo aproximadamente 70%.^{1,2,4,8,9} Diante de tal condição, há tempos já se relata que a realização de uma nova hepatectomia configura-se uma terapia viável, com aceitável morbimortalidade e

gerando benefícios na sobrevida, sendo então adotada.^{2,4,6}

No estudo de corte de Navarro-Freire et al (2015), realizado na Espanha, a análise de 34 pacientes que foram submetidos a repetida cirurgia para retirada de metástases hepáticas de câncer colorretal, entre os anos de 2003 e 2013, apresentou como resultados pós-operatórios uma mortalidade perioperatória de 0% dentro de um período de 30 dias e uma porcentagem de 93,8% dos pacientes que não apresentaram complicações, comprovando a segurança e viabilidade da conduta de re-ressecção.¹⁰

É evidente que, para a obtenção de melhores resultados em uma re-ressecção hepática, é necessária uma seleção apropriada dos candidatos a essa conduta, assim como a realização de uma avaliação de fatores prognósticos, que incluem o número de metástases, sua distribuição e suas características, os níveis de marcador tumoral, dimensões da margem de ressecção e a presença de neoplasia extra-hepática concomitante.^{4,6,10}

Além disso, com relação ao manejo terapêutico constituído pela realização de uma nova ressecção hepática, é importante ressaltar que por meio de avanços técnicos, possibilitou-se e facilitou-se a realização de uma segunda abordagem cirúrgica de caráter menos invasivo nesses pacientes, ou seja, a execução de uma hepatectomia por repetição laparoscópica, que apresenta vantagens sobre a laparotomia aberta, garantindo, assim, um maior sucesso ao tratamento.^{11,12}

OBJETIVOS

Primário

Identificar os benefícios da realização de repetidas ressecções cirúrgicas em pacientes com metástase hepática recorrente de câncer colorretal.

Secundários

Apontar o perfil do paciente com metástase hepática recidivante de câncer colorretal que mais se favorece com a conduta de re-ressecção.

Avaliar a utilização de uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva para a realização de uma segunda hepatectomia.

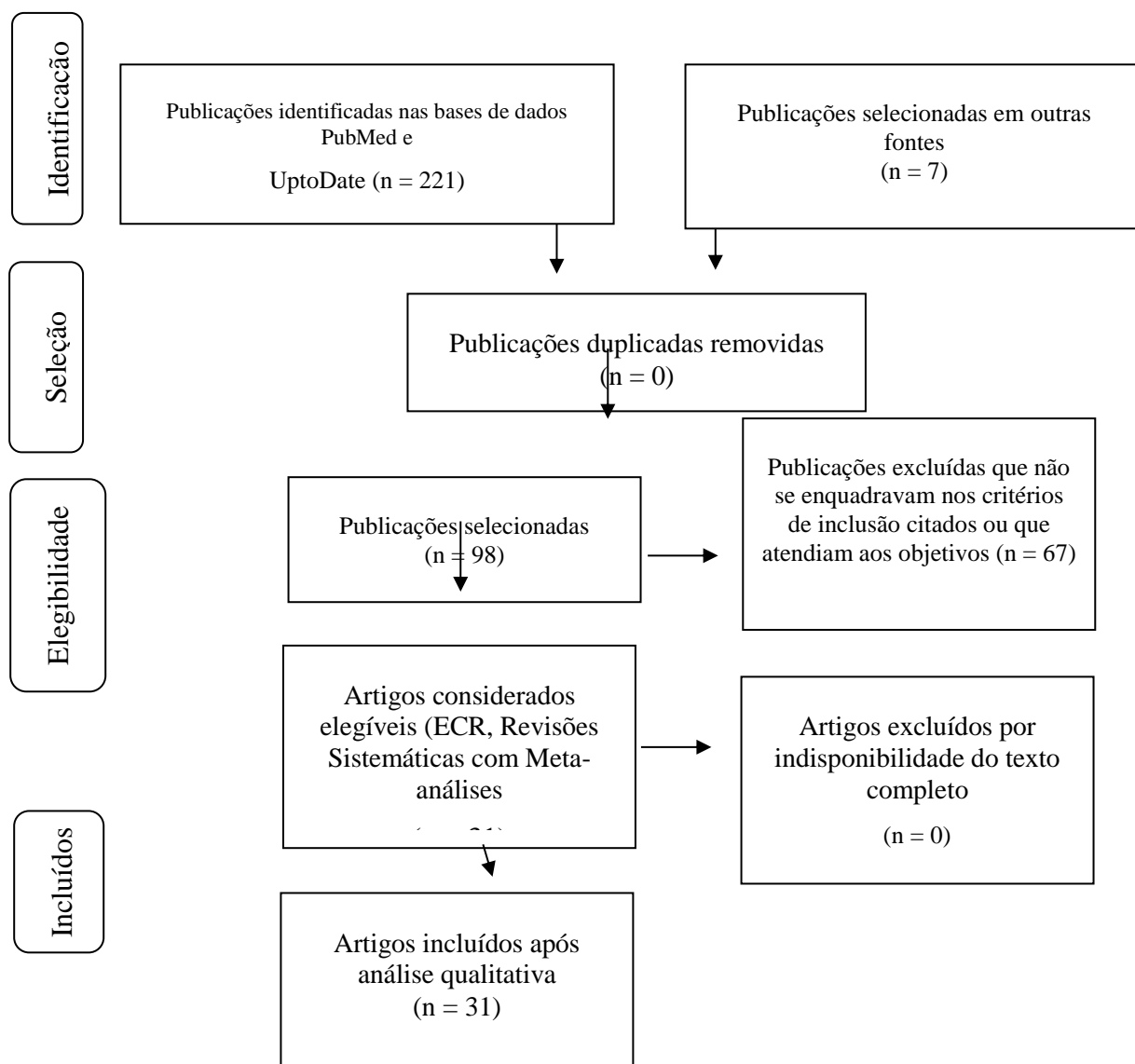
Comparar o tratamento cirúrgico com modalidades terapêuticas não operatórias isoladas no paciente recidivante de metástase hepática de câncer colorretal.

MÉTODOS

O estudo é uma revisão bibliográfica na qual foram incluídos artigos publicados

nas bases de dados PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*) e UptoDate (*Evidence-based clinical decision support at the point of*). Para a busca dos artigos científicos empregou-se a seguinte frase de pesquisa: “*Colorectal cancer AND Liver metastasis AND Repeat resection*”, encontrando 221 artigos. O filtro empregado foi “10 years”, período de publicação de 2010 a 2020, nos idiomas inglês e português, limitados à pesquisa com seres humanos e foram selecionados Ensaios Controlados Randomizados, Série de Casos, Estudos de Coorte e Revisões com Meta-análise. Apesar dos descritores serem bastante específicos e limitantes, o sistema de busca selecionou 91 artigos dos quais 67 fugiram ao tema proposto. Além disso, foram acrescentados sete estudos a partir da leitura das referências dos artigos selecionados previamente nas bases de dados utilizadas. Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram utilizados 31 estudos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (*PRISMA Flow Diagram*).



Fonte: elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

Comumente, pacientes oncológicos de câncer colorretal apresentam com o evoluir da doença, metástases hepáticas, sendo submetidos à hepatectomia, uma vez que, tal conduta representa a única forma terapêutica de caráter potencialmente curativo, além de apresentar ampla indicação por conta do surgimento de novos regimes quimioterápicos e melhores técnicas cirúrgicas, sendo considerada o tratamento padrão para essa condição oncológica.¹³⁻¹⁵ No entanto, muitos experimentam recorrência dessas metástases, que é a principal causa de morte em pacientes tratados por carcinoma colorretal, e objetivando zerar o “relógio oncológico”, muito se tem proposto a realização de nova ressecção hepática, com uma lógica apoiada no fato do fígado, em geral, ser o único local detectável de doença recorrente e por sua intenção curativa.¹³⁻¹⁷

A realização de uma segunda abordagem cirúrgica é segura, está associada à baixa morbimortalidade perioperatória e exibe boas repercussões e benefícios, principalmente com relação a expectativa de vida em cinco anos, sendo exigida em todos os pacientes previamente selecionados que apresentam lesão ressecável no fígado.^{13,14,17,18}

A afirmativa de que a re-ressecção assegura uma melhor sobrevida global torna-se evidente a partir da análise do trabalho de Saiura et al (2014), executado na cidade de Tóquio, o qual realizou um estudo de coorte com 287 pacientes que foram submetidos à ressecção hepática primária com intenção curativa para metástases hepáticas de câncer colorretal, durante os anos de 1999 e 2008. Dentre o número total de pacientes analisados, 211 (71%) desenvolveram recorrência após a cirurgia e nesse grupo, 102 foram submetidos a nova hepatectomia, os quais demonstraram sobrevida global significativamente maior em 5 anos em comparação com aqueles sem uma nova abordagem cirúrgica, sendo encontrado os resultados de 70% contra 45% respectivamente.¹⁴

Quando comparada a apenas uma ressecção única, verificou-se que a execução de nova hepatectomia, frente a recorrência de metástase hepática, apresenta resultados a curto e longo prazo semelhantes aos da ressecção hepática primária.^{9,13,14,19-21} Esta conclusão se torna clara na análise retrospectiva de Ali et al (2015) que observou 116 pacientes que foram submetidos à ressecção hepática por metástases hepáticas de câncer colorretal entre os anos de 2001 e 2013. Neste estudo, os pacientes foram

divididos em dois grupos, o primeiro com aqueles que apenas realizaram uma única cirurgia e o segundo com aqueles que realizaram repetida hepatectomia, encontrando, então, os seguintes resultados quanto as taxas de sobrevivência em 3 e 5 anos respectivamente: 66,4 e 48,8% para o primeiro grupo e 56 e 44,8% para o segundo grupo, logo, não houve diferença significativa entre eles.¹³

Diante de uma estratégia repetida de metastasectomia, na qual o paciente já foi submetido a duas ou mais cirurgias, observa-se que os benefícios e o padrão de recorrência da doença oncológica se mantém, sustentando o conceito de que a doença metastática do câncer colorretal é uma patologia crônica curável, o que justifica repetir as ressecções cirúrgicas.¹⁷ Geralmente, a realização de repetida abordagem cirúrgica é acompanhada por algumas dificuldades intra-operatórias, como aderências, rotação do fígado remanescente e anatomia hilar pouco clara quando sua dissecação é realizada, portanto, por conta da alta incidência de recidiva metastática, a primeira hepatectomia deve ser feita evitando a dissecação hilar sempre que possível e preservando o parênquima hepático, a fim de que, caso uma nova cirurgia seja necessária, a mesma seja possível e mais viável tecnicamente.^{13,19,22}

Alguns estudos salientam a crucialidade de se efetuar cuidadosa avaliação da adoção de uma próxima metastasectomia em pacientes que já foram sujeitos a duas ou mais remoções do fígado, pois essa circunstância apresenta taxas de recorrência consideravelmente maiores, chegando à porcentagem de 70%, quando as primeiras e segundas hepatectomias alcançam porcentagens de 54% e 52% respectivamente.⁸

Em situações onde a recidiva é precoce, a qual é definida como seu reaparecimento dentro de seis meses após a ressecção hepática, ainda há controvérsias quanto a escolha da terapêutica adequada, ou seja, até o momento não foi determinado se o ideal é a realização imediata de uma repetida metastasectomia ou a adoção de outra terapêutica, como a quimioterapia. Nessa condição oncológica, foi constatado o receio de que a conduta cirúrgica em um pós-operatório imediato seria inviável devido ao volume hepático remanescente insuficiente, além de apresentar pior prognóstico em comparação a recorrências posteriores. Apesar disso, estudos já apontam que o volume do fígado e sua regeneração funcional se tornam adequados para resistir a uma nova excisão em dois meses após o procedimento e, independentemente dos desfechos a longo prazo serem ruins, evidenciou-se que a hepatectomia gera melhores resultados terapêuticos do que qualquer outro tipo de tratamento.²³

Ao mencionar sobre as recorrências precoces, é ponderoso que se identifique

seus fatores de risco, os quais englobam: profundidade tumoral e presença de metástase linfonodal do câncer colorretal, metástase hepática sincrônica, múltipla e/ou maior que 3 cm, e a realização de ressecção não curativa. Indivíduos com tais fatores devem ser acompanhados cuidadosamente, com a pretensão de se detectar precocemente as recidivas e caso a ressecção cirúrgica seja possível, fazê-la.²³

A partir da comparação dos desfechos alcançados entre grupos de pacientes submetidos a ressecções repetidas e aqueles que obtiveram tratamentos não operatórios isolados, como pela realização de terapia ablativa e quimioterapia, foi verificado que a conduta cirúrgica oferece melhor vantagem com relação a expectativa de vida, a qual se fez clara por meio de um estudo que observou que a sobrevida em 10 anos do primeiro grupo atingiu uma porcentagem de cerca de 30% e a do segundo de 0%.^{16,19,22}

Com relação à terapia de ablação, sua realização por radiofrequência é a técnica mais relacionada ao tratamento de metástases hepáticas de câncer colorretal, a qual se utiliza de uma corrente elétrica que gera calor por fricção, levando a danos térmicos teciduais e conseqüentemente à morte das células tumorais, e está reservada para pacientes que apresentam doença confinada ao fígado, com idealmente até três lesões metastáticas neste órgão, com as mesmas atingindo um diâmetro máximo de 3 cm, objetivando, assim, reduzir as chances de uma possível destruição incompleta das metástases.²⁴ Por meio de estudos, revelou-se que a adoção dessa terapêutica isolada exprime uma eficácia inferior à da cirurgia, com resultados evidenciando uma maior taxa de recorrência na lesão tratada, podendo atingir até 40% no próprio local da radiofrequência, assim como um tempo de surgimento de nova recorrência muito curto e diminuição da sobrevida média, chegando a 85% dos casos no período de um ano e 36% dos casos no período de 3 anos.^{16,23-25}

Quando se aborda sobre a utilização de quimioterapia, prioriza-se sua aplicação em pacientes com lesões menores de 2 cm de diâmetro e com mais de 1 cm de profundidade no parênquima hepático, uma vez que essas características aumentam a probabilidade de desaparecimento dessas metástases quando submetidas à tal terapêutica.²⁶ Em comparação com o tratamento cirúrgico isolado, a quimioterapia não proporciona melhora significativa na sobrevida global com o seu uso pré-operatório, sua associação com a metastectomia se faz necessária, pois em apenas 17% dos casos consegue produzir, isoladamente, uma verdadeira resposta patológica completa ou uma resposta clínica durável, logo, raramente, atinge sozinha a cura da condição oncológica

e sem falar na preocupação existente de que essa terapia possa limitar a quantidade de parênquima hepático ressecado devido a seus efeitos adversos.^{16,22,23,25,26}

Pelos motivos expostos, a ressecção foi considerada tratamento de escolha para as doenças ressecáveis, já para aquelas que apresentam irressecabilidade ou questões de incapacidade de tolerância a realização do procedimento, o tratamento não operatório isolado se torna uma alternativa viável.^{7,8,16,22}

Não obstante o caráter potencialmente curativo da re-ressecção ser considerada a conduta ideal frente as outras opções terapêuticas isoladamente, o manejo das metástases hepáticas de câncer colorretal, em geral, requer uma abordagem multimodal, com sistematização estreita entre médicos oncologistas, radiologistas e cirurgiões, garantindo flexibilidade e individualização do tratamento, com consequente otimização dos resultados. Registros demonstram que o emprego de terapias adicionais ao procedimento cirúrgico, como a associação de quimioterapia sistêmica ou local, embolização da veia porta e ablação por radiofrequência, promove benefício na sobrevida global em pacientes selecionados.²⁷⁻³⁰

Acerca dessa fusão entre terapias, suas repercussões perante a doença metastática de câncer colorretal envolvem: a possibilidade de efetuar excisão hepática em lesões anteriormente ineleáveis, ou seja, aumentam a taxa de ressecabilidade da neoplasia, tanto por meio da ablação por radiofrequência como pela adoção de quimioterápicos neoadjuvantes eficazes e potentes, os quais também permitirão um ataque direto à sistemas de micrometástases, logo reduzem as taxas de recorrência intra-hepática. Além disso, a prática de embolização da veia porta é responsável por prevenir insuficiência hepática pós-operatória, uma vez que atua hipertrofiando e, dessa forma, expandindo o tecido hepático de pacientes que serão submetidos à ressecção e que terão por resultado um volume hepático funcionante abaixo do ideal.^{27,28,29,30}

Ao se cogitar a realização de uma nova excisão hepática, alguns critérios específicos e fatores prognósticos favoráveis devem ser avaliados e considerados individualmente para seleção dos pacientes.¹⁷ Dentre os critérios, podemos citar lesão ressecável com presença de margem cirúrgica clara, pelo menos dois segmentos hepáticos adjacentes poupados, preservação do fluxo vascular, manutenção do volume hepático remanescente adequado de pelo menos 20% - 40%, ausência de áreas potencialmente isquêmicas ou congestionadas e por fim, função do fígado bem preservada.^{16,17,22}

Já com relação aos fatores prognósticos favoráveis lista-se: idade menor que 60

anos, ausência de comorbidades médicas significativas, o tamanho do tumor menor ou igual a 5 cm, presença de marcador tumoral pré-operatório (CEA) menor que 30 ng/ml e pós-operatório menor ou igual a 5 ng/ml, ausência de invasão vascular na ressecção hepática, intervalo livre de doença maior que 12 meses entre a primeira e a segunda hepatectomia, número de tumores hepáticos menor que quatro, ausência de doença extra-hepática e ressecção cirúrgica completa na segunda hepatectomia.^{12,17,18} É importante salientar que a prática de nova cirurgia preenche posição de fator prognóstico favorável independente para um desfecho positivo frente à patologia oncológica e que a ausência de algum dos fatores anteriormente listados não deve ser vista como uma contraindicação absoluta para o procedimento.^{3,7,17}

Um adendo interessante sobre os aspectos relacionados ao prognóstico é que a presença de doença extra-hepática e metástases hepáticas e pulmonares concomitantes, que antes recebiam terapêutica não operatória sistêmica, não devem mais ser consideradas uma contraindicação absoluta para a cirurgia, isso pode ser afirmado devido a existência de estudos recentes que demonstram uma maior sobrevida desses casos com a operação, que é aconselhada quando os focos de neoplasia extra-hepática são solitários ou se limitam a um único órgão e que seja possível uma ressecção completa tanto da doença intra, como da doença extra-hepática.^{8,26}

É de grande importância ressaltar que todos os pacientes que realizarão excisão hepática devem ser submetidos a investigação pré-operatória, com exames de rotina, tanto laboratoriais quanto de imagem, a fim de que se tenha um bom acompanhamento da doença, associado a uma melhor análise prognóstica. Dentre os exames, os principais citados incluem: a medição do antígeno carcinoembrionário sérico (CEA) e do antígeno carboidrato 19-9 (CA 19-9), testes de função hepática, englobando a taxa de retenção de indocianina em 15 min e níveis de bilirrubina sérica, assim como modalidades rotineiras de imagem, importantes para o estadiamento do tumor, que podem ser tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrassonografia.^{3,23,31}

Na tentativa de padronizar a avaliação e estratificação dos pacientes metastáticos de câncer colorretal, foram elaborados alguns sistemas de pontuação prognósticas, dentre os quais, o mais utilizado é o escore proposto por Fong, criado em 1999, que prediz a taxa de recorrência e de sobrevivência em cinco anos. Esse escore é realizado a partir da identificação de cinco critérios clínicos, que incluem: presença de tumor primário com linfonodo positivo, intervalo livre de doença menor que 12 meses, múltiplas metástases hepáticas, tumor maior que 5 cm e nível de CEA maior que 200

ng/ml, sendo um ponto atribuído a cada um desses itens de acordo com a sua presença. A taxa de sobrevivência obtida por pacientes com pontuação zero foi de 60% e daqueles com cinco pontos atingiu 14%.¹⁶

Apesar de constituir terapia preferencial frente às metástases hepáticas recorrentes, a execução de repetida excisão cirúrgica pode apresentar complicações pós-operatórias, como abscesso e sangramento intra-abdominais, fístula pancreática e obstrução da veia hepática reconstruída.²⁴ Tais complicações geram um impacto negativo à longo prazo, tanto por provocarem resultados oncológicos adversos significativos, como por serem preditores independentes de mau prognóstico, além de acelerarem uma resposta pró-inflamatória, que gera imunossupressão e por fim promove o progresso do câncer, levando a recidiva do tumor e menor sobrevida.^{9,24} Enfatiza-se, por meio desses fatos, a necessidade de técnicas cirúrgicas meticulosas e manejo terapêutico peri-operatório cauteloso para minimizar desfechos pós-operatórios indesejados.²⁵

No âmbito da cirurgia, muito se tem lançado mão das técnicas laparoscópicas, as quais apresentam número crescente de relatos favoráveis e vêm sendo empregadas na realização de hepatectomias repetidas para câncer hepático recorrente e câncer hepático metastático, uma vez que, são seguras, viáveis e eficientes oncológicamente, possibilitando, então, o crescimento de sua adoção.¹¹

Devido à natureza minimamente invasiva da laparoscopia, quando comparada à laparotomia convencional, observa-se que a mesma não requerer um amplo campo cirúrgico, garantindo apenas um espaço de trabalho suficiente para a realização da hepatectomia, o que evita abordagens desnecessárias, como adesiólises em excesso, e formações de novas aderências, melhorando a acessibilidade do abdome em procedimentos futuros. Além disso, minimiza o tempo cirúrgico, o estresse operatório e a duração da internação hospitalar, permite uma ação direta no tumor, menor perda sanguínea intraoperatória e menos complicações pós-operatórias, prometendo, assim, ser a técnica cirúrgica preferencial para o tratamento da neoplasia hepática recorrente.^{11,12,20}

A revisão retrospectiva de van der Poel et al (2019) analisou arquivos eletrônicos de 210 pacientes submetidos à ressecção hepática no intervalo entre os anos 2000 e 2016, sendo 105 dessas cirurgias por laparoscopia e 105 por laparotomia convencional. Os resultados obtidos pelo estudo mostram que a laparoscopia está associada à: um menor tempo operatório – 200 minutos versus 256 minutos da laparotomia –, um menor

tempo de internação hospitalar – cinco dias versus seis dias da laparotomia –, menor perda sanguínea intraoperatória – 200 ml versus 300 ml da laparotomia – e, por fim, à uma taxa de ressecção R0 significativamente maior – de 90% versus 75% da laparotomia.²⁰

Os critérios para a seleção do paciente ideal frente à conduta minimamente invasiva, que garantem uma cirurgia com maior segurança, e que podem ser apontados de acordo com os estudos e autores analisados incluem: função hepática compensada, ausência de sinais de hipertensão portal grave, presença de tumor único e com pequenas dimensões (em geral por volta dos 2 cm, mas podendo alcançar até 5 cm, o que evita uma hepatectomia laparoscópica importante) e, por fim, não foram identificadas contraindicações com relação ao segmento hepático que a neoplasia se encontra, podendo obter excelentes resultados cirúrgicos independente de sua localização no fígado. É relevante ressaltar que a falta desses critérios configura contraindicação relativa, logo a experiência do cirurgião laparoscópico deve ser considerada.¹²

Na execução de nova intervenção cirúrgica, pacientes com histórico de cirurgia abdominal e ressecção hepática prévia são um desafio, pois geralmente apresentam distorção anatômica e adesões intra-abdominais, que aumentam a complexidade das abordagens consecutivas, assim como o risco de lesões em órgãos adjacentes. A presença dessas aderências pode comprometer a visualização da cavidade abdominal, que é de extrema importância nos procedimentos laparoscópicos, e aumentam as chances de conversão da laparoscopia para a laparotomia, portanto é essencial que se realize avaliação cuidadosa da condição abdominal e também a aplicação de técnicas e instrumentos apropriados por cirurgiões experientes, a fim de que esse tipo de conduta seja melhor adaptado a esses pacientes.^{11,20}

A despeito dos avanços na medicina nas últimas décadas, com técnicas cirúrgicas mais refinadas, desenvolvimento de métodos anestésicos e de terapia intensiva que melhoraram a segurança da excisão hepática e ferramentas avançadas de diagnóstico por imagem, a repetição da hepatectomia ainda é tecnicamente desafiadora devido às dificuldades intra-operatórias encontradas em pacientes já submetidos anteriormente a esse procedimento. Por conta disso, objetivando um melhor pós-operatório e uma melhor sobrevida, é importante que tal conduta seja realizada em centros especializados, com uma equipe multidisciplinar composta por cirurgiões experientes.^{14,17,25}

CONCLUSÃO

A realização de repetidas hepatectomias para metástases hepáticas recorrentes é uma conduta viável e segura, associada à baixa morbimortalidade perioperatória e que garante, como principais benefícios, uma terapêutica potencialmente curativa e uma significativa vantagem, em longo prazo, na sobrevida global dos pacientes dentro de um período de 5 anos, desde que executadas por equipe multidisciplinar especializada e em indivíduos previamente selecionados, de acordo com a avaliação de critérios específicos. Além disso, preenche posição de fator prognóstico favorável independente para um desfecho positivo frente a essa patologia.

O paciente com metástase hepática de câncer colorretal que mais se favorece mediante a conduta de re-ressecção é aquele que apresenta, além de condição física adequada, critérios tumorais específicos, como: lesão ressecável com margem cirúrgica clara, de tamanho, preferencialmente, menor que 5 cm, que é possível poupar, após a cirurgia, pelo menos 2 segmentos hepáticos adjacentes, assim como manter um volume hepático remanescente adequado e sua função bem preservada, garantindo, assim, melhores resultados oncológicos tanto no perioperatório, como a longo prazo.

A utilização de procedimentos que possuem natureza minimamente invasiva se intensificou durante as últimas décadas tanto por conta de avanços técnicos como pelo fato da laparoscopia garantir diversos benefícios intra e pós-operatórios em comparação com a laparotomia convencional, como o fato de minimizar o tempo cirúrgico, o estresse operatório e a duração da internação hospitalar, promover menor perda sanguínea intraoperatória e menos complicações pós-operatórias, sendo, então, estimulada a sua adoção nos pacientes que serão submetidos a nova ressecção hepática.

Ademais, a conduta de re-ressecções se mostrou superior frente à utilização de manejos terapêuticos não operatórios isolados, como ablação por radiofrequência e quimioterapia, tanto no seu caráter curativo quanto na sua sobrevida, independentemente do número de metastasectomias anteriormente realizadas, concluindo, assim, que a terapêutica cirúrgica configura estratégia promissora e indicada para o tratamento de recorrências.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

Yoshiaki M, Toshiki S, Minagawa N, Koyama R, Nagatsu A, Shimada S, Hamada T. Oncological outcomes of repeat metastasectomy for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. A case series. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020 Jan 22.

Neal CP, Nana GR, Jones M, Cairns V, Ngu W, Isherwood J, Dennison AR, Garcea G. Repeat hepatectomy is independently associated with favorable long-term outcome in patients with colorectal liver metastases. *Cancer medicine*. 2017 Feb;6(2):331-8.

Imai K, Yamashita YI, Miyamoto Y, Nakagawa S, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Baba H. The predictors and oncological outcomes of repeat surgery for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. *International journal of clinical oncology*. 2018 Oct 1;23(5):908-16.

Park J, Lee SD, Han SS, Kim SH, Park SJ, Oh JH, Joo J. Repeat hepatectomy for recurred colorectal liver metastasis: is it justified?. *Annals of surgical treatment and research*. 2019 Jul 1;97(1):7-14.

Butte JM, Gönen M, Allen PJ, Kingham TP, Sofocleous CT, DeMatteo RP, Fong Y, Kemeny NE, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Recurrence after partial hepatectomy for metastatic colorectal cancer: potentially curative role of salvage repeat resection. *Annals of surgical oncology*. 2015 Aug 1;22(8):2761-71.

Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: an systemic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014 Sep 1;40(9):1036-48.

Hashimoto M, Kobayashi T, Ishiyama K, Ide K, Ohira M, Tahara H, Kuroda S, Hamaoka M, Iwako H, Okimoto M, Ohdan H. Efficacy of repeat hepatectomy for recurrence following curative hepatectomy for colorectal liver metastases: A Retrospective Cohort Study of 128 patients. *International Journal of Surgery*. 2016 Dec 1;36:96-103.

Yang KM, Park IJ, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Lim SB, Yu CS, Kim JC. Benefits of repeated resections for liver and lung metastases from colorectal cancer. *Asian Journal of Surgery*. 2020 Jan 1;43(1):102-9.

Imai K, Benitez CC, Allard MA, Vibert E, Cunha AS, Cherqui D, Castaing D, Bismuth H, Baba H, Adam R. Impact of surgical treatment for recurrence after 2-stage hepatectomy for colorectal liver metastases, on patient outcome. *Annals of surgery*. 2019 Feb 1;269(2):322-30.

Navarro-Freire F, Navarro-Sánchez P, Mirón-Pozo B, Delgado-Ureña MT, Jiménez-Ríos JA, García-López PA, Arcelus-Martínez JI. Recurrence of liver metastases from colorectal cancer and repeat liver resection. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015 Dec 1;12:732-9.

Yoshioka M, Taniai N, Kawano Y, Shimizu T, Kondo R, Kaneya Y, Yoshida H. Efficacy of laparoscopic repeat hepatectomy for recurrent liver cancer. *Journal of Nippon Medical School*. 2019:JNMS-2019_86.

Noda T, Eguchi H, Wada H, Iwagami Y, Yamada D, Asaoka T, Gotoh K, Kawamoto K, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K. Short-term surgical outcomes of minimally invasive repeat hepatectomy for recurrent liver cancer. *Surgical endoscopy*. 2018 Jan 1;32(1):46-52.

Ali MA, Di Sandro S, Lauterio A, Concone G, Mangoni I, Ferla F, Rotiroti V, Cusumano C, Giacomoni A, De Carlis L. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver

metastases: is it worth the challenge?. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015 Dec 1;19(12):2192-8.

Saiura A, Yamamoto J, Koga R, Takahashi Y, Takahashi M, Inoue Y, Ono Y, Kokudo N. Favorable outcome after repeat resection for colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 2014 Dec 1;21(13):4293-9.

Matsumoto T, Hasegawa S, Hida K, Kawada K, Sakai Y, Sugihara K. Role of Repeat Resection in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2019 May 1;62(5):561-7.

Dhar V, Thomas RM, Ahmad SA. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. In *Gastrointestinal Malignancies 2016* (pp. 203-220). Springer, Cham.

Lam VW, Pang T, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013 Jul 1;17(7):1312-21.

Kulik U, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. Repeat liver resection for colorectal metastases. *British Journal of Surgery*. 2013 Jun;100(7):926-32.

Nanji S, Tsang ME, Wei X, Booth CM. Outcomes after repeat hepatic resection for recurrent metastatic colorectal cancer: a population-based study. *The American Journal of Surgery*. 2017 Jun 1;213(6):1053-9.

van der Poel MJ, Barkhatov L, Fuks D, Berardi G, Cipriani F, Aljaiuossi A, Lainas P, Dagher I, D'Hondt M, Rotellar F, Besselink MG. Multicentre propensity score-matched study of laparoscopic versus open repeat liver resection for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2019 May;106(6):783-9.

Lillemoe HA, Kawaguchi Y, Passot G, Karagkounis G, Simoneau E, You YQ, Mehran RJ, Chun YS, Tzeng CW, Aloia TA, Vauthey JN. Surgical resection for recurrence after two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases is feasible, is safe, and improves survival. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019 Jan 15;23(1):84-92.

Oba M, Hasegawa K, Shindoh J, Yamashita S, Sakamoto Y, Makuuchi M, Kokudo N. Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2016 Feb 1;159(2):632-40.

Neeff HP, Drognitz O, Holzner P, Klock A, Bronsert P, Hopt UT, Makowiec F. Outcome after repeat resection of liver metastases from colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*. 2013 Aug 1;28(8):1135-41.

Nosher JL, Ahmed I, Patel AN, Gendel V, Murillo PG, Moss R, Jabbour SK. Non-operative therapies for colorectal liver metastases. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2015 Apr;6(2):224.

Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Takayama Y, Onoe S. Postoperative complications following aggressive repeat hepatectomy for colorectal liver metastasis have adverse oncological outcomes. *Surgery today*. 2017 Jan 1;47(1):99-107.

UpToDate [homepage na internet]. Hepatic resection for colorectal cancer liver metastasis. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/hepatic-resection-for-colorectal-cancer-liver-metastasis?csi=2272029c-c1fb-4e21-b3f5-f461717d340d&source=contentShare>. (Acesso em: 03/08/2020).

Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR. Improved survival in metastatic colorectal cancer is

associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. 2009 Aug 1;27(22):3677.

Sharma S, Camci C, Jabbour N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2008 Nov 1;15(6):570-80.

Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery*. 2004 Oct;240(4):644.

Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. *Archives of surgery*. 2007 Jun 1;142(6):526-32.

Inoue Y, Fujii K, Kagota S, Tomioka A, Yamaguchi T, Ohama H, Hamamoto H, Ishii M, Osumi W, Tsuchimoto Y, Terazawa T. The Management of Recurrence within Six Months after Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Digestive surgery*. 2019 Oct 9:1-0.

A ASSOCIAÇÃO DO FOLATO E GRAVIDEZ NAS PACIENTES BARIÁTRICAS

THE ASSOCIATION OF FOLATE AND PREGNANCY IN BARIATRICS PATIENTS

Lucas B. Ribeiro¹; Ana Paula V. dos S. Esteves²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Gravidez; Bariátrica; Riscos; Tubo Neural; **Keywords:** *Pregnancy; Bariatric; Risks; Neural Tube*

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença crescente nos últimos anos, tem como consequências diversas comorbidades. Nesse sentido, a cirurgia bariátrica, é hoje uma das terapêuticas mais efetivas no manejo da obesidade severa sendo recomendada mundialmente. Apesar do seu importante fator terapêutico, há no pós-cirúrgico inúmeras alterações no organismo, afetando diversos nutrientes de suma importância no período gravídico. **Objetivos:** Estudar as repercussões na gravidez das deficiências nutricionais consequentes à cirurgia bariátrica. **Métodos:** Estudo de revisão bibliográfica, utilizando os descritores “gravidez”; “bariátrica”; “riscos”; e “tubo neural”; para pesquisa nas plataformas do PubMed e Cochrane, totalizando 44 artigos, dos quais foram selecionados 26 artigos, a partir da Estratégia PRISMA Flow Diagram. **Discussão:** A associação mulheres com grau de obesidade ao engravidar e procedimentos bariátricos, é uma grande preocupação para os obstetras. Isso ocorre devido às técnicas cirúrgicas que podem promover déficits nutricionais graves, principalmente de ácido fólico. O manejo periconcepcional tem sua importância aumentada nesses casos, principalmente para orientação do casal e para evitar consequências fetais quando se relaciona o folato, obesidade e a bariátrica. **Conclusão:** Apesar da efetividade das cirurgias bariátricas, há de levar em consideração as alterações que ocorrem no organismo, acarretando desfechos nutricionais desfavoráveis para aquelas submetidas à bariátrica que almejam a gravidez, atentando-se ao risco de deficiências nutricionais, principalmente do folato, relacionadas com alterações no desenvolvimento fetal. Portanto, é de extrema

¹ Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos – lucas.ribeiro53@gmail.com;

² Docente do Curso em Medicina do UNIFESO– Centro Universitário Serra dos Órgãos

importância a realização de novos estudos, buscando relacionar a obesidade, a cirurgia bariátrica e as consequências da deficiência de folato no período gestacional.

ABSTRACT

Background: Obesity is a growing health problem in recent years, which has as consequences several comorbidities. In this sense, bariatric surgery it is now one of the most effective therapies in the long term in the management of severe obesity and is recommended worldwide. Despite its important therapeutic factor, there are countless changes in the body in the postoperative period, affecting several nutrients during the pregnancy. **Objectives:** To study the repercussions on pregnancy of nutritional deficiencies resulting from bariatric surgery. **Methods:** Study of bibliographic review, using the descriptors "pregnancy"; "bariatric"; "risks"; and "neural tube"; for research on the PubMed and Cochrane databases, totaling 44 articles, of which 26 were selected from the PRISMA Flow Diagram Strategy. **Discussion:** The association of women with a degree of obesity when pregnant and bariatric procedures is a major concern for obstetricians. It happens because surgical techniques can promote severe nutritional deficits, especially folic acid. Periconceptional management has its important increased in these cases, mainly for the orientation of the couple and to avoid fetal consequences when it comes to folate, obesity and bariatric. **Conclusions:** Despite the effectiveness of bariatric surgeries, it is important to consider the changes that occur in the body, causing unfavorable nutritional outcomes for those submitted to bariatric that crave pregnancy, being attentive to the risk of nutritional deficiencies, especially folate, that is related to changes in fetal development. Therefore, it is extremely important to conduct further studies, seeking to relate obesity, bariatric surgery and the consequences of folate deficiency during pregnancy.

INTRODUÇÃO:

A Obesidade é uma doença que anualmente vem se tornando mais prevalente em todos os países, sendo definida pelo acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo. Para diagnóstico em adultos, o parâmetro sugerido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é o Índice de Massa Corporal (IMC), que é obtido pela divisão do peso do paciente pela sua altura elevada ao quadrado. São classificados como abaixo do peso (IMC<18,5kg/m²), peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9kg/m²), obesidade grau I (IMC entre 30-34,9kg/m²), obesidade grau II (IMC entre 35-

39,9kg/m²) e obesidade grau III (IMC >40kg/m²). No Brasil, 48% das mulheres se encontram com sobrepeso ou em algum grau de obesidade, apresentando em 2010, números quatro vezes maiores que em 2003 do procedimento bariátrico. Nos Estados Unidos, 26% das mulheres entre 20-39 anos se encontram em sobrepeso e 29% são obesas. A partir desses dados, torna-se evidente a importância e a necessidade da busca por novas estratégias terapêuticas para a perda de peso, principalmente pela questão estética, que fomenta a empenho mais rápido e incessante pelos resultados.^{1,2}

Além disso, obesidade está frequentemente associada à hiperandrogenia e à síndrome do ovário policístico (SOP), sendo considerada um fator de risco para um menor número de ovos e embriões de pior qualidade, acompanhados por menores taxas de gravidez e nascidos vivos. O crescimento folicular e a maturação dos oócitos são prejudicados pela hiperinsulinemia compensatória e, frequentemente, aumentam a resistência à insulina secundária à SOP, resultando na redução da fertilidade.^{3,4}

Dessa forma, a cirurgia bariátrica é hoje uma das terapêuticas com grandes resultados no curto prazo e mais efetivas a longo prazo no manejo dos pacientes com obesidade severa e seu uso é recomendado por inúmeros protocolos ao redor do mundo. Com isso, esse procedimento se encontra em um significativo crescimento exponencial de realização. Apesar do seu importante fator terapêutico, há no pós-cirúrgico inúmeras alterações no organismo e necessidade de adaptação às mudanças de hábitos alimentares para se adaptar à nova fisiologia gastrointestinal e, com isso, podem ocorrer déficit de macro e micronutrientes. Somado a isso, a obesidade materna pré-gestacional e a bariátrica por si só, são fatores potencialmente com evidências de aumento de defeitos congênitos, principalmente em mulheres com IMC >30kg/m².^{5,6}

Assim, mesmo as mulheres jovens, com excesso de peso, devem muitas vezes contar com tecnologias de reprodução assistida (ART) para realizar seu desejo por um filho. A cirurgia para perda de peso parece ter efeito positivo sobre a hiperandrogenia na maioria dos pacientes e a concepção espontânea foi alcançada em até 58% das mulheres inférteis após a cirurgia. Pacientes submetidos à ART antes e após a cirurgia bariátrica apresentaram maior número de óvulos, melhor qualidade destes e maiores taxas de nascidos vivos durante os ciclos de tratamento pós-operatórios.^{4,7}

É importante destacar que as alterações do organismo materno obeso causam importantes repercussões fetais. Obesidade materna pré-gravídica e diabetes gestacional são uns dos maiores fatores de risco para obesidade infantil, sendo o principal fator de risco para obesidade na vida adulta. Os riscos neonatais incluem

também recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG), defeitos no tubo neural, hiperbilirrubinemia, hipoglicemia e a necessidade de cuidados intensivos nos primeiros dias de vida.⁶

Em gestantes pós-bariátrica, ainda existem poucos ensaios clínicos, sendo as diretrizes fundamentadas em consensos, mas podemos encontrar uma série de desafios para o controle de peso juntamente com o ciclo gravídico. O impacto da obesidade materna na gestação é vastamente descrito na literatura, destacando-se o aumento do risco para desenvolvimento de diabetes gestacional, doença hipertensiva da gravidez, pré-eclâmpsia, indução farmacológica do parto, utilização de fórceps e cesarianas, muito aumentados nessas pacientes.¹

OBJETIVOS:

Objetivo Primário:

Estudar as repercussões na gravidez das deficiências nutricionais consequentes à cirurgia bariátrica

Objetivos Secundários:

Demonstrar os principais mecanismos de redução dos níveis de folato na presença da obesidade prévia, com o procedimento bariátrico e durante a gestação;

Compreender a melhor forma de condução terapêutica para pacientes gestantes anteriormente submetidas à cirurgia bariátrica com deficiência de folato a fim de evitar seus possíveis desfechos fetais indesejáveis.

MÉTODOS:

Estudo com abordagem quantitativa, com desenho de revisão bibliográfica. Onde primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “Gravidez” and “Bariátrica” and “Riscos” and “Tubo Neural”.

Após a definição dos descritores foi realizada uma pesquisa nas plataformas do PubMed e Cochrane, onde foram encontrados 38 artigos, logo, foram selecionados os filtros: “Revisão”, “estudos em humanos” e “últimos 10 anos”. Foi necessária também a escolha de artigos que definissem a obesidade e cirurgia bariátrica por si só, para melhor compreensão e associação do assunto, assim, foram selecionados 6 artigos, totalizando 44 artigos.

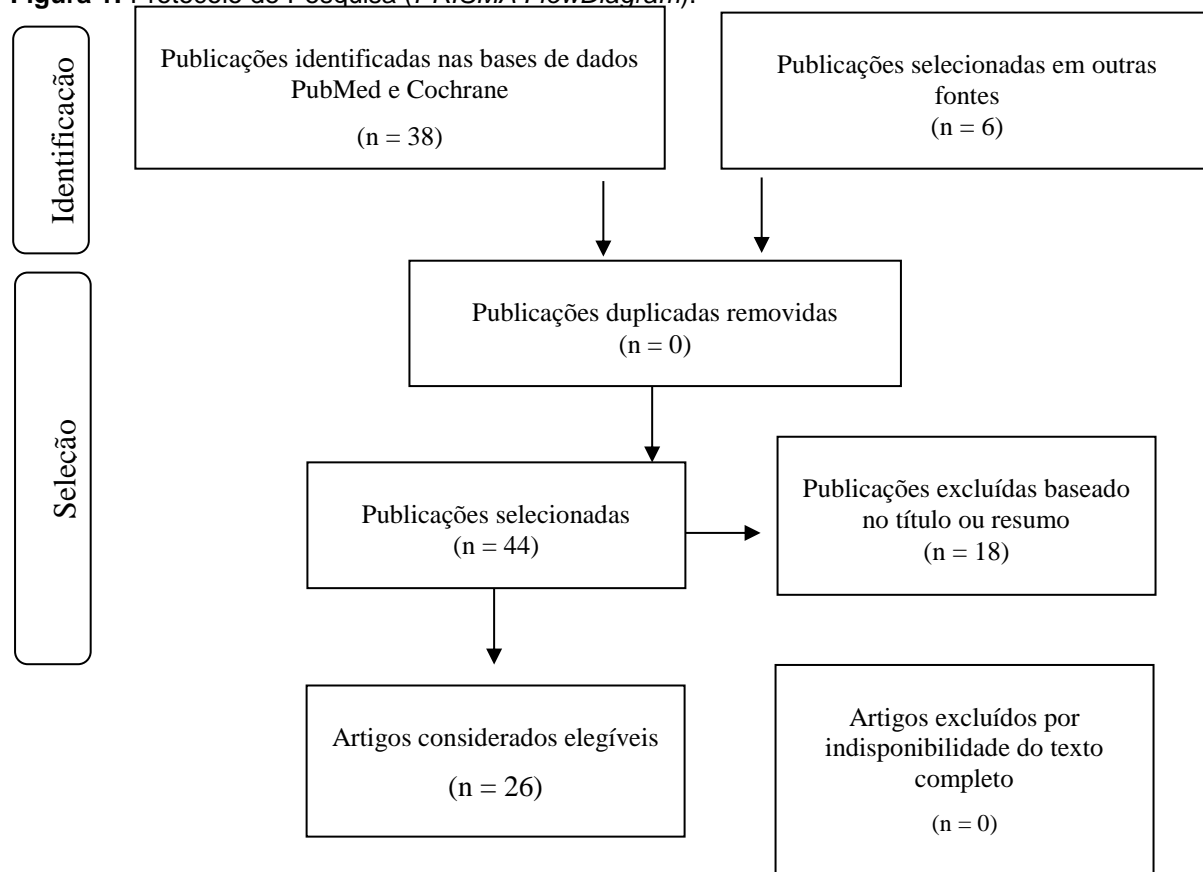
Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase realizou-se uma

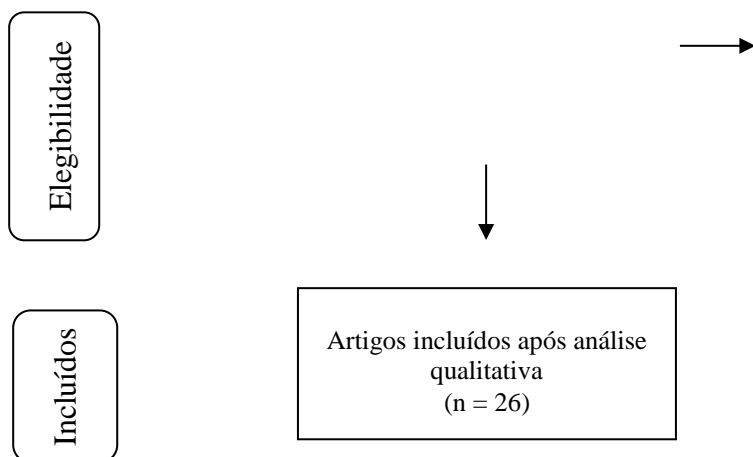
leitura exploratória (título mais resumo e introdução); na segunda fase realizou-se uma leitura eletiva escolhendo o material que atendia aos objetivos propostos pela pesquisa; e na terceira fase realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados, assim, foram selecionados 26 artigos a partir da leitura dos resumos que englobassem de modo geral os aspectos epidemiológicos, morfofisiológicos e condutas terapêuticas que abordassem a situação estudada.

Por fim, foram selecionados 26 artigos, de diversos autores, publicados em revistas nacionais e internacionais. Os artigos foram traduzidos e resumidos, sendo extraídas informações chaves de cada um e realizando comparativo de dados entre eles, para que fosse possível a construção de uma discussão detalhada dos riscos das pacientes grávidas pós-cirurgia bariátrica e suas repercussões envolvendo o folato.

Os estudos selecionados foram lidos na íntegra a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Para que ao final chegasse a um resultado satisfatório que deu origem a esse trabalho. A partir da Estratégia PRISMA Flow Diagram para a pesquisa desta revisão um total de 44 estudos foram encontrados e destes, 18 estudos foram excluídos por serem duplicados, ou por não ser possível o acesso ao estudo completo, ou por apresentar no título ou resumo abordagem diferente do objetivo desta revisão, ou ate mesmo, por discutir sobre questões sem interesse para a revisão.

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (*PRISMA FlowDiagram*).





Fonte: elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO:

Estudos apontam que cerca de 20-36% das mulheres estão em algum grau de obesidade ao engravidar. A American Society for Metabolic and Bariatric Surgery diz que o número de procedimentos realizados anualmente nos EUA aumentou 37% entre 2011 e 2016, com 1,1 milhão durante esse período, sendo metade desses realizados em mulheres na idade reprodutiva. Dessa forma, há um maior número de mulheres na menacme sendo ofertadas à realização da cirurgia bariátrica, cursando com aumento da incidência de complicações como a Síndrome de Dumping no ciclo gravídico. A cirurgia bariátrica por si só predispõe a paciente a complicações, o que já deveria classificá-la como de alto risco. Somado a isso, é de suma importância ressaltar a má absorção de micro e macronutrientes além de complicações cirúrgicas associadas ao quadro, que podem cursar clinicamente com náuseas, vômitos, edemas e palpitações, sintomas estes, comumente encontrados em pacientes grávidas que não foram submetidas à cirurgia bariátrica. Por isso, a gestação pós-bariátrica está crescendo ultimamente, tornando-se motivo crescente de preocupação.^{1,6,8}

Técnicas cirúrgicas

A Cirurgia Bariátrica, popularmente conhecida como redução do estômago, é destinada à terapêutica da obesidade mórbida e/ou grave em conjunto com comorbidades. Foi iniciada há cerca de 15 anos por meio de estudos científicos os quais comprovaram que os órgãos envolvidos na cirurgia sintetizavam substâncias hormonais. A partir disso, foi demonstrado que o procedimento alterava esse equilíbrio de maneira benéfica ao paciente obeso, ora na perda ponderal, ora no controle ou até mesmo na

cura de doenças como diabetes, hipertensão, hiperuricemia e hipercolesterolemia.^{3,9,10}

Existem 3 classificações de cirurgias bariátricas: restritivas, disabsortivas e mistas. As restritivas são técnicas que buscam tornar diminuta a quantidade alimentar que o estômago é capaz de receber, restringindo então a quantidade e conseqüentemente promovendo uma saciedade precoce. Além de restritivo, também é metabólico, pois além de induzir a saciedade também reduz o grau de fome. São representados pela Gastrectomia Sleeve ou pela Banda Gástrica Ajustável.^{11,12}

Sobre as disabsortivas, se resumem a procedimentos que em teoria modificam pouco o tamanho e a capacidade do estômago de receber alimentos. Por isso, alteram de maneira drástica a absorção alimentar ao nível do intestino delgado. Elas promovem grande desvio intestinal e redução do tempo de trânsito no intestino delgado, diminuindo a capacidade de absorção do mesmo e assim induzem ao emagrecimento. São exemplos: cirurgia de By-pass intestinal ou cirurgia de desvio intestinal, como a derivação bilio-pancreática.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Tratando-se do tipo misto, suas técnicas demonstram elevados índices de satisfação, alto controle de comorbidades e ótimos resultados sobre a manutenção do peso perdido a longo prazo. São os procedimentos mais realizados no mundo, gerando uma restrição da capacidade gástrica de receber o alimento, pois se encontra diminuído e com desvio curto do intestino com má absorção de alimentos. Esse tipo é representado pelo by-pass gástrico em Y de Roux ou cirurgia de Fobi-Capella.^{3,10,11}

Há uma importante associação também dessa técnica com síndromes desabsortivas, principalmente nas pacientes submetidas ao bypassgastro-duodenal pela técnica de Y de Roux. Um dos principais nutrientes absorvidos nessa porção é o ferro, essencial para mulheres grávidas já que possuem um volume sanguíneo elevado, e assim conseqüente necessidade de reservas de ferro para os glóbulos vermelhos. Há também baixa absorção de ácido fólico, importante no período gravídico para prevenir defeitos da formação do tubo neural do feto. Os outros nutrientes que possuem absorção reduzida nessas pacientes são o Cálcio, Vitamina A, Vitamina B12 e Vitamina K. Esses fatores apontam a necessidade de acompanhamento pré-concepcional de pacientes pós-bariátrica.^{3,11,14}

Consequências das técnicas

A Síndrome de Dumping, uma das grandes complicações encontradas nessas pacientes, é de origem multifatorial, podendo ocorrer de maneira precoce, quando dentro de 1 hora da refeição, ou tardia, também conhecida como hipoglicemia pós-prandial, que

ocorre de 1-3 horas após a refeição. A primeira ocorre por hiperosmolaridade do quimo, rápida passagem desse pelo estômago para o intestino delgado, resultando em hipotensão e responsividade do sistema nervoso simpático. Por isso, pode apresentar dor abdominal, diarreia, borborigmos, gases e náusea. No caso tardio, a resposta se dá por intenso fluxo de glicose para o jejuno seguido de hiperinsulinemia, resultando em hipoglicemia reativa que se manifesta com suor frio, tremores, palpitações, contraturas e estado de pré-síncope. Essa ocorrência gera riscos cirúrgicos e obstétricos, que devem ser abordados de maneira multidisciplinar para melhora do prognóstico materno-fetal. (15-17)

Macro x micronutrientes

Dentre as consequências geradas pela cirurgia bariátrica, as deficiências de macro e micronutrientes podem ser divididas de acordo com o tipo cirúrgico. Pelo tipo restritivo, estudos demonstraram que houve predominantemente a deficiência de Tiamina e Folato, evoluindo com hemorragias intracranianas e defeitos no fechamento do tubo neural nos embriões. Nas malabsortivas, dados apresentados sugeriram carência de Ferro, Tiamina, Vitamina D, Folato e Cálcio. Nessa classe, foram vistas alterações como cegueira noturna materna, parto prematuro, complicações visuais, dilatação de aorta neonatal e hemorragias intracranianas. Já nas cirurgias mistas, observou-se uma deficiência de Ferro, Tiamina, Vitamina D, Folato e Cálcio, apresentando consequências materno/fetais semelhantes as malabsortivas. No entanto, foi enfatizado um número maior de casos com defeitos no Tubo Neural (DFTN).^{18,19}

Orientação para espera de gravidez

Dessa maneira, o primeiro ano pós-cirurgia bariátrica é caracterizado por intensa atividade catabólica, com estabilização dos nutrientes nos meses subsequentes. Nesse período, por consequência da perda gradual de peso, é comum a paciente recuperar sua fertilidade e engravidar durante esse período, o que não é indicado. Por isso, é preconizado que mulheres evitem uma gestação por 12-24 meses após a cirurgia com o objetivo de atingir o máximo de redução de peso e reduzir o risco de retardo do crescimento intrauterino. O aconselhamento pré-concepcional deve incluir a utilização de anticoncepcionais, priorizando as formas não-orais, pois as orais podem sofrer com a má absorção do sistema que está em adaptação. Nesse sentido, é indicado a orientação para uso de outro tipo de contracepção como de barreirae/ou contracepção reversível de longa duração (LARCS), por exemplo, para pacientes que visam o procedimento bariátrico.^{10,16,20,21}

Embora tenha havido um foco crescente de gravidezes após a cirurgia bariátrica e na relação com a infertilidade, pouca atenção foi dada às possíveis implicações da cirurgia bariátrica no período perigestacional. Sobre o período intraparto, estudos não encontraram diferenças significativas no número de partos cirúrgicos por cesariana ou nascimentos prematuros entre pacientes pós-cirurgia bariátrica e a população em geral. Portanto, é provável que várias mulheres possam ter parto vaginal após a cirurgia bariátrica. Sugere que os níveis de folato devem ser maiores antes da gravidez para reduzir o risco de DFTN, baixo peso ao nascer, parto prematuro e crescimento intrauterino restrito (CIUR).^{22,23}

Consequências a longo prazo

No que se refere ao desenvolvimento fetal, apresentam-se algumas evidências de relação entre a cirurgia bariátrica e o baixo peso ao nascer em recém-nascidos. Sobre o feto, inúmeros estudos descobriram um risco aumentado de restrição de crescimento intrauterino e de bebês pequenos para a idade gestacional. Esses achados sugerem apenas um potencial de diminuição do peso ao nascer e não necessariamente um aumento da incidência desses. Existem relatos de alterações maternas que complicam o trabalho de parto, principalmente herniações e obstruções intestinais maternas. Ambas as complicações intestinais são mais prováveis de acontecer com o aumento da pressão que ocorre durante o parto. Se não diagnosticadas ou tratadas, essas complicações podem levar à dissecação intestinal e à morte materna. Por esse motivo, é essencial que a função intestinal e vesical das mulheres seja seguida de perto após o nascimento.^{10,17,23}

Folato

O Folato, micronutriente com depleção evidenciada em todas as técnicas de cirurgias bariátricas, é um composto orgânico solúvel em água, pertencente ao complexo B, sendo essencial para síntese de RNA e DNA para divisão celular e crescimento de tecidos, bem como para reações de metilação e metabolismo de aminoácidos.^{18,19,24}

A associação da sua deficiência durante a gravidez com defeitos do tubo neural foi inicialmente abordada na década de 1960, por meio da observação de desfechos desfavoráveis em pacientes com dietas inadequadas, usuárias prévias de álcool, café e tabagistas.^{16,18,19,24,25}

A definição de deficiência foi inicialmente representada por estudos heterogêneos que apresentavam variados valores laboratoriais e nem sempre nos estudos foram retratados os valores de corte para pesquisas, por isso, o diagnóstico de

deficiência de folato em mulheres com obesidade pode não ter uniformidade. Ultimamente, tem sido utilizado para classificar a deficiência do folato valores alvos de Folato Plasmático maiores que 14,9nmol/l e Folato eritrocitário maior que 1000nmol/l. Esses valores foram relacionados a um risco muito baixo, sendo escolhidos então para o emprego da prevenção ideal de distúrbios do tubo neural.²⁴

Uma medida de folato plasmático fornece poucas informações sobre os níveis de folato e suas reservas corporais. Isso pode ser explicado a partir do folato eritrocitário, o qual é um indicador sensível a longo prazo dos níveis de folato, representando a quantidade de folato acumulado durante a eritropoiese, refletindo assim seus valores nos últimos 120 dias. Já o Folato Plasmático, representa a primeira indicação de ingestão alterada, pois reflete o consumo recente, ou seja, a curto prazo. É altamente responsivo à intervenção com o ácido fólico. Dessa forma, o aumento do folato eritrocitário não garante uma segurança fetal, pois pode haver aumento de produtos de oxidação de folato, aumentando sua degradação. Por isso é de suma importância o equilíbrio nos valores pré-determinados em ambos os subtipos.^{16,17,24,25}

Folato, Obesidade, Bariátrica

Recentemente, a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demonstrou que o aumento do IMC em mulheres de idade fértil foi associado a um nível plasmático mais baixo de folato. Diversos estudos demonstram uma relação existente entre o IMC elevado e o risco de defeitos congênitos, sendo este inversamente proporcional a esse.^{18,19}

Dados de mulheres grávidas com obesidade mostraram valores de folato muito abaixo do recomendado quando comparados a grávidas sem comorbidades. Isso é contra a prevenção primária, que orienta as pacientes a estarem com níveis aumentados de folato, a fim de reduzir defeitos do tubo neural. Foi evidenciada a mudança da metabolização do folato, cursando com queda dos níveis plasmáticos e aumento da captação de folato eritrocitário. Isso é explicado pela alteração da metabolização do folato que ocorre em pacientes com excesso de tecido adiposo, pois não ocorre sua livre distribuição no tecido adiposo. Acredita-se que isso ocorra pela sua dependência do “leanbodyweight” (LBW = peso corporal – peso de gordura = peso de vísceras, músculos, ossos e líquidos).^{16,18,25}

Além da obesidade prévia, grande parte das gestantes engravida ainda com IMC de obeso (>30kg/m²). Com isso, a redução de absorção pós-cirúrgica, a dieta mais pobre que os padrões tradicionais, somadas a redução de Folato prévia e a maior

demanda por ácido fólico durante o período gestacional, podem ser responsáveis pela deficiência nutricional dessas pacientes que apresentam níveis críticos de Folato.¹⁹

Consequências Fetais

Como consequência desse desequilíbrio, o tubo neural pode apresentar uma falha no seu fechamento adequado que ocorre em 4 semanas após a concepção. O não fechamento é prejudicial tanto para mãe quanto para o filho, com consequências clínicas e socioeconômicas ao longo da vida, podendo ser prevenido simplesmente com um acompanhamento e ingestão adequada de folato no período periconcepcional. Os defeitos do tubo neural são uma consequência muito conhecida na deficiência de folato, sendo a 2ª causa mais comum de malformações congênitas, afetando de 2-10 a cada 1000 gestações no mundo. Esse não fechamento pode se apresentar em diversas formas, sendo os mais descritos a espinha bífida, iniencefalia, encefalocele, meningocele, meningomielocele, anencefalia, fenda facial oral, entre outros.^{5,18,22}

Manejo periconcepcional

Malformações congênitas se encontram em 3% dos nascidos vivos nos EUA, liderando as causas de morbimortalidade infantil, sendo a prevenção primária de extrema importância. Dessa forma, os cuidados pré-concepcionais são um conjunto de intervenções destinadas a identificar e modificar os riscos biomédicos, comportamentais e sociais nos resultados de saúde ou gravidez de uma mulher por meio de prevenção de gerenciamento. Tem como objetivo a transformação ou manutenção da mulher em sua versão mais saudável possível antes da concepção a fim de promover saúde para o binômio materno-fetal. Esse cuidado não se resume a apenas uma consulta, mas sim a todas as decisões médicas e recomendações de qualquer tratamento no período.^{5,21}

O cuidado pré-concepcional permite uma ótima oportunidade para promoção da saúde e cuidados preventivos, sendo ideal ser realizado por um médico de família, que deve realizar a investigação de riscos para com o período gestacional.^{5,21,27}

A investigação deve ser realizada por uma anamnese detalhada, exame físico completo e exames laboratoriais. Na primeira, deve-se interrogar doenças associadas à obesidade antes da cirurgia; tipo de procedimento bariátrico; complicações cirúrgicas; tempo entre cirurgia e gestação; evolução ponderal e tempo; histórico alimentar (intolerância à lactose, picamalácia, dumping, histórico de compulsão alimentar); sintomas de anemia ou neuropatia; dispepsia e hábitos intestinais; exposição ao sol e ingestão de cálcio; aspectos psicossociais; consumo de álcool; atividade física e medicações em uso antes e durante a gestação.^{5,21,27}

Ao exame clínico, avaliar o estado geral; sinais de anemia; peso, altura e IMC; pressão arterial; tireóide; aparelho cardiovascular; aparelho respiratório; exame de abdome que em caso de dor abdome aguda, deve-se contactar o cirurgião por possível complicação cirúrgica e exame dos membros inferiores.^{21,27}

Para os exames laboratoriais, devem ser requisitados o hemograma completo; ferro sérico; ferritina; glicemia de jejum; TSH; cálcio; 25-OH-vitamina-D; vitamina B12; proteínas totais e albumina; folato e vitamina A. É importante falar sobre o rastreamento para diabetes gestacional, pois nessas pacientes não deve ser realizado o TOTG entre a 24-28 semanas de gestação, pois podem cursar com Síndrome de Dumping, devendo fazer seguimento com glicemias de jejum e pós-prandial.^{2,21,27}

Sobre seu rastreio, devem ser realizados em mulheres em idade fértil, avaliando níveis plasmáticos e eritrocitários, a fim de iniciar um tratamento personalizado e com suplementação adequada antes da concepção. Mulheres com obesidade ou perda de peso recente e com uma dieta de baixo grau energético são fatores de risco para deficiência/insuficiência do folato. Portanto, é realizada idealmente no momento anterior à concepção, desde o início do planejamento familiar em conjunto com o médico da família. Idealmente, deve-se atingir valores padronizados para o equilíbrio nutricional do folato com IMC mais próximo do normal no início do plano concepcional, visando diminuir os riscos para desfechos indesejáveis do tubo neural.^{5,19}

Acompanhamento e Tratamento

O acompanhamento deve ser realizado com uma equipe multiprofissional, formada por pelo menos um médico, nutricionista e psicólogo, os quais em conjunto irão trabalhar para buscar a melhor recuperação e preparação da paciente para a realização da tão desejada concepção. Sua suplementação de ácido fólico deve ser feita com 400 µg/dia antes da gravidez e contínuo até a 12ª semana de gestação, o que reduz pelo menos 75% dos defeitos do tubo neural. Nos pacientes que possuem histórico familiar de defeito do tubo neural, cirurgia bariátrica, ou uso de antagonistas do ácido fólico (metotrexate, pirimetamina) devem ser administrados 4-5mg/dia. Portanto, é válido ressaltar que os micros e macronutrientes devem idealmente estar equilibrados, porém não é foco do presente trabalho, o qual visa a deficiência de folato nesse período.^{5,20}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência da obesidade vem aumentando em todos os países, o que fez necessária a busca por novas estratégias terapêuticas para a perda de peso, não só

pelas questões estéticas, mas também pelas comorbidades associadas à essa patologia. Hoje, a cirurgia bariátrica é uma das terapêuticas com grandes resultados, sendo recomendada mundialmente.

Não obstante da importância do seu fator terapêutico, principalmente para as mulheres com desejo de engravidar, há de levar em consideração as inúmeras alterações no organismo e a necessidade de adaptação do mesmo à nova fisiologia gastrointestinal. Com o aumento dos números de cirurgias bariátricas, o número de pacientes submetidas à bariátricas que almejam a gravidez cresce cada vez mais, aumentando a prevalência de desfechos nutricionais desfavoráveis no período gestacional, incidindo diretamente no binômio materno-fetal, como nas alterações do fechamento do tubo neural.

Desta forma, faz-se necessário o melhor acompanhamento destas pacientes, visando à padronização do manejo pré-concepcional pela equipe multiprofissional. No qual será abordado e realizado o tratamento das comorbidades, identificando fatores de risco e promovendo educação pré concepcional, além de tratamento medicamentoso suplementar e dieta adequada, atentando-se ao grande risco de deficiências nutricionais de micro e macronutrientes, principalmente o folato.

Portanto, é de extrema importância a realização de novos estudos com grande espaço amostral, regras restritas para evitar a fragilização da evidencia, buscando relacionar minuciosamente a obesidade, a cirurgia bariátrica (suas técnicas específicas e consequências peculiares de cada uma), IMC e as consequências da deficiência de folato no período gestacional.

AGRADECIMENTOS:

Agradeço aos Doutores Marcia Frias e Roberto Pessoa pela ajuda na discussão e desenvolvimento do conteúdo abordado, sendo de grande importância para o desenvolvimento desse trabalho.

REFERÊNCIAS:

Tauqeer Z, Gomez G, Stanford FC. Obesity in women: Insights for the clinician. *Journal of Women's Health*. 2018; 27(4):444-57.

Andrade HFDA, Pedrosa W, Diniz MDFHS, Passos VMA. Adverse effects during the oral glucose tolerance test in post-bariatric surgery patients. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016. 60(4): 307-313.

Conrad K, Russell AC, Keister KJ. Bariatric surgery and its impact on childbearing. *Nursing for women's health*. 2011. 15(3): 226-234.

Stopp T, Falcone V, Feichtinger M, Göbl C. Fertility, Pregnancy and Lactation After Bariatric Surgery—a Consensus Statement from the OEGGG. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2018. 78(12):1207-11.

Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, Hjelmæsæth J, Kinzl J, Leitner DR, Makaronidis JM, Schindler K. Practical recommendations of the obesity management task force of the European Association for the Study of obesity for the post-bariatric surgery medical management. 2017. 10(6):597-632.

Price S, Nankervis A, Permezel M, Prendergast L, Sumithran P, Proietto J. Health consequences for mother and baby of substantial pre-conception weight loss in obese women: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018. 19(1): 248.

Rottenstreich A, Levin G, Rottenstreich M, Ezra Y, Elazary R, Elchalal U. Twin pregnancy outcomes after metabolic and bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019.

Rottenstreich A, Shufanieh J, Kleinstern G, Goldenshluger A, Elchalal U, Elazary R. The long-term effect of pregnancy on weight loss after sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018. 14(10):1594-9.

Benjamin RH, Littlejohn S, Mitchell LE. Bariatric surgery and birth defects: A systematic literature review. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2018 Nov;32(6):533-44.

Rottenstreich A, Elazary R, Levin G. Pregnancy after bariatric surgery and the risk of fetal growth restriction. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018.14(12):1919-20.

Blume CA, Machado BM, da Rosa RR, dos Santos M, Casagrande DS, Mottin CC, Schaan BD. Association of Maternal Roux-en-Y Gastric By pass with Obstetric Outcomes and Fluid Intelligence in Offspring Obesity surgery. 2018.28(11):3611-20.

Kwong W, Tomlinson G, Feig DS. Maternal and neonatal outcomes after bariatric surgery, a systematic review and meta-analysis: do the benefits outweigh the risks?. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018.218(6):573-80.

Luna PPG, Navarro IG. Gestación tras cirugía bariátrica: ¿ qué responder a nuestras pacientes?. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 2014. 61(2), 65-67.

Menke MN, King WC, White GE, Gosman GG, Courcoulas AP, Dakin GF, Flum DR, Orcutt MJ, Pomp A, Pories WJ, Purnell JQ. Contraception and Conception After Bariatric Surgery. *Obstetrics and gynecology*. 2017.130(5):979-87.

Novodvorsky P, Walkinshaw E, Rahman W, Gordon V, Towse K, Mitchell S, Selvarajah D, Madhuvrata P, Munir A. Experience with Free Style Libre Flash glucose monitoring system in management of refractory dumping syndrome in pregnancy shortly after bariatric surgery. *Endocrinology, diabetes and metabolism case reports*. 2017. 2017(1).

Slater C, Morris L, Ellison J, Syed A. Nutrition in pregnancy following bariatric surgery. *Nutrients*. 2017.9(12):1338.

Benhalima K, Minschart C, Ceulemans D, Bogaerts A, Van Der Schueren B, Mathieu C, Devlieger R. Screening and Management of Gestational Diabetes Mellitus after Bariatric Surgery. *Nutrients*. 2018. 10(10):1479.

Maffoni S, De Giuseppe R, Stanford FC, Cena H. Folate status in women of child bearing

age with obesity: a review. *Nutrition research reviews*. 2017. 30(2):265-71.

Jans G, Matthys C, Bogaerts A, Lannoo M, Verhaeghe J, Van der Schueren B, Devlieger R. Maternal micro nutrient deficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: a systematic review. *Advances in Nutrition*. 2015.6(4):420-9.

Farahi N, Zolotor A. Recommendations for preconception counseling and care. *American Family physician*. 2013.88(8):499-506.

Opray N, Grivell RM, Deussen AR, Dodd JM. Directed preconception health programs and interventions for improving pregnancy outcomes for women who are overweight or obese. *Cochrane Data base of Systematic Review*. 2014(1).

Stephansson O, Johansson K, Söderling J. (2018). Delivery outcomes in term births after bariatric surgery: Population-based matched cohort study. *PLoS medicine*. 2018. 15(9), e1002656.

Jefferys AE, Siassakos D, Draycott T, Akande VA, Fox R. Deflation of gastric band balloon in pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Data base of Systematic Reviews*. 2012(8).

Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate blood, *The Journal of the American Society of Hematology*. 2017. 129(8):940-9.

Mackie FL, Cooper NS, Whitticase LJ, Smith A, Martin WL, Cooper SC. Vitamin A and micronutrient deficiencies post-bariatric surgery: aetiology, complications and management in a complex multiparous pregnancy. *European journal of clinical nutrition*. 2018. 72(8):1176.

Brasil, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Maternidade Escola da UFRJ, Protocolo de Rotinas Assistenciais, Assistência à Gestação Pós Cirurgia Bariátrica, 2016; Editora UFRJ

TRATAMENTO DO GLAUCOMA: CICLOPLASTIA POR ULTRASSOM

GLAUCOMA TREATMENT: ULTRASOUND CYCLOPLAST

Vitor José G. Martins¹; Marcus Vasconcellos²; João Maria Ferreira³.

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Glaucoma; Ultrassom; Tratamento; **Keywords:** Glaucoma; Ultrasound; Treatment.

RESUMO

Introdução: O glaucoma é uma das principais causas de cegueira irreversível, afetando mais de 60 milhões de pessoas em todo o mundo. A crescente prevalência de uma doença crônica constitui uma carga significativa para os sistemas de saúde, juntamente com o custo de vida associado a visitas de controle, testes e gerenciamento de uma população em envelhecimento. Nesse contexto, uma nova tecnologia, a cicloplastia por ultrassom (UCP) foi desenvolvida, e cada vez mais, utilizada na prática. **Objetivo:** O presente relatório de pesquisa tem como finalidade, por meio de uma revisão literária sobre o assunto, relatar um pouco mais sobre a cicloplastia por ultrassom, vantagens, desvantagens, resultados e prognósticos, visto que é um método novo e pouco conhecido, mas que vem ganhando muita importância no cenário oftalmológico mundial. **Métodos:** Foram utilizados 18 artigos para realização deste trabalho, e todos relatam sobre a cicloplastia ultrassônica, trazendo informações precisas e confiáveis através de relatos de caso, revisão literária e estudos prospectivos. **Resultados:** Diversos artigos analisados mostraram que a UCP é um método para tratamento do glaucoma com nível considerável de eficácia, podendo ser repetida várias vezes para melhor sucesso terapêutico. Logo esse método deve ser considerado no tratamento de glaucoma, visto que tem alta resolubilidade aliada a baixos efeitos colaterais graves comparados a outros métodos.

ABSTRACT

Background: Glaucoma is a leading cause of irreversible blindness, affecting more than 60 million people worldwide. The increasing prevalence of a chronic disease is a

¹ Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. vitorjosegm@hotmail.com;

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

³ Docente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

significant burden on health systems, along with the cost of living associated with control visits, testing, and management of an aging population. In this context, a new technology, ultrasound cycloplasty (UCP) has been developed and increasingly used in practice. Objectives: This research report uses, by means of a literary review on the subject, it relates a little more about ultrasound cycloplasty, advantages, disadvantages, results and prognoses, since it is a new and little known method, but it has been gaining very important in the world ophthalmic setting. Methods: Eighteen articles were used to perform this work, and all report on ultrasonic cycloplasty, providing accurate and reliable information through case reports, literary review, and prospective studies. Results: Several articles analyzed showed that UCP is a method for treating glaucoma with a considerable level of efficacy and can be repeated several times for better therapeutic success. Therefore, this method should be considered in the treatment of glaucoma, as it has high resolvability combined with lower serious side effects when compared to other methods.

INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma das principais causas de cegueira irreversível, afetando mais de 60 milhões de pessoas em todo o mundo, com estimativa que atinja mais 50 milhões até 2040. A crescente prevalência de uma doença crônica constitui um fardo significativo para os sistemas de saúde, juntamente com o custo associado visitas de controle ao longo da vida, testes e gerenciamento de um envelhecimento da população. Como essa doença tem alta incidência em todo mundo, são necessários novos tratamentos de baixo custo e efetivo para manejo. (1,2)

A elevada pressão intraocular (PIO) ainda é considerada o fator de risco mais importante para glaucoma, e a única opção de tratamento comprovada para reduzir a taxa de perda de células ganglionares da retina e a taxa de progressão em pacientes com glaucoma, abaixando a PIO para um nível considerado seguro para cada olho. A redução da PIO pode ser alcançada reduzindo-se a produção e / ou aumento da vazão de humor aquoso através do uso de medicamentos tópicos ou sistêmicos, cirurgia a laser ou cirurgia incisional. (2,3)

No entanto, em muitos casos, as abordagens médicas e cirúrgicas não normalizam a PIO, cujo alvo requerido está entre 5 e 21 mmHg. O glaucoma refratário compreende todas as formas de glaucoma nas quais a PIO permaneceu descontrolada, apesar da terapia medicamentosa tolerada ao máximo e dos procedimentos cirúrgicos

ou a laser anteriores. Nesse caso, a PIO permanece descontrolada também após repetidas cirurgias de filtragem padrão. As abordagens cirúrgicas para o glaucoma refratário incluem técnicas que aumentam a vazão de humor aquoso (AH) (procedimentos de filtragem, dispositivos de drenagem) e técnicas que reduzem a produção de AH, destruindo porções do corpo ciliar. (3)

Vários métodos cicloablativos têm sido propostos ao longo dos anos, como crioterapia, aquecimento por microondas, coagulação a laser endoscópica e fotocoagulação a laser com diodo transescleral, que continuam sendo o procedimento ablativo mais utilizado. Porém, os métodos cicloadestrutivos têm duas grandes desvantagens que limitam seu uso: eles não são seletivos para o tecido alvo, geralmente resultando em danos às estruturas adjacentes e têm uma imprevisibilidade relação dose-efeito, impedindo a previsão precisa do efeito do tratamento. (2, 3)

Por essas razões, a ablação ciliar é atualmente indicada para redução da PIO em olhos com glaucoma resistente a terapias médicas e cirúrgicas convencionais. Para superar essas limitações e aproveitar as vantagens recentes avanços no campo de alta intensidade focada tecnologia de ultrassom (HIFU), um novo dispositivo foi recentemente desenvolvido usando transdutores miniaturizados para produzir HIFU, com o objetivo de obter coagulação seletiva e precisa do corpo ciliar, poupando as estruturas oculares adjacentes. (3)

A tecnologia de ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) foi proposta como uma alternativa mais segura de destruição do corpo ciliar nas décadas de 1980 e 1990. Essa técnica permite um efeito térmico seletivo no órgão-alvo, limita os danos aos tecidos vizinhos e permite o tratamento de estruturas não opticamente transparentes. (3)

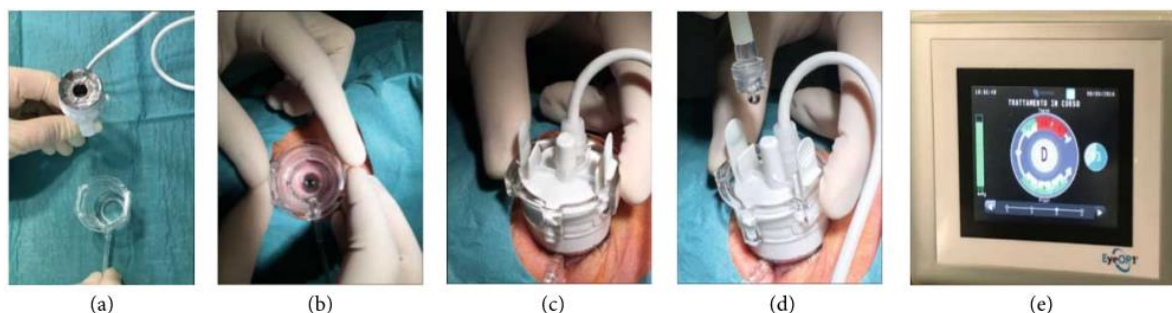
No entanto, devido à complexidade, limitações técnicas, tamanho do equipamento, duração excessiva do tratamento, picos de PIO (ou aumento importante da PIO) e desgaste escleral frequentemente aconteciam após o procedimento, além disso, ocorriam outras complicações graves, como perfuração escleral, hipotonia grave ou phthisis após o tratamento. Então, o procedimento foi gradualmente abandonado há duas décadas. Nos últimos anos, o HIFU foi reconsiderado após modificações técnicas críticas e melhorias significativas em todas as etapas do procedimento. (3, 4)

A ciclocoagulação circular ultrassônica (UC 3) é um procedimento cicloablativo automatizado, assistido por computador e não dependente do operador que utiliza uma sonda em forma circular que combina com a anatomia tridimensional do corpo ciliar para sua destruição térmica. Além disso, a estimulação do supracoroidal e porções

transesclerais da via de saída uveoscleral, conforme documentado pela tomografia de coerência ótica do segmento anterior (AS-OCT) e microscopia confocal in vivo (IVCM), foi recentemente proposto como um efeito adicional do procedimento. (2, 4)

O dispositivo HIFU (sonda de nova geração) compreende dois elementos: a sonda com os seis transdutores piezoelétricos gerando o feixe de ultrassom e o cone de acoplamento (a). O cone posicionado corretamente deve mostrar um anel homogêneo de esclera visível; quando esse anel é regular, o cone é mantido por sistema de vácuo suave (b). Após a verificação da sucção efetiva, a sonda é inserida e estabilizada no cone (c). Durante o procedimento, o cone é continuamente preenchido com solução salina (d), para a transmissão do ultrassom. O tratamento começa nos setores superiores com uma ativação progressiva de cada transdutor (e). (3)

FIGURA 1 – Fotografias que esquematizam a utilização do dispositivo ultrassom focalizado de alta intensidade. (3)



OBJETIVOS

Objetivo primário

Apresentar a cicloplastia por ultrassom, citando suas vantagens, desvantagens, resultados e prognósticos.

Objetivos secundários

Comparar a ciclopastia com outras técnicas cirúrgicas.

MÉTODOS

Foi pesquisado os descritores “glaucoma”, “ultrasound” e “treatment” no PubMed, sendo encontrados 1711 resultados. Os filtros utilizados foram a aceitação de artigos a partir de 2015 para a pesquisa, e encontrou-se 20 artigos. Destes, foram escolhidos 18, com base na leitura e análise do conteúdo. Também foram utilizados descritores “glaucoma”, “ultrasound” e “treatment” em diversos bancos de dados, como

Cochrane, BioMedCentral, EBSCOhost e Lilacs, sendo encontrados diversos artigos relacionados com o tema em questão, mas que não foram selecionados para o trabalho após leitura e análise do conteúdo dos artigos. Assim, foi avaliado o grau de classificação das revistas em que houve a publicação escolhendo as mais bem colocadas, a data de publicação buscando sempre os mais recentes, além disso, foi observado se atendiam ao tema proposto.

RESULTADOS

Um dos artigos analisados objetivou avaliar em que medida o procedimento de UCP (EyeOP-1®) afeta a dinâmica da pupila. Pacientes com glaucoma com PIO descontrolada, apesar da medicação ideal programada para o tratamento com UCP, foram recrutados e acompanhados por 6 meses. ⁽¹⁾

A pupilometria (PlusoptiX ® S0 4) foi realizada no início do estudo e 1, 3 e 6 meses após o procedimento de UCP em condições escotópicas (baixa luminosidade) e mesópicas (boa iluminação). A diferença entre o diâmetro da pupila (DP) nas duas condições de iluminação foi calculada nas três visitas de acompanhamento. Foram registradas características demográficas, clínicas e parâmetros oculares específicos (profundidade e volume da câmara anterior, medição de branco a branco, comprimento axial, estado fáxico). ⁽¹⁾

Dezesseis olhos de 16 pacientes com idade média de 69 ± 11 anos foram incluídos. A média da PIO pré-operatória e o número de medicamentos foram $23,6 \pm 3,0$ mm Hg e $2,4 \pm 1,3$, respectivamente. A DP escotópica e mesópica basal média foi de $4,8 \pm 0,8$ mm e $4,4 \pm 0,9$ mm, respectivamente (diferença = $0,38 \pm 0,30$ mm; faixa de 0,1 a 1,2 mm). No mês 1, o diâmetro da pupila (DP) mudou entre as condições escotópica ($4,6 \pm 0,7$ mm) e mesópica ($4,5 \pm 0,8$ mm) diminuiu para $0,03 \pm 0,34$ mm, $p = 0,01$. Nos períodos de acompanhamento mais longos, no entanto, a diferença de amplitude na DP em relação à linha de base não era mais significativa (mês 3: $0,28 \pm 0,49$ mm; mês 6: $0,23 \pm 0,41$ mm; $p > 0,05$). ⁽¹⁾

No final do seguimento, a DP escotópica e mesópica média foi de $4,7 \pm 1,0$ mm e $4,4 \pm 0,9$ mm, respectivamente. No período pós-operatório imediato após o tratamento com PCU, a maioria dos pacientes apresenta uma pupila menos reativa à luz, o que parece normalizar com o tempo. ⁽¹⁾

Trinta e um olhos com glaucoma de ângulo aberto, com uma diminuição da PIO > 20% após um primeiro procedimento de UCP e com um aumento precoce ou tardio da

PIO (diminuição da PIO <20% em relação à linha de base) antes ou depois dos primeiros 6 meses, respectivamente, foram submetidos a um segundo procedimento de UCP. Os exames foram realizados em 1 dia, 1 semana, 1, 2, 3, 6 e 12 meses. ⁽⁵⁾

Os desfechos primários foram sucesso cirúrgico (redução da PIO $\geq 20\%$ e PIO > 5 mmHg) no último acompanhamento e complicações com risco de visão. Os desfechos secundários foram PIO média em cada consulta, uso de medicamentos e outras intervenções cirúrgicas. No grupo com aumento precoce da PIO, a PIO foi reduzida ($P < 0,05$) de um valor médio de $29,8 \pm 8,2$ mmHg antes do re-tratamento ($n = 3,3$ medicamentos) para $18,5 \pm 7,4$ mmHg no último acompanhamento ($n = 3,5$ medicamentos) (-34%). ⁽⁵⁾

O sucesso foi alcançado em 52,6% dos olhos (10/19) na última visita de acompanhamento. No grupo de aumento tardio da PIO, a PIO foi reduzida ($P < 0,05$) de um valor médio de $31,9 \pm 6,6$ mmHg antes do re-tratamento ($n = 4,0$ medicações) para $16,2 \pm 5,2$ mmHg no último acompanhamento ($n = 4,0$ medicamentos) (-43%). O sucesso foi alcançado em 55,5% dos olhos (5/9) na última visita de acompanhamento. Não ocorreram complicações intra ou pós-operatórias importantes. Logo, um segundo procedimento de UCP pode ser considerado em indivíduos com falha precoce ou tardia após um primeiro procedimento. ⁽⁵⁾

Procedimentos repetidos de cicloplastia por ultrassom são opções valiosas em pacientes com aumento precoce ou retardado da pressão intraocular após um primeiro procedimento. A segurança de um segundo procedimento é semelhante à do primeiro. O objetivo do próximo estudo foi avaliar a eficácia e segurança dos procedimentos repetidos de cicloplastia por ultrassom (UCP) em pacientes com aumento da pressão intra-ocular (PIO) precoce ou tardia após um primeiro procedimento. ⁽⁵⁾

Assim como nesse último estudo, o objetivo deste a seguir foi avaliar a eficácia e segurança em longo prazo da ciclocoagulação ultrassônica circular repetida (UCCC) em pacientes com glaucoma não controlado. ⁽⁶⁾

Quarenta olhos de 40 pacientes afetados por glaucoma não controlado primário ou secundário sob terapia medicamentosa máxima tolerada foram incluídos neste estudo prospectivo de série de casos não comparativos. Um exame oftalmológico completo foi realizado antes e após cada mês, durante 1 ano. ⁽⁶⁾

O tratamento UCCC foi repetido aos 4 meses se a pressão intra-ocular (PIO) fosse > 21 mmHg sem maiores complicações. O sucesso completo foi definido como uma PIO final > 5 mmHg e ≤ 21 mmHg, sem ajuste de medicação hipotensora e sem

complicações maiores ou com risco de visão. A PIO pré-operatória média foi de $32,5 \pm 9,9$ mmHg. Quatro meses após o primeiro tratamento UCCC, a redução global da PIO foi de 27,8%. ⁽⁶⁾

Vinte e dois dos olhos tratados não alcançaram o sucesso completo e um segundo tratamento foi realizado em 20 desses olhos. Quatro meses após o segundo procedimento de UCCC, a redução da PIO foi de 20,3% dos valores pré-operatórios e 34,7% da linha de base. ⁽⁶⁾

Doze dos olhos retirados precisavam de um terceiro tratamento. Quatro meses após o terceiro tratamento UCCC, a redução geral da PIO foi de 34% e 52,6% da linha de base. Nenhuma complicação importante ocorreu durante ou após qualquer procedimento. Aos 12 meses, foi alcançado sucesso total em 85% (34/40) dos olhos tratados, com um máximo de três procedimentos e uma redução significativa da medicação. Vários tratamentos UCCC são seguros e tratamentos adicionais aumentam a eficácia geral do procedimento. ⁽⁶⁾

A maioria dos os retratamentos alcançaram resultados satisfatórios, sugerindo que tratamentos repetidos podem ser seguros e eficazes para alcançá-lo PIO alvo. Em termos de segurança, a UCP demonstrou uma taxa reduzida de complicações graves, como hipotonia crônica, hemorragia supracoroidal, descompensação da córnea, e descolamento de retina, em comparação com procedimentos ciclodestrutivos anteriores. ⁽⁷⁾

O ensaio realizado no Kuwait, incluiu pacientes com glaucoma primário e secundário submetidos à UCP no Hospital Dar AlShifa, entre janeiro de 2017 e junho de 2018. Procedimentos de ultrassom focado de alta intensidade foram realizados sob anestesia peribulbar usando a sonda de 2ª geração com duração de 8s de cada um dos 6 transdutores. Exames oftalmológicos completos foram agendados antes do tratamento e nos dias 1d, 1 semana, 1, 3, 6 e 12 meses após o tratamento. ⁽⁸⁾

Os desfechos primários foram a redução da PIO e as taxas de sucesso em 12 meses, enquanto os desfechos secundários foram a ocorrência de complicações que ameaçavam a visão e a acuidade visual. Os prontuários de 62 olhos de 62 pacientes foram analisados com idade média de 63,8 anos (67,7% do sexo masculino). Houve uma redução estatisticamente significativa na PIO média de $35,2 \pm 8,3$ mm de Hg, antes do tratamento para $20,6 \pm 8,7$ mm Hg a 12 ° mês ($P < 0,0005$) com uma percentagem média de redução de IOP de 42,3% com redução significativa no número médio de antiglaucomatosos drogas de $3,2 \pm 0,4$ antes do tratamento para $2,1 \pm 1,02$ às 12mo (P

<0,0005).⁽⁸⁾

Sucesso qualificado foi alcançado em 77,4% dos olhos aos 12 meses. Não foram relatadas complicações graves intra ou pós- tratamento. A UCP de segunda geração provou ser eficaz na redução da PIO em pacientes com glaucoma ingênuo.⁽⁸⁾

Na China onde os pacientes foram recrutados consecutivamente de maio de 2016 a maio de 2017 no Centro Oftalmológico de Zhongshan, a ciclocoagulação ultrassônica foi realizada em todos os pacientes, utilizando o dispositivo emissor de ultrassom EyeOP1. As visitas de retorno foram fixadas em 1 dia, 7 dias, 1 mês e 3 meses após o tratamento.⁽⁴⁾

Uma redução da pressão intraocular (PIO) de $\geq 20\%$ enquanto a PIO ≥ 5 mmHg foi considerada como sucesso. A alteração média da PIO foi avaliada. A eficácia de dois modos (6 setores e 8 setores) também foi comparada. As complicações foram registradas para avaliação de segurança. 61 olhos foram tratados neste estudo.⁽⁴⁾

A pressão intraocular inicial (média \pm DP) foi de $41,11 \pm 10,65$ mmHg. A porcentagem de redução da PIO após o tratamento foi de 29,2%, 43,2%, 34,8% e 23,1% em 1 dia, 7 dias, 1 mês e 3 meses, respectivamente. A taxa de sucesso geral em 3 meses foi de 50,0% (26/52). Não foi encontrada diferença significativa entre o grupo de 6 setores e o grupo de 8 setores em termos de taxa de sucesso (48,6% vs. 52,9%, $p = 0,768$), bem como redução da PIO ($p = 0,417$) em 3 meses.⁽⁴⁾

O glaucoma primário de ângulo fechado (PACG) teve a maior taxa de sucesso (80,0%, 12/15). Desgaste escleral existia em 12 olhos, dentre os quais 2 desenvolveram hipotonia (2 mmHg e 3 mmHg). O escore médio de dor diminuiu enormemente em comparação com os dados da linha de base. Com alta porcentagem de redução da PIO e um bom perfil de segurança observado em nosso estudo, a ciclocoagulação ultrassônica baseada em HIFU pode se tornar uma alternativa promissora aos métodos ciclodestrutivos.⁽⁴⁾

Artigo italiano foi realizado em três centros de glaucoma. A UCP foi realizada pelo EyeOP1, que fornece feixes de ultrassom usando 6 transdutores piezoelétricos ativados por 4/6 s (primeira geração) ou 8 s (segunda geração). Os desfechos primários foram a redução média da PIO e as taxas de sucesso após 1 ano. Os desfechos secundários foram a redução média da PIO em cada acompanhamento e a redução do número de medicamentos hipotensores.⁽⁹⁾

No total, 49 olhos de 47 pacientes foram tratados. Um ano após a cirurgia, a PIO média diminuiu de $27,7 \pm 9,2$ para $19,8 \pm 6,9$ mm Hg ($p < 0,001$), e o número médio de

gotas e comprimidos hipotensores diminuiu de 3,2 e 0,5 para 2,3 e 0,2, respectivamente ($p < 0,05$) A redução da PIO no pós-operatório esteve significativamente relacionada à PIO no pré-operatório ($r^2 = 0,5034$; $p < 0,0001$). As sondas de segunda geração determinaram uma redução da PIO significativamente maior ($p < 0,05$). Sucesso qualificado foi alcançado em 25 olhos (51,1%) e sucesso completo em 21 (42,9%), enquanto falha foi registrada em 12 (24,5%).⁽⁹⁾

O estudo mostra que a UCP é segura e eficaz para reduzir a PIO. O procedimento determina uma maior redução da PIO em pacientes com PIO pré-operatória mais alta. As sondas de segunda geração melhoram os resultados sem efeitos prejudiciais à segurança.⁽⁹⁾

Mudando as características populacionais, na Índia, foi um estudo intervencionista prospectivo foi projetado para tratar 73 olhos de 73 pacientes com glaucoma de ângulo aberto (OAG) com o dispositivo EyeOP1 equipado com seis transdutores piezoelétricos cilíndricos miniaturizados.⁽¹⁰⁾

Foram utilizados dois protocolos de tratamento de aplicação de ultrassom, dependendo do tempo de exposição (8 se 10 s de injeção por transdutor). O exame oftalmológico completo, a biometria ocular e a tomografia de coerência óptica do segmento anterior foram realizadas no pré-operatório e os pacientes foram acompanhados no dia 1, dia 7 e meses 1, 2, 3, 6 e 12. O desfecho primário foi a pressão intraocular "bem-sucedida" (Controle da PIO) definido como redução da PIO $\geq 20\%$ da linha de base e valor da PIO > 5 mm Hg na última consulta de acompanhamento. Os desfechos secundários foram a ocorrência de complicações e a PIO média durante o período de acompanhamento.⁽¹⁰⁾

Em todos os pacientes, a PIO média reduziu de $23,5 \pm 3,0$ mmHg antes do tratamento para $15,7 \pm 5,4$ mmHg em 12 meses ($P < 0,05$). O controle da PIO com sucesso após um único procedimento foi de 78,3% (79% e 78% nos grupos 8 e 10 s, respectivamente) aos 12 meses. No geral, a redução média da PIO alcançada nos pacientes que responderam foi de 41% (desvio padrão = 12%).⁽¹⁰⁾

Não obstante os efeitos colaterais menores, como dor transitória, reação da câmara anterior e alterações do erro de refração, não foram observadas complicações graves no intra ou pós-operatório (hipotonia grave ou fise) durante o acompanhamento. Os resultados a curto prazo revelam que a UCP é um procedimento simples, seguro e não invasivo que permite reduzir significativamente a PIO em pacientes com OAG. Esses resultados do estudo em olhos indianos corroboram achados em estudos anteriores em

olhos caucasianos. ⁽¹⁰⁾

Um estudo piloto prospectivo, armado, de centro único, foi realizado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado (CACG) medicamente descontrolada e submetidos a ciclo-coagulação por ultrassom focado em alta intensidade (HIFU) como tratamento cirúrgico de primeira linha, usando o dispositivo Eye-OP1 HIFU (Eyetechcare-Rillieux-la-Pape, França) conduzido pela localização do corpo ciliar biomicroscópico por ultrassom (UBM). ⁽¹¹⁾

Todos os pacientes haviam documentado a progressão do glaucoma, apesar da terapia médica e a laser convencional. O desfecho primário de eficácia foi a redução da pressão intraocular (PIO); os desfechos secundários incluíram alterações no número de medicamentos para glaucoma e complicações após a ciclocoagulação. ⁽¹¹⁾

O estudo envolveu 8 olhos de 7 pacientes entre maio de 2013 e setembro de 2014. O seguimento médio foi de $5,6 \pm 2,1$ meses. A PIO média foi reduzida de $18,4 \pm 3,5$ mmHg no pré-operatório para $14,8 \pm 4,1$ mmHg 6 meses no pós-operatório. O número médio de medicamentos para glaucoma diminuiu de $3,4 \pm 1,1$ no início do estudo para $3,3 \pm 0,7$ após 6 meses. A acuidade visual permaneceu estável (mediana de 0,17 log MAR no pré-operatório e 0,19 log MAR na última consulta de acompanhamento). Nenhum efeito colateral significativo ocorreu durante os 6 meses de acompanhamento. ⁽¹¹⁾

Em dois centros oftalmológicos italianos, foi realizado estudo com estudos no corpo ciliar no glaucoma refratário. O principal critério de inclusão foi o diagnóstico de glaucoma com pressão intraocular basal (PIO) ≥ 21 mmHg enquanto em tratamento médico hipotensor tópico e sistêmico máximo. O dispositivo EyeOP1 (Eye Tech Care, Rillieux-la-Pape, França), empregado no estudo, utiliza transdutores miniaturizados para produzir ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU). O tratamento consistiu na ativação sequencial de cada transdutor com duração de 4 s (grupo 1), 6 s (grupo 2) ou 8 s (grupo 3). ⁽²⁾

Os medicamentos hipotensivos foram interrompidos após a cirurgia e prescritos somente se a PIO no pós-operatório fosse ≥ 21 mmHg durante as consultas de acompanhamento. Os pacientes foram avaliados antes e 1, 7, 14, 30, 90 e 180 dias após o procedimento. Os desfechos primários foram a redução média da PIO na população geral e nos grupos 1, 2 e 3, e as taxas de sucesso completo, sucesso qualificado e fracasso. ⁽²⁾

Trinta olhos (16 de ângulo aberto, 10 de ângulo fechado e 4 glaucoma

neovascular) de 30 pacientes foram incluídos. A PIO pré-operatória média foi de $30,1 \pm 10,5$ mmHg. Vinte e nove pacientes completaram todo o acompanhamento do estudo; um paciente saiu do estudo três meses após a HIFU e foi submetido a trabeculectomia. Nos dias 1 e 180, a PIO média foi significativamente reduzida ($18,4 \pm 7,2$ e $20,2 \pm 6,2$ mmHg, respectivamente; todos $p < 0,0001$). Os pacientes do grupo 3 (tempo de exposição ao ultrassom de 8 s) apresentaram uma redução maior da PIO do que os outros dois grupos ($-16,2 \pm 8,3$ no grupo 3 vs. $-8,8 \pm 6,6$ no grupo 2 e $-3,7 \pm 6,5$ no grupo 1; $p = 0,02$ e $p < 0,001$, respectivamente).⁽²⁾

Sucesso qualificado e completo foi alcançado em 23,3 e 46,7% dos pacientes, respectivamente; falha do tratamento foi registrada em 6,6%. A coagulação ultrassônica do corpo ciliar é um procedimento seguro e eficaz para reduzir a PIO no glaucoma refratário. O aumento no tempo de exposição ao ultrassom parece melhorar a taxa de resposta e a eficácia global do procedimento, sem efeito prejudicial à segurança.⁽²⁾

Em cinco hospitais franceses, foi realizado estudo intervencionista prospectivo, não comparativo. Trinta olhos de 30 pacientes com glaucoma de ângulo aberto, pressão intraocular (PIO) > 21 mmHg e sem cirurgias prévias de glaucoma de filtração foram sonicados com uma sonda composta por seis transdutores piezoelétricos.⁽¹²⁾

Os seis transdutores foram ativados com um tempo de exposição de 6 s. Exames oftalmológicos completos foram realizados antes do procedimento e 1 dia, 1 semana, 1, 2, 3, 6 e 12 meses após o procedimento. Os desfechos primários foram sucesso cirúrgico qualificado (definido como redução da PIO da linha de base $\geq 20\%$ e $PIO > 5$ mmHg com possível reintervenção e sem ajuste de medicação hipotensora) e sucesso cirúrgico completo (definido como redução da PIO da linha de base $\geq 20\%$, $PIO > 5$ mmHg e $PIO < 21$ mmHg com possível reintervenção e sem ajuste de medicação hipotensora) na última consulta de acompanhamento e complicações com risco de visão. Os desfechos secundários foram a PIO média em cada visita de acompanhamento em comparação com a linha de base, uso de medicamentos, complicações e reintervenções.⁽¹²⁾

A pressão intraocular foi significativamente reduzida ($p < 0,05$) de um valor pré-operatório médio de $28,2 \pm 7,2$ mmHg ($n = 3,6$ medicamentos hipotensores) para $19,6 \pm 7,9$ mmHg aos 12 meses ($n = 3,1$ medicamentos hipotensores em $= 1,1$ procedimentos) (redução média da PIO de 30%). Sucesso qualificado foi alcançado em 63% dos olhos (19/30) (redução média da PIO de 37% nesses olhos) e sucesso completo em 46,7% dos olhos (14/30) (redução média da PIO de 37% nesses olhos) em o último acompanhamento. Não ocorreram complicações intra ou pós-operatórias importantes.

Assim, o procedimento de UC (3) parece ser um método eficaz e bem tolerado para reduzir a PIO em pacientes com glaucoma de ângulo aberto sem cirurgia prévia de filtração. ⁽¹²⁾

Outro estudo prospectivo não comparativo intervencionista de 20 olhos de 20 pacientes com glaucoma refratário. Todos os olhos foram tratados com 6 transdutores ativados operando a 21 MHz. Biomicroscopia ultrassonográfica e exame oftalmológico completo foram realizados antes do procedimento e 1 dia, 1 semana e 1, 3, 6 e 12 meses após o procedimento. Os desfechos primários foram sucesso cirúrgico (definido como redução da pressão intraocular (PIO) em relação à linha de base $\geq 20\%$ e $PIO > 5$ mm Hg) na última consulta de acompanhamento. Os desfechos secundários foram a PIO média em cada visita de acompanhamento em comparação com a linha de base, uso de medicamentos, complicações e reintervenções. ⁽¹³⁾

A pressão intraocular foi significativamente reduzida ($p < 0,01$) de um valor médio pré-operatório de $36,4 \pm 5,7$ mm Hg para um valor médio pós-operatório de $22,5 \pm 10,3$ mm Hg em 12 meses. Quatro pacientes precisavam ser re-tratados. A redução média da PIO alcançada foi de 38%. O sucesso cirúrgico foi alcançado em 13 dos 20 olhos (65%). Não houve grandes complicações intra ou pós-operatórias. ⁽¹³⁾

A ciclo-coagulação circular ultrassônica usando ultrassom focalizado de alta intensidade fornecido por um dispositivo circular miniaturizado contendo 6 transdutores piezocerâmicos é um método eficaz e bem tolerado para reduzir a PIO em pacientes com glaucoma refratário. ⁽¹³⁾

O último artigo deste capítulo, que avalia a eficácia da UCP, foi um estudo prospectivo multicêntrico aberto de 12 meses (EyeMUST1 Study). Pacientes com glaucoma primário (glaucoma primário de ângulo aberto [POAG]) ou secundário refratário foram tratados em dois grupos, dependendo da duração de cada ultrassom (grupo 1: 4 segundos; grupo 2: 6 segundos). O desfecho primário de eficácia foi baseado na redução da PIO aos 6 e 12 meses. ⁽¹⁴⁾

Cinquenta e dois pacientes foram incluídos: 36 (69%) tinham GPAA e 16 (31%) tinham glaucoma secundário. O grupo 1 ($n = 24$) e o grupo 2 ($n = 28$) apresentaram características demográficas e de linha de base semelhantes. ⁽¹⁴⁾

No grupo 1, a PIO foi reduzida de um valor médio pré-operatório de $29,7 \pm 7,7$ mm Hg ($n = 3,5$ medicações para glaucoma) para um valor médio pós-operatório de $21,3 \pm 6,7$ mm Hg ($n = 3,5$ medicações para glaucoma) e $20,1 \pm 6,7$ mm Hg ($n = 3,2$ medicamentos para glaucoma) aos 6 e 12 meses, respectivamente. ⁽¹⁴⁾

No grupo 2, a PIO foi reduzida de um valor médio pré-operatório de $29,0 \pm 7,4$ mm Hg (n = 3,3 medicamentos para glaucoma) para um valor médio pós-operatório de $20,2 \pm 7,4$ mm Hg (n = 3,4 medicamentos para glaucoma) e de $18,5 \pm 6,6$ mm Hg (n = 3,5 medicamentos para glaucoma) aos 6 e 12 meses, respectivamente. Aos 12 meses, a redução da PIO foi sustentada em ambos os grupos (redução de 32% da PIO no grupo 1 e redução de 36% da PIO no grupo 2). A tolerância geral da técnica foi boa, sem eventos adversos graves. O novo dispositivo de administração HIFU EyeOP1 miniaturizado parece ser eficaz na diminuição da PIO em pacientes com glaucoma refratário. A tecnologia oferece um bom perfil de segurança. ⁽¹⁴⁾

DISCUSSÃO

Como toda prática nova, a utilização do ultrassom seguiu o caminho necessário: primeiro em animais. Utilizando 18 saudáveis coelhos brancos adultos da Nova Zelândia, todos foram submetidos a tratamento com um protótipo EyeOP1 (tipo de HIFU) adaptado para o olho de coelho. ⁽¹⁵⁾

Seis olhos de seis animais foram tratados com todos os seis transdutores piezoelétricos ativados, seis foram tratados com cinco transdutores e seis com apenas quatro transdutores. Quase 1 mês após o procedimento, todos tratados olhos apresentaram PIO significativamente menor em comparação com os níveis de pré-tratamento, mas a redução foi maior nos olhos tratados com cinco ou seis transdutores. O exame histológico revelou dano segmento-anular dos processos ciliares causadas principalmente por necrose da coagulação. A inflamação foi mínima e a esclera e lente cristalina pareciam intactas. ⁽¹⁵⁾

A cicloplastia por ultrassom focado em alta intensidade (UCP) visa atingir de forma não invasiva e seletiva o corpo ciliar, diminuindo a pressão intraocular (PIO). Para ser usado em larga escala, a segurança e a efetividade do procedimento de UCP devem ser estudadas. Portanto, seu efeito no comportamento da pupila e sua eficácia são importantes para melhor informar os pacientes e ajudar os médicos a prever possíveis efeitos colaterais do tratamento. ⁽¹⁾

Ao contrário dos artigos acima apresentados esse relato de caso, apresenta o caso de um paciente de 65 anos com glaucoma de ângulo aberto e sem cirurgia de filtração prévia. Ele foi tratado nos dois olhos com HIFU. Após a intervenção, o paciente apresentou uveíte suave durante 10 dias, que desapareceram com a aplicação tópica de cicloplégicos e corticosteróide tratamento. ⁽¹⁶⁾

Depois disso, ele relatou uma perda da visão de perto e o exame mostrou ovalização da pupila. Ele persistiu seis meses depois, com uma perda de acomodação de uma dioptria. Assim, os pacientes fácicos tratados com HIFU (Eye OP1) podem estar em risco de ovalização da pupila com perda de acomodação. (16)

Além da ovalização da pupila, outros estudos buscaram encontrar outros efeitos adversos na UCP. Outro estudo buscou avaliar a inflamação intraocular desenvolvida após o Ultrassom Ciclo Plasty (UCP) para o tratamento do glaucoma. (17)

Dezoito olhos de 18 pacientes foram tratados com sondas de segunda geração da UCP (Eye OP1). Após o tratamento, a pressão intraocular média (PIO) diminuiu significativamente de $26,8 \pm 7,2$ para $18,8 \pm 6,1$ mm Hg no dia 1 e para $14,7 \pm 3,4$ mm Hg no mês 6 (todos $P < 0,001$). O valor médio da fotometria das células de sinalização a laser aumentou acentuadamente após a cirurgia de $12,1 \pm 7,5$ para $64,1 \pm 53,9$ ph / ms ($P = 0,001$) no dia 1 e depois diminuiu progressivamente para respectivamente $60,6 \pm 49,7$ no dia 7, $43,5 \pm 38,5$ no dia 14 e $28,2 \pm 18,3$ no mês 1 (todos $P < 0,05$), retornando a níveis semelhantes aos da linha de base no mês 3 e no mês 6 (respectivamente $16,7 \pm 6,2$ e $12,8 \pm 10,2$, ambos $P > 0,05$). (17)

Foi encontrada uma correlação negativa significativa entre o aumento pós-operatório dos valores do flare aquoso (aumento da turbidez desse humor, ocasionado pela exsudação e acúmulo de proteínas plasmáticas e componentes celulares na câmara anterior) e a profundidade da câmara anterior ($R = -0,568$, $P = 0,014$). Esse período pode ser considerado razoável para repetir o tratamento da UCP, quando necessário. (17)

O último artigo analisado foi estudo comparativo retrospectivo de centro único, incluindo todos os pacientes submetidos à ciclodestrução para glaucoma refratário por ciclocoagulação ou ciclodiodo HIFU. "Glaucoma refratário" foi definido como uma PIO alta não controlada, apesar do tratamento medicamentoso e de pelo menos uma cirurgia de filtração. A PIO alta não controlada foi definida como $PIO \geq 16$ mm Hg. O diagnóstico de glaucoma foi confirmado por testes automatizados de campo visual (FV) e varreduras peripapilares de RNFL (camada de fibras nervosas da retina) usando um dispositivo de tomografia de coerência ocular no domínio do tempo. O sucesso do tratamento foi definido como: PIO pós-operatória entre 5 mm Hg e 21 mm Hg e redução da PIO maior ou igual a 20% em comparação aos valores pré-operatórios. (18)

Entre os 99 olhos de 86 pacientes incluídos neste estudo, 29 olhos foram tratados por ciclodiodo e 70 olhos por HIFU. O acompanhamento médio foi de 3 meses (IQR 3-6) para o grupo ciclodiodo e 6 meses (IQR 3-8) para o grupo HIFU. A pressão

intraocular (PIO) pré-operatória média foi de $34,3 \pm 11,1$ mm Hg (grupo ciclodiodo) e $23 \pm 6,8$ mm Hg (grupo HIFU). A taxa de sucesso do tratamento no último acompanhamento foi de 52% [34-70] para o grupo ciclodiodo e 25% [15-35] para o grupo HIFU (valor de $P = 0,01$). A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier mostrou que o tempo médio estimado para falha foi de 5,9 meses (4,4-7,5) para o grupo ciclodiodo e 3,7 meses (2,8-4,7) para o grupo HIFU (teste log-Rank, $P = 0,02$). Uma perda de acuidade visual em duas linhas foi observada em 31% dos pacientes tratados por ciclodiodo e 17% nos tratados por HIFU. No grupo ciclodiodo foram relatados 4 casos de hipotonia vs nenhum do HIFU. A taxa de sucesso foi significativamente maior para o tratamento com ciclodiodo em comparação com a destruição por ciclodifusão HIFU no tratamento de glaucoma refratário. No entanto, significativamente menos complicações foram observadas com a ciclocoagulação HIFU em comparação com o ciclodiodo. (18)

CONCLUSÃO:

Podemos concluir que a ciclopastia por ultrassom é um método inovador, que após alguns ajustes em comparação ao primeiro feito na década de 80, se mostrou uma opção de tratamento do glaucoma bastante promissor, com diversas vantagens em relação aos outros tratamentos. Como por exemplo, o uso repetido de vezes, sem ter efeitos colaterais graves (hipotonia crônica, hemorragia supracoroidal, descompensação da córnea, e descolamento de retina) em relação ao tratamento com outras técnicas ciclodestrutivas, fácil manuseamento do equipamento e rápida recuperação dos pacientes submetidos a cirurgia.

Não podemos descartar que alguns estudos mostraram risco dos pacientes submetidos a cicloplastia por ultrassom de adquirir inflamação do globo ocular, que acabou desaparecendo ao longo do tempo.

Assim, a maioria dos estudos mostrou uma correção da pressão intraocular considerável após utilizar a cicloplastia por ultrassom repetida vezes, chegando na PIO alvo na maioria dos estudos analisados.

Portanto, a cicloplastia apresenta superioridade incontestável sobre outras técnicas cirúrgicas para o tratamento do glaucoma refratário, cabendo o médico especialista, fazer o diagnóstico do glaucoma, instruir o paciente quanto aos danos e vantagens desse método, e indica-lo quando julgar pertinente.

REFERÊNCIAS:

Sousa DC, Ferreira NP, Marques-Neves C, Somers A, Vandewalle E, Stalmans I, Pinto LA. High-intensity Focused Ultrasound Cycloplasty: Analysis of Pupil Dynamics. *J Curr Glaucoma Pract* 2018;12(3):102-106.

Giannaccare G, Vagge A, Gizzi C, Bagnis A, Sebastiani S, Del Noce C, Fresina M, Traverso CE, Campos EC. High-intensity focused ultrasound treatment in patients with refractory glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Mar;255(3):599-605.

Mastropasqua R, Fasanella V, Mastropasqua A, Ciancaglini M, Agnifili L. High-Intensity Focused Ultrasound Circular Cyclocoagulation in Glaucoma: A Step Forward for Cyclodestruction?. *J Ophthalmol*. 2017;2017:7136275.

Hu D, Tu S, Zuo C, Ge J. Short-Term Observation of Ultrasonic Cyclocoagulation in Chinese Patients with End-Stage Refractory Glaucoma: A Retrospective Study. *J Ophthalmol*. 2018;6;20;18:4950318.

Aptel F, Tadjine M, Rouland JF. Efficacy and Safety of Repeated Ultrasound Cyclo-plasty Procedures in Patients With Early or Delayed Failure After a First Procedure. *J Glaucoma*. 2019 Oct 29.

De Gregorio A, Pedrotti E, Stevan G, Montali M, Morselli S. Safety and efficacy of multiple cyclocoagulation of ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound in patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Dec;255(12):2429-2435.

Posarelli C, Covello G, Bendinelli A, Fogagnolo P, Nardi M, Figus M. High-intensity focused ultrasound procedure: The rise of a new noninvasive glaucoma procedure and its possible future applications. *Surv Ophthalmol*. 2019 Nov - Dec;64(6):826-834.

Torky MA, Al Zafiri YA, Hagraas SM, Khattab AM, Bassiouny RM, Mokbel TH. Safety and efficacy of ultrasound ciliary plasty as a primary intervention in glaucoma patients. *Int J Ophthalmol*. 2019 Apr 18;12(4):597-602.

Giannaccare G, Vagge A, Sebastiani S, Urbini LE, Corazza P, Pellegrini M, Carmassi L, Bergamini F, Traverso CE, Campos EC. Ultrasound Cyclo-Plasty in Patients with Glaucoma: 1-Year Results from a Multicentre Prospective Study. *Ophthalmic Res*. 2019;61(3):137-142.

Deb-Joardar N, Reddy KP. Application of high intensity focused ultrasound for treatment of open-angle glaucoma in Indian patients. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Apr;66(4):517-523.

Graber M, Khoueir Z, Beauchet A, Benhatchi N, Hammoud S, Lachkar Y. High intensity focused ultrasound as first line treatment in patients with chronic angle closure glaucoma at risk for malignant glaucoma. *J Fr Ophtalmol*. 2017 Apr;40(4):264-269.

Aptel F, Denis P, Rouland JF, Renard JP, Bron A. Multicenter clinical trial of high-intensity focused ultrasound treatment in glaucoma patients without previous filtering surgery. *Acta Ophthalmol*. 2016 Aug;94(5):e268-77.

Melamed S, Goldenfeld M, Cotlear D, Skaat A, Moroz I. High-intensity focused ultrasound treatment in refractory glaucoma patients: results at 1 year of prospective clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2015 Nov-Dec;25(6):483-9.

Denis P, Aptel F, Rouland JF, Nordmann JP, Lachkar Y, Renard JP, Sellem E, Baudouin C, Bron A. Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jan 20;56(2):1089-96.

Dastiridou AI, Katsanos A, Denis P, Francis BA, Mikropoulos DG, Teus MA, Konstas AG. Cyclodestructive Procedures in Glaucoma: A Review of Current and Emerging Options.

Adv Ther. 2018 Dec;35(12):2103-2127.

Rivero-Santana A, Pérez-Silguero D, Pérez-Silguero MA, Encinas-Pisa P. Pupil Ovalization and Accommodation Loss after High-intensity Focused Ultrasound Treatment for Glaucoma: A Case Report. J Curr Glaucoma Pract. 2019 May-Aug;13(2):77-78.

Pellegrini M, Sebastiani S, Giannaccare G, Campos EC. Intraocular inflammation after Ultrasound Cyclo Plasty for the treatment of glaucoma. Int J Ophthalmol. 2019 Feb 18;12(2):338-341.

Graber M, Rothschild PR, Khoueir Z, Bluwol E, Benhatchi N, Lachkar Y. High intensity focused ultrasound cyclodestruction versus cyclodiode treatment of refractory glaucoma: A retrospective comparative study. J Fr Ophtalmol. 2018 Sep;41(7):611-618.

COVID-19 E TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

COVID-19 AND PULMONARY EMBOLISM

Bruno Alexandre L. Rodrigues¹; Carlos P. Nunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Infecções por Coronavirus, embolismo pulmonar, tromboembolismo; **Keywords:** *Coronavirus Infection; Pulmonary embolism; Thromboembolism*

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019, foi constatada uma elevação do número de casos de pneumonia causada por um novo coronavírus identificado como B-coronavírus, que teria o potencial de causar complicações como tromboembolismo pulmonar. **Objetivo:** O presente relatório tem como finalidade, por meio de uma revisão literária, relatar um pouco mais acerca do tromboembolismo pulmonar em pacientes infectados pelo COVID-19. **Métodos:** Foram utilizados 16 artigos para realização deste trabalho, e todos relatam sobre tromboembolismo pulmonar e COVID-19, trazendo informações através de relatos de caso, revisão literária e estudos prospectivos. **Conclusões:** Após leitura dos artigos foi possível relacionar o evento tromboembolismo pulmonar e COVID-19 pela coagulopatia causada pelo vírus quando este adentra o organismo havendo liberação de citocinas inflamatórias que atuam na cascata de coagulação destes pacientes.

ABSTRACT

Background: *In December 2019, a number of cases of pneumonia caused by a new coronavirus identified as B-coronavirus were found, which would potentially cause complications such as pulmonary thromboembolism.* **Objectives:** *This research aims, through a literary review, to report more about COVID-19 and pulmonary embolism.* **Methods:** *Sixteen studies were used to carry out this work, and all of them report about COVID-19 and pulmonary embolism, bringing accurate and reliable information through case reports, literary reviews, and prospective studies.* **Conclusions:** *After reading the articles, it was possible to relate the event of pulmonary thromboembolism and COVID-19 due to coagulopathy caused by the virus when it infects an organism that releases inflammatory cytokines that act in the coagulation cascade of patients.*

¹ Aluno da graduação de Medicina, do décimo primeiro período da UNIFESO;

² Professor Titular da Faculdade de Medicina da UNIFESO.

INTRODUÇÃO

Recentemente, casos de pneumonia tiveram uma elevação expressiva na Ásia. O responsável por esse aumento foi identificado como um novo coronavírus, B-coronavírus, em dezembro de 2019. Estes casos estavam interligados com o mercado local de peixes e alimentos marinhos, sendo o primeiro descrito em Wuhan, na China. Em fevereiro, cientistas da Organização Mundial de Saúde decidiram nomear a doença como doença do coronavírus 2019 enquanto o grupo de estudos decidiu nomeá-la como SARS-CoV-2.¹

Estudos genéticos revelaram que o vírus poderia ter sua origem a partir da transmissão através de morcegos. Além disso, foi evidenciado que animais comercializados no mercado local de peixes, como pangolins e tartarugas, possuíam material genético semelhante aos morcegos, o que levou a acreditar que o consumo destes animais possa ter sido o gatilho inicial para a infecção em humanos. Esta ocorreria humano-humano após o contato com indivíduos infectados pelo vírus, sintomáticos ou assintomáticos, o que provocou a disseminação para profissionais de saúde e trabalhadores comuns.¹

Os coronavírus são responsáveis por causar sintomas respiratórios, como resfriados comuns, e possuem baixa patogenicidade. Estes são classificados em quatro gêneros, sendo eles: alfa, beta, gama e delta. Os gêneros alfa e beta infectam mamíferos, enquanto os tipos gama e delta, pássaros. Existem ainda outros tipos, como SARS-CoV e MERS-CoV, já conhecidos por produzirem infecções potencialmente fatais e graves do trato respiratório.¹

O SARS-CoV-2 é um B-coronavírus de RNA positivo, envelopado, capaz de utilizar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para infectar humanos. A ECA2 é uma enzima encontrada no trato respiratório inferior, responsável pela infecção humano-humano. Após utilizar os receptores celulares da ECA2, o vírus se funde às células, assim o RNA é inserido e se replica dentro do organismo.¹

Como uma doença respiratória, COVID-19 é primariamente transmitido através de secreções respiratórias e do contato direto. Porém, estudos com swab fecal e sanguíneo evidenciaram a presença do vírus, o que sugere outras formas de transmissão, já que a ECA2 está presente nos enterócitos intestinais¹

Os sintomas mais comuns da doença são relativamente parecidos com os da síndrome gripal como tosse, febre e fadiga, mas outros sintomas podem ser encontrados com menos frequência como diarreia e vômitos. Em exames laboratoriais pode

encontrar-se leucopenia e linfopenia e, em estados mais graves, aumento da ureia, creatinina, D-dímero e até mesmo elevação de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-10 e IL-11.^{1,2}

Um dos achados em pacientes com COVID-19 é a trombose, visto que é uma doença que libera diversas citocinas inflamatórias, portanto propicia a formação de trombos que impactam especialmente em locais como o pulmão, levando à piora clínica e hipóxia.²

O método diagnóstico padrão-ouro é a detecção do ácido nucléico por swab nasal e de orofaringe; ou por amostras do trato respiratório através da reação de cadeia da polimerase (PCR) que posteriormente é confirmada por sequenciamento.¹

O prognóstico é favorável na maior parte dos casos, entretanto, muitos pacientes evoluem para condições críticas, principalmente idosos e aqueles que possuem comorbidades. Esta doença tende a progredir rapidamente nestes pacientes, principalmente naqueles com 65 anos ou mais. As complicações descritas são a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), arritmia, choque, injúria renal aguda (IRA), lesão cardíaca aguda, disfunção hepática e infecções secundárias. Estudos demonstraram que idosos do sexo masculino com comorbidades e SARA têm elevada taxa de mortalidade.¹

OBJETIVOS

Primário:

Discutir a relação do tromboembolismo pulmonar e COVID-19

Secundário:

Discutir o uso da terapia anticoagulante em pacientes COVID-19

MÉTODOS

Foram pesquisados os descritores “*Coronavirus infections*” e “*Pulmonary embolism*” no PubMed, com 45 resultados obtidos. Destes, foram escolhidos 7, com base na leitura e análise do conteúdo. Também foram utilizados descritores “*Coronavirus infections*” e “*Pulmonary embolism*” em diversos bancos de dados, como Cochrane, BioMedCentral, EBSCOhost e Lilacs, obtendo-se diversos artigos relacionados com o tema em questão, mas que não foram selecionados para o trabalho após leitura e análise do conteúdo dos artigos. Assim, foi avaliado o grau de classificação das revistas em que houve a publicação escolhendo as mais bem colocadas, a data de publicação buscando

sempre os mais recentes, além disso, foi observado se atendiam ao tema proposto.

Foi acrescentado manualmente a essa busca, os relatórios *“the origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status”* , *“Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment”*, *“Pulmonary embolism:an update”*,”*Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy”*, *“Pulmonary embolism in cases of COVID-19”*, *“Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia”*, *“Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography”*, *“Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19”* e *“Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy”* devidamente listado nas referências bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Virchow descreveu o primeiro embolismo pulmonar nos anos de 1800 e esta era uma doença raramente diagnosticada antes da morte. O embolismo pulmonar é causa importante de instabilidade hemodinâmica e de morbimortalidade. É uma complicação da trombose venosa profunda (TVP) sendo prevenção, diagnóstico e tratamento uma maneira importante de se evitá-la.^{3,4}

A fisiopatologia e as manifestações clínicas da doença dependem de 4 fatores principais como tamanho do trombo e extensão da oclusão da árvore vascular; condição cardiopulmonar pré-existente; vasoconstrição química causada pela liberação de serotonina e tromboxano; e vasoconstrição reflexa pela provável dilatação reflexa da artéria pulmonar. Quando o trombo impacta na circulação pulmonar há obstrução mecânica e liberação de hormônios causando vasoespasmo gerando aumento da pós-carga e conseqüentemente aumento no consumo de oxigênio pelo ventrículo direito. A parede cardíaca dilata e afina, com isso há aumento do estresse da parede e redução da perfusão coronariana. Ao mesmo tempo, isto diminui o débito cardíaco, piorando a hipoxemia.³

O tromboembolismo pulmonar (TEP) pode ser assintomático, porém quando há sintomas estes são inespecíficos, como dispneia, dor pleurítica, dor retroesternal, tosse, hemoptise e síncope. Há diversos diagnósticos diferenciais como pneumonia, asma e pneumotórax. Exames de imagem como radiografia de tórax, cintilografia pulmonar e

angiogramas podem ajudar a elucidar o diagnóstico por ser uma doença com sinais e sintomas inespecíficos.³

O tratamento é feito através da prevenção de novos episódios de TEP com a utilização de anticoagulantes e/ou filtro de veia cava. Quando o paciente apresenta um quadro de TEP mais grave pode se recorrer aos trombolíticos ou técnicas invasivas como embolectomia.³

Em muitos pacientes o COVID-19 tem curso prolongado com febre alta, redução do estado geral e envolvimento pulmonar, os quais contribuem para a imobilização. A terapia intensiva é um fator de risco para ocorrência de eventos trombóticos. A compreensão da fisiopatologia para a ocorrência de trombose em pacientes com COVID-19 ainda é bastante limitada. Tanto a resposta imune quanto a atuação viral levam à ativação do sistema de coagulação como resultado da lesão endotelial, liberação de citocinas inflamatórias e ativação plaquetária. O tromboembolismo pulmonar no COVID-19 seria resultado da combinação da inflamação do tecido pulmonar e estado de hipercoagulabilidade sistêmica.²

No estudo de *Klok et al.*, observou-se que COVID-19 é fator predisponente para trombose tanto venosa quanto arterial devido à inflamação, hipóxia, imobilização e CIVD. Desta maneira, tornou-se necessário utilizar-se profilaxia antitrombótica, especialmente em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI), que são de certa maneira mais propensos a desenvolver um evento trombótico.⁵

Marietta et al. observaram a existência de um estado de hipercoagulabilidade durante a infecção pelo COVID-19. O aumento do D-dímero, bem como das citocinas pró-inflamatórias, como IL-2 e IL-6, estão correlacionados com o prognóstico do paciente, sendo o aumento destas um fator para gravidade do caso. Os achados encontrados mostraram uma relação entre trombose e inflamação.²

Os fatores de coagulação e as plaquetas estão diretamente ligadas à modulação da imunidade do indivíduo, que mostrou que suas funções são independentes do efeito homeostático. Todos esses fatores levam a relacionar o COVID-19 e a síndrome chamada Coagulação intravascular disseminada (CIVD). Desta maneira, sugeriu-se que drogas que possuem efeito anticoagulante seriam benéficas para estes pacientes juntamente com antivirais e antioxidantes.²

Cui et al. realizaram um estudo no período de 30 de janeiro a 22 de março, com 81 pacientes internados em unidade intensiva diagnosticados com COVID-19. Desta forma, analisaram que pacientes infectados pela doença eram propensos a sepse, o que

levava a liberação de citocinas inflamatórias. Diversas citocinas inflamatórias causam ativação do sistema de coagulação resultando no tromboembolismo venoso. A sepse é uma importante causa de CIVD e que nestes pacientes é um fator prognóstico importante pois 71% das mortes observadas neste hospital advinham deste evento trombótico.⁶

A elevação do D-dímero é um sinal importante da ativação da coagulação e da hiperfibrinólise e quando os pacientes recebiam a terapia antitrombótica estes níveis de D-dímero diminuíram gradualmente o que mostra que esta substância pode predizer o evento trombose e avaliar a terapia de coagulação.⁶

Os fatores de coagulação como produto da degradação da fibrina e tempo longo de protrombina quando elevados foram correlacionados com maior chance de morte dos pacientes por CIVD, que é um dos fatores relacionados à sepse causada pelo SARS-CoV-2. Fatores de coagulação livres no sangue juntamente com a ativação de plaquetas estimulam a fibrinólise.⁷

Estudos recentes com heparina de baixo peso molecular e heparina não fracionada em doses profiláticas estão associados a menor mortalidade em pacientes graves infectados por COVID-19 que exibem um score de coagulopatia ou níveis de D-dímero aumentados. O uso de anticoagulantes de forma agressiva deve ser pensada pelo risco de causar eventos indesejados aos pacientes sendo necessário adotar um tempo apropriado para iniciar o tratamento, o tipo e a dose da droga e o impacto de outras medicações de uso concomitante.²

Klok et al. também analisaram 184 pacientes com pneumonia causada por COVID-19 que foram admitidos na UTI entre os dias 7 de março e 5 de abril de 2020. Todos os pacientes receberam terapia antitrombótica e foram observados por 7 dias. Constatou-se que 31% dos pacientes apresentaram evento trombótico confirmado por ultrassonografia ou angiotomografia computadorizada de pulmão sendo o tromboembolismo pulmonar a complicação mais comum encontrada. Desta maneira, a profilaxia antitrombótica é recomendada e deve ser empregada de maneira que diminua os eventos trombóticos dos pacientes com COVID-19.⁵

Em estudo de *Lodigiane et al.* com pacientes infectados por COVID-19, foram analisados 388 casos confirmados da doença e a ocorrência de trombose nestes pacientes internados. Os resultados mostraram que a formação de trombos é um importante evento a se levar em consideração em pacientes com COVID-19, especialmente os internados em UTI.⁸

Dos pacientes analisados, um total de 28 sofreram evento trombótico, em sua

maioria venoso, sendo pulmão o local mais frequente. Desta forma, a profilaxia com antitrombóticos em altas doses mostrou possível obter resultados positivos em pacientes com COVID-19. Foi postulado que pacientes que utilizavam heparina de baixo peso molecular em fases precoces da infecção apresentaram diminuição da inflamação sistêmica, pulmonar e redução da replicação viral além do efeito anti-trombótico.⁸

Tveita et al. relataram casos de COVID-19 que tiveram desfecho de tromboembolismo pulmonar. Demonstrou-se que o embolismo pulmonar contribuiu para a hipoxemia em diferentes estágios da doença. Tratando-se os pacientes com heparina de baixo peso molecular durante a internação hospitalar, não se havia suspeita de embolia pulmonar.⁹

Um estudo na Holanda com 184 pacientes em tratamento intensivo com SARS-CoV-2, dos quais 27% apresentaram tromboembolismo venoso confirmado por exames de imagem, 81% destes tiveram tromboembolismo pulmonar, ainda que tivessem recebido tratamento com heparina de baixo peso molecular durante a internação.⁹

Grillet et al. realizaram estudo retrospectivo no qual analisaram tromboembolismo em pacientes com COVID-19. O estudo tinha amostra de 100 pacientes que não possuíam contraindicações para uso de contraste iodado para exames de tomografia computadorizada. Após observação do estudo, 23 dos 100 pacientes apresentaram tromboembolismo pulmonar, principalmente aqueles que apresentavam doença crítica e internados em unidade de terapia intensiva. A TEP estava mais relacionada a pacientes em ventilação mecânica e do sexo masculino.¹⁰

Artifoni et al. observaram pacientes internados com COVID-19 com objetivo de determinar a incidência de tromboembolismo venoso nos pacientes que receberam profilaxia antitrombótica. Exames de imagem, como ultrassonografia de membro inferiores e angiotomografia, foram utilizados para rastrear a trombose venosa. Dos 71 pacientes analisados, 16 desenvolveram TVP e 7 apresentaram TEP apesar da utilização de medicamentos profiláticos; a incidência deste evento ainda se tornou bastante significativa.¹¹

Hékimian et al. revisaram 51 pacientes com diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 que foram tratados em unidade de terapia intensiva, dos quais 8 destes vieram a desenvolver embolia pulmonar grave. Destes 8 pacientes 5 apresentaram níveis elevados de fibrinogênio e D-dímero, sendo uma consequência da indução séptica causada pelo vírus que induz a CIVD. A elevação do D-dímero esta ligada à mortalidade intra-hospitalar.¹²

Desta maneira, foi observado que o uso de anticoagulantes em altas doses deveria ser considerado em pacientes com formas severas da doença. Além disso o uso de Ecocardiografia com Doppler deve ser empregada de maneira a detectar sinais de cor pulmonale e por último a piora da hipoxemia e hipercapnia deve ser considerado diagnóstico de TEP em pacientes COVID-19 em ventilação mecânica.¹²

Middeldorp et al. realizaram estudo para investigar a incidência de trombose venosa em 198 pacientes internados com diagnóstico confirmado de COVID-19. Destes, 39 pacientes tiveram diagnóstico de trombose venosa profunda, dos quais 25 eram sintomáticos mesmo com a profilaxia de trombose. Em pacientes internados em UTI a incidência de trombose foi ainda maior provavelmente devido à disponibilidade de exames de rastreio. Portanto, foi constatado que o risco de trombose venosa em pacientes internados por COVID-19 é elevado, especialmente em pacientes em UTI. Dessa forma, deve-se lançar mão de exames de imagem para TVP e TEP nestes casos.¹³

Tang et al. testaram a terapia anticoagulante em pacientes infectados por COVID-19 comparando pacientes que utilizaram heparina e aqueles que não a utilizaram. Realizaram esta comparação com 449 pacientes com COVID-19, dos quais 99 receberam heparina. Ao final desta comparação pode-se observar que não houve redução da mortalidade em 28 dias entre os pacientes em uso de heparina com os que não estavam usando-a. Entretanto, pacientes que apresentavam coagulopatia por sepse mostraram menor mortalidade em 28 dias com uso da terapia anticoagulante quando comparado com aqueles que não a utilizaram.¹⁴

Zhai et al observaram que pacientes com doença grave e risco de sangramento elevado beneficiam-se da utilização de compressão pneumática intermitente. Em pacientes com risco reduzido de sangramento recomenda-se heparina de baixo peso molecular; se houver acometimento renal deve-se utilizar heparina não fracionada; e aqueles com doença leve e moderada, a profilaxia antitrombótica.¹⁵

Aryal et al observaram que o alto risco de formação de trombos em pacientes COVID-19, principalmente naqueles com maior gravidade, era um evento de extrema importância. Portanto, pacientes que recebiam heparina estavam associados à menor taxa de mortalidade. A extensão do tratamento após alta com anticoagulantes para profilaxia por 4-6 semanas deve ser considerada pelo risco de pacientes ainda desenvolver trombos pela coagulopatia causada pelo COVID-19. Os anticoagulantes indicados para a profilaxia são da classe dos novos anticoagulantes como rivaroxabana

e deve-se dosar o risco de sangramento e benefício para a não formação de trombos.¹⁶

CONCLUSÃO

Após a leitura de diversos artigos, é possível concluir que o tromboembolismo pulmonar é importante consequência do COVID-19. O SARS-CoV-2 tem como principal característica a ativação imunológica com liberação de diversas citocinas inflamatórias, impulsionando o sistema de coagulação à formação de trombos que podem impactar na circulação pulmonar e, como consequência, causam TEP. Os pacientes mais acometidos pela doença são aqueles com piora clínica causada pela sepse induzida pelo vírus, que conduz à coagulopatia levando na maioria dos casos à necessidade de unidades de tratamento intensivo devido à deterioração da hipoxemia e instabilidade hemodinâmica. Os exames de imagem como angiotomografia são cruciais para confirmação do diagnóstico da doença já que os sintomas apresentados podem ser confundidos com os do COVID-19. A profilaxia antitrombótica deve ser empregada de maneira a evitar a ocorrência de casos e quando for necessário utilizar anticoagulantes para tratamento em pacientes acometidos pelo TEP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status [Internet]. Vol. 7, Military Medical Research. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
2. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020 May;18(3):167–9.
3. Kostadima E, Zakyntinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2007 Mar;48(2):94–107.
4. The Royal Australian College of General Practitioners. RACGP - Pulmonary embolism: An update. [cited 2020 Jun 22]; Available from: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/november/pulmonary-embolism/>
5. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Julho;191:145–7.
6. 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 Jun;18(6):1421–4.
7. 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 Apr;18(4):844–7.

8. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:9–14.
9. Tveita A, Hestenes S, Sporastøyl ER, Pettersen SA, Neple BL, Myrstad M, et al. Pulmonary embolism in cases of COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen [Internet]*. 2020 May 26;140(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.4045/tidsskr.20.0366>
10. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology.* 2020 Apr 23;201544.
11. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul;50(1):211–6.
12. Hékimian G, Lebreton G, Bréchet N, Luyt C-E, Schmidt M, Combes A. Severe pulmonary embolism in COVID-19 patients: a call for increased awareness. *Crit Care.* 2020 Jun 2;24(1):274.
13. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost [Internet]*. 2020 May 5; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14888>
14. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1094–9.
15. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziakas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020 Jun;120(6):937–48.
16. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Pathak R, Bhatt VR, Katel A, et al. Venous Thromboembolism in COVID-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Jun 11;22(7):52.

DOENÇA DE ALZHEIMER: OS DESAFIOS DO CUIDADO

ALZHEIMER'S DISEASE: THE CHALLENGES OF CARING

João Vitor G. S. Ferreira¹; Ana Paula V. S. Esteves²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Doença de Alzheimer; Tratamento; Inibidores da acetilcolinesterase; Donepezila; Galantamina; Rivastigmina; **Keywords:** *Alzheimer's disease; Treatment; Acetylcholinesterase inhibitors; Donepezil; Galantamine; Rivastigmine*

RESUMO:

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva mais comum relacionada à idade que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento das atividades cotidianas e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. O tratamento da doença visa lentificar a sua progressão, sendo multidisciplinar e possui como primeira linha farmacológica os inibidores da acetilcolinesterase (AChE). **Objetivos:** Compreender o tratamento farmacológico com inibidores da AChE na DA. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura sem metanálise elaborada pela estratégia PICO que buscou evidências nas bases de dados Cochrane, PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO e BVS através da análise dos estudos completos publicados nos últimos cinco anos em inglês ou português com o booleano “AND” para chaveamento dos descritores ou seus sinônimos. **Resultados:** As evidências presentes nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) analisados sugerem que a terapia com Donepezila, Rivastigmina e Galantamina de forma isolada cursa com melhora clínica geral dos pacientes com DA, principalmente aqueles com doença leve a moderada. **Conclusões:** A presente revisão forneceu uma visão geral sobre a DA e o seu principal tratamento farmacológico, os inibidores da AChE. Esses fármacos não curam a doença, mas são recomendados para limitar a neurodegeneração nos pacientes diagnosticados, conseguindo em partes serem bem-sucedidos em suas funções. Dessa forma, podemos concluir que há a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos que abrangem a característica multifatorial da DA e que levem a menos efeitos adversos.

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. joaovitor.2595@hotmail.com;

² Docente Doutora do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. anapaulaesteves@me.ufrj.br

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease (AD) is a of the most common progressive neurodegenerative pathologies related to age. That is manifested by cognitive and memory deterioration, impairment of daily activities and a variety of neuropsychiatric symptoms and behavioral changes. The treatment of this disease aims to slow down its progression, being multidisciplinary and having acetylcholinesterase inhibitors as the primary pharmacological line. **Objectives:** To understand the pharmacological treatment with acetylcholinesterase (AChE) inhibitors in AD. **Methods:** This is a systematic review of the literature without meta-analysis developed by the PICO strategy that searched for evidence in the Cochrane, PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO and BVS databases through the analysis of the complete studies published in the last five years in English or Portuguese with the boolean "AND" for switching descriptors or their synonyms. **Results:** Evidence from the randomized controlled trials (RCTs) analyzed suggests that therapy with Donepezil, Rivastigmine and Galantamine in isolation leads to general clinical improvement in patients with AD, especially those with mild to moderate disease. **Conclusions:** The present review provided an overview of AD and its main pharmacological treatment, AChE inhibitors. These drugs do not cure the disease, but are recommended to limit neurodegeneration in diagnosed patients, in part being successful in their functions. Thus, we can conclude that there is a need to develop new drugs that cover the multifactorial characteristic of AD and that lead to less adverse effects.

INTRODUÇÃO:

A DA foi descrita em 1906 pelo médico psiquiatra e neurofisiologista alemão, Alois Alzheimer, quando publicou em um Congresso, o estudo de caso de uma paciente de 51 anos, denominada Auguste Deter.¹ Esta paciente foi internada no Hospital Psiquiátrico de Frankfurt, onde Alois trabalhava.¹ O marido de Auguste queixou-se ao médico que ela tinha comportamentos estranhos, andava descuidada com a casa, vivia irritada e que lhe fazia constantes acusações a respeito de sua fidelidade como esposo, sem ter qualquer motivo para tanto.¹

Após quatro anos, Auguste faleceu e Alois pode estudar seu cérebro tendo encontrado atrofia generalizada de células em seu córtex cerebral.¹ Descreveu que as células que se mostravam alteradas formavam emaranhados neurofibrilares e placas senis, que destruíam neurônios e reduziam as conexões sinápticas.¹ Logo em seguida,

Emil Kraepelin, chefe de Alois, adiantou-se em batizar a doença de “Doença de Alzheimer”.¹

A DA é uma patologia neurodegenerativa progressiva mais comum relacionada à idade que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento das atividades cotidianas e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.^{2, 3} A principal característica clínica e primeira evidência desta patologia é a deficiência de memória recente, seguida da deteriorização de outras funções cognitivas de acordo com o avanço da doença.⁴

A DA não tem cura e sua causa ainda não é bem conhecida, sendo que há apenas teorias fisiopatológicas para esclarecimento de seu desenvolvimento.^{2, 4} Sabe-se, no entanto, que há fatores de risco bem estabelecidos, como idade e história familiar da doença, no qual o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados.^{3, 5}

Uma das teorias fisiopatológicas da DA é conhecida como teoria colinérgica que se baseia na redução da produção de acetilcolina por morte de neurônios colinérgicos.⁶ Assim, o tratamento farmacológico se estrutura na inibição da enzima AChE, responsável pela degradação da acetilcolina na fenda sináptica.⁷ Os principais fármacos dessa classe são Donezepil, Rivastigmina e Galantamina.⁷

A partir disso, este trabalho visa, essencialmente analisar a eficácia dos três principais inibidores da enzima AChE de forma isolada em cada um dos grupos de sintomas da doença e seus respectivos efeitos adversos. Além disso, discutir de maneira geral a apresentação da DA em seu âmbito epidemiológico, fisiopatológico, clínico e diagnóstico.

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Entender o desenvolvimento da Doença de Alzheimer e esclarecer sua sintomatologia, diagnóstico e tratamento;

Compreender o tratamento farmacológico com inibidores da AChE na DA.

Objetivos secundários:

Interpretar as evidências encontradas sobre as atuais possibilidades terapêuticas para o tratamento da DA;

Valorizar os efeitos benéficos dos fármacos perante a evolução do paciente com DA.

MÉTODOS:

Este trabalho procurou desenvolver uma revisão integrativa da literatura, que se caracterizou através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Após essa identificação de elementos da pesquisa foram definidos os termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Doença de Alzheimer, tratamento, inibidores da acetilcolinesterase, Donepezila, Rivastgmina e Galantamina; e os sinônimos em inglês: Alzheimer's disease; Treatment; Acetylcholinesterase inhibitors; Donepezila; Galantamina; Rivastigmina. A busca de evidências foi feita nas bases de dados Cochrane, PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO e BVS mediante chaveamento dos termos com o operador booleano "AND". O Quadro 1 organiza o chaveamento que encontrou a maior quantidade de artigos para análise. Para esse fim, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, SCIELO, LILACS e BVS.

Quadro 1: Amostra de Artigos.

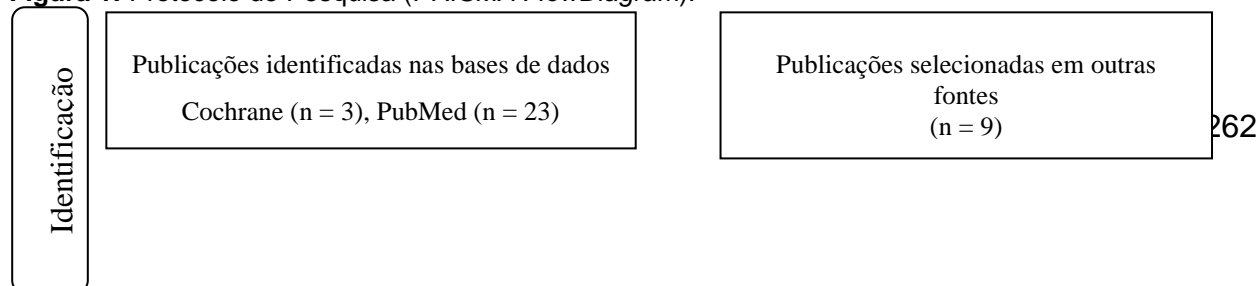
Chaveamento: Doença de Alzheimer "AND" Rivastigmina "AND" Galantamina "AND" Donepezila						
Base de Dados	Cochrane	PubMed	EBSCOhost	LILACS	SciELO	BVS
Total de Artigos	3	9	3	3	1	3

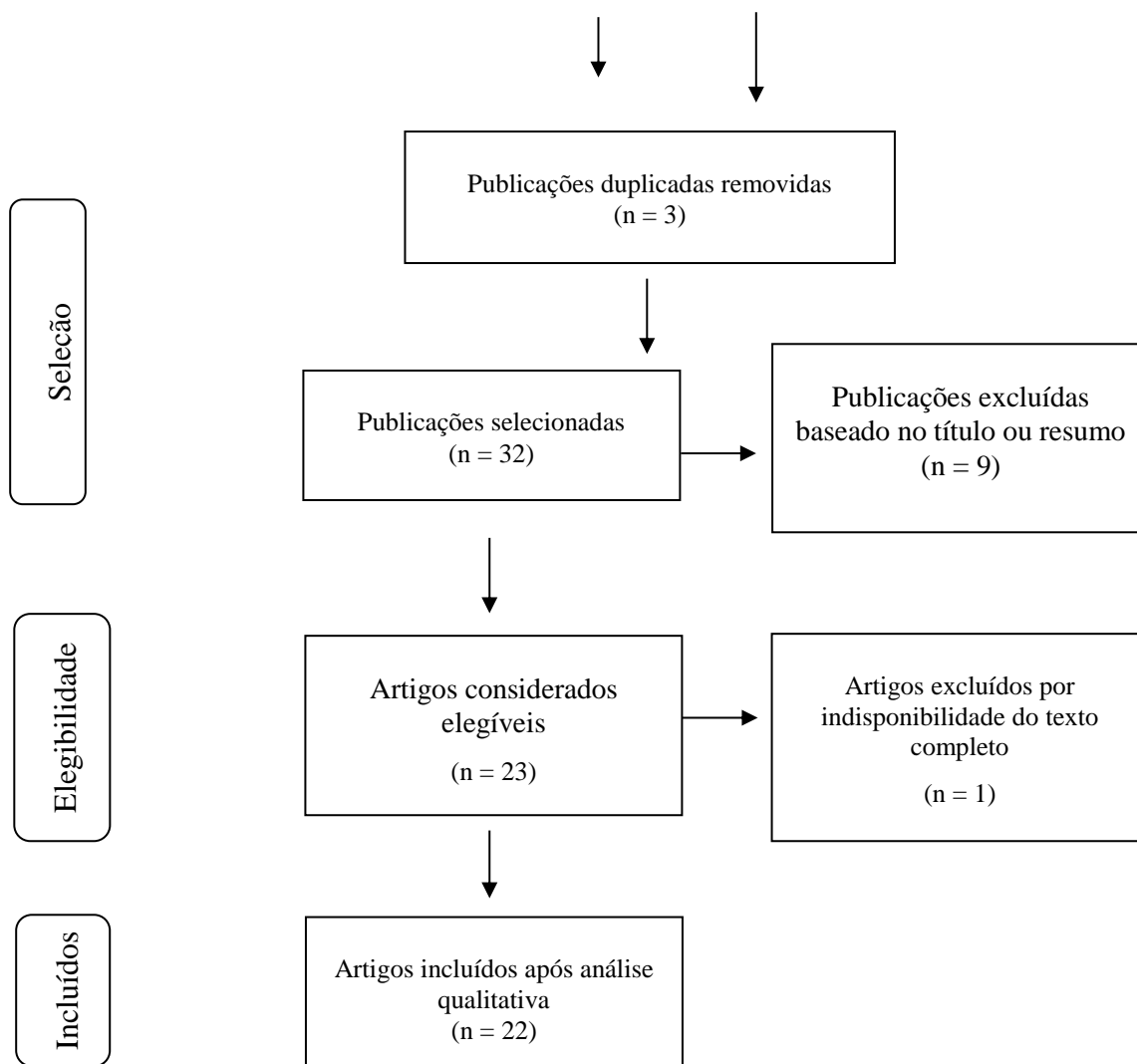
Fonte: elaborado pelo autor.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão (ensaios clínicos randomizados [ECR] publicados nos últimos 5 anos em idioma inglês ou português) e critérios de exclusão (publicações não condizentes com o questionamento do estudo) que nortearam a seleção da amostra ao revelar artigos científicos que abordassem o tema da revisão. A **Figura 1** organiza o protocolo de busca utilizado.

Demonstramos a partir do protocolo PRISMA *Flow Diagram* para a pesquisa desta revisão um total de 35 estudos foram encontrados e destes, 22 estudos foram excluídos por serem duplicados, ou por não ser possível o acesso ao estudo completo, ou por apresentar no título ou resumo abordagem diferente do objetivo desta revisão por discutir sobre tratamento multidisciplinar, ou outras questões sem interesse para a revisão.

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (*PRISMA FlowDiagram*).





Fonte: elaborado pelo autor.

O quadro 1 abaixo expõe os artigos onde são demonstrados os estudos que apontam os resultados utilizados e foram caracterizadas segundo os itens: título do artigo, periódico, ano de publicação, autor e categoria. As categorias serão explicadas e discutidas no tópico a seguir.

Quadro 1: Estudos selecionados

Título do artigo	Periódico	Ano	Autor	Categoria
-------------------------	------------------	------------	--------------	------------------

“Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer”	Portaria SAS/MS 1.298	2002	Ministério da Saúde e Secretaria de Atenção à Saúde	1A
“Donepezil across the spectrum of Alzheimer's disease: dose optimization and clinical relevance”	Acta Neurologica Scandinavica 131.5	2015	Lee J-H, et al	1A

RESULTADOS:

Os três estudos selecionados e apresentados a seguir nos resultados tinham como critérios de inclusão, dentre outros, a participação de pacientes que tiveram o diagnóstico de Doença de Alzheimer no início do estudo e para todas as análises foi considerada significância estatística o $P < 0,05$. Os desfechos de interesse para esta revisão foram listados nos resultados no Quadros 3 e apresentam o impacto nos pacientes das terapias com Donepezila, Rivastigmina e Galantamina como monoterapia.

Quadro 3: Análise da intervenção com Donepezila isolada e Galantamina isolada em relação a alguns desfechos:

Desfecho	Donepezila	Galantamina
Melhora clínica geral	$P = 0.009$	$P = 0.01$
Melhora da função cognitiva	$P < 0.001$	$P < 0.00001$
Melhora da função não-cognitiva	X	X

Fonte: elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO:

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.³

Nos Estados Unidos, em 2016, houve uma prevalência estimada de 5,4 milhões de indivíduos com DA, com uma taxa em torno de 11% para indivíduos com 65 anos ou mais e 32% para aqueles com 85 anos ou mais.⁹ No Brasil, em 2004, a prevalência de demência na população com mais de 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi

responsável por 55% dos casos.^{3, 9}

Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e história familiar, mas também podem ser incluídos diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade, síndrome metabólica, tabagismo, raça afro-americana e hispânica, síndrome de Down e principalmente, polimorfismos no gene da apolipoproteína E.^{1, 3, 5, 9}

A etiologia da DA não é totalmente esclarecida, com exceção de casos familiares nos quais se encontram quadros de mutação genética.⁴ A doença pode estar relacionada com a atrofia do hipocampo, responsável pela transferência da memória de curto prazo para a memória de longo prazo.³

A acetilcolina (ACH) é um neurotransmissor importante que se forma nos neurônios colinérgicos a partir de dois precursores, a colina e a acetilcoenzima A.⁴ No Alzheimer, a neurotransmissão colinérgica é perturbada, provocando uma alteração na memória devida à diminuição dos neurotransmissões ach, particularmente na memória de curto prazo, que é o principal sintoma da doença.⁴

Em decorrência de algum fator neurotóxico pode haver uma exacerbação de expressão da proteína precursora de amilóide (PPA) pelas células, quando existe a presença de estresse, levando a uma sobrecarga do peptídeo β -amilóide, o que agrava a doença.^{4, 9, 10, 11} O que é bem estabelecido, é que esses processos culminam com a disfunção sináptica, subsequente morte neuronal, que traduzem do ponto de vista macroscópico uma significativa atrofia cerebral.^{4, 9, 10, 11}

Na DA há morte dos neurônios colinérgicos e hipocampais responsáveis pelas funções de aprendizado, memória, raciocínio, comportamento e controle emocional.⁹ Essas alterações caracterizam-se por atrofia acentuada do córtex cerebral e perda dos neurônios corticais e subcorticais.⁹

A redução de massa encefálica, presença de emaranhados neurofibrilares (ENF) e placas neuríticas (PN) são condições necessárias para caracterização da DA.⁹ Os ENF intracelulares consistem em filamentos helicoidais pareados, formados a partir da proteína tau, que é uma proteína citosólica, encontrada predominantemente em neurônios, onde sua função principal é manter a estabilidade e montagem dos microtúbulos presentes nos esqueletos dos axônios, sendo que a hiperfosforilação da tau leva a perda de estabilidade e rompimento desses microtúbulos além de resultar na formação dos ENF.⁹ Já as PN, também chamadas de placas amilóides ou senis, localizadas no espaço extracelular, consistem de um agregado de pequenos filamentos denominados de peptídeos β -amilóide.⁹ A deposição de $A\beta$ interneuronal pode iniciar o

processo de formação das placas amilóides.⁹

A base anatômica da deficiência colinérgica é a atrofia e a degeneração dos neurônios colinérgicos subcorticais que fornecem inervação colinérgica para todo o córtex cerebral. Este neurotransmissor é especialmente importante, pois é o maior responsável pela formação da memória e do aprendizado.^{1,5,9} Além disso, nesta patologia há destruição não apenas dos neurônios colinérgicos, mas também das células corticais e hipocampais que recebem estímulos colinérgicos.⁹

Os primeiros sintomas da DA aparecem usualmente após os 65 anos de idade.⁹ Nos estágios iniciais o paciente demonstra dificuldade em pensar com clareza, tende a cometer lapsos e se confundir facilmente, observa-se tendência ao esquecimento de fatos recentes e dificuldade para registrar novas informações.⁹ À medida que a doença progride o paciente passa a ter dificuldades para desempenhar tarefas mais simples, como se vestir, cuidar da sua própria higiene, e alimentar-se.⁹ Na doença mais avançada, o paciente acaba de perder a capacidade de viver de modo independente, e o quadro se agrava quando o paciente desenvolve sintomas psicóticos ou alterações comportamentais.⁹

Os sintomas podem ser classificados em três classes: Cognitivos, não-cognitivos e funcionais. Cognitivo significa a perda de memória, afasia, apraxia, agnosia, desorientação (déficit na percepção de tempo, incapacidade de reconhecer pessoas conhecidas) e déficit na função executiva.⁹ Os não-cognitivos têm como sintomas a depressão, sintomas psicóticos (alucinações), distúrbios comportamentais (agressão verbal e física, hiperatividade motora, atividades repetitivas).⁹ Os funcionais, por sua vez, estão relacionados com a incapacidade de cuidar de si mesmo.⁹

O diagnóstico clínico de DA parte de um diagnóstico sindrômico de demência de qualquer etiologia de acordo com os critérios do *National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association (NIA/AA)*, endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN).⁵ Demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que (a) interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais; (b) representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho; (c) não são explicáveis por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior.⁵

O processo de investigação diagnóstica para preencher os critérios inclui história completa (com paciente e familiar ou cuidador); avaliação clínica, incluindo a escala de avaliação clínica da demência (CDR); rastreio cognitivo, com testes cognitivos como o

Mini-Exame do Estado mental (MEEM); exames laboratoriais, como hemograma, eletrólitos, glicemia, uréia, creatinina, TSH, alanino-aminotransferase (ALT/TGO), vitamina B12, ácido fólico, sorologia sérica para sífilis (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos); e imagem cerebral por tomografia computadorizada (TC) sem contraste e ressonância magnética (RM).⁵

Os principais diagnósticos diferenciais da DA são a depressão, que é uma comorbidade comum e tratável em pacientes com demência e deve ser rastreada; deficiência da vitamina B12, que é comum em idosos, devendo a dosagem de nível sérico de B12 ser incluída na rotina de avaliação; e o hipotireoidismo, também deve ser pesquisado nos pacientes idosos.⁵

O diagnóstico definitivo de DA só pode ser realizado por necropsia (ou biópsia), com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, na presença de história clínica consistente com demência. Porém, na prática clínica não se recomenda biópsia para tal diagnóstico.⁵

O tratamento da DA devem ser multidisciplinar, envolvendo os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas.³ Serão incluídos no Protocolo de tratamento pacientes que preencherem todos os seguintes critérios: Diagnóstico de DA provável; MEEM com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade; Escala CDR 1 ou 2 (demência leve ou moderada); e TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças freqüentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: Hemograma (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, glicose, uréia ou creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para sífilis (VDRL) e nível sérico de vitamina B12.³

Serão excluídos do Protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos uma das seguintes condições: Identificação de incapacidade de adesão ao tratamento; Evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada; Insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca graves; ou Hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos.³

O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com o mínimo de efeitos adversos.³

Como já é bem estabelecido o declínio da ach na patogênese da DA, o

tratamento farmacológico se baseia no aumento da sua secreção ou no prolongamento da sua meia-vida na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro. Estes efeitos são obtidos por meio de fármacos que inibem a ação da enzima que degrada a ach, a AChE.³

Os inibidores da AChE, que retardam a degradação da ach naturalmente secretada, ofereceram um avanço mais significativo na DA.³ Para serem úteis, tais fármacos devem cruzar a barreira hematoencefálica; para minimizar os efeitos adversos, devem inibir a degradação da acetilcolina a um menor grau no resto do corpo do que no cérebro.³ Os principais fármacos dessa classe são Tacrina, Donepezila, Galantamina e Rivastigmina, sendo que atualmente, a Tacrina não é muito usada por estar relacionada à hepatotoxicidade.³ A eficácia desses fármacos é limitada e demonstraram vários efeitos adversos associados à dose, principalmente em doses mais altas.⁶

Neste trabalho, foram analisados o risco-benefício da utilização da Donepezila, Galantamina e Rivastigmina, no tratamento da DA, que são os fármacos de primeira-linha de tratamento.

A Donepezila foi aprovada para o tratamento da DA leve e moderada em 1996.⁶
¹² Atua no nível dos neurotransmissores, inibindo a ação da AChE, mas também à nível molecular e células em quase todas as etapas envolvidas na patogênese da DA, incluindo a inibição de vários aspectos da excitotoxicidade induzida pelo glutamato, redução da expressão precoce de citocinas inflamatórias, indução de uma isoforma neuroprotetora da AChE e redução dos efeitos induzidos pelo estresse oxidativo.^{6, 12}

A dose usualmente prescrita do fármaco é 5-10mg/dia, sendo que pode aumentar com tolerância do paciente e falta de melhora clínica.^{12, 13} A dose de 10mg/dia foi a que apresentou melhor risco-benefício em pacientes com DA leve a moderada, e a dose de 23mg/dia foi a que apresentou maior melhora clínica, mas também maiores efeitos adversos em pacientes com DA grave.^{12, 13}

A Donepezila, na dose de 10mg/dia, é capaz de melhorar a função cognitiva e sintomas funcionais, sem evidências de melhora nos sintomas não-cognitivos.^{12, 14} É um fármaco que apresenta certos efeitos adversos dose-dependentes, como insônia, náusea, bradicardia sinusal, prolongamento do intervalo Q-T, alteração da função hepática, agitação, hiporexia, diarreia, câibras musculares e fraqueza muscular.^{6, 12, 13, 15}

A Rivastigmina foi aprovada para o tratamento da DA leve e moderada em 2000.^{6, 16} O mecanismo de ação não é bem explicado, mas atua farmacologicamente no aumento da função colinérgica, inibindo a AChE e a butirilcolinesterase (BChE), que também age, com papel diminuído, na degradação da ach.^{6, 16}

A Rivastigmina, na dose de 6-12mg/dia, melhorou a função cognitiva e sintomas funcionais dos pacientes com DA leve a moderada.^{16, 17} Possui efeitos adversos importantes, como cólica estomacal, perda de peso, diarreia, hiporexia, náuseas e vômitos.^{6, 16}

A Galantamina foi aprovada para o tratamento da DA em 2001.⁶ É um alcalóide presente em muitas plantas, como os bulbos de narciso.⁷ Tem sido usada como medicamento há décadas em regiões da Europa Oriental e Rússia, sendo que foi demonstrado que se liga a receptores colinérgicos nicotínicos.⁶

É um inibidor seletivo da AChE que atua por inibição do metabolismo da ach nas fendas pós-sinápticas no sistema nervoso central, aumentando a neurotransmissão colinérgica, sendo assim capaz e eficaz no tratamento dos sintomas cognitivos da DA.^{6, 18} Possui apresentação como cápsula de liberação prolongada de 8, 16 e 24mg.⁴ A dose usualmente prescrita é 8mg/dia por via oral.³

A Galantamina, na dose de 8mg/dia aliada a sua dose de manutenção, 16mg/dia, observa-se discreta melhora clínica geral do paciente, função cognitiva e sintomas funcionais.^{6, 18, 19, 20, 21, 22} E assim como os outros fármacos analisados no trabalho, não houve evidências de melhora dos sintomas não-cognitivos.^{6, 18, 19, 20, 21, 22}

Os efeitos colaterais incluem convulsões, fadiga, sonhos vívidos, ansiedade, inquietação, visão turva, boca seca, prurido, bradicardia, bloqueio atrioventricular, retenção urinária, sangramento gastrointestinal, reações de hipersensibilidade, tonturas, náuseas intensas, cólicas estomacais, vômitos, dispnéia, confusão, fraqueza muscular e lacrimejamento ocular.^{6, 18}

CONCLUSÕES:

A presente revisão forneceu uma visão geral sobre a DA e o seu principal tratamento farmacológico, os inibidores da AChE. Esses fármacos não curam a doença, mas são recomendados para limitar a neurodegeneração nos pacientes diagnosticados.

Os inibidores da AChE não são capazes de parar completamente a progressão da DA e vários fármacos de alvo único que chegaram a ensaios clínicos não foram capazes de tratar efetivamente a DA. Além disso, todos os fármacos apresentados no trabalho, causam vários efeitos adversos capazes de levar ao abandono do tratamento.

É importante ressaltar que os sintomas que mais são alterados de forma positiva na DA pelos inibidores da AChE são os cognitivos pois são dependentes do nível de ach no sistema nervoso central. O grande motivo pelo qual os sintomas não-cognitivos

praticamente não respondem a esses fármacos é que estes podem ter um substrato psiquiátrico, independente do nível de ach e da ação dos inibidores da AChE.

Em relação ao uso do fármaco Rivastigmina de forma isolada em pacientes com DA não foram encontrados dados que demonstram a melhora clínica geral e da função cognitiva. Além disso, quanto aos sintomas funcionais também não foram encontrados dados que demonstram que o uso de maneira isolada dos três inibidores da AChE em paciente com DA seja benéfico e eficaz. Dessa forma, estes dois pontos foram limitações do trabalho.

Portanto, é necessário desenvolver novos agentes farmacológicos com diferentes estruturas e mecanismos de ação, capazes de atingir todos os sintomas da doença.

REFERÊNCIAS:

1. www.institutoalzheimerbrasil.org.br. [acesso em 20/05/2020]
2. Sereniki A, Vital MABF. Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features." *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 30.1 (2008): 0-0
3. Brasil. Clínicos, Protocolos, and Diretrizes Terapêuticas. "Doença de Alzheimer." *Portaria SAS/MS 1.298* (2002).
4. Ferreira, DC, Catelan-Mainardes SC. "Doença de Alzheimer: Como identificar, prevenir e tratar." *VIII EPCC – Anais Do Encontro Internacional de produção científica CESUMAR* (2013)
5. Brasil. de Alzheimer, Terapêuticas da Doença. "Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Portaria conjunta N° 13, de 28 de Novembro de 2017."
6. Sharma K. "Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics." *Molecular medicine reports* 20.2 (2019): 1479-1487.
7. Sang Z, et al. "Apigenin-rivastigmine hybrids as multi-target-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease." *European Journal of Medicinal Chemistry* 187 (2020): 111958.
8. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2007. Vol. 15. N° 3. P. 508-511. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf.
9. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Alzheimer [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [acesso em 02/06/2020]
10. da Silva LR, R., et al. "Cost-effectiveness analysis of the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease in Brazil." *Brazilian Journal of Psychiatry* 41.3 (2019): 218-224.
11. Costa RDF, et al. "Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no

- Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013." *Ciência & Saúde Coletiva* 20 (2015): 3827-3838.
12. Lee J-H, et al. "Donepezil across the spectrum of Alzheimer's disease: dose optimization and clinical relevance." *Acta Neurologica Scandinavica* 131.5 (2015): 259-267.
 13. Adlimoghaddam A, et al. "A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease." *CNS neuroscience & therapeutics* 24.10 (2018): 876-888.
 14. Birks JS, Richard JH. "Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease." *Cochrane Database of systematic reviews* 6 (2018).
 15. Zhang N, Gordon ML. "Clinical efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Chinese patients." *Clinical interventions in aging* 13 (2018): 1963.
 16. Santos GAA, et al. "Influence of Rivastigmine transdermal on butyrylcholinesterase levels in patients with Alzheimer's disease." *Dementia & neuropsychologia* 5.4 (2011): 332-336.
 17. Birks JS, Evans JG. "Rivastigmine for Alzheimer's disease." *Cochrane Database of systematic reviews* 4 (2015).
 18. Toublet FX, et al. "Inhibiting Acetylcholinesterase to Activate Pleiotropic Prodrugs with Therapeutic Interest in Alzheimer's Disease." *Molecules* 24.15 (2019): 2786.
 19. Li Y, et al. "Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3 (2015).
 20. Giacconi, R., et al. "Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease influence zinc and copper homeostasis." *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 55 (2019): 58-63.
 21. Galantamine. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
 22. Joseph E, et al. "Neuroprotective Effects of Apocynin and Galantamine During the Chronic Administration of Scopolamine in an Alzheimer's Disease Model." *Journal of Molecular Neuroscience* 70.2 (2020): 180-193.

LEUCOCORIAS E SEUS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

LEUKOCORIES AND THEIR DIFFERENTIAL DIAGNOSES

Hugo T. F. Borges¹; João Maria Ferreira²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Toxocaríase, toxoplasmose ocular, diagnósticos diferenciais. **Keywords:** Toxocaríasis; Ocular toxoplasmosis; Differential diagnosis.

RESUMO:

Introdução: A leucocoria se define pelo reflexo pupilar branco, róseo ou amarelo esbranquiçado evidenciado no teste de Bruckner, que deve ser realizado ao nascimento e nas consultas posteriores. Estabelecido o diagnóstico deve ser feita busca por sua etiologia. A toxocaríase é uma doença de distribuição mundial, responsável por 16% dos casos infantis de leucocoria. É causada pelos nematódeos *Toxocara canis* e *Toxocara cati* encontrados em cachorros e gatos, sendo os filhotes a principal fonte de infecção. Essa patologia ainda é subdiagnosticada devido a inespecificidade de seu espectro clínico, acarretando em danos visuais permanentes a criança. **Objetivos:** relatar um caso infantil de leucocoria unilateral com diagnóstico tardio, tendo como etiologia a toxocaríase ocular, com evolução de perda completa da visão. **Métodos:** as informações foram obtidas através de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão de literatura. **Considerações finais:** a implementação do teste do reflexo vermelho nas maternidades é de extrema importância, uma vez que o método possibilita o diagnóstico precoce da leucocoria. A busca pela etiologia do reflexo branco ainda é um desafio, não obstante quanto mais cedo é feita a detecção da afecção ocular, menores são os danos visuais permanentes.

ABSTRACT

Background: Leukocoria is defined by the white, pinkish, or whitish yellow pupillary reflex shown in the Bruckner test, which must be performed at birth and in subsequent consultations. Once the diagnosis is established, a search for its etiology should be made.

¹ Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos;

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

*Toxocariasis is a worldwide disease, responsible for 16% of childhood leukocoria cases. It is caused by the nematodes *Toxocara canis* and *Toxocara cati* found in dogs and cats, with puppies and kitties being the main source of infection. This pathology is still underdiagnosed due to the non-specificity of its clinical spectrum, causing permanent visual damage to children. **Objectives:** To report a childhood case of unilateral leukocoria with late diagnosis, with ocular toxocariasis as the etiology, with evolution to a complete vision loss. **Methods:** The information was obtained by reviewing the medical records, interviewing the patient, a photographic record of the diagnostic methods to which the patient was submitted and a literature review. **Conclusions:** The implementation of the red reflex test in maternity hospitals is extremely important, since the method allows the early diagnosis of leukocoria. The search for the etiology of the white reflex is still a challenge, nevertheless the earlier the detection of eye disease is made, the less permanent permanent visual damage is.*

INTRODUÇÃO

O termo Leucocoria (do grego “leuko” = branco e “koria” = pupila) se traduz como um reflexo pupilar branco, róseo ou amarelo-esbranquiçado denotando provável patologia intraocular anterior. A cor natural a ser refletida pela retina através da pupila é o vermelho-alaranjado. A cor vermelho-alaranjado advém do reflexo da área vascular e pigmentos da coroide. O reflexo pupilar branco ocorre quando há reflexão da luz antes dela alcançar a retina ou coroide, sugerindo a presença de um tumor intra-ocular, membrana vítrea ou descolamento retiniano.^{1,2}

Esse sinal semiológico pode ser detectado usando o teste do reflexo vermelho ou teste do reflexo de Bruckner. O reflexo vermelho foi descrito por Bruckner pela primeira vez em 1962. Este exame se baseia na visualização da pupila através de um oftalmoscópio direto. Também podem ser utilizados modelos simplificados em situações de carência. Recomenda-se um ambiente escuro para realização do teste. A utilização de colírios dilatadores de pupila é reservada aos casos de difícil visualização.²⁻⁴

Preconizada pela American Academy of Pediatrics, a pesquisa do reflexo vermelho deve realizada na maternidade e nas consultas pediátricas de rotina com um, dois, três, quatro, cinco, seis, oito, 10 e 12 anos.³

No Brasil, em 2002, o estado do Rio de Janeiro foi pioneiro na criação da lei que faz o exame do reflexo vermelho ser obrigatório nas maternidades. Desde então há uma mobilização governamental a fim de incorpora-lo a rotina das maternidades em âmbito

nacional.³

Muitos obstáculos são encontrados na incorporação desse exame devido à ausência de oftalmoscópios nas maternidades, profissionais capacitados e serviços de referencia estruturados.³

São inúmeras as causas de leucocoria sendo elas: retinoblastoma, persistência hiperplásica do vítreo primitivo (PHVP), doença de Coats, toxocaríase, retinopatia da prematuridade (ROP), Hamartoma astrocítico e catarata congênita.³

Após o diagnóstico da Leucocoria através da oftalmoscopia direta faz-se necessário à busca de sua etiologia. O objetivo inicial é excluir o retinoblastoma como causa primária, caracterizado pela presença de calcificações, na maior parte dos casos. O primeiro exame a ser solicitado é a ultrassonografia ocular (US). Seguido da tomografia computadorizada (TC), a qual tem grande sensibilidade às calcificações. A ressonância magnética (RM) é reservada aos casos que cursaram com alterações na TC como: massa ocular, coleção anormal de líquidos e descolamento da retina.¹

O retinoblastoma é o tumor ocular mais comum na população pediátrica. É considerado altamente maligno. As características clínicas são reconhecidas através da oftalmoscopia indireta como um tumor retiniano amarelo-branco com artéria e veia retiniana dilatadas. As calcificações estão presentes em mais de 90% dos casos. Em geral são unilaterais. A US se define por uma massa hiperecótica. Também pode estar presente sombreamento acústico posterior devido à calcificação e descolamento secundário da retina. Na TC o tumor se apresenta como uma área intra-ocular hiperdensa contendo calcificações nodulares ou puntiformes na maioria dos casos. A ausência de calcificação na TC torna o diagnóstico de retinoblastoma improvável. A RM apresenta iso a hipersinal, em relação ao vítreo. A administração de gadolínio facilita a identificação da imagem da lesão.^{1,5}

A PHVP é a segunda causa mais comum de leucocoria, sendo responsável por 28% dos casos. Tem como causa a falha de regressão do vítreo primitivo e dos vasos hialoides, com proliferação de tecido conjuntivo. É uma patologia detectada na maioria das vezes ao nascimento, ou nas primeiras consultas pediátricas. Suas manifestações clínicas se caracterizam por leucocoria, microftalmia e em alguns casos, estrabismo e nistagmo. Não apresenta calcificações a TC.¹

A toxocaríase é uma doença de distribuição mundial, sendo encarregada por 16% dos casos infantis de leucocoria. É causada pelos parasitas *Toxocara canis* e *Toxocara cati*, nematódeos intestinais que tem como hospedeiros definitivos cães e

gatos, respectivamente. Sua transmissão é oral-fecal, em geral por alimentos contaminados. A infecção nos humanos se inicia pela ingestão dos ovos dos parasitas, que ao chegarem ao intestino eclodem liberando inúmeras larvas que por sua vez migram via corrente sanguínea e linfática, acometendo os olhos, fígado, pulmões e outros órgãos.^{1,6,7}

Os filhotes são a principal fonte de infecção devido à alta taxa de excreção de ovos. Seguido da ingestão de água e alimentos crus contaminados.⁸

A infecção pelo nematódeo, *Toxocara canis*, tem taxas de distribuição mundial que variam de 0 a 99,4%. Na América latina a taxa de prevalência da doença em cães e humanos varia de 2,5 a 63,2%. Na população canina as taxas de infecção são extremamente altas ao nascer, podendo chegar aos 100% e decaem significativamente após os seis meses de vida (até 50%). Nos humanos a larva não evolui para o estágio adulto, podendo permanecer viável por 11 anos.⁸

A incidência da doença está intimamente relacionada a hábitos como levar a mão à boca, onicofagia e geofagia, o que explica a maior incidência na população pediátrica. Os órgãos mais afetados são fígado, pulmões e vias aéreas, sistema nervoso central e o olho.^{7,8}

A toxocoríase ocular é considerada rara e por muitas vezes subdiagnosticada devido à falta de especificidade em seu espectro clínico, sendo a maioria das infecções assintomáticas. Essa forma tem maior incidência em escolares e adultos jovens, alguns autores citam o intervalo dos 6 aos 12 anos. As larvas podem migrar para a coroide através dos vasos ciliares ou para retina e vítreo, pelos vasos centrais da retina. Os parasitas produzem uma reação inflamatória na túnica média, camada vascular do olho, gerando uveíte caracterizada por ter início insidioso e evolução crônica.^{1,6,7}

Seu espectro clínico depende do sítio primário envolvido, da resposta imunológica do hospedeiro e do número de larvas presentes. Em geral, há histórico de perda da acuidade visual seja ela indolor ou não, hiperemia conjuntival e prurido ocular.⁸

A doença pode se manifestar de três formas principais: Endoftalmite crônica, granuloma posterior e granuloma periférico.⁸

A endoftalmite é observada em 25% dos casos, entre dois e oito anos. É acompanhada de dor, hiperemia, fotofobia, leucocoria e diminuição da acuidade visual do olho afetado. Além disso, há um acúmulo de detritos celulares no vítreo provocando vitreíte. O material vitreo-retiniano pode “encolher” produzindo descolamento secundário da retina e catarata. O principal diagnóstico diferencial para essa forma é o

retinoblastoma. O granuloma posterior representa 25 a 46% dos casos, entre quatro e 14 anos. É caracterizado por uma massa localizada no polo posterior (<1mm), dobras retinianas, descolamento de retina hemorrágico perilesional, neovascularização e hemorragias sub-retinianas. O granuloma periférico é observado em 20 a 40% dos casos entre seis e 40 anos. Pode vir acompanhado de inflamação intraocular.^{1,8}

A perda da acuidade visual ocorre pelos seguintes mecanismos: vitreite grave (62,6%), edema macular cistoide (47,4%) e tração com deslocamento da retina (36,8%). Estes provocam perda definitiva da visão, sendo a principal complicação da doença ocular.⁸

A toxocaríase também pode cursar com apresentação atípica, desenvolvendo esclerite, envolvendo o corpo ciliar, lente ou nervo óptico sem granuloma.⁹

O contato com filhotes de cães é o principal fator de risco. Em adição, há relatos recentes de que a incidência da parasitose nos consumidores de carne crua está em ascensão, o que torna essa prática um importante fator de risco. Em populações da Ásia, onde a ingestão de carne não aquecida é uma prática comum, a incidência da infecção predomina nos adultos.^{6,9}

Atualmente, a toxocaríase é considerada fator de risco para convulsões, asma e quadros alérgicos.⁸

As manifestações clínicas da larva migrans visceral se caracterizam por hepatomegalia, febre, eosinofilia crônica e hipergamaglobulinemia. Essa forma de infecção é mais comum em pré-escolares.⁹

O diagnóstico considerado como padrão ouro é a detecção da larva ou fragmento da sua cápsula no sítio da lesão, sendo este procedimento realizado apenas em casos reservados por apresentar riscos. Historicamente a larva foi identificada pela primeira vez de forma acidental, através do tecido de enucleação de lesão suspeita de retinoblastoma. Em vista disso o diagnóstico da doença se baseia em dados clínicos-epidemiológicos, testes imunológicos, exames laboratoriais e de imagem.^{6,9,10}

Os exames complementares a serem utilizados compreendem: Testes imunológicos (ELISA), hemograma, ultrassonografia ocular, tomografia de coerência óptica (OCT), eletrofisiologia ocular.^{6,8}

O teste imunológico mais usado é o ELISA que pode ser feito com o sangue periférico ou aspirado vítreo. Detecta anticorpos IgG anti-Toxocara. No sangue periférico é considerado positivo quando há diluição superior a 1:8 em 90% dos pacientes com toxocaríase. O teste imunológico Western blot demonstrou eficácia

semelhante.^{1,10,11}

O coeficiente de Goldmann-witmer pode ser usado nos casos de dúvida diagnóstica e baixos níveis de anticorpos IgG anti-toxocara no sangue. O antígeno secretor-excretor (TSE) é considerado referência, com sensibilidade de 91% e especificidade de 86%. Porém pode mostrar reação cruzada com áscaris, tendo seu valor questionável em alguns casos. O hemograma não costuma apresentar eosinofilia no quadro ocular.⁸⁻¹⁰

A ultrassonografia ocular tem como principal objetivo determinar o tipo de acometimento identificando uma tríade de achados: massa sólida periférica de alta refletividade (granuloma); trave vítrea ou membranas vítreas que se estendem a partir do polo posterior e do granuloma; descolamento tradicional de retina ou prega de retina que se estende do granuloma ao polo posterior. Além disso, o exame ultrassonográfico é útil para fazer diagnóstico diferencial com lesões tumorais de outras etiologias, como o retinoblastoma, no qual se encontra depósitos de cálcio. Todavia a presença de calcificação não exclui o diagnóstico de toxocaríase.⁶

A OCT é um método não invasivo capaz de avaliar detalhadamente a retina e nervo óptico. Possibilita também, a obtenção de cortes ópticos seccionais (axiais e transversais). Em contrapartida, devido à baixa penetrabilidade não era muito útil na toxocaríase. A nova modalidade dita como OCT de alta penetração fornece imagens mais claras e visualização da coroide posterior e esclera. Os métodos se diferem de acordo com o comprimento de onda, a OCT de alta penetração utiliza um comprimento de onda de 1.050 a 1.060nm enquanto o método convencional 840nm.^{8,12}

O tratamento recomendado é o uso de albendazol 400mg duas vezes ao dia, por cinco dias e corticosteroide. Na toxocaríase ocular isolada podem ser utilizados corticosteroides tópicos em forma de colírio. Contudo a necessidade de anti-helmínticos sistêmicos ainda é questionável.¹⁰

A doença de Coats é uma anomalia vascular primária idiopática da retina, e corresponde a 16% dos casos de leucocoria. É uma condição congênita presente ao nascimento, porém em alguns casos reservados os sintomas da doença de Coats se manifestam tardiamente, podendo se estender de seis a oito anos de idade. Marcada por ser unilateral e afetar duas vezes mais o sexo masculino. Não apresenta calcificações.¹

A ROP representa 3 a 5% dos casos de leucocoria infantil. Corresponde a uma organização fibrovascular pós-natal do humor vítreo, provocando frequentemente, o descolamento da retina. Os fatores de risco indispensáveis para o surgimento dessa

patologia é a prematuridade e uso de oxigenoterapia. Na maioria dos casos não está presente no pós-natal imediato, podendo progredir durante a primeira infância. Em até 95% dos pacientes a neovascularização vítrea tem regressão espontânea, sendo o deslocamento da retina, o único achado da ROP. No entanto, quando não há regressão espontânea, a retinopatia progride para um estado cicatricial, provocando microftalmia bilateral, em geral, assimétrica. Calcificações distróficas podem ser encontradas na TC nos estágios finais da doença, porém não são um achado comum.¹

Os hamartomas astrocíticos são neoplasias raras que surgem da camada de fibras nervosas da retina ou nervo óptico, responsáveis por 3% dos casos. São relacionados à esclerose tuberosa e neurofibromatose tipo 1. Em geral, o quadro é assintomático tendo como primeiro sinal a leucocoria. Apresenta calcificações ao exame radiológico.¹

A catarata congênita se caracteriza por uma opacidade do cristalino presente ao nascimento ou detectada ainda no primeiro ano de vida. A maioria dos casos tem etiologia idiopática, 62,2%, enquanto causas hereditárias e não hereditárias representam 22,3% e 11,5% dos casos. Em geral o quadro é associado à doenças congênitas cardíacas e cerebrais. A leucocoria é o primeiro sinal da doença, principalmente nos casos mais avançados.^{13,14}

A toxoplasmose ocular é uma coriorretinite provocada pelo *Toxoplasma gondii*, e se caracteriza por ser uma patologia progressiva, recorrente e necrosante, podendo levar a cegueira. Os gatos são os principais hospedeiros do parasita. Seu ciclo é oral-fecal.^{15,16}

É uma doença de distribuição mundial que afeta variadas faixas etárias. Alguns autores afirmam a predominância no sexo feminino e raça negra ($p < 0,05$). Estima-se que somente nos Estados Unidos 20 a 70% dos adultos têm anticorpos específicos para o parasita. No Brasil, 50 a 83% da população é soropositiva para o protozoário.¹⁶⁻¹⁸

Os sintomas incluem diminuição unilateral da visão, dor, moscas volantes e fotofobia acompanhada de uveíte anterior, e em 20% dos casos aumento da pressão intra-ocular. O diagnóstico é predominantemente clínico. A sorologia apoia o diagnóstico e quando negativa basicamente o exclui.^{15,19}

Em pacientes imunocompetentes a parasitose ocular tem curso autolimitado de 6 a 8 semanas sem tratamento, em contrapartida nos imunocomprometidos a doença tem um curso mais grave e progressivo.¹⁵

O tratamento é preconizado consiste no uso de corticosteroides orais e

antibióticos. A terapia não leva à cura nem evita a recorrência da patologia, no entanto, minimiza a inflamação local e conseqüentemente o tamanho da lesão.¹⁵

OBJETIVOS

Relatar um caso de toxocaríase ocular unilateral em um paciente de 12 anos, cujo primeiro sintoma foi a leucocoria, e seus respectivos diagnósticos diferenciais corresponde ao objetivo primário.

Elucidar a etiologia do aparecimento de baixa visual no olho não acometido pela toxocaríase, sendo firmado o diagnóstico de toxoplasmose ocular, enquadra-se como objetivo secundário.

MÉTODOS

Esse relato de caso foi realizado a partir da revisão do prontuário, entrevista com o paciente e familiares, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura. Foi realizada pesquisa nas plataformas PUBMED, LILACS e COCHRANE com a utilização dos seguintes descritores pesquisados no DECS, estando esses em conformidade com o MESH: “Toxoplasmosis, Ocular” and “Toxocariasis” and “Diagnosis, Differential”.

Inicialmente, foram encontrados 184 artigos e selecionados 40. Foram incluídos 25 artigos, os quais foram eleitos a partir da leitura dos resumos e em conformidade com o tema abordado na revisão. Lançando mão da pesquisa bibliográfica, os artigos foram lidos e interpretados e utilizados para a confecção deste trabalho. Este trabalho foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da Educação Serra dos Órgãos em Teresópolis sob o protocolo de número 015096/2020, cujo Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) é 29357620.4.0000.5247. Antes da entrevista, foi repassado informações sobre o objetivo do estudo para o paciente, que assinou um termo de consentimento livre e esclarecido, autorizando a utilização de seus dados.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 12 anos, compareceu ao ambulatório de oftalmologia do Hospital São José Teresópolis em agosto de 2018 com história de leucocoria em olho esquerdo há dois meses. Relatava diminuição da acuidade visual há um ano. Possui histórico de prematuridade (oito meses). Em sua historia social, refere contato frequente com animais domésticos (cão e gato), inclusive filhotes. Ao exame: AV

OD 20/30 e OE SPL. BIO OD meios transparentes e OE massa retrolental, como demonstrado na figura 01. Mapeamento de retina OD alteração pigmentar periférica, aparente redução da perfusão em ZIII e OE indevassável. USG OD retina aplicada e OE vitreíte difusa e descolamento de retina. Diante do quadro foram aventadas as hipóteses diagnósticas: retinoblastoma, persistência hiperplásica do vítreo primitivo (PHVP), doença de Coats, toxocaríase, retinopatia da prematuridade (ROP), Hamartoma astrocítico e catarata congênita. Foram solicitados Tomografia de crânio (TC), sorologia para toxocara (IgM e IgG) e marcado o retorno.

Na consulta de reavaliação a TC de crânio evidenciou área com densidade tissular no interior do globo ocular esquerdo, sem outras alterações. A sorologia para toxocara foi determinante para o caso, tendo como resultado reagente (IgG: 10.9). Afastada a possibilidade de retinoblastoma, o diagnóstico estabelecido foi de toxocaríase. Nessa ocasião, BIO OE reação I+ e tyndall; USG OE importante redução da vitreíte mantendo descolamento tracional. Foi instituído tratamento com Ster (acetato de prednisolona) de 4/4 horas e agendado o retorno.

Ao retorno foi encontrada uma lesão cicatricial na fundoscopia do olho direito e aventada hipótese de toxoplasmose, como demonstrado na figura 02. Foi solicitado hemograma, sorologia para toxoplasmose e retorno. O hemograma demonstrou leucopenia moderada ($4.170/\text{mm}^3$) e eosinofilia relativa ($500/\text{mm}^3$). A sorologia evidenciou infecção prévia pelo toxoplasma (IgG reagente e IgM não reagente) corroborando a hipótese diagnóstica inicial. Devido ao estágio avançado da patologia, a conduta foi de acompanhamento do caso.

Figura 01: Fundoscopia OE



Fonte: imagem do paciente.

Figura 02: Fundoscopia



Fonte: imagem do paciente.

DISCUSSÃO

A realização do teste do reflexo vermelho pelo oftalmologista e em condições padronizadas, utilizando colírios dilatadores de pupila e um ambiente escuro demonstrou-se ser mais eficaz na detecção das leucocorias. A visualização oblíqua é superior a visualização direta. Como dito, quanto maior é a dilatação da pupila melhor é a visualização. Vale ressaltar que o uso de drogas ciclopégicas na população pediátrica traz riscos e tem indicações em casos reservados.^{2,20}

O teste deve ser realizado logo após o nascimento, em casos de edema de pálpebras deve ser adiada para o segundo dia de vida.⁴

O presente relato evidencia um caso infantil de leucocoria unilateral com diagnóstico tardio, tendo como complicação a perda completa da visão. E posteriormente a descoberta de uma cicatriz ocular no olho sadio decorrente da infecção pelo *Toxoplasma gondii*.

Os diagnósticos diferenciais do reflexo pupilar branco compreendem: retinoblastoma, persistência hiperplásica do vítreo primitivo (PHVP), doença de Coats, toxocaríase, retinopatia da prematuridade (ROP), hamartoma astrocítico e catarata congênita.

Inicialmente foram descartadas as hipóteses de PHVP, catarata congênita e doença de Coats devido à idade de aparecimento (11 anos), visto que são patologias de detecção precoce, ao nascimento ou nas primeiras consultas pediátricas, podendo se estender até seis a oito anos na doença de Coats. Além disso, o hamartoma astrocítico também foi descartado em consequência à ausência de esclerose tuberosa e neurofibromatose tipo 1, patologias frequentemente associadas.

Atualmente a toxocaríase ocular é um problema de saúde pública no mundo todo. Estima-se que a infecção seja responsável por cinco a 20% dos casos e cegueira secundária a uveíte.⁸

Embora a maioria dos casos sejam assintomáticos, a toxocaríase ocular pode provocar inúmeras manifestações, foram descritas quatorze formas clínicas: endoftalmite, granuloma de polo posterior, granuloma periférico, larva móvel sub-retiniana, neurorretinite subaguda unilateral difusa (DUSN), neurite óptica, ceratite, conjuntivite e acometimento do cristalino, hemorragia retiniana isolada, embolização larvária, iridociclite, larva móvel intravítrea e hipópio. As principais formas são os granulomas de polo posterior, granuloma periférico e a endoftalmite crônica. Segundo dados nacionais o granuloma de polo posterior, ou forma polar é a apresentação mais

habitual.⁶

A faixa etária mais acometida tem em média 7,9 anos, tendo em vista a variação entre 2 e 17 anos. Alguns autores citaram casos com idade entre 2 a 26 anos e 2 a 24 anos. A bilateralidade não é um achado frequente assim como a presença de larva migrans visceral (LMV).⁶

Na população pediátrica a perda da acuidade visual pode passar despercebida, o que na maioria das vezes acarreta em um estágio inflamatório avançado e perda da visão no momento do diagnóstico. No entanto em pacientes adultos, os sintomas oculares são percebidos no início do quadro, levando ao diagnóstico precoce.¹⁰

Os fatores de risco atribuídos a toxocaríase ocular são contato com cães infectados pelo toxocara canis, principalmente filhotes (dois a seis meses), e contato com solo em parques praças e caixas de areia, sendo este o principal fator de risco para alguns autores.⁶

A determinação da forma de infecção, em ocular ou visceral, esta relacionada a quantidade ingerida de larvas. Em pequenas doses, não há ativação significativa do sistema imunológico, sendo produzidos baixos níveis de anticorpos o que leva as migrações demasiadas, até mesmo para os olhos. Em contrapartida, altas doses garantem considerável produção de anticorpos e eosinófilos, ocasionando a forma visceral da doença, vista como mais grave.⁶

Por não se apresentar com alterações como a leucocitose com eosinofilia vista na LMV, os testes laboratoriais têm uso restrito na toxocaríase ocular. Testes imunoenzimáticos como ELISA são uteis na determinação dos níveis de anticorpos no soro. No entanto a prevalência da soropositividade em populações pediátricas são baixas, entre 20 e 30%. A detecção de anticorpos específicos no vítreo e/ou humor aquoso (HA) ajuda a confirmar o diagnóstico nos casos de história e clínica suspeitas, e baixos títulos de anticorpos anti-toxocara no sangue.^{6,8}

Outro importante teste imunológico é o coeficiente de Goldmann-witmer que é calculado pela equação $\frac{IgG\ anti-T.canis\ no\ HA}{IgG\ anti-T.canis\ no\ Sangue} \times \frac{IgG\ total\ Sangue}{IgG\ total\ HA}$. Ele avalia a produção intraocular de anticorpos contra o Toxocara. Três é o valor de corte sugestivo para infecção. A utilização do exame é restrita aos casos de duvida diagnóstica e títulos baixos ou ausentes de IgG no soro.⁸

O diagnóstico através da oftalmoscopia indireta estabelece algumas dificuldades de acordo com o grau de opacidade e inflamação vítrea. Desse modo a ultrassonografia

ocular torna-se um exame complementar fundamental. O achado mais característico da doença ocular é a presença de massa retiniana ou granuloma, de alta refletividade, localizada em polo posterior e periferia, com presença de membranas vítreas aderidas. As calcificações podem estar presentes ou ausentes. Dessa forma, nota-se que o diagnóstico da toxocaríase ocular ainda é um desafio nos dias atuais.^{6,10}

O tratamento deve ser pautado no grau de inflamação e sintomas, acuidade visual, presença de danos estruturais e complicações. As drogas mais usadas são os anti-helmínticos e corticosteroides. O parâmetro mais importante de cura é a resposta clínica.⁸

Os corticosteroides podem ser tópicos, em forma de injeção de depósito periocular ou sistêmicos. A prednisona é droga de escolha. Em adição, a neuropatia óptica por toxocaríase é particularmente sensível aos esteroides.⁸

O anti-helmíntico mais utilizado é o Albendazol (10mg/kg, 1vez por dia, por até duas semanas). Seus efeitos colaterais abrangem hepatotoxicidade, leucopenia, alopecia e grave reação imunológica às larvas. Por conseguinte, alguns autores têm receito de utilizá-lo nos casos de OLM. O fármaco é um anti-helmíntico de amplo espectro e baixa toxicidade. Outros fármacos também podem ser usados como: tiabendazol, mebendazol, ivermectina, dietilcarbamazina, levamisol e tinidazol. O albendazol e tiabendazol possuem eficácia semelhante, porém o albendazol causa menos efeitos adversos. A nitazoxanida, tribendimidina e imunomoduladores estão sendo testados como tratamento alternativo da toxocaríase, e vêm apresentando futuro promissor.^{8,11}

Os agentes ciclopéticos são benéficos nos casos de inflamação do segmento anterior, para prevenir a formação de sinéquia posterior.⁵

O tratamento cirúrgico é reservado aos casos complicados e sem invasão da fóvea. A técnica de vitrectomia via pars plana pode gerar até 100% de melhoria visual. A fotocoagulação a laser é indicado aos casos em que a larva pode ser diretamente visualizada. Todavia pode provocar resposta inflamatória local, sendo indicada a associação a esteroides.⁸

A toxoplasmose ainda é uma infecção comum. Ela é dividida em três modelos patogênicos diferentes: toxoplasmose congênita (forma clássica), toxoplasmose congênita de aparecimento tardio (formas recorrentes da juventude) e toxoplasmose adquirida (pós-natal). Acredita-se que nos dias atuais a toxoplasmose pós-natal compreenda a maioria dos casos. O protozoário se caracteriza por ampla distribuição geográfica e se comporta com alta infectividade e baixa patogenicidade. A porcentagem

de envolvimento ocular da doença varia de acordo com a região devido a fatores como virulência, quantidade e fase do parasita no momento da inoculação.^{17,21-23}

A lesão típica se traduz por uma retinocoroidite focal necrosante acompanhada de reação vítrea, que pode estar associada à lesão cicatrizada satélite, indicativa de ataque recorrente. A doença ocular pode ocorrer ao mesmo tempo que a infecção sistêmica, ou após um intervalo de tempo variável, podendo chegar até 13 anos.¹⁷

Em geral a infecção é assintomática e há envolvimento específico da retina em 20% dos casos independente da situação imunológica do indivíduo. Em vista disso, o diagnóstico baseia-se frequentemente nos resultados sorológicos. Os anticorpos identificados são das classes IgG, IgM, IgA e IgE. Em pacientes imunocomprometidos utiliza-se a detecção do DNA parasitário. Na fase aguda são encontrados anticorpos IgM e aumento de quatro vezes dos títulos de IgG. Já na fase crônica, encontram-se anticorpos IgG em baixos níveis e ausência de IgM.^{17,24}

O tratamento consiste no uso de pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico. Em casos de inflamação intensa o uso de corticosteroides sistêmicos também é indicado. Alguns autores recomendam o tratamento de apenas lesões que se encontram em posições ameaçadoras da visão.^{17,25}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude dos fatos mencionados, fica clara a importância da realização do teste do reflexo vermelho pelo oftalmologista ou profissional capacitado logo após o nascimento e nas consultas subsequentes. Nesse sentido, apesar de ser aconselhável a implementação do exame nas maternidades, a prática ainda é negligenciada devido à falta de profissionais qualificados e serviços estruturados. Consequentemente o diagnóstico da leucocoria é tardio, acarretando danos visuais permanentes para a criança. Ademais, sendo estabelecido o diagnóstico da leucocoria a busca por sua etiologia ainda representa um desafio nos dias atuais.

É evidente que a toxocaríase representa uma porcentagem significativa dos casos de cegueira infantil e que ainda é subdiagnosticada devido à inespecificidade de seu espectro clínico. Fatores de risco como contato com filhotes de cães e ingestão de carne mal cozida estão intimamente relacionados ao aparecimento da patologia. Apesar da baixa prevalência da soropositividade em populações pediátricas testes imunoenzimáticos são úteis quando aliados a história e clínica suspeitas. Ademais, outro desafio é a instituição do tratamento devido ao diagnóstico tardio, o que prejudica sua

efetividade.

Por fim, são necessários mais estudos para direcionar e estabelecer o diagnóstico precoce da leucocoria e sua etiologia. Mas está claro que quanto mais cedo o diagnóstico é feito melhor é o prognóstico da doença e menores são os danos visuais permanentes visando melhor qualidade de vida para a criança.

REFERÊNCIAS:

Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopoulos JG. From the archives of the AFIP: lesions of the pineal region: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30(7):2001-20.

Pak KY, Park SW, Byon IS, Lee JE. Ocular toxocariasis presenting as bilateral scleritis with suspect retinal granuloma in the nerve fiber layer: a case report. *BMC Infect Dis*. 2016 18;16(1):426.

Jee D, Kim KS, Lee WK, Kim W, Jeon S. Clinical Features of Ocular Toxocariasis in Adult Korean Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(2):207-16.

Martínez-Pulgarín DF, Muñoz-Urbano M, Gomez-Suta LD, Delgado OM, Rodriguez-Morales AJ. Ocular toxocariasis: new diagnostic and therapeutic perspectives. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2015;10(1):35-41.

Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, Shukla SY, Kaliki S, Shields JA. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. *Ophthalmology*. 2013;120(2):311-6.

Morais FB, Maciel AL, Arantes TE, Muccioli C, Allemann N. [Ultrasonographic findings in ocular toxocariasis]. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75(1):43-7.

Frazier M, Anderson ML, Sophocleous S. Treatment of ocular toxocariasis with albendazole: a case report. *Optometry*. 2009 Apr;80(4):175-80.

Mori K, Ohta K, Murata T. Vasoproliferative tumors of the retina secondary to ocular toxocariasis. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(5):758-9.

Kartasmita A, Muntur WP, Enus S, Iskandar E. Rapid resolution of toxoplasma chorioretinitis treatment using quadruple therapy. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:2133-2137.

Jasper S, Vedula SS, John SS, Horo S, Sepah YJ, Nguyen QD. Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017.

Pradhan E, Bhandari S, Gilbert RE, Stanford M. Antibiotics versus no treatment for toxoplasma retinochoroiditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 20;(5).

Kohler LIA, et al. Acometimento visceral e ocular simultâneo em infecção por toxocara canis acompanhados de farmacodermia. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2017; 15(2):112-5.

Abudi V, Kadzielski C, Fandiño A C, López B, Domínguez J, Manzitti J. Toxoplasmosis ocular. Descripción de tres pacientes con presentación atípica. *Medicina Infantil*. 2015; 22(2): 112-115.

Oréface1 F, Cunha Filho R, Barbosa AL, Oréface JL, Calucci D. Toxoplasmose ocular adquirida. Toxoplasmose ocular pós-natal. *Rev Bras Oftalmol*. 2010; 69 (3): 184-207.

Cursino SR, Costa TB, Yamamoto JH, Meireles LR, Silva MA, Andrade Junior HF. Increased frequency of anti-retina antibodies in asymptomatic patients with chronic t.

gondii infection. Clinics (Sao Paulo). 2010; 65(10):1027-32.

Aleixo AL, Benchimol EI, Neves Ede S, Silva CS, Coura LC, Amendoeira MR. [Frequency of lesions suggestive of ocular toxoplasmosis among a rural population in the State of Rio de Janeiro]. Rev Soc Bras Med Trop. 2009; 42(2):165-9.

Stanford MR, Gilbert RE. Treating ocular toxoplasmosis: current evidence. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104(2):312-5.

Commodaro AG, et al. Ocular toxoplasmosis: an update and review of the literature. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104(2):345-50.

Holland GN. Ocular toxoplasmosis: the influence of patient age. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104(2):351-7.

Rodrigues AC, Prado RB, Miguel L. [Implementation of red reflex exam in children in the area of Botucatu Medical School Clinical Hospital--São Paulo, Brazil]. Arq Bras Oftalmol. 2012; 75(5):337-40.

Eventov-Friedman S, Leiba H, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A, Shinwell ES. The red reflex examination in neonates: an efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. Isr Med Assoc J. 2010; 12(5):259-61.

The Postoperative Astigmatic Changes in Children with Epiblepharon. Journal of AAPOS. 2006; 10(1):1.

Mussavi M, Asadollahi K, Janbaz F, Mansoori E, Abbasi N. The Evaluation of Red Reflex Sensitivity and Specificity Test among Neonates in Different Conditions. Iran J Pediatr. 2014; 24(6):697-702.

Hashida N, Nakai K, Nishida K. Diagnostic evaluation of ocular toxocariasis using high-penetration optical coherence tomography. Case Rep Ophthalmol. 2014; 5(1):16-21.

Li J, Xia CH, Wang E, Yao K, Gong X. Screening, genetics, risk factors, and treatment of neonatal cataracts. Birth Defects Res. 2017; 109(10):734-743.

TERAPIA DO CÂNCER DE MAMA NA GESTAÇÃO.

BREAST CANCER THERAPY DURING PREGNANCY

Saíze C. Freire¹; Marcus José do A. Vasconcellos².

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Câncer de mama; Gravidez; Conduas Terapêuticas; **Keywords:** Breast Neoplasms; Pregnancy; Therapeutic Approaches

RESUMO:

Introdução: o câncer de mama é o tumor mais frequente em mulheres e a principal causa de mortalidade feminina relacionada ao câncer em todo o mundo. Embora a idade média de início do câncer de mama seja de 61 anos, aproximadamente uma em cada 40 mulheres com esse diagnóstico é muito jovem. Quando associado à gravidez pode aparecer no primeiro ano após a resolução da mesma, sendo o segundo mais frequente depois do câncer cervical, com incidência de um para cada 3.000 mulheres entre 32 a 38 anos. **Objetivos:** realizar revisão com a finalidade de atualizar a conduta frente o câncer de mama na gestação, além de propor um protocolo de conduta a ser apresentado ao sistema de saúde da cidade Teresópolis. **Métodos:** revisão nas principais fontes de pesquisa com os seguintes descritores: câncer de mama, tratamento do câncer, pré-natal, gestação de alto risco. **Resultados:** os trabalhos mostram que a cirurgia, radical ou segmentar, está plenamente indicada em qualquer trimestre. A quimioterapia está limitada a poucos fármacos permitidos na gestação (antraciclina, a ciclofosfamida e o taxano). **Conclusões:** palpação das mamas no pré-natal é MANDATÓRIA. Quanto mais precoce o tratamento, melhores os resultados. A imagem é pela mamografia e pela ultrassonografia. A cirurgia está plenamente permitida, e a decisão de mastectomia total ou parcial dependerá do tipo de tumor e da opinião da paciente. A reconstrução mamária, quando necessária, e a radioterapia estão indicadas no puerpério. A prematuridade tardia será plenamente indicada para que se possa logo iniciar a radioterapia.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common tumor in women and the main cause of specialized female mortality to cancer worldwide. Although the initial mean age of breast

¹Discente do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Educacional Serra dos Órgãos. saizefreire@hotmail.com;

² Docente do UNIFESO – Centro Educacional Serra dos Órgãos.

*cancer is 61 years old, approximately one in 40 women diagnosed with breast cancer is noticeably young. When associated with pregnancy, it can appear in the first year after the same resolution, being the second most frequent after cervical cancer, with an incidence of one in 3,000 women ages 32 to 38. **Objectives:** To carry out a review with the possibility of updating the conduct of breast cancer during pregnancy, in addition to proposing a conduct protocol to be presented to the health system in the city of Teresópolis. **Methods:** Review of the main research sources with the following keywords: “breast cancer”, “cancer treatment”, “prenatal care”, “high-risk pregnancy”. **Results:** Works show that a surgery, radical or segmental, is eligible for any quarter. Chemotherapy is based on the few drugs allowed during pregnancy (anthracycline, a cyclophosphamide and a taxane). **Conclusions:** palpation of the breasts during prenatal care is MANDATORY. The sooner the diagnose, better the results are. The image is by mammography and ultrasound. Surgery is fully permitted, and a decision for total or partial mastectomy depends on the type of tumor and the patient's opinion. Breast reconstruction, when necessary, and radiation therapy does not indicate puerperium. Late prematurity may indicate that you can start radiotherapy soon.*

INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui o tumor mais frequente na população feminina e representa a principal causa de mortalidade feminina relacionada a câncer em todo o mundo. Embora a idade média de início seja de 61 anos, aproximadamente uma em cada 40 mulheres diagnosticadas com câncer de mama é muito jovem, e a doença envolve 5 a 7% das mortes por câncer nesta faixa etária.¹

Define-se câncer de mama associado à gravidez (CMAG) quando o diagnóstico é realizado durante o período gestacional ou no primeiro ano após a resolução da gravidez.^{2,3} Sua abordagem diagnóstica e terapêutica baseou-se em conhecimentos empíricos durante muito tempo.²

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais frequente ocorrida durante a gestação, ultrapassando o câncer cervical, tendo uma incidência estimada de uma para cada 3.000 mulheres com faixa etária média de 32 a 38 anos ao diagnóstico. Nos Estados Unidos, cerca de 3.500 mulheres são diagnosticadas anualmente com o CMAG e estima-se que 30.000 casos sejam diagnosticados por ano em todo o mundo.³⁻⁵

Mais recentemente passou-se a considerar como CMAG, o tumor que aparecia até 2 anos após o parto. Apesar de raro, com incidência estimada de três por 10.000,

estas mulheres apresentam de forma mais frequente receptores hormonais negativos e tumores mais avançados, o que resulta em um pior prognóstico em comparação a outras mulheres jovens com câncer de mama.⁶

O risco de câncer de mama aumenta em mulheres que protelam sua primeira gravidez, o que reflete o pico de maior incidência em mulheres acima de 35 anos.^{2, 3, 7}

Há relatos de que 80% dos CMAG são carcinomas ductais, 49-84% são receptores de estrogênio / receptor de progesterona negativo, 28-58% são super-expressos em HER2 e cerca de 67% apresentam linfonodos positivos. Embora o CMAG tenha inicialmente um prognóstico pior do que o não-CMAG, isso não é verdade quando se compara a idade e o estágio da doença.⁸

Se a mulher continuar a adiar a primeira gestação, certamente teremos uma maior prevalência dos casos nos próximos anos. As idades das pacientes na maioria das séries de casos analisadas variaram entre 26 a 49 anos, com a maior parte dos diagnósticos de câncer de mama ocorrendo entre 30 e 40 anos. Embora as primeiras publicações recomendassem o término da gravidez quando o câncer era diagnosticado, médicos e pacientes tem se conscientizando de que essa patologia é passível de ser tratado com segurança durante o período gravídico, com bons resultados tanto para a mãe quanto para o recém-nascido.⁴

O impacto geral da gestação no que diz respeito ao risco do câncer de mama ao longo da vida é considerado protetor, embora tal proteção limite-se às mulheres que eram jovens no momento da sua primeira gravidez e com doença que tenha receptores hormonais positivos.⁷ A curto prazo, o ciclo gravídico-puerperal associa-se a maior risco de câncer de mama. Estima-se um risco aumentado se modalize entre 10 e 15 anos após a primeira gravidez em uma mulher jovem, aumentando para intervalo entre 30 e 50 anos quando a primeira gestação acontece na terceira década de vida. Embora dados retrospectivos sugiram que a gravidez é segura após o câncer de mama, inclusive com uma sobrevida melhor, necessita-se de estudos prospectivos nesse sentido.⁷

O prognóstico de mulheres grávidas com câncer de mama tem sido objeto de controvérsia desde o ano de 1943, quando uma série americana foi publicada, a qual concluiu que o mau prognóstico era justificativa para a cirurgia radical, um conceito que perdurou por mais de 2 décadas.²

Durante a gravidez, as mamas sofrem modificações, ficando edemaciadas, hipervascularizadas, e tem alterações lobulares e hiperplasia glandular. Tais alterações podem dificultar a detecção de tumores, já que tornam difícil a exploração dos seios.^{2,3}

Conseqüentemente, podem ocorrer atrasos no diagnóstico.³

As causas mais frequentes para atraso do diagnóstico do CMAG estão listadas abaixo:^{2,9}

- Falta de pesquisa, pois a CMAG ocorre em faixa etária em que a investigação não é indicada;
- Falta de auto-exploração;
- Dificuldade para exame devido à hipervascularidade, nodularidade e congestão mamária;
- Confusão entre nódulo mamário e mastite;
- Resistência do médico e do paciente em realizar uma biópsia antes da suspeita clínica, devido ao “risco” de fazê-la na gravidez;
- Falta de exploração adequada das mamas durante as visitas obstétricas;
- Falta de acompanhamento e decisão em “monitorar” tumores de mama até a resolução da gravidez.

O atraso no diagnóstico afeta a evolução da paciente: apenas um mês de atraso no diagnóstico implica aumento da frequência de metástases para os linfonodos axilares de 0,9 a 1,8%.^{2,9}

Até o momento, poucos estudos investigaram detalhadamente o diagnóstico e atrasos no tratamento de gestantes com CMAG. Estudos anteriores foram baseados em pequenas amostras ou não tiveram grupos de comparação.⁶

O câncer de mama geralmente se apresenta como uma massa indolor. Além disso, ondulações da mama, retração de mamilo ou linfadenopatia axilar são dados importantes que apontam para esse diagnóstico. Portanto, um abrangente exame inicial da mama é imprescindível durante os estágios iniciais da gravidez, antes que as variações fisiológicas se tornem evidentes e possam atrapalhar o diagnóstico.³

O diagnóstico de CMAG é um desafio clínico. Este requer colaboração entre o paciente, sua família e uma equipe multidisciplinar. A equipe multidisciplinar normalmente composta por oncologista, obstetra, cirurgião, enfermeiro, radioterapeuta, pediatra e especialista em medicina fetal, esta deve trabalhar de maneira integrada e coesa em prol da paciente e sua família, já que as decisões tomadas afetam diretamente a mulher e seu filho.³

No que se refere ao diagnóstico por imagem, as recomendações atuais afirmam que a quantidade de exposição à radiação de uma mamografia para o feto é

insignificante com o uso de proteção abdominal. Contudo, embora essas imagens possam fornecer informações importantes sobre microcalcificações suspeitas, massas ou tumores multicêntricos também podem estar associados a altos achados falso-negativos, muitas vezes aumentando o atraso no diagnóstico.³

Já a ultrassonografia fornece um diagnóstico rápido e preciso das massas císticas e sólidas e pode ser realizada de forma segura durante a gravidez. A ressonância magnética é contra-indicada devido os seus efeitos de aquecimento e cavitação, e potencial risco de toxicidade do gadolínio para o feto. A tomografia computadorizada de abdome e exames ósseos também são contra-indicados durante a gestação, pelos níveis de radiação ionizante para o feto.³

O diagnóstico definitivo de qualquer nódulo mamário é alcançado através de biópsia do tecido, a qual deve ser realizada a partir de suspeita clínica. Pode ser através de aspiração com agulha fina ou core biópsia. Entretanto, requer um patologista com experiência no que diz respeito a patologias de mama em gestantes.¹⁰

Os principais diagnósticos diferenciais de tumor mamário durante a gestação ou puerpério incluem: câncer de mama invasivo, adenoma lácteo, fibroadenoma, doença fibrocística, cisto de retenção láctea, abscesso mamário, lipoma, hamartoma, hiperplasia lobular, tumor filóide e sarcoma.¹⁰

Exemplos destas conceituações e informações começaram a aparecer na literatura. Estudo de Yang et al investigou as características clínico-patológicas e a sobrevivência de mulheres com CMAG em Taiwan, levando em consideração se o CMAG aparecia na gestação ou após o puerpério. A amostra de pacientes incluiu todas as pacientes diagnosticadas de 1984 a 2009. Entre essas, 15 foram diagnosticadas durante a gravidez e 11 foram diagnosticadas dentro de 1 ano após o parto. O grupo controle incluiu 104 pacientes na mesma faixa etária destas mulheres com câncer de mama não associada à gravidez de 2004 a 2009.¹¹

Pacientes com CMGA pré-parto eram mais jovens, com maior tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento em relação àquelas em que este processo acontecia no pós-parto. O grupo CMAG apresentava tumores maiores, estágio mais avançado do câncer, e tumores com menos receptor de progesterona que o grupo controle. Os pacientes do grupo pré-parto apresentaram maior mortalidade que o pós-parto e controle dentro de 5 anos após o diagnóstico.¹¹

Com base nesses resultados, os autores confirmaram que as mulheres grávidas com câncer de mama eram mais propensas a adiar o tratamento. Portanto, recomendam

que o rastreamento do câncer de mama seja integrado às visitas de rotina pré e pós-natal para detecção precoce das patologias mamárias.¹¹

Ainda nesta linha de defesa dos conceitos vigentes, citamos o artigo de Husby et al. na Noruega. Neste, os autores afirmam que a gravidez a termo reduz o risco de câncer de mama a longo prazo, enquanto os abortos não demonstraram efeito. No entanto, desconhece-se a duração mínima da gestação necessária para influir no risco de câncer de mama.¹²

O artigo fornece evidências que apontam que o efeito protetor da gravidez no risco de câncer surge precisamente na 34ª semana. Utilizou uma coorte de 2,3 milhões de mulheres dinamarquesas, onde não observou-se maior risco de câncer para gestações com 33 semanas ou menos. Os autores sugerem que um efeito biológico ocorrido na 34ª semana é a chave para entender este efeito protetor.¹² Mas qual será ele?

Nesse contexto, outra questão é levantada. As intercorrências do período gestacional podem ser um fator de risco para um futuro câncer de mama? Brasky et al, levantaram esta possibilidade em artigo publicado em 2013, baseado nos princípios bem conhecidos que os tecidos mamários sofrem extensas alterações fisiológicas durante a gravidez, com possibilidade de afetar a carcinogênese. Hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, diabetes gestacional, ganho de peso e náusea e vômito durante a gravidez podem ser indicativos de perfis hormonais e metabólicos alterados e afetar o risco de câncer de mama.¹³

Os autores estudaram 960 mulheres entre 35 e 79 anos, que apresentaram câncer de mama primário histologicamente confirmado. Como controles 1.852 mulheres escolhidas aleatoriamente a partir de registros hospitalares. As mulheres foram consultadas sobre suas experiências na gravidez durante a vida.¹³

Os resultados mostraram que a incidência de náuseas e vômitos durante a gravidez foi inversamente associada ao risco de câncer de mama. Os demais possíveis fatores de risco não apresentaram associação de qualquer espécie com o câncer de mama. Este estudo abre uma porta para que outras patologias obstétricas ou intercorrentes possam ser estudadas quanto a sua relação com futuro oncológico das pacientes.¹³

Nesse cenário, este artigo de revisão se mostra importante como ferramenta de auxílio para a tomada da decisão na escolha da melhor terapêutica pertinente às mulheres com câncer de mama durante o período gestacional.

OBJETIVOS

Primário

Realizar uma revisão na literatura com a finalidade de atualizar a conduta do câncer de mama na gestação.

Secundários

Propor um protocolo de conduta a ser apresentado ao sistema de saúde da cidade Teresópolis.

Apurar a segurança para o feto no que diz respeito às terapias utilizadas para o manejo de câncer de mama durante a gravidez.

Conhecer a eficácia das terapêuticas no manejo do câncer de mama gestacional.

MÉTODOS

O presente artigo é um estudo exploratório baseado no método de revisão de literatura com síntese de evidências. Realizou-se uma pesquisa por meio das ferramentas de busca PUBMED e PUBLISH OR PERISH no mês de dezembro de 2019, utilizando os seguintes descritores combinados com o operador booleano AND: “Breast Neoplasms”, “Pregnancy”, “Therapeutic Approaches”.

Após a busca, selecionou-se 33 artigos. Os critérios de inclusão levaram em consideração as publicações dos últimos 10 anos que demonstravam relação entre câncer de mama durante a gravidez e as diversas abordagens terapêuticas, preferencialmente ensaios clínicos e revisões sistemáticas. Foram excluídos os artigos que não contemplavam a temática proposta.

RESULTADOS

Desde 2012, com a publicação de Amant et al. em um dos periódicos mais importantes da literatura médica, a conduta para o tratamento do câncer de mama na gestação mostra-se inalterada. O artigo apresenta alguns pontos que servem como “mensagens à comunidade médica”, os quais são importantes e devem ser valorizados, entre eles destacam-se: a interrupção da gravidez não melhora o prognóstico; uma estratégia de diagnóstico deve ser estabelecida em ambiente multidisciplinar para reduzir a exposição fetal à radiação; o tratamento do câncer deve englobar o máximo possível os mais novos tratamentos para câncer de mama em mulheres não grávidas e também deve ser discutido de forma multidisciplinar e com a paciente; a cirurgia, quimioterapia e radioterapia para CMAG é possível durante a gravidez, mas o tratamento deve ser

individualizado. E fala ainda que o parto prematuro iatrogênico é uma preocupação, mas pode ser evitado se o câncer for tratado durante a gravidez.¹⁴

O tratamento do câncer de mama durante a gestação é semelhante ao do câncer que ocorre fora desse período, com modificações ocorrendo de acordo com as indicações fetais. Não existem evidências que apontem que o aborto terapêutico melhore a sobrevida materna, salvo em situações de desenvolvimento progressivo da malignidade ou dano fetal devido a continuação de terapia adjuvante.⁸

A possibilidade cirúrgica para o CMAG será o primeiro tópico abordado. A terapia regional do câncer de mama associado à gravidez segue, em princípio, as diretrizes gerais para a terapêutica do câncer de mama. Como não existem dados conclusivos sobre terapia sistêmica primária em pacientes grávidas, a cirurgia primária é o estágio inicial do tratamento na maioria dos casos. Exceções na gravidez são os carcinomas inflamatórios ou localmente avançados, onde a operação primária não é apropriada.^{8,15}

A mastectomia sob anestesia geral pode ser realizada em qualquer idade gestacional com risco mínimo para o feto (o risco de abortamento aumenta ligeiramente - risco relativo 1,6 - 2,0).¹⁵ A monitorização fetal intraoperatória é realizada quando a gestação ultrapassar 24 semanas.⁴

As pacientes grávidas devem ter a oportunidade de optar pela conservação ou não da mama, mas com as seguintes informações: cirurgia de preservação da mama tem resultados semelhantes aos obtidos com mastectomia em pacientes grávidas e, portanto, deve ser tentada no segundo e terceiro trimestres de gravidez, seguida de radioterapia após o parto. No entanto, a mastectomia ainda é a melhor escolha para as mulheres no primeiro trimestre da gravidez, para evitar radiação dispersa ou tratamento insuficiente.^{4,15}

A biópsia do linfonodo sentinela para estadiamento pode ser realizada com segurança durante a gravidez, para que as pacientes grávidas não precisem necessariamente ser submetidas a uma dissecação axilar completa. O corante azul de linfazurina apresenta risco de anafilaxia, e o uso de azul de metileno não é recomendado na gravidez devido aos riscos fetais de metahemoglobinemia, embora isso tenha sido relatado principalmente quando usado com injeção de cavidade amniótica.

O curso do tratamento pode ser alterado em decorrência da gravidez. Em pacientes com tumores grandes, a quimioterapia neoadjuvante é escolhida haver uma resposta patológica completa, e identificar quem se sairá bem no pós-operatório ou reduzir o estágio de um tumor e permitir a conservação da mama, se desejado. Aquelas

que forem diagnosticadas antes de 12 semanas de gravidez, onde a quimioterapia não seria uma opção, a cirurgia deve ser realizada, seguida pela quimioterapia adjuvante após a 12ª semana gestacional.⁴

Na maioria das séries de casos de tratamento sistêmico durante a gravidez, as antraciclinas são mais comumente usadas com ciclofosfamida com ou sem 5-fluouracil, e os taxanos são frequentemente adiados até o pós-parto. Entretanto, os taxanos são amplamente utilizados como tratamento padrão de primeira linha para câncer de mama em estágio inicial e avançado/metastático de alto risco em mulheres não grávidas, resultando em uma melhor taxa de resposta e mais tempo para progressão do que os regimes padrão à base de antraciclina.⁴

Evidências recentes demonstram a segurança do tratamento com taxano e permitem esta opção, já que podem ser feitos até quatro ciclos de tratamento a cada 2 semanas para preencher esse período de tempo entre a conclusão da terapia baseada em antraciclina e a radiação pós-parto.^{4,15}

A literatura começou a notificar algoritmos para o tratamento do CMAG ao longo dos anos, justificados pela falta de estudos randomizados. Podemos citar o de Meisel et al. realizado sob a forma de pesquisa nos bancos de dados clínicos no *Harvard Cancer Center*. As informações sociodemográficas da doença, da gravidez e o tratamento utilizado, bem como dados de curto prazo resultados maternos e fetais, foram coletados por meio de revisão retrospectiva de prontuários de 74 pacientes.¹⁶

A maioria (73,5%) foi submetida a ressecção cirúrgica durante a gravidez, incluindo 40% com biópsia de linfonodo sentinela e 32% com reconstrução mamária imediata. Um total de 36 pacientes recebeu quimioterapia baseada em antraciclina durante a gravidez; desses, quase 20% estavam em um esquema em dose plena, e 8,3% também recebeu paclitaxel.¹⁶

Quanto ao parto, 68 pacientes tiveram filhos vivos; mais da metade teve parto prematuro (<37 semanas), a maioria programado para permitir mais terapia adjuvante do câncer no pós-parto. Entre os bebês com dados disponíveis, todos tinham Apgar normal e mais de 90% apresentaram peso ao nascer > percentil 10. A taxa de malformações fetais (4,4%) não foi diferente da taxa populacional geral esperada.¹⁶

Um outro algoritmo foi proposto por Sukumvanich et al. nos Estados Unidos para pacientes com CMAG. Este autor contra-indica a amamentação em pacientes em uso de quimioterapia, mas concorda que o tratamento é o mesmo para o pós-parto em relação a mulher na pré-menopausa.¹⁷

Advoga que pacientes diagnosticadas no primeiro trimestre com pequenos tumores operáveis seriam candidatas a mastectomias, que para este autor deve ser protelada para o segundo trimestre, pelos riscos anestésicos relacionados ao primeiro trimestre. Afirma que atrasos na radioterapia por mais de 6 meses após a cirurgia podem conferir significativo impacto no risco de recorrência local e geralmente não é recomendado.¹⁷

Para tumores maiores que 2 cm, a quimioterapia adjuvante não é contra-indicada durante a gravidez. Ensaio de genes como o Oncotype Dx devem ser usados para determinar o potencial benefício / papel da terapia adjuvante.¹⁷

A quimioterapia neoadjuvante é considerada para tratamento em pacientes que tem grandes tumores de mama onde a remoção da massa seria difícil sem realizar uma mastectomia, ou se o paciente não deseja fazer uma mastectomia. O tratamento neoadjuvante geralmente envolve 4 a 6 meses de terapia. A cirurgia pode ser realizada ao final deste tratamento ou pode ser atrasada até após o parto. Aqui aparece a concordância quanto a prematuridade induzida (após a 35ª semana de gestação).¹⁷

O segundo tópico a ser abordado é a utilização de medicamentos para tratamento do CMAG. A teratogenicidade dos medicamentos depende de vários fatores, incluindo tempo de exposição, dose, ligação às proteínas e transferência placentária.¹⁷ Entre 5 e 12 semanas de amenorréia, o feto é particularmente vulnerável ao efeito teratogênico da quimioterapia. O uso de quimioterapia durante esse período aumenta em 20% o risco de grandes malformações. Portanto a quimioterapia deve ser planejada após 12ª semana de gestação.^{4,15,17}

Embora os riscos permaneçam baixos, é importante observar que olhos, genitália, sistema hematopoiético e sistema nervoso central permanecem vulneráveis a exposição a drogas, com a possibilidade de disfunção leve durante infância e idade adulta.¹⁸

No caso de tumor negativo para receptores hormonais, é unânime que a quimioterapia deve ser administrada. Os regimes baseados em antraciclinas são os mais amplamente utilizados pois mostraram-se mais seguros.¹⁸

Loibl et al. em nome do Grupo Alemão da Mama (GBG) registraram 121 pacientes que foram tratados com quimioterapia durante a gravidez, sendo que 78% foram expostas a um regime baseado em antraciclina. Não foram encontradas diferenças em termos de parto pré-termo, peso fetal e hemoglobina entre aqueles tratados durante a gravidez e o grupo controle.¹⁹

Por outro lado, os taxanos são cada vez mais utilizados na gestação, tanto nos casos precoces como nos avançados. Os taxanos são substratos da glicoproteína P (Pgp), que é altamente expressa no compartimento materno da placenta.^{4,15,20} A Pgp protege a feto contra xenobióticos e, portanto, pode reduzir a incidência transplacentária da transferência de taxanos. Além disso, eles são metabolizados por citocromo P-450, que é aumentado em 50% e 100% durante o terceiro trimestre da gravidez, possivelmente resultando em uma vida mais curta e uma maior liberação de taxanos que poderiam resultar em redução perfil de toxicidade durante a gravidez.²⁰

O CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil) é outro regime que foi amplamente utilizado no passado e descrito em pacientes com CMAG.¹⁸ O metotrexato é usado para indução do aborto e tem sido associada a grandes malformações particularmente após a exposição no primeiro trimestre. No entanto, resultados normais foram relatados no segundo e terceiro trimestre. No entanto, dado o benefício reduzido do CMF, comparado aos regimes contendo antraciclina e taxano, é amplamente aceito evitar esse regime durante a gravidez.¹⁸

Em resumo, tratamento do CMAG se assemelha ao realizado fora da gravidez, com algumas diferenças ditadas pelo equilíbrio entre a saúde materna versus a saúde fetal e o resultado oncológico versus obstétrico. Em parte, as recomendações de tratamento dependem do trimestre. Cirurgia de conservação de mama ou mastectomia pode ser considerada após o primeiro tratamento.⁸

Em geral, o tratamento cirúrgico, possivelmente com quimioterapia neoadjuvante e/ou adjuvante, é frequentemente viável. No primeiro trimestre, os riscos de possíveis atrasos no tratamento devem ser comparados aos riscos para o feto após tratamento oncológico. A quimioterapia intraparto é uma opção para otimizar os resultados oncológicos se a continuação da gravidez for desejada. Vários autores relataram bons resultados oncológicos e fetais usando esquemas quimioterapêuticos padrão da mama dados após o primeiro trimestre da gravidez.⁸

Além disso, embora estudos existentes sobre o tratamento cirúrgico e quimioterápico dessas neoplasias na gravidez relatem bons resultados fetais gerais, são necessários estudos de longo prazo em crianças tratadas com esses agentes no útero. A fim de garantir o tratamento mais oportuno e seguro para as mulheres com CMAG, é importante melhorar a educação dos profissionais sobre a segurança de vários tratamentos cirúrgicos e quimioterápicos na gravidez.⁸

Em outra série de casos, Córdoba et al. realizaram estudo retrospectivo de

coorte com 25 gestantes diagnosticadas e tratadas para câncer de mama entre 2000 e 2011. Os resultados apresentaram 12 pacientes diagnosticadas durante o segundo trimestre. As lesões categoria BI-RADS <3 pela mamografia foram diagnosticadas em 7 pacientes, uma paciente em categoria 3, quatro mulheres em categoria 4 e onze em categoria 5. Uma área suspeita foi detectada em 20 das 21 mulheres submetidas a ultrassonografia. Dezenove pacientes apresentavam receptores hormonais positivos e 7 positivas para HER2. Um paciente estava no estágio 0, 8 no estágio I, 8 no estágio II, 3 no estágio III e 5 no estágio IV.²¹

Quatro pacientes decidiram voluntariamente interromper legalmente a gravidez, uma teve um abortamento espontâneo e em três pacientes a gravidez foi interrompida ao final do terceiro trimestre antes do tratamento oncológico. Onze pacientes foram tratados com quimioterapia durante a gravidez após o segundo trimestre usando esquemas baseados em antraciclina.²¹

Em cinco pacientes a gravidez terminou antes 34 semanas de gestação. Nove pacientes tiveram complicações relacionadas à gestação, incluindo parto prematuro, pneumonia, aumento da velocidade da artéria cerebral média, oligodrômio, pré-eclâmpsia, extrema prematuridade, restrição de crescimento intra-uterino, dispneia, aborto espontâneo e granulocitopenia pela quimioterapia.²¹ Os autores admitem que mulheres CMAG apresentaram muitas complicações não relacionadas ao tratamento antineoplásico. É necessária uma abordagem de equipe multidisciplinar para obter resultados neonatais satisfatórios.

Também com a finalidade de oferecer um protocolo de tratamento para CMAG, Becker, que defende que a cirurgia e a anestesia são seguras em qualquer estágio da gravidez, indica que a tendência durante a gravidez é a mastectomia, pois isso reduz a necessidade de radioterapia pós-cirúrgica. Contudo, por causa da quimioterapia intermediária, a radiação geralmente pode ser adiada para a o pós-parto, causando problemas logísticos, mas não necessariamente médicos.²²

Para este autor, a parte mais desafiadora do tratamento do câncer de mama continua sendo a terapia citotóxica sistêmica. O tratamento durante o primeiro trimestre não se deve ser indicado pelo seu potencial altamente teratogênico.^{4,15,22} São fatores a serem ponderados: a idade da paciente e o tumor, e a fase usual da doença no momento do diagnóstico. Regimes de quimioterapia padrão como adjuvante, incluem a antraciclina, a ciclofosfamida e o taxano. Mesmo que os estudos disponíveis sejam com número de casos reduzido, todas as substâncias podem ser administradas com

segurança durante a gravidez. As reduções de dose não têm benefício fetal comprovado, e não são apoiadas pelos estudos com esquemas de dosagem padrão em relação à eficiência oncológica.²²

Um outro tópico diz respeito à terapia endócrina adjuvante com anti-estrogênios durante a gravidez, a qual é contra-indicada por dois motivos: anomalias fetais associadas ao tamoxifeno na literatura; e por que não há evidências de que a terapia endócrina durante a gravidez melhore o prognóstico. Isso pode ser devido ao fato de que a maioria dos cânceres de mama associados à gravidez são negativos para o receptor hormonal. Além disso, os riscos trombembólicos ainda mais elevados proíbem o uso de agentes anti-estrogênicos.²²

A interrupção da gravidez não melhora o prognóstico. De fato, os poucos estudos disponíveis indicam que isso pode levar a uma piora no prognóstico e, portanto, não é indicado sob uma perspectiva oncológica, embora um viés de seleção possa desempenhar um papel nesse cenário.¹⁵

A radiação da mama e/ou parede torácica geralmente não é realizada durante a gravidez devido ao risco de malformação e de malignidades associadas à radioterapia no feto. O aumento do risco de malignidade fetal é de 6,57 casos/10.000/rad/ano. Como o risco de recorrência sistêmica predomina para a maioria das pacientes devido ao estágio geralmente avançado do tumor, a radioterapia local geralmente é administrada somente após o término da terapia sistêmica e, portanto, também após o final da gravidez. A lactação pode ser prejudicada após a radiação da mama.^{15, 23}

Reforçando a análise sobre a utilização da radioterapia, Mazzola et al. reforçam o papel crucial dos centros de alta experiência na gestão de gestantes, sendo necessários muitos esforços para garantir segurança. Novas tecnologias, como terapia de partículas pesadas, também podem se tornar uma opção de tratamento para mulheres grávidas afetadas por câncer.²⁴

As experiências clínicas disponíveis são escassas e sem dúvida, investigações futuras ou estudos clínicos prospectivos deverão abranger questões importantes. Em resumo, mesmo que os avanços tecnológicos tenham sido introduzidos, o papel potencial da radioterapia modulada por intensidade e outras técnicas modernas permanecem incertas.²⁴

Uma forma interessante de avaliar o impacto que estes protocolos de tratamento exercem sobre a gestação, está na publicação de Gomez-Hidalgo et al. de 2018, que compararam as variáveis maternas e perinatais das pacientes com CMAG e gestantes

sem o câncer de mama. Os autores incluíram, retrospectivamente, 13 casos de CMAG e 66.265 pacientes no grupo controle. Os pacientes com CMAG apresentaram menor idade gestacional média no momento do parto (prematividade) e tiveram maiores taxas de indução do parto e cesariana.²⁵ Foi realizado o diagnóstico antes do estágio III em 77% dos casos. Os resultados podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1 – Comparação perinatal com pacientes com câncer de mama na gestação e grupo controle sem o câncer.²⁵

Variáveis	CMAG N = 11	Gestantes s/ CMAG N = 66 265	p
Tipo de parto			
Indução	9 (81,8%)	14 203 (21,1%)	< .001
Cesariana eletiva	2 (18,1%)	5 941 (9%)	< .001
Parto espontâneo	0	46 034 (69,5%)	< .001
IG parto (semanas)			
< 34 semanas	0	2 333 (3,5%)	< .001
34 – 37 Semanas	6 (54,5%)	4 545 (6,9%)	< .001
>37 semanas	5 (45,4%)	59 151 (89,3%)	< .001
Peso RN (gramos)	2790+/-449	3 165 +/- 582	< .001
% de PIG	1 (8,3%)	6 493 (9,8%)	< .03

CMAG – Câncer de mama na gestação IG – idade gestacional RN – recém-nato

DISCUSSÃO

O câncer que complica a gravidez põe em risco duas vidas. Qualquer abordagem deve considerar a segurança materna e fetal, e o prognóstico materno melhora com o término da gestação. A ultrassonografia com propósitos de estadiamento é o exame de imagem preferido. Todas as condutas devem ser acompanhadas de monitoramento materno completo para garantir uma estabilidade uteroplacentária, fluxo sanguíneo e oxigenação fetal. A maioria das técnicas cirúrgicas utilizados em pacientes não grávidas também são seguras para gestantes. E, diferente do que outras fontes citadas defendem, Amant et al.²⁶ afirma ser possível radioterapia da parte superior do corpo durante a

gravidez, entretanto, durante o terceiro trimestre a curta distância pode colocar o feto em risco. Quimioterapia durante o segundo ou terceiro trimestre pode ser administrada sem aumentar a incidência de malformações congênitas.

Podemos começar nossa discussão, abordando o prognóstico gestacional nas pacientes que experimentaram um tratamento para o câncer de mama. Estudo de Bell et al.⁷ encontraram 14,3% das mulheres com idade < 35 anos no momento do diagnóstico do câncer. Como o número de mulheres com CMAG era pequeno, as conclusões deste estudo são limitadas. No entanto, as mulheres jovens devem estar atentas, especialmente no período pós-parto. Algumas mulheres, com famílias incompletas no momento do diagnóstico, optam por ter uma ou mais gestações após tratamento.

Em relação ao prognóstico das mulheres após um câncer de mama durante a gestação, observamos que as mulheres diagnosticadas durante a gravidez com câncer de mama nos estágios I e IIA têm taxas de sobrevida semelhantes às mulheres não grávidas, mas a idade do diagnóstico pode afetar a agressividade do câncer em mulheres grávidas.⁴

Entretanto, os casos associados à gravidez também apresentaram tumores maiores e estágios mais avançados (mais IIIA versus IIB nos controles), além de maior envolvimento linfonodal. Ademais, os casos associados à gravidez incluíram mulheres diagnosticadas durante a gravidez ou até um ano após o parto, e um possível atraso no início da quimioterapia talvez seja o responsável por estes casos de maior gravidade.⁴

A literatura observa consistentemente que as mulheres diagnosticadas nos primeiros 2 a 3 anos após a gravidez têm um prognóstico pior, mas a maioria das séries de casos de controle inclui mulheres diagnosticadas até 1 ano após o parto. Em uma metanálise de 30 estudos publicados sobre CMAG, Azim et al. concluíram que o prognóstico do câncer de mama ocorrido no período pós-parto estava significativamente associado à baixa sobrevida geral em comparação aos pacientes diagnosticados durante a gravidez.²⁷

Ainda abordando o prognóstico da paciente, lembramos artigo recente de Rojas et al.²⁸ que aborda este tema, o CMAG diagnosticado no primeiro trimestre, o qual foi um impulso para recomendar o término da gravidez para mitigar os potenciais efeitos tumorigênicos da gestação e permitir o início de tratamento.

A maioria dos dados sobre o prognóstico de pacientes com CMAG tem como base as pequenas coortes e são limitados pela natureza retrospectiva e pelos regimes

heterogêneos de tratamento. No entanto, em um estudo com mais de 300 mulheres com CMAG, pareadas com mais de 800 controles não gestantes, baixo percentual de fatores prognósticos de alto grau e receptores hormonais negativos, os tumores de mama foram mais frequentes quando diagnosticados durante ou logo após a gravidez. No entanto, a sobrevida livre de doença e sobrevida global não foram significativamente diferentes quando as pacientes foram pareadas por idade, estágio e características do tumor.²⁸

Portanto, embora a própria gravidez já tenha sido considerada fator de risco independente para pior resultado, o prognóstico destas pacientes não é significativamente diferente comparado com as não grávidas de idade semelhante.²⁹

Os diagnósticos no período pós-parto, no entanto, podem pressagiar pior prognóstico. Em coorte retrospectivo de 619 mulheres com menos de 46 anos, com câncer de mama entre 1981 e 2011, e diagnosticadas em até 5 anos pós-parto apresentou um risco quase três vezes maior de recorrência e morte que as nulíparas, mesmo com ajustes para subtipo biológico, estágio e ano do diagnóstico.²⁸

As mulheres com histórico de CMAG não devem ser desencorajadas de gravidez futura, excetuando-se uma gestação dentro de 12 meses após o parto, que pode piorar seu prognóstico.³⁰ Em pacientes com CMAG com histórico de receptor positivo de estrogênio, que foram acompanhadas pelo menos por 5 anos de terapia endócrina adjuvante, não está claro se a interrupção do tratamento afeta o prognóstico geral, mas os resultados da doença estão sendo estudados atualmente no prospectivo multicêntrico para resolver esta questão.³⁰

Pacientes com câncer de mama diagnosticadas durante a gravidez (idade geralmente menor que 40 anos) atendem aos critérios para testes genéticos. Os testes genéticos valorizam os heterozigotos da mutação BRCA, e as pacientes devem ser aconselhadas sobre a utilização de pré-implantação em sistema reprodutivo assistido, quando embriões sem a mutação autossômica dominante são selecionadas para implantação, permitindo que as pacientes "eliminam" a mutação deletéria de seus futuros filhos.^{28,30}

Uma outra discussão está no cenário adjuvante, onde diferentes esquemas baseados em antraciclina são descritos. No entanto, sugere-se que as altas doses de epirrubicina e os regimes de antraciclina-taxano são mais eficazes em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global.⁸ Durante a gravidez, as dosagens não devem diferir das usadas fora da gravidez, contudo, fora da gravidez, este regime não é usado rotineiramente em o cenário adjuvante e foi criticado por alguns por ser

possivelmente abaixo do ideal.

Finalmente, a adição de ciclofosfamida em doses semanais pode ser sempre uma possibilidade se o médico assistente estiver preocupado em não administrar um agente alquilante. Quanto aos taxanos, se necessário na configuração adjuvante, dados disponíveis na gravidez são bastante reconfortantes.

No cenário avançado/metastático, as antraciclinas permanecem também a melhor escolha. Foi demonstrado que a administração semanal de paclitaxel está associada a maior eficácia e melhor tolerabilidade. Mulheres com metástases ósseas são frequentemente consideradas para uso de bifosfonatos para diminuir o risco de eventos adversos esqueléticos. Entretanto os modelos pré-clínicos mostraram um aumento do risco de anomalias esqueléticas fetais secundárias à exposição intra-uterina a bisfosfonatos.¹⁸

Em relação a afirmação que pacientes com CMAG aumentam o risco de câncer de mama na sua família, Guidroz et al.³¹ relatam que a idade relativamente jovem destas pacientes e a possibilidade de transmitir uma predisposição ao câncer para seus filhos são fatores significativos, e que o teste genético para BRCA1 ou BRCA2 são importantes como prognóstico.

Vários estudos demonstraram um efeito protetor de paridade semelhante aos não portadores. Outro estudo constatou que mais de quatro gestações conferem uma pequena redução de risco nos portadores da mutação BRCA 1, mas aumento da paridade nas transportadoras BRCA 2, aumenta o risco familiar.³¹

Outro ponto para se discutir é o futuro obstétrico da paciente que passou por um CMAG. Shah et al.³² consideraram que o diagnóstico de câncer nessa população jovem de pacientes pode ser particularmente complexo pelo impacto potencial da perda de fertilidade associado a terapias gonadotóxicas. Esses desafios requerem abordagens multidisciplinares diferenciadas para facilitar melhores resultados de tratamento.

Ao fim desta revisão de literatura deixaremos a mensagem de Subramani & Lakshmanaswamy³³, que continuam afirmando que a gravidez precoce a termo é o único fator fisiológico conhecido que reduz drasticamente o risco de câncer de mama. Alguns dos principais fatores nessa proteção são: alterações hormonais sistêmicas, diferenciação terminal do tecido mamário, atividade celular alterada, interações epiteliais-estromais alteradas, e sensibilidade hormonal alterada. O envolvimento humano pode ajudar a prevenir o câncer de mama globalmente. Finalmente, alterações moleculares identificadas podem servir como biomarcadores que ajudam a prever risco

de câncer de mama na população em geral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A palpação das mamas no pré-natal é MANDATÓRIA. Quanto mais precoce o tratamento do câncer de mama durante a gestação, melhores os resultados.

O diagnóstico complementar de imagem é feito através da mamografia e pela ultrassonografia.

A cirurgia está plenamente permitida, e a decisão de mastectomia total ou parcial dependerá do tipo de tumor e da opinião da paciente.

A reconstrução mamária, quando necessária, deve ser realizada, e a radioterapia também, ambas indicadas no puerpério.

O tratamento sistêmico deve ter início no segundo trimestre com quimioterapia, com opções pela antraciclina, a ciclofosfamida e o taxano.

A prematuridade tardia estará plenamente indicada para que se possa iniciar logo a radioterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48:3355-77.
- 2- Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg*. 2003;138(1):91-99.
- 3- Czaplicki KL. Two Lives Intertwined: Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2012;16(5):E183-8.
- 4- Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options. *Intern J Women's Health*. 2014;6:935-943.
- 5- Pascual O, Uriarte M, Agusti MJ, Gimezo V, Larrode I, Abad MR. Two cases of breast carcinoma during pregnancy and review of the literature. *J Oncol Pharm Practice*. 2015;0(0): 1-5. Disponível em: DOI: 10.1177/1078155215587540 opp.sagepub.com.
- 6 - Johansson ALV, Weibull CE, Fredriksson I, Lambe M. Diagnostic pathways and management in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC): no evidence of treatment delays following a first healthcare contact. *Cancer Res Treat*. 2019;174:489-503.
- 7- Bell RJ, Fradkin P, Parathithasan N, Robinson PJ, Schwarz M, Davis SR. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer. *Breast*. 2013;22:980e-985e.
- 8- Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *Breast J*. 2017; 23(2): 200-205.

- 9- Fuentes-Alburo A, Chávez-McGregor R, Ramírez-Ugalde MT, De la Garza-Salazar JG. Early detection of breast cancer: who is responsible? 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:250.
- 10–Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated Breast Cancer. *Clin Gynecol.*2011;54(4):546–555.
- 11–Yang YL, Chan KA, Hsieh FJ, Chang LY, Wang MY. Pregnancy-associated breast cancer in Taiwanese women: potential treatment delay and impact on survival. *PLoS One.* 2014 Nov 21;9(11):e111934.
- 12 – Husby A, Wohlfahrt J, Oyen N, Melbye M. Pregnancy duration and breast cancer risk. *Nature Communications.*2018;9:4255-62.
- 13–Brasky TM, Li Y, Jaworowicz DJ, Potischman N, Ambrosone AD, Hutson CB. Pregnancy-related Characteristics and Breast Cancer Risk. *Cancer Causes Control.* 2013; 24(9): 1675–1685.
- 14- Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren C. Malignancies in Pregnancy 2: Breast cancer in pregnancy. *Lancet.*2012; 379: 570–79.
- 15 – Janni W, Hepp P, Nestle-Kraemling C, Salmen J, Rack B, Genss E et al. Treatment of pregnancy-associated breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.*2009;10(14):2259-2267.
- 16 - Meisel JL, Economy KE, Calvilho KZ, Schapira L, Tung NM, Gelber S et al. Contemporary multidisciplinary treatment of pregnancy-associated breast cancer. *SpringerPlus.*2013;2:297-304.
- 17- Sukumvanich P. Review of Current Treatment Options for Pregnancy-associated Breast Cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(1):164–172.
- 18– Azim Jr, HA, Del Mastro L, Scarfone G, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy: Regimen selection, pregnancy monitoring and more. *Breast* 2011;20: 1e6
- 19- Loibl S, Bontenbal M, Ring A, Kaufmann M, Crivellari D, Fehm T, et al. Breast cancer during pregnancy e a prospective and retrospective: European registry. *Eur J Cancer* 2010;8. abstract # 499.
- 20- Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, ons G, Treluyer JM, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer during pregnancy. *Ann Oncol.*2008;19:607-13.
- 21– Córdoba O, Llurba E, Saura C, Rubio I, Ferrer Q, Cortes J et al. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. *The Breast.*2013; 22:515-519.
- 22– Becker S. Breast cancer in pregnancy: A brief clinical review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 May;33:79-85.
- 23– Needleman S, Powell M. Radiation hazards in pregnancy and methods of prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 May;33:108-16.
- 24– Mazzola R, Corradini S, Eidemüller M, Figlia V, Fiorentino A, Giaj-Levra N et al. Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. *Hematology.*2019;136:13–19.
- 25- Gomez-Hidalgo NR, Mendizabal E, Joigneau L, Pintado P, De Leon-Luis J. Breast cancer during pregnancy: results of maternal and perinatal outcomes in a single institution

and systematic review of the literature. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Jan;39(1):27-35.

26- Amant F, Brepoels L, Halaska, MJ, Gziri M, Van Calsteren K. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: An overview. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol.*2010;24:61–79.

27- Azim HA, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev.*2012;38(7):834–842.

28– Rojas KE, Bilbro N, Manasseh DM, Borgen P.A Review of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Diagnosis, Local and Systemic Treatment, and Prognosis. *J Women's Health.* .2019;28(6):778-784.

29 – Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol.*2013;31(20):2532-9.

30- Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):887-96.

31– Guidroz JA, Scott-Conner CEH, Weigel RJ. Management of Pregnant Women With Breast Cancer. *J Surgic Oncol.* 2011;103:337–340.

32– Shah NM, Scott DM, Kandagatla P, Moravek MB, Cobain EF, Burness ML, et al. Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019 May;26(5):1214-1224.

33– Subramani R, Lakshmanaswamy R. Pregnancy and Breast Cancer. *Progressin Molec Biol Translational Science.*2017;151:81-111.

DEPRESSÃO PÓS-PARTO: FATORES DE RISCO ASSOCIADOS.

POSTPARTUM DEPRESSION: ASSOCIATED RISK FACTORS.

Mariana K. A. Zaramela¹, Rodrigo J. D. Tavares²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Depressão; Depressão pós-parto; Fatores de risco; Epidemiologia; **Keywords:** *Depression; Postpartum depression; Risk factors; Epidemiology*

RESUMO

Introdução: O período gravídico-puerperal é considerado complexo e de instabilidade emocional para muitas mulheres e frequentemente marcado pela fragilidade e insegurança. O período pré e pós-parto têm sido particularmente identificados como aquele que compõem a fase da vida da mulher onde o risco de apresentar algum transtorno mental é maior. Em todo o mundo, cerca de 10% das gestantes e 13% das puérperas sofrem de um transtorno mental, principalmente relacionados a depressão. O comportamento de mães deprimidas pode influenciar o desenvolvimento de psicopatologias e levar à ocorrência de desordens comportamentais, afetivas, cognitivas e sociais. A identificação do quadro de depressão e dos principais fatores de risco permite uma intervenção oportuna que reduza a carga da doença. **Objetivos:** Identificar os principais fatores de risco relacionados a depressão pós-parto. **Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura utilizando a base de dados Lilacs, Scielo e Pubmed. Além disso, buscaram-nos artigos assuntos que versavam sobre a depressão pós-parto, depressão perinatal, fatores de risco pós-parto, prevalência da depressão pós-parto, repercussões e impactos da depressão pós-parto. **Resultados:** Há de se considerar que diversos fatores culturais, étnicos, socioeconômicos e biológicos parecem contribuir tanto para a gênese como para a manutenção dos quadros de depressão pós-parto em uma população. É de extrema importância identificar e rastrear os fatores de risco na investigação da depressão pós-parto porque pode permitir um olhar mais atento para o reconhecimento da doença. **Conclusões:** A associação de fatores de risco coloca em relevo a magnitude de um problema e que, portanto, necessita de maior atenção por

¹ Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra do Órgãos. mkzaramela@hotmail.com;

² Professor do curso de medicina do UNIFESO.

parte das políticas públicas, dos profissionais de saúde em geral e dos pesquisadores. É necessária uma identificação dos riscos e de suas consequências a partir da vivência subjetiva do indivíduo. Portanto, o impacto na vida dos envolvidos requer um trabalho não só remediativo, mas também preventivo. A depressão pós-parto merece atenção especial na prevenção, diagnóstico e tratamento.

ABSTRACT

Background: *The gravitational-puerperal period is considered to be complex and emotionally unstable for many women and often marked by fragility and insecurity. It is known that there are multicausal changes arising both from the combination of physiological and psychological characteristics and genetic and environmental influences that may predispose them to the development of psychiatric disorders. Worldwide, about 10% of pregnant women and 13% of puerperal women suffer from a mental disorder, mainly related to depression. The behavior of depressed mothers can influence the development of psychopathologies and lead to the occurrence of behavioral, affective, cognitive and social disorders, the identification of the depression picture and the main risk factors allows a timely intervention that reduces the disease burden.* **Objectives:** *To identify the main risk factors related to postpartum depression (PPD).* **Methods:** *This is a literature review using the LILACS, SciELO and PubMed database. In addition, we searched for articles on postpartum depression, perinatal depression, postpartum risk factors, prevalence of postpartum depression, repercussions and impacts of postpartum depression.* **Results:** *Several cultural, ethnic, socioeconomic, and biological factors seem to contribute both to the genesis and maintenance of PPD in a population. It is extremely important to identify and track risk factors in the investigation of postpartum depression because it may allow a closer look at the recognition of the disease.* **Conclusions:** *The association of risk factors highlights the magnitude of a problem and therefore requires greater attention from public policy, health professionals in general and researchers. It is necessary to identify the risks and their consequences from the subjective experience of the individual. Therefore, the impact on the lives of those involved requires not only remedial but also preventive work, postpartum depression deserves special attention in prevention, diagnosis, and treatment.*

INTRODUÇÃO

O período gravídico-puerperal é considerado complexo e de instabilidade emocional para muitas mulheres e frequentemente marcado pela fragilidade e

insegurança¹. Também, certa instabilidade emocional é natural às transições da vida e adaptações às mudanças, sendo o processo de gravidez, parto e nascimento de um filho importante momento retratado por elas.² Sabe-se que existem alterações multicausais advindas tanto da combinação de características fisiológicas e psicológicas quanto de influências genéticas e ambientais que podem predispor-las ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. O período pré e pós-parto têm sido particularmente identificado como aquele que compõem a fase da vida da mulher onde o risco de apresentar algum transtorno mental é maior^{1,2}.

A prevalência da depressão pós-parto sofre algumas variações, em função da falta de uniformidade nos parâmetros metodológicos utilizados nas pesquisas³ e que essas variações dependem de uma gama de fatores de ordem sociodemográfica e psicossociais.⁴ Em todo o mundo, cerca de 10% das gestantes e 13% das puérperas sofrem de um transtorno mental, principalmente relacionados a depressão e ansiedade.^{5,6,7}

Alguns estudos internacionais indicam que a prevalência de depressão pós-parto (DPP) varia de 1,9% a 82,1% nos países em desenvolvimento e de 5,2% a 74,0% nos países desenvolvidos⁸. De acordo com a Organização Mundial da Saúde a prevalência de DPP em países em desenvolvimento, como o Brasil, é de 19,8%⁵. Entretanto, no Brasil, alguns estudos apontam para índices mais elevados com variação de 12% a 37%^{3,6,9}. Ou seja, em cada 4 mulheres mais de uma apresentam sintomas de depressão no período de 6 a 18 meses após o parto.³ Neste contexto, o comportamento de mães deprimidas pode influenciar o desenvolvimento de psicopatologias e levar à ocorrência de desordens comportamentais, afetivas, cognitivas e sociais⁸. Além disso, elas correm maior risco de recidivas durante as gestações subsequentes e de desenvolver um transtorno depressivo maior (TDM) fora do período perinatal.^{9, 10,11}

A identificação do quadro de depressão durante a gravidez, permite uma intervenção oportuna que reduza a carga da doença¹², pois sabe-se que a depressão perinatal é influenciada por fatores de risco incluindo aumento dos sintomas somáticos.¹³

A nível global os distúrbios na saúde mental materna são considerados um grande desafio à saúde pública^{2,3,4,6}. Embora a mortalidade materna ainda esteja no centro dos indicadores de saúde materna é importante ressaltar a necessidade de um enfoque mais intenso nas condições de saúde mental na prestação integrada de serviços de saúde. Nesse sentido, é conveniente trazer esse tema a nossa realidade pois em muitas consultas de pré-natal tais condições e fatores de risco são minimamente

abordados e passam despercebidos. A saúde mental materna pode ser integrada aos cuidados gerais de saúde, incluindo nos programas de saúde da mulher, saúde reprodutiva e outros serviços relevantes. A associação de fatores de risco coloca em relevo a magnitude de um problema e que, portanto, necessita de maior atenção por parte das políticas públicas, dos profissionais de saúde em geral e dos pesquisadores³. Desta forma, este estudo pretende identificar os principais fatores de risco para a depressão pós-parto afim de que eles possam ser constatados durante as consultas e por ventura oferecer tratamentos adequados e antecipados a essas mulheres.

OBJETIVOS

Primário

Identificar os principais fatores de risco associados ao surgimento da depressão pós-parto.

Secundários

Explorar a prevalência e incidência da depressão pós-parto;

Distinguir a sintomatologia da depressão pós-parto;

Conhecer os critérios diagnósticos e métodos de rastreio para a depressão pós-parto.

MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura, que é um tipo de pesquisa que inclui análises relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos. Esta revisão foi aplicada em 4 etapas, sendo estas: identificação do tema, estabelecimento de critérios de inclusão/exclusão e seleção das publicações, definição das informações extraídas das publicações revisadas e apresentação/síntese dos resultados da pesquisa. Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: publicações entre os anos de 2011 a 2020, estudos em humanos do sexo feminino, na língua portuguesa e inglesa disponíveis na íntegra, na base de dados Lilacs, Scielo e Pubmed. O critério de inclusão definido nos últimos 9 anos foi delimitado para retratar a temática de forma atual e possibilitar a reflexão dos estudantes ao longo da graduação e atuação médica. Além destas bases de dados, foram utilizados o livro *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica* e o *Jornal Brasileiro de*

Psiquiatria. Para a pesquisa foram utilizados os descritores: Depression, Postpartum Depression, Risk Factors e Epidemiology com a utilização do operador booleano AND e OR para formar a chave de pesquisa. Tais descritores estão cadastrados no MeSH (Medical Subject Headings) e no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde). Após este procedimento, as próximas fases contaram com a leitura dos títulos e/ou dos resumos. Foram encontrados 285 artigos, após utilizar os critérios de inclusão, os artigos foram filtrados e encontrados 143. Após a leitura destes títulos, foram selecionados 32 artigos para leitura e análise dos resumos. Ao realizar a leitura dos resumos, foram selecionados 26 artigos para serem lidos na íntegra, no qual responderam ao objetivo desta pesquisa. Além disso, buscaram-se neles assuntos que versavam sobre a depressão pós-parto, depressão perinatal, fatores de risco pós-parto, prevalência da depressão pós-parto, repercussões e impactos da depressão pós-parto.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O puerpério pode ser classificado em três períodos: pós-parto imediato, que tem início logo após o parto e perdura até o 10º dia. O pós-parto tardio, que inicia no 11º dia até o 45º dia e o pós-parto remoto, a partir do 46º dia¹⁰. Muitos estudos já foram feitos sobre o puerpério, revelando o interesse dos estudiosos por esse período dentre eles estão aqueles que se distinguem entre: o baby blues, o distúrbio de pânico pós-parto, as psicoses puerperais e a Depressão Pós-parto (DPP)^{14,15}. Os sintomas da DPP assemelham-se aos transtornos depressivos existentes em outros períodos da vida com variação de formas leves a mais graves, geralmente começa entre a quarta e a oitava semana após o parto, um período marcado por mudanças hormonais e sociais na organização da família e na identidade feminina^{11,13}. Essa sintomatologia pode ser composta desde irritabilidade, choro excessivo, pensamentos suicidas, morte materna por suicídio⁸ até o aumento do risco de infanticídio^{10,11,12}. O Blues puerperal refere-se a uma experiência comum com incidência em torno de 30-75% das mulheres que dão à luz e que na maioria das vezes é autolimitada com características de humor deprimido como tristeza, disforia, confusão subjetiva e choro^{2,14,15}. Tais sintomas podem iniciar de 1 a 5 dias após o parto com duração menor que duas semanas e estão atribuídas as rápidas mudanças nos níveis hormonais, ao estresse e à consciência do aumento de responsabilidade inerente à maternidade^{2,16}. Este quadro não requer tratamento profissional, sendo necessário apenas orientações e acompanhamento^{1, 11,14}.

Já a psicose pós-parto (por vezes chamada psicose puerperal) inicialmente

manifesta-se por sinais prodrômicos como insônia, inquietação, agitação e déficits cognitivos leves até o aparecimento de sintomas psicóticos característicos e mais floridos constituídos por delírios¹¹. Este quadro é considerado uma forma mais grave da depressão pós-parto que deve ser monitorada com mais atenção. Embora seja rara, com incidência de cerca de 1 a 2 a cada mil partos, a psicose pode causar danos a própria mulher ou ao recém-nascido dependendo do seu conteúdo delirante e do grau de agitação^{15,17}. Um estudo menciona que no Brasil, a prevalência de ideação suicida mais encontrada em mulheres grávidas foi 6,3%¹⁴. No entanto, Tavares¹⁸ e colaboradores encontraram uma prevalência ainda maior de 11,5% do risco de suicídio no período pós-parto, na cidade de Pelotas-RS.

Alguns estudos revelam que as ferramentas de triagem para depressão se concentram no transtorno depressivo maior (TDM). Sendo que a depressão pós-parto é classificada em um dos subtipos de TDM^{17,18,19}. Sumarizando sobre dois manuais muito utilizados para a classificação da depressão pós-parto, temos o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), este que permite a realização do diagnóstico na gestação e em até quatro semanas após o parto. Neste manual há a especificação deste período como periparto. O outro manual também importante é a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) que insere a DPP nos critérios dos transtornos mentais associados ao puerpério, nele há referência de que o início da depressão se dá dentro de seis semanas após o parto¹⁶ e classifica este período como pós-natal^{3,19}.

Diante destas controversas alguns pesquisadores do tema questionam o critério temporal estabelecido nos manuais para o surgimento da desordem^{6,9,7}. Eles argumentam as dificuldades de estabelecer o diagnóstico e talvez isso possa justificar as variações das taxas da prevalência da DPP encontradas em vários estudos. As discrepâncias das taxas de prevalência podem estar relacionadas à falta de uniformidade nos parâmetros metodológicos utilizados, como diferenças nas populações estudadas, métodos de diagnóstico e período pós-parto considerado^{3,9,15,16}. Essas variações podem até ser observadas dentro do mesmo país, como Moraes⁹ nos chama atenção de que o período de risco para depressão pós-parto se estende além do intervalo das primeiras 4 a 6 semanas proposto pelos atuais manuais de diagnóstico. Outros resultados também indicam que o tempo estimado para depressão pós-parto vai muito além das primeiras semanas desde o nascimento até um ano após o parto.^{4,12,16}

Embora etiologia da DPP não seja claramente conhecida, alguns fatores de

risco podem contribuir para sua precipitação. Esses fatores são divididos em inerentes e fatores de risco perinatais. É importante reconhecer que não existe um único preditor de DPP atualmente¹⁰. Mas, em relação aos fatores de risco inerentes estudos mais recentes, como de Monteiro e colaboradores¹ referem que a herdabilidade da DPP é de 50%, o que significa que metade da variação fenotípica observada no DPP é devida a variação genética. No entanto, segundo o estudo de Guintivano¹⁰ nossa capacidade de usar sequências de DNA de pacientes para estimar o risco individual de DPP é atualmente inviável. Outro estudo menciona que ter um familiar com qualquer problema mental sugere interferência genética, essa descoberta corrobora com os achados de que um fator genético também pode ser responsável por transtornos no pós-parto imediato^{2,3}. Entretanto, a maior parte dos artigos estudados nessa revisão, menciona que a genética não é o único evento que leva à depressão, destacam-se ainda temas ambientais e sociais que frequentemente se associam à herança. De fato, inclui-se no conceito de ambiente todos os fatores ocorridos desde a formação do zigoto até a atualidade, em outros termos seria dizer que todos os eventos ocorridos na gestação, no parto, na infância, na adolescência e na idade adulta participariam na definição da expressão genética^{7,14, 17, 20}.

Para Poles², outro fator de risco importante é a relação com a história psiquiátrica que talvez seja o maior preditor atual de DPP. Outros autores também ilustram isso, se considerarmos a história anterior de distúrbios psiquiátricos conjuntamente com eventos adversos da vida ou aqueles considerados estressantes são responsáveis pela maior fonte de variações associadas a depressão^{7,2,10}. Um estudo em São Paulo, indica que o risco é três vezes maior entre mulheres que se sentiram tristes ou deprimidas no último trimestre gestacional. Alvarenga⁷, ainda cita que além das mudanças físicas, características do período gestacional, a ansiedade sobre o parto e as incertezas sobre o que se seguirá contribuem muito para a ocorrência de preocupações e estresse durante esse período.

Nesse sentido, a maternidade pode ser considerada um fator de risco particularmente alto para mulheres com algum histórico de problemas de saúde mental.

21

Vale ressaltar também, que a maioria dos artigos desta revisão demonstram que as mulheres vítimas de violência doméstica apresentam maiores modificações no humor e são acometidas por sentimentos de baixa autoestima, timidez, culpa, receio, afastamento social, ansiedade e depressão^{2, 3,4,8,14}. Algumas evidências mostraram que

o abuso físico, psicológico ou sexual aumenta significativamente o risco para DPP nas mulheres¹⁰. Segundo Lima²², sofrer violência psicológica aumentou duas vezes a chance de apresentar sintomas depressivos durante a gravidez.

No Brasil, atualmente, a violência contra as mulheres é um problema social altamente valorizado que recebeu reconhecimento de agências governamentais. De acordo com o Manual de Assistência Pré-natal de Baixo Risco, uma gestante maltratada desenvolve uma condição de estresse emocional constante associada a baixa autoestima, isolamento e suicídio, portanto com mais risco de depressão^{22,23}.

Segundo Monterio¹ alguns fatores sociodemográficos como as péssimas condições de habitação e o baixo nível socioeconômico contribuem de forma expressiva para elevar o nível de estresse no pós-parto. Em seu estudo, Kerber²³ também corrobora com outros achados na literatura e aponta ainda que as mulheres sem companheiro demonstraram ter renda familiar menor e com uma tendência maior de apresentarem transtornos psiquiátricos no passado em relação aquelas mulheres que tinham companheiro. A má qualidade da relação conjugal mostrou-se associada à presença de transtorno psiquiátrico²⁴. A renda familiar precária também se correlacionou positivamente com os transtornos mentais, essa relação encontrada em estudos deve-se a questão da população mais vulnerável do ponto de vista econômico, incluindo mulheres com renda muito baixa²³. Hartmann²¹ e Araujo¹⁵ compartilham a mesma opinião de que os grupos sociais menos privilegiados deixam em evidência a importância da iniquidade existente e mostram a necessidade de implantar medidas que possam reduzir esta diferença.

Um estudo no Brasil realizado no estado da Bahia revelou que dentre as mulheres deprimidas 80% das gestações não foram planejadas, o que mostra a relevância estatística desse dado como um fator de risco para depressão¹⁵. Em outro estudo feito no Rio Grande do Sul, os autores corroboram com este dado e mencionam que o planejamento da gravidez foi fator de proteção para a depressão pós-parto^{6,14}. Para eles, também há um número expressivo de que a multiparidade e história de intercorrências obstétricas são apontadas como fatores de risco e que essas situações aumentam a vulnerabilidade da mulher^{6,24}.

Em relação as intercorrências na gestação, verificou-se um aumento progressivo do risco na medida em que aumentava o número de morbidades. Para eles e outros estudos identificaram que mulheres que apresentaram alguma complicação clínica durante a gravidez tiveram maior probabilidade de desenvolver depressão, o que pode

ser explicado pela maior fragilidade em que a mulher se encontra ao enfrentar problemas de saúde durante a gestação²⁴.

No entanto, existem outros fatores de risco que são considerados de menor proporção, mas, que são mencionados como elementos condicionantes para a DDP sendo eles⁸ o uso de substâncias psicoativas na gestação relacionou-se com uma série de problemas maternos e infantis. As substâncias psicoativas mais utilizadas são o álcool e o tabaco¹. O álcool atua como um depressor do sistema nervoso central e provoca mudanças comportamentais. Para Monteiro¹, muitas mulheres tendem a consumir o álcool no intuito de lidar com problemas ou emoções negativas. Para Forray²⁵, os resultados das alterações fetais e da gravidez relacionados ao álcool e a gravidade dos mesmos podem variar dependendo do momento da exposição. Portanto esses efeitos, embora potencialmente graves, são amplamente evitáveis ao abster-se do uso de álcool na gravidez. Monteiro¹ afirma que de fato, o consumo de álcool durante o primeiro trimestre de gestação pode elevar em duas vezes as chances de ocorrer sintomas depressivos.

Em relação ao uso do tabaco, sabe-se que ele interfere nos sistemas neuroquímicos associados à regulação de humor. Muitos autores referem que de forma geral o deprimido se “automedica”, ou seja, usa o cigarro para aliviar os sentimentos principalmente aqueles relacionados a tristeza ou negativismo⁹. Segundo Arrais¹⁴ as mães que exibiram padrões de tabagismo persistente durante o segundo e o terceiro trimestre apresentaram maior sintomatologia depressiva e de estresse em relação as mulheres fumantes não persistentes. Contudo, a taxa de tabagismo encontrada foi baixa (6,40%) se comparado com a literatura internacional. Entretanto, mesmo diante da possibilidade de ter sido mascarada essa informação encontrou-se associação entre o tabagismo e sintomatologia de DPP. Os efeitos do tabagismo foram comprovados ainda na década de noventa evidenciando que o uso de nicotina interfere nos sistemas neuroquímicos associados à regulação de humor.¹⁴

O diagnóstico da DPP é árduo, pois não há um consenso final do seu próprio reconhecimento, etiologia e tratamento³. Apesar dos índices serem elevados, observa-se que clinicamente a realização de uma investigação do estado emocional em gestantes e das puérperas não tem recebido a devida importância, bem como, poucas são as mulheres que procuram por tratamento quando acometidas pela depressão neste período.

Em geral, existem algumas renitências diagnósticas, como o subdiagnóstico do

transtorno e sobreposição e/ou associação com sintomas psicóticos. Inclui-se ainda a complexidade terapêutica e farmacológica em virtude de uma possível amamentação, risco à saúde do lactente e na incerteza terapêutica em função das variações hormonais. Além disto, mulheres que desenvolvem depressão pós-parto correm maior risco de recidivas durante gestações subseqüentes e de desenvolver um transtorno depressivo maior (TDM) fora do período perinatal⁶.

De acordo com o estudo de Moraes⁹ e colaboradores os instrumentos mais usados para diagnosticar a DPP são aqueles administrados para detectar transtorno depressivo TDM, sendo eles, a entrevista clínica estruturada pelo DSM-V e a Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI).

As ferramentas de triagem para os ambientes de cuidados com a saúde são um componente importante das diretrizes recomendadas para o tratamento da depressão e da prestação de serviços de saúde mental. No seu parecer do comitê sobre o rastreamento da depressão perinatal, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas recomenda sete testes de rastreamento que foram validados para uso durante a gravidez e no período pós-parto, sendo a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) e Escala de Rastreamento da Depressão Pós-Parto (PDSS) as mais utilizadas.^{4,17}

Moraes⁹ refere em seu estudo que a EPDS foi a ferramenta de triagem mais frequente, utilizada em 68% dos artigos estudados. Ao usar o EPDS, o ponto de corte médio foi de 11,5 enquanto o escore mais utilizado foi 10. Segundo Schardosim²⁶, a EDPS foi utilizada em vários outros estudos com diferentes pontos de corte que varia de acordo com o tamanho da amostra e da prevalência da doença. Ele afirma ainda que encontrar o instrumento ideal é tarefa difícil.

De todas as ferramentas desenvolvidas especificamente para detectar a DPP a EPDS é a mais usada em pesquisas e foi desenvolvida para ajudar os profissionais de saúde na seleção de amostras comunitárias de mães com sintomas depressivos pós-parto. É um instrumento de autorrelato contendo 10 perguntas sobre sintomas de depressão presentes nos 7 dias anteriores. Cada pergunta é classificada em uma escala de 0 a 3, e a pontuação total pode variar de 0 a 30. No geral, os pontos de corte selecionados pelos autores da escala para as mulheres após o parto são 9/10 para possível depressão ou distúrbio depressivo menor e 12/13 para provável depressão ou TDM.

Para estudos em mulheres grávidas, é utilizado um ponto de corte de 14/15 para provável depressão. O EPDS foi usado em mais de 20 países para identificação de

sintomas de DPP com níveis significativos de sensibilidade (86%) e especificidade (78%) e oferece a vantagem de ser gratuito, fácil de aplicar e tem boa aceitação. Foi recomendado para a detecção de depressão, não apenas após o nascimento, mas também durante a gravidez^{9,17,26}.

No Brasil, contudo, a EDPS já traduzida, não foi incorporada a rotina assistencial dos serviços públicos de atenção primária à saúde porque embora seja considerada uma boa ferramenta para a triagem de DPP ainda não foi validada como ferramenta de diagnóstico. É importante ter em mente que o padrão-ouro para o diagnóstico continua sendo uma entrevista de diagnóstico realizada por um profissional treinado^{9,16}.

Há de se considerar que diversos fatores culturais, étnicos, socioeconômicos e biológicos parecem contribuir tanto para a gênese como para a manutenção dos quadros de DPP em uma população. É de extrema importância identificar e rastrear os fatores de risco na investigação da depressão pós-parto porque pode permitir um olhar mais atento para o reconhecimento da doença². Ao se fazer o rastreamento deste possível transtorno, os profissionais de saúde têm a oportunidade de estabelecer estratégias de intervenção e tratamento precoce, minimizando seus prejuízos^{9,14,16,26}. Sabe-se que no contexto brasileiro, os profissionais da atenção primária em saúde como na Estratégia de Saúde da Família (ESF) se encontram em uma posição favorável contribuindo para o enfretamento da patologia, uma vez que eles acompanham a maioria das mulheres desde a gestação até o pós-parto, tendo, assim, maior facilidade para identificar fatores ou condições relacionadas aos riscos e agravos à saúde.

CONCLUSÃO

A DPP é um problema de saúde pública e, muitas vezes, subdiagnosticado. É provável que parte dessa situação deva-se ao desconhecimento da população e dos profissionais quanto ao quadro clínico e suas possíveis repercussões. Nesse contexto, ela parece ser o resultado da interação de vários fatores de risco fisiológicos, hormonais, psicológicos e sociais. É necessária uma identificação do risco e de suas consequências a partir da vivência subjetiva do indivíduo. Portanto, o impacto na vida dos envolvidos requer um trabalho não só remediativo, mas também preventivo, a depressão pós-parto merece atenção especial tanto na prevenção e no diagnóstico quanto no tratamento. Isto sugere a importância e a necessidade de ser realizada uma triagem, que pode ser feita nas consultas de rotina do pré-natal e no início do pós-parto com objetivo de detectar elementos, antes mesmo da instalação da doença, bem como promover uma atenção

biopsicossocial da gestante por meio de um acompanhamento cuidadoso e integral.

REFERÊNCIAS

Monteiro KA, Godoi BN, Toledo OR, David FL, Avelino MM, Moraes EV. Evidências de sintomatologia depressiva no pós-parto imediato. *Rev Bras Ciências Saúde*. 2018; 22(4): 379–388.

Poles MM, Carvalheira AP, Carvalhaes MA, Parada CM. Sintomas depressivos maternos no puerpério imediato: fatores associados. *Acta Paul Enferm*. 2018; 31(4): 351-8.

Brum EHM. Depressão pós-parto: discutindo o critério temporal do diagnóstico. *Cad Pós-Grad. Distúrb Desenvolv* [online]. 2017; 17(2): 92-100.

Morais MLS, Fonseca LAM, David VF, Viegas LM, Otta E. Fatores psicossociais e sociodemográficos associados à depressão pós-parto: Um estudo em hospitais público e privado da cidade de São Paulo, Brasil. *Est Psicol*. 2015; 20(1): 40–50.

World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*. OMS: Genebra, 2017.

Salgado HO. Cuidado materno livre de danos e prevalência de depressão pós-parto: inquérito 'Nascer no Brasil', Região Sudeste, 2011 e 2012 [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2017.

Alvarenga P, Frizzo GB. Stressful Life Events and Women's Mental Health During Pregnancy and Postpartum Period. *Paidéia*. 2017; 27(66): 51–59.

Theme Filha MM, Ayers S, Gama SGN, Leal MC. Factors associated with postpartum depressive symptomatology in Brazil: The Birth in Brazil National Research Study, 2011/2012. *J Affect Disord*. 2016; 194: 159-167.

Moraes GP, Lorenzo L, Pontes GA, Montenegro MC, Cantilino A. Triagem e diagnóstico da depressão pós-parto: quando e como? *Tend Psych Psychother*. 2017; 39 (1): 54-61.

Guintivano J, Manuck T, Meltzer-Brody S. Predictors of Postpartum Depression: A Comprehensive Review of the Last Decade of Evidence. *Clin Obstet Gynecol*. 2018; 61(3): 591-603.

Kaplan HI, Sadock BJ. *Compêndio de Psiquiatria. Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. Editora Artes Médicas, Porto Alegre, 11º ed.

Melo EF, Cecatti JG, Pacagnella RC, Leite DFB, Vulcani DE, Makuch MY. The prevalence of perinatal depression and its associated factors in two different settings in Brazil. *J Affect Disord*. 2012; 136(3): 1204–1208.

Gelaye B, Rondon MB, Araya R, Williams MA. Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. *Lancet Psychiat*. 2016; 3(10): 973–982.

Arrais AR, Araújo TCCF, Schiavo RA. Fatores de risco e proteção associados à depressão pós-parto no pré-natal psicológico. *Psicol: ciência e profissão*. 2018; 38(4): 711-729.

Araújo IS, Aquino KS, Fagundes LKA, Santos VC. Postpartum Depression: Epidemiological Clinical Profile of Patients Attended In a Reference Public Maternity in Salvador-BA. *Depressão pós-parto: perfil clínico epidemiológico de pacientes atendidas*

em uma maternidade pública de referência em Salvador-BA. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41(3):155-163.

Lobato G, Moraes CL, Reichenheim ME. Magnitude da depressão pós-parto no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2011; 11(4): 369-379.

Learman LA. Screening for Depression in Pregnancy and the Postpartum Period. *Clin Obstet Gynecol.* 2018; 61(3): 525-532. American Psychiatric Association APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-5 (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2014.

Tavares D, Quevedo L, Jansen K, Souza L, Pinheiro R, Silva R. Prevalence of suicide risk and comorbidities in postpartum women in Pelotas. *Ver Bras Psiqu.* 2012; 34(3): 270-276.

American Psychiatric Association APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-5 (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2014.

Dikmen-Yildiz P, Ayers S, Phillips L. Depression, anxiety, PTSD and comorbidity in perinatal women in Turkey: A longitudinal population-based study. *Midwifery.* 2017; 55: 29-37.

Hartmann JM, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA. Depressão entre puérperas: prevalência e fatores associados. *Cadernos Saúde Pub.* 2017; 33(9): 1-10.

Lima MOP, Tsunehiro MA, Bonadio IC, Murata M. Sintomas depressivos na gestação e fatores associados: estudo longitudinal. *Acta Paul Enf.* 2017; 30(1): 39-46.

Kerber SR, Falceto OG, Fernandes CLC. Problemas conjugais e outros fatores associados a transtornos psiquiátricos do pós-parto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011; 33(6): 281-287.

Falah-Hassani K, Shiri R, & Dennis C. Prevalence and risk factors for comorbid postpartum depressive symptomatology and anxiety. *Journal of Affective Disorders.* 2016; 198: 142-147.

Forray A, Foster D. Substance Use in the Perinatal Period. *Curr Psychiatry Rep.* 2015; 17(11): 91.

Schardosim JM, Heldt E. Escalas de rastreamento para depressão pós-parto: uma revisão sistemática. *Ver Gaúcha Enf.* 2011; 32(1): 159-166.

HEMOTRANSFUSÃO EM MENORES DESCENDENTES DE TESTEMUNHAS DE JEOVÁ

BLOOD TRANSFUSION IN CHILDREN OF JEHOVAH'S WITNESS PARENTS

Caroline F. de Araújo¹; Guilherme A. B. C. de Alencar²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Hemotransfusão; Testemunha de Jeová; Religião; Pediatria; **Keywords:** Blood transfusion; Jehovah's Witness; Religion; Pediatrics

RESUMO

Introdução: A transfusão de sangue total, hemocomponentes e hemoderivados fazem parte do arsenal terapêutico de diversas situações clínicas e cirúrgicas do cotidiano pediátrico, a fim de melhorar a capacidade de carrear oxigênio no organismo. Há inúmeras indicações para tal procedimento. Todavia, há contraindicações, como a recusa do paciente ou de seus representantes legais. Neste contexto, temos a recusa por questões religiosas, como ser membro da religião Testemunha de Jeová. Sendo assim, quando seu filho (menor de idade) precisa do sangue a partir de uma indicação médica, chega-se no dilema ético e legal que envolve alguns pilares: progenitores, criança, equipe médica e jurisprudência. Com isso, questionam-se: salvar a vida? Respeitar autonomia dos pais? Até qual ponto os progenitores respondem pela autonomia de seu descendente? **Objetivo:** Revisar os dados sobre orientação ética e médica frente à hemotransfusão em menores descendentes de pais Testemunhas de Jeová. **Métodos:** Foram incluídos artigos da base de dados PUBMED entre os anos de 2010 a 2020, encontrados 28 artigos e selecionados 2 artigos. Somado à base LILACS, sendo encontrados 21 artigos e selecionados 5 artigos e também acrescentadas bibliografias colhidas da própria Comunidade Testemunha de Jeová, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e bibliografias jurídicas nacionais. **Conclusão:** O tema é corriqueiro na prática médica e envolve dinamismo nas discussões éticas. Por isso, não há como engessar um protocolo de conduta. É necessário seguir orientações do CFM, Código de Ética Médica e pesquisas sobre possibilidade de alternativas, para assim unir

¹ Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – carolinefreitas09@hotmail.com;

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

os princípios bioéticos do médico e paciente.

ABSTRACT

Background: *A total transfusion of blood, blood components and blood products are part of the therapeutic arsenal of several clinical and surgical situations in the pediatric routine, with the aim of improving the capacity of oxygen development in the body. There are several indications for this procedure. However, there are contraindications, such as refusal of the patient or her legal representatives. In this context, we have a refusal due to religious issues, as a member of the Jehovah's Witness religion. Thus, when your child (minor) needs blood from a medical indication, you arrive at the ethical and legal dilemma that involves some pillars: parents, child, medical staff, and jurisprudence. With that, they ask themselves: to safeguard life? Respect parental autonomy? To what extent do parents account for the autonomy of their descendants?* **Objectives:** *Review data on ethical and medical guidance for blood transfusion in minors of Jehovah's Witness parents.* **Methods:** *Articles from the PubMed database were included between the years 2010 to 2020, 28 articles were found, and 2 articles were selected. Added to the LILACS database, 21 articles were found, and 5 articles were selected, and bibliographies collected from the Jehovah's Witness Community, Brazilian Society of Pediatrics (SBP) and national legal bibliographies were added.* **Conclusions:** *The theme is common in medical practice and involves dynamism in ethical discussions. Therefore, there is no way to cast off a conduct protocol. It is necessary to follow the guidelines of the Conselho Federal de Medicina (CFM), Code of Medical Ethics, and research on the possibility of alternatives, in order to unite the bioethical principles of the doctor and patient.*

INTRODUÇÃO

A transfusão de sangue total, hemocomponentes e hemoderivados fazem parte do arsenal terapêutico de diversas situações clínicas e cirúrgicas do cotidiano pediátrico, sendo as principais: perda sanguínea acentuada, síndromes anêmicas, coagulopatias, entre outras. O sangue total é composto por glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas e plasma. Os hemocomponentes, pelos elementos figurados isolados. E os hemoderivados, pela albumina, fibrinogênio, imunoglobulina e fatores de coagulação.^{1,2,3}

O objetivo da Medicina Transfusional é a melhora da capacidade carreadora de oxigênio, reposição de volume em casos de perda sanguínea, reposição de proteínas plasmáticas pró-coagulantes e anti-coagulantes, tratamento de deficiência de

fibrinogênio, tratamento de trombocitopenia e de funções plaquetárias.^{1,2}

Apesar do rígido controle a fim de minimizar os riscos da transfusão com a aplicação de questionamento do doador sobre seu comportamento social, comorbidades, tipagem sanguínea, exames de rastreamento para infecções como vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatites, vírus do Nilo Ocidental, Doença de Chagas, entre outros, não é uma técnica isenta de riscos. Pode-se citar alguns, como infecção, hiperpotassemia, arritmias cardíacas, hemoconcentração, fenômenos tromboembólicos, infecção bacteriana, aloimunização, doença do enxerto *versus* hospedeiro, sobrecarga de ferro, lesão pulmonar aguda (*Trali Syndrome*), reações alérgicas, reação transfusional hemolítica aguda e tardia, reações febris...^{1,4}

Assim como há inúmeras indicações, também é certo que todo procedimento médico engloba contraindicações, sendo a mais importante a recusa do paciente ou de seus representantes legais. Nesta linhagem, temos, por exemplo, as questões religiosas, como ser membro da religião Testemunha de Jeová (TJ).^{4,5}

A religião cristã supracitada é baseada na Bíblia, fundada no final do século 19, na Pensilvânia, Estados Unidos da América, idealizada e criada por Charles Taze Russell. No mundo, há 240 países adeptos, sendo mais de 7,5 milhões de seguidores no mundo.⁶ O Brasil é o terceiro país com maior número, com um total de 850 seguidores.^{7,8}

Tornou-se conhecida por acreditar que “Jeová” é o nome de Deus, pela pregação pessoa-a-pessoa e por não aceitar transfusão sanguínea. Eles acreditam que a Bíblia é a verdadeira palavra do Criador. Então, são nomeados como “Testemunhas” Deste por declararem publicamente conceitos e interpretações próprias retiradas da Bíblia.^{7,8}

A religião detém uma vasta rede de estudos sobre recusa sanguínea. Além disso, estudam medidas alternativas para que não seja transfundido este componente. Por isso, adotam protocolos e alternâncias para evitar que desvirtuem da palavra de Jeová.^{7,9}

Neste contexto, quando o membro religioso está de frente a uma situação em que seu filho (menor de idade) precisa do sangue a partir de uma indicação médica, chega-se no dilema ético e legal que envolve alguns pilares: progenitores, criança, equipe médica e jurisprudência.⁴ Com isso, questionam-se: salvar a vida? Respeitar autonomia dos pais? Até qual ponto os progenitores respondem pela autonomia de seu descendente?¹⁰

As emoções são fortes para ambos os lados. Os pediatras, por exemplo, indicam

uma cirurgia com potencial transfusão sanguínea visando assegurar a vida dum bebê prematuro com enterocolite necrotizante. E os pais vivem a situação de ver a criança que amam testar os princípios básicos de sua fé.¹¹

Tendo em vista que o Brasil agrega um dos maiores números de seguidores de Jeová e somado à importância do tema na prática médica pediátrica, já que envolvem princípios bioéticos, paternalismo, ciência e religião, a presente discussão torna-se indispensável para manter a comunidade médica embasada.

OBJETIVO

Primário

Revisar os dados sobre orientação ética e médica frente à hemotransfusão em menores descendentes de pais Testemunhas de Jeová;

Secundário

Realizar uma revisão literária baseada em aspectos éticos;

Discutir o princípio bioético de autonomia com foco nos indivíduos sem a capacidade de decidir.

MÉTODOS

Foram incluídos artigos publicados originalmente na língua inglesa e portuguesa na base de dados PUBMED (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*) entre os anos de 2010 a 2020. Para busca dos artigos científicos empregamos a seguinte frase de pesquisa: (*Jehovah's Witness AND Blood transfusion AND Religion AND Pediatrics*) encontrando 28 artigos. Os filtros empregados foram “*humans*” e “*10 years*”, sendo assim, selecionados 15 artigos, dos quais foram descartados 13 artigos a partir da leitura de seus títulos e resumos.

Também foi utilizada outra base de dados, LILACS-BVS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - Virtual Health Library) e com isso foram usados descritores como “*Blood Transfusion*”, “*Pediatrics*” e “*Jehovah's Witness*”. Foram encontrados 21 artigos. Foram filtrados com base na língua portuguesa e fornecimento do texto completo. Selecionados 5 artigos.

Além disso, foram acrescentadas bibliografias colhidas da própria Comunidade Testemunha de Jeová, informações colhidas no site da instituição, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e bibliografias jurídicas nacionais.

DISCUSSÃO

Aspecto religioso

As Testemunhas de Jeová baseiam a sua recusa em armazenar, doar ou receber transfusão sanguínea (Figura 01) totalmente na obediência à escritura da Bíblia, como:⁸

(Levítico 17:13,14) “não deveis tomar o sangue de carne alguma, pois a vida de toda a carne é o seu sangue. Qualquer pessoa que tomar dele será cortada. Tens de derramar seu sangue e cobri-lo com pó”¹²

(Atos 15: 28-29) “porque o Espírito Santo e nós mesmos não vos acrescentar nenhum fardo adicional para você, exceto as seguintes coisas necessárias para manter a abstenção de coisas sacrificado aos ídolos, do sangue, do sufocado e da prostituição.”^{11, 12}

(Gênesis 9:3,4) “ Somente a carne com sua alma – seu sangue – não deveis comer”.^{11, 12}

Um ofício descrito pela própria religião faz um paralelo da ingesta de sangue com a transfusão, supondo uma “alimentação intravenosa”.¹⁰

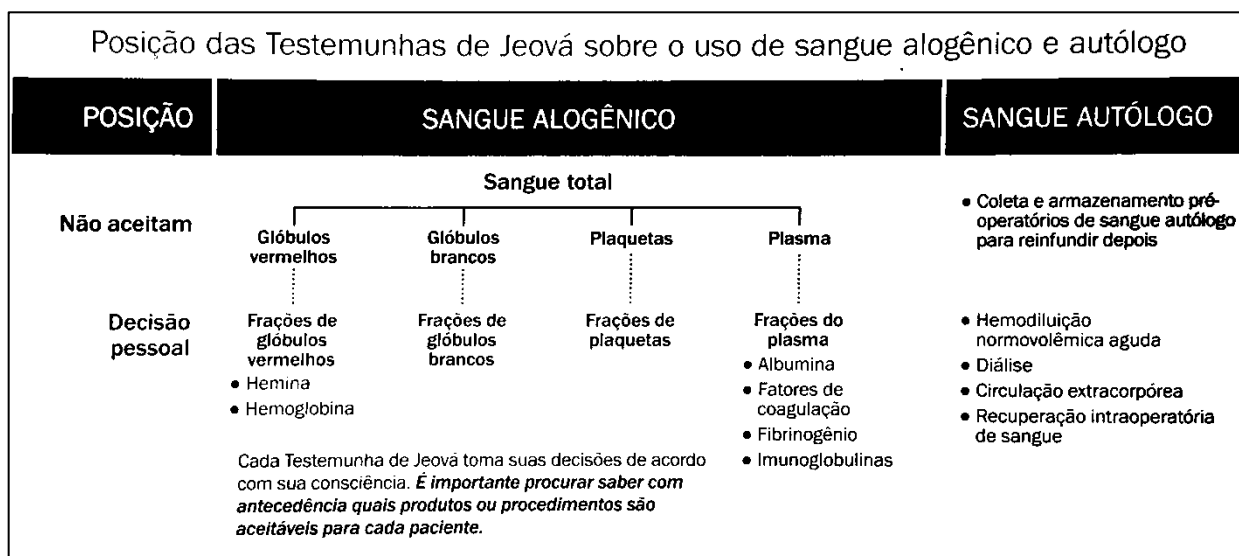


Figura 01: Posição das Testemunhas de Jeová sobre o uso de sangue alogênico e autólogo

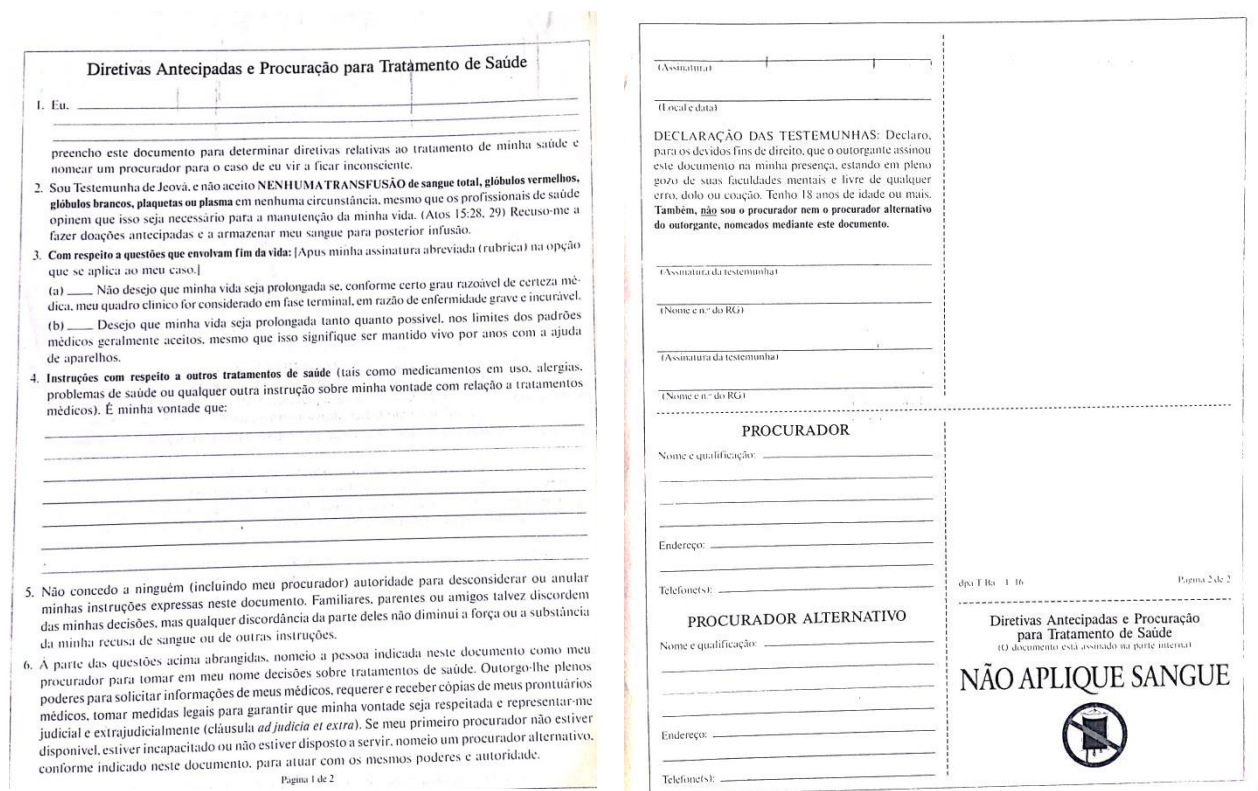
Fonte: Sociedade Torre de Vigia de Bíblias e Tratados.13

Alguns fiéis explicam que sua compreensão do tempo é diferente do que para aqueles “não crentes”, com isso, frente a uma situação em que seu descendente precisaria de sangue, declaram: “nós lamentamos a morte de nosso filho, mas aceitar

abertamente a brevidade desta vida para glória que vem, está na presença de Deus. ”¹¹

Uma curiosidade sobre a religião é que os fiéis portam um documento (Figura 02) legalmente válido com diretrizes descrito como “Instruções e Procução para Tratamento de Saúde” para ser usado na assistência médica. Diz respeito à recusa e decisões individuais de acordo com os componentes sanguíneos e alternativos, pois semelhante a outras religiões, existe opiniões variadas dentro da comunidade das Testemunhas de Jeová. Assim, o documento descreve a aceitabilidade dos produtos do sangue a partir de cada paciente.⁸ Ele também permite ao paciente nomear um procurador ou representante legal, autorizado a ser consultado para tomar decisões caso o paciente não esteja com sua capacidade de decidir preservada.¹³

Figura 02: Instruções e Procução para Tratamento de Saúde



Diretivas Antecipadas e Procução para Tratamento de Saúde

1. Eu, _____

preencho este documento para determinar diretivas relativas ao tratamento de minha saúde e nomear um procurador para o caso de eu vir a ficar inconsciente.

2. Sou Testemunha de Jeová, e não aceito **NENHUMA TRANSFUSÃO de sangue total, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas ou plasma** em nenhuma circunstância, mesmo que os profissionais de saúde opinem que isso seja necessário para a manutenção da minha vida. (Atos 15:28, 29) Recuso-me a fazer doações antecipadas e a armazenar meu sangue para posterior infusão.

3. Com respeito a questões que envolvam fim da vida: [Apus minha assinatura abreviada (rubrica) na opção que se aplica ao meu caso.]

(a) ____ Não desejo que minha vida seja prolongada se, conforme certo grau razoável de certeza médica, meu quadro clínico for considerado em fase terminal, em razão de enfermidade grave e incurável.

(b) ____ Desejo que minha vida seja prolongada tanto quanto possível, nos limites dos padrões médicos geralmente aceitos, mesmo que isso signifique ser mantido vivo por anos com a ajuda de aparelhos.

4. Instruções com respeito a outros tratamentos de saúde (tais como medicamentos em uso, alergias, problemas de saúde ou qualquer outra instrução sobre minha vontade com relação a tratamentos médicos). É minha vontade que:

5. Não concedo a ninguém (incluindo meu procurador) autoridade para desconsiderar ou anular minhas instruções expressas neste documento. Familiares, parentes ou amigos talvez discordem das minhas decisões, mas qualquer discordância da parte deles não diminui a força ou a substância da minha recusa de sangue ou de outras instruções.

6. A parte das questões acima abrangidas, nomeio a pessoa indicada neste documento como meu procurador para tomar em meu nome decisões sobre tratamentos de saúde. Outorgo-lhe plenos poderes para solicitar informações de meus médicos, requerer e receber cópias de meus prontuários médicos, tomar medidas legais para garantir que minha vontade seja respeitada e representar-me judicial e extrajudicialmente (cláusula *ad judicia et extra*). Se meu primeiro procurador não estiver disponível, estiver incapacitado ou não estiver disposto a servir, nomeio um procurador alternativo, conforme indicado neste documento, para atuar com os mesmos poderes e autoridade.

Página 1 de 2

(Assinatura) _____

(Local e data) _____

DECLARAÇÃO DAS TESTEMUNHAS: Declaro, para os devidos fins de direito, que o outorgante assinou este documento na minha presença, estando em pleno gozo de suas faculdades mentais e livre de qualquer erro, dolo ou coação. Tenho 18 anos de idade ou mais. Também, não sou o procurador nem o procurador alternativo do outorgante, nomeados mediante este documento.

(Assinatura da testemunha) _____

(Nome e n.º do RG) _____

(Assinatura da testemunha) _____

(Nome e n.º do RG) _____

PROCURADOR

Nome e qualificação: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

PROCURADOR ALTERNATIVO

Nome e qualificação: _____


Endereço: _____

Telefones: _____

opa T Bn 1 16 Página 2 de 2

Diretivas Antecipadas e Procução para Tratamento de Saúde
(O documento está assinado na parte inferior)

NÃO APLIQUE SANGUE



Fonte: Sociedade Torre de Vigia de Bíblias e Tratados.¹³

Em 1961, o “Bíbblias e Tratados Sociedade Torre de Vigia” criou uma política em que os TJ deveriam evitar companheiros crentes que conscientemente aceitaram uma transfusão de sangue”.¹⁴

Os fiéis acreditam que a aceitação do procedimento em discussão os levará ao

pecado, à condenação eterna e à perda de sua pureza religiosa perante Jeová. Contudo, também temem pela humilhação e ostracismo social (afastamento - imposto ou voluntário - de um indivíduo do meio social ou da participação em atividades que antes eram habituais).¹¹ Este pensamento também se baseia em escrituras bíblicas, como:^{4, 11}

(Levítico 7:27) “Todo aquele que comer sangue, seja que sangue for, será cortado de seu povo. ”

(17:10) “A todo israelita ou a todo estrangeiro, que habita no meio deles, e que comer qualquer espécie de sangue, voltarei minha face contra ele e, exterminá-lo-ei do meio do seu povo”.¹²

Em seus ofícios não declaram punição ou qualquer penalidade. Entretanto, deixa a critério da consciência de cada um sobre sua consideração e dedicação a Jeová.¹⁵

Contudo, salienta-se que a Comunidade não defende a morte e, sim, a compreensão de que existem alternativas ao sangue e que as mesmas devem ser sempre buscadas pela equipe médica.¹⁶

Paternalismo: até qual ponto?

Paternalismo: Regime em que a autoridade do pai prevalece ou que nela se baseia;¹⁷ No presente tema, muitas dúvidas se apresentam sobre a autonomia dos pais ao tomar decisões por seu filho e sobre o princípio da beneficência.¹¹ Autonomia, derivada do grego *autós* (“próprio”, “o mesmo”, “por si mesmo”) e *nómos* (“costume”, “convenção” ou “lei”), significando a competência de “dar-se as próprias leis”. O princípio da beneficência se baseia em maximizar o benefício e minimizar o risco e/ou o dano ao paciente.¹⁸

As teorias sobre autonomia abordam 3 condições para que a mesma ocorra: (1) intencionalmente, (2) com entendimento e (3) sem influências controladas que determinem sua ação. Sendo assim, significa que o paciente precisa ter capacidade de compreender sobre o que decidir e ter liberdade para escolher sem ser influenciado. Dificilmente terá uma decisão totalmente autônoma, já que ocorrem influências religiosas, do Estado e comunidade que nos cercam.¹⁸

O conceito de autonomia está estritamente ligado ao conceito de capacidade, que pode ser compreendido como a capacidade de realizar uma tarefa. Neste aspecto, o grau de autonomia de uma criança é variável, pois a capacidade de consentimento para o tratamento depende da sua idade e nível de maturidade cronológica, o que exige compreensão da informação para decisão e entendimento das consequências previstas

da decisão (ou da falta de decisão).¹⁰

Logo, os menores de idade são divididos de acordo com sua idade cronológica. A criança em suas fases de desenvolvimento como recém-nascido, lactente, pré-escolar e escolar não possui capacidade de autonomia frente à decisão de tratamento médico, ficando os responsáveis legais com esta atitude. Já na adolescência, o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) conceitua “adolescente” como todo o indivíduo entre 12 e 18 anos de idade cronológica. Nesta fase a situação se torna ainda mais ambígua, pois deve ser levado em conta a capacidade de decisão com base na sua maturidade de entendimento.⁶ Na província de Ontário, os jovens adolescentes que são capazes de entender sobre o tratamento, seus riscos e benefícios de cada opção, se presumem capazes.⁸

Entretanto, é certo que os pais não podem tomar decisões que prejudiquem permanentemente seus descendentes, pois *“Os pais podem ser livres para tornarem-se mártires. Mas isso não significa que eles são, em circunstâncias idênticas, livres para fazer mártires seus filhos”*. O dever dos pais é garantir a saúde, segurança e bem-estar para as crianças.¹⁹

A justificativa se baseia no papel do Estado na proteção das crianças, ou seja, prioriza-se a saúde física do menor sobre preocupações espirituais da família.¹¹

Dentro deste contexto, temos o Estatuto da Criança e do Adolescente com a preocupação com o nascimento e desenvolvimento da criança, pois estabelecem que a criança tenha direito à liberdade, ao respeito e à dignidade como pessoas em desenvolvimento, assegurando-lhes direitos civis, humanos e sociais. Juntamente a isto, o artigo 227 da Constituição Federal aborda:²⁰

“É dever da família, da sociedade e do Estado, assegurar à criança e ao adolescente, com absoluta prioridade, o direito à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária, além de colocá-los a salvo de toda forma de negligência, discriminação, exploração, violência, crueldade e opressão”.

ÉTICA MÉDICA

Por conta de a sociedade ter um papel protetor sobre as crianças, é de extrema dificuldade para os profissionais de saúde aceitar as escolhas de tratamento que são contrárias aos que eles consideram para salvar vidas.⁸ Portanto, por princípio bioético, o

médico deve sempre salvaguardar a vida. De acordo com o Código de Ética Médica:²¹ “O alvo de toda a atenção do médico é a saúde do ser humano, em benefício da qual deverá agir com o máximo de zelo e o melhor de sua capacidade profissional”.

Somado a isso, o Juramento de Hipócrates diz: “Aplicarei os regimes para o bem do doente segundo o meu poder e entendimento, nunca para causar dano ou mal a alguém”.²²

Todavia, é importante salientar que todo paciente tem direito a ter sua autonomia preservada. Antigamente, por conta da posição social que o médico ocupava, a autonomia do paciente era quase sempre ignorada.¹⁰ Hoje, sabe-se que é um dos principais pilares de uma assistência médica de qualidade. E com isso, defende-se cada vez mais a decisão compartilhada.²¹ Logo, existe um dilema ético e jurídico, onde se procura o equilíbrio entre os princípios bioéticos da não-maleficência, beneficência e a autonomia do paciente. Para o médico, não causar mal (princípio da não-maleficência) é tentar evitar a morte com a transfusão sanguínea, por exemplo. Do ponto de vista das TJ, aceitar o procedimento é causar mal a eles e a seu primogênito.⁷

Contrapondo o princípio da não-maleficência aplicado ao paciente, ressaltamos o dano por repercussões religiosas físicas e psicológicas que podem surgir num jovem após administração de um produto de sangue contra a vontade do mesmo ou de seus pais, bem como o efeito que isso poderia ter sobre sua dignidade pessoal. Todavia, o potencial dano à equipe médica também deve ser mencionado, pois a morte de um paciente que poderia ter sido evitada é de forte dano psicológico. Além disso, ainda há de se considerar as repercussões legais para a equipe.^{23,24}

De acordo com o Código Penal, Art.135, o médico que não prestar assistência em caso de grave e iminente perigo de vida é enquadrado como crime de omissão.²⁵

Art. 135 - Deixar de prestar assistência, quando possível fazê-lo sem risco pessoal, à criança abandonada ou extraviada, ou à pessoa inválida ou ferida, ao desamparo ou em grave e iminente perigo; ou não pedir, nesses casos, o socorro da autoridade pública:

Pena – detenção, de um a seis meses, ou multa.

Parágrafo único – A pena é aumentada de metade, se da omissão resulta lesão corporal de natureza grave, e triplicada, se resulta a morte.

Não se pontua absolutamente o lado certo ou o errado, pois há autonomia dos dois lados: do paciente frente ao tratamento proposto e do médico em relação a sua

prática profissional e ética.¹⁰

JURISPRUDÊNCIA

Quando confrontado com um ato de equilíbrio entre a preservação da vida de uma criança e o respeito à crença religiosa, as jurisdições costumam dar prioridade à vida, pois seria uma oportunidade adiada dada a criança de tomar decisão pela escolha da religião quando for um adulto competente para isso.²⁶

Em casos eletivos ou que seja excluído situação de emergência, o Conselho Federal de Medicina recomenda que todo médico deva analisar a possibilidade dos métodos alternativos à hemotransfusão, como um maior planejamento anestésico, antes de indicá-la de maneira absoluta, sendo o paciente menor de idade ou não.²¹

A preservação à vida é a prioridade de todo médico. Então, quanto mais rápido uma decisão for tomada, melhor. Por isso, em casos iminentes de morte, não se deve esperar por intervenção judiciária.¹¹ Logo, está o médico obrigado a utilizar todos os meios e recursos, sendo a hemotransfusão ou alternativas, para evitar a morte do paciente menor, excluindo a necessidade de autorização do responsável legal.⁵

Esta postura é defendida pelo Parecer CFM nº 16/14, onde trata primordialmente da flexibilização do Princípio da Autonomia quando informa: “A autonomia dos pais é limitada pela obrigação constitucional do Estado”.⁵

O código Penal, no artigo 146, que trata do constrangimento ilegal, exclui da pena “a intervenção médica ou cirúrgica, sem o consentimento do paciente ou do seu representante legal, se justificada por iminente perigo de vida”.²⁵

A equipe médica deve ser encorajada a ter uma conversa franca e respeitosa com os responsáveis legais, descrevendo a interpretação da situação e planejamento de tratamento.¹¹ É importante que a equipe também discuta as alternativas e procure entender a sua acessibilidade no serviço. A religião conta com uma Comissão que fornece informações sobre “Medicina e Cirurgia sem sangue”, onde disponibiliza diversos meios de comunicação a fim de disseminar e ratificar sua defesa às alternativas à hemotransfusão.²⁷

Assim, deve-se analisar individualmente de cada caso, tentando excluir as convicções pessoais da equipe médica. É importante ter em mente que não é uma questão de escolher entre o certo ou o errado, mas entender de que qualquer escolha pode ser a certa e também a errada, simultaneamente.²⁸

CONCLUSÃO

Entende-se que o tema é corriqueiro na prática médica e envolve dinamismo nas discussões éticas. Por isso, não há como engessar um protocolo de conduta. E sim, seguir orientações do Conselho Federal de Medicina (CFM), Código de Ética Médica e pesquisas sobre possibilidade de usar alternativas, para assim unirmos a autonomia do paciente com os nossos princípios de salvaguardar a vida do próximo.

AGRADECIMENTO

É com grande respeito e admiração que agradeço ao amigo e professor Dr. Guilherme Abreu por toda dedicação e empenho concedidos neste trabalho. Além de também ter “plantado a semente” para obter os frutos deste tema tão importante e relevante na profissão Médica.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

CURRENT pediatria: diagnóstico e tratamento / William W. Hay ... [et al.] ; [tradução: Daniel Bueno... et al.] ; [revisão técnica: Paulo Roberto Antonacci Carvalho, Clarissa Gutiérrez Carvalho, Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr.]. – 22. ed. – Porto Alegre : AMGH, 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Guia para uso de hemocomponentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 136 p. : il.

Azambuja LEO, Garrafa V. Testemunhas De Jeová Ante O Uso De Hemocomponentes E Hemoderivados. Rev. Assoc. Med. Bras; 2010

Segundo AL, Barros K. Aspectos Éticos E Legais Na Abordagem De Pacientes Testemunhas De Jeová. Rev. Ciênc. Méd; 2017 jul/dez

MONTANHA, ALCÂNTARA & ADVOGADOS ASSOCIADOS. Repercussões Jurídicas da Recusa de Hemotransfusão – Uma Questão de Respeito e Civilidade. Sociedade Brasileira de Anestesiologia – 070/2018

Deneyer M, Matthys D, Ramet J, Michel L, Holsters D, Vandenplas Y. Legislation and refusal of blood transfusion by a minor Jehovah-Witness in Belgium. Acta Chir Belg. 2011 Nov-Dec; 111(6): 355-9.

Araújo, C. F., Fonseca, I. R., Ferreira, J. V. G., Moreira, V. M., & Alencar, G. B. (2019). INTERFACES ENTRE HEMOTRANSFUSÃO E TESTEMUNHAS DE JEOVÁ. Cadernos da Medicina-UNIFESO, 2(1).

Kitney L, Kanani R, De Souza C. A Jehovah's Witness adolescent with pancytopenia. CMAJ. 2012 Jun 12; 184(9): 1055-9.

Sociedade Torre de Vigília de Bíblias e Tratados, Relatório Mundial das Testemunhas de Jeová do Ano de Serviço de 2017.

Chehaibar, Graziela Zlotnik. Bioética e crença religiosa: estudo da relação médico-paciente Testemunha de Jeová com potencial risco de transfusão de sangue / Graziela Zlotnik Chehaibar. – São Paulo, 2010

Meadow W, Feudtner C, Antommaria AH, Sommer D, Lantos J. A premature infant with necrotizing enterocolitis whose parents are Jehovah's Witnesses. *Pediatrics*. 2010 Jul; 126(1): 151-5.

Bíblia. Português. Bíblia Sagrada. 142ª ed. São Paulo: Ave-Maria; 2001. p. 56, 150, 161 - 162, 229.

Sociedade Torre de Vigia de Bíblias e Tratados. Posição Religiosa E Ética Sobre Tratamentos Médicos, Cuidados Infantis E Assuntos Relacionados. Pennsylvania; 2001.

Penson RT, Amrein PC: Fé e liberdade: leucemia em menores Testemunhas de Jeová. *Onkologie*, 2004; 27 (2): 126-28

Sociedade Torre de Vigília de Bíblias e Tratados. Pergunta Aos Leitores. *Revista A Sentinela*; 2000 Jun. p. 29-31.

Dias ER, Norões, MP. Responsabilidade Penal De Pais Testemunhas De Jeová Por Recusa De Tratamento Médico Em Crianças E Adolescentes. *Rev. direito sanit*; 201.

Dicionário Online de Português. Disponível em <https://www.dicio.com.br/>

COUTINHO, APA. Bioética e pediatria. In: SCHRAM, FR., and BRAZ, M., orgs. Bioética e saúde: novos tempos para mulheres e crianças? [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005. Criança, mulher e saúde collection, pp. 259-274. ISBN: 978-85-7541-540-5.

Príncipe v Massachusetts (1944) 321 US 158 a 170.

MANOLE, EDIT. JUR. Constituição Federal, Código Civil (2002/1916), Código de Processo Civil, Código Penal, Código de Processo Penal, legislação complementar fundamental (Coord. da revisão: Amorim J. R. N). Baruaru: Manole, 2004.]

Conselho Federal de Medicina. Código De Ética Médica: Resolução CFM nº 1931, de 17 de setembro de 2009. Brasília; 2010

Juramento De Hipócrates. Disponível em: <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Historia&esc=3>. Acesso em: 23 de nov 2018.

Gilmour JM. Morte, morrendo e de tomada de decisão sobre os cuidados de fim de vida. In:Downie J, Caulfield T, Flood CM, editores. lei de saúde canadense e política. 3a ed. Toronto (ON): Butterworths; De 2007.

Harrison C. “Somente a carne com a sua alma - seu sangue - você não deve comer” (Gênesis 9.3: 4). *Paediatr Child Health* 2007; 12: 867-8.

Brasil. Decreto-Lei 2.848, de 07 de dezembro de 1940. Código Penal. Diário Oficial da União, Rio de Janeiro; 1940 31 Dez.

Wheeler R. Why do we treat the children of Jehovah's Witnesses differently from their adult parents? *Wheeler R. Arch Dis Child*. 2015 Jul; 100(7): 606-7.

Sociedade Torre de Vigília de Bíblias e Tratados. Estratégias Alternativas À Transfusão: Simples, Seguras E Eficazes. Pennsylvania; 2002.

Departamento Científico de Bioética. Autonomia e indivíduos sem capacidade de decidir:
uma polêmica bioética. Fevereiro de 2018; volume 1; 1-6

PELE DE TILÁPIA NO TRATAMENTO DA QUEIMADURA NO BRASIL

TILAPIA SKIN: BURN TREATMENT IN BRAZIL

Brenda C. F. Cardoso¹; Luciana S. Pombo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: “tilapia” AND “skin” AND “burn” AND “wound” AND “heal”. **Keywords:** Tilapia; Skin; Burn; Wound; Heal

RESUMO:

Introdução: Aproximadamente um milhão de brasileiros sofrem queimaduras ao ano. A pele de tilápia possui características semelhantes à pele humana, permitindo que seja utilizada no tratamento da queimadura oferecendo como vantagens um menor tempo de cicatrização, melhor resposta à dor e aderência do curativo e redução de custos. Mais de 58% da produção de peixe brasileira é de tilápia, representando um recurso abundante barato que pode suprir as necessidades do nosso país, pois nossos 3 bancos de pele humana suprem apenas 1% da necessidade nacional. **Objetivos:** Avaliar o tratamento da queimadura focando no uso da pele de tilápia, como material biológico mais barato e efetivo quando não é possível realizar apenas o autoenxerto. **Métodos:** revisão bibliográfica explorando bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Através dos descritores “tilapia” AND “skin” AND “burn” AND “wound” AND “heal” foram encontrados aproximadamente 45 artigos, dos quais foram selecionados 18 através da leitura dos títulos e resumos. Houve dificuldade na busca por artigos, devido ao pioneirismo do Brasil em tal procedimento, e também por ser um tratamento inovador. **Resultados:** todos os artigos avaliados nesta pesquisa bibliográfica apontaram para a superioridade do uso da pele de tilápia no tratamento da queimadura de segundo grau superficial e profundo. **Conclusões:** a pele de tilápia é um material de fácil manejo, eficácia comprovada e baixo custo, adequado para o tratamento das queimaduras térmicas necessitando mais estudos para expandir seu uso no Brasil e em outras queimaduras.

¹ Interna do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Brenda__cardoso@hotmail.com;

² Médica Cirurgiã Plástica, professora do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

ABSTRACT:

Background: *Approximately one million Brazilians suffer burns a year. Tilapia skin has characteristics similar to human skin, allowing it to be used in the treatment of burns, offering the advantages of a shorter healing time, better response to pain and dressing adherence and cost reduction. More than 58% of the Brazilian fish production is tilapia, representing an inexpensive abundant resource that can supply the needs of our country, as our 3 banks of human skin supply only 1% of the national need.* **Objectives:** *To evaluate the treatment of burns focusing on the use of tilapia skin, as a cheaper and more effective biological material when it is not possible to perform only the autograft.* **Methods:** *Bibliographic review exploring PubMed, SciELO and Google Scholar databases. Through the keywords "tilapia" AND "skin" AND "burn" AND "wound" AND "heal" approximately 45 articles were found, of which 18 were selected by reading the titles and abstracts. There was difficulty in searching for articles, due to the pioneering spirit of Brazil in such a procedure, and for being an innovative treatment.* **Results:** *All articles evaluated in this bibliographic research pointed to the superior use of tilapia skin in the treatment of superficial and deep second-degree burns.* **Conclusions:** *Tilapia skin is an easy-to-use, proven and low-cost material, suitable for the treatment of thermal burns, requiring further studies to expand its use in Brazil and other burns.*

INTRODUÇÃO

Queimadura é a lesão ou decomposição de um tecido orgânico em decorrência de um trauma térmico, elétrico, químico, radioativo, por atrito ou fricção¹. É a forma mais extensa de lesão de tecidos moles, que pode causar desde danos físicos como disfunção de órgãos e infecções, que por sua vez podem levar à morte, até danos emocionais, devido às cicatrizes e contraturas que alteram a morfologia original do indivíduo causando estigma e rejeição².

Segundo a OMS cerca de 180.000 pessoas morrem por queimaduras ao ano^{3,4}. Aproximadamente 1.000.000 de pessoas sofrem de queimadura no Brasil por ano, das quais 100.000 procuram atendimento hospitalar e 2.500 vão a óbito devido ao trauma, sendo, portanto, a 3ª causa de morte acidental em nosso país⁵. A mortalidade relacionada à queimadura vem diminuindo com os avanços em seu tratamento, variando de 0,86 a 34,4%, porém, a morbidade devido à deformidade ainda é um desafio^{6,7}. A permanência hospitalar pode variar de um a 266 dias, sendo que quanto maior o tempo de hospitalização, maior a chance de complicações⁶. Noventa e cinco por cento das

queimaduras não chegam a acometer 10% da superfície corporal, podendo ser conduzidas via ambulatorial⁵. O gasto do Sistema Único de Saúde, que atende cerca de 97% das pessoas que se queimam no Brasil é de aproximadamente 55 milhões de reais por ano, uma vez que o tratamento da queimadura tem alto custo e reabilitação prolongada^{8,9}. Os mais acometidos são crianças e adultos jovens, economicamente ativos, sendo os membros superiores os principais locais atingidos^{9,10}.

A conduta na queimadura depende do grau e da porcentagem de superfície corporal queimada. Queimaduras de 2o grau profundo que acometem a partir de 10% de superfície corporal e de 3o grau devem receber autoenxerto, ou seja, enxertia com a pele de uma região saudável do próprio paciente. Porém, em queimaduras mais extensas, quando as áreas doadoras do paciente são insuficientes, é preciso utilizar alternativas para proteger o local queimado como aloenxerto heterólogo (de um doador cadáver) ou mais recentemente, um xenoenxerto, como a pele de tilápia do Nilo objetivando o preparo da área para receber o autoenxerto posteriormente, sendo que este processo pode ser realizado em mais de uma etapa¹¹.

De acordo com a OMS para cada município com quinhentos mil habitantes seria necessário um banco de pele⁶. Segundo o Ministério da Saúde deveríamos ter treze bancos de pele para suprir as demandas do nosso país, porém, o Brasil tem apenas quatro, localizados em São Paulo, Rio Grande do Sul, Paraná e Recife, dos quais apenas os três primeiros estão em funcionamento sem conseguir suprir nem 1% das necessidades do nosso país⁵.

A utilização da pele de tilápia no tratamento da queimadura foi uma grande inovação no desenvolvimento de um produto de inestimável utilização clínica, oriundo do descarte na produção da tilápia. O Brasil se coloca em posição de destaque como pioneiro na produção desse tipo de material, sendo o primeiro país do mundo a possuir um banco de pele de animal aquático⁸.

OBJETIVOS

Produzir uma revisão bibliográfica que avalie o tratamento da queimadura com foco no uso da pele de tilápia, como material biológico de menor custo e grande efetividade quando não é possível a realização apenas do autoenxerto.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica explorando bases de dados como Pubmed, Scielo e

Google Acadêmico. Através dos descritores “tilapia” AND “skin” AND “burn” AND “wound” AND “heal” foram encontrados aproximadamente 46 artigos originais, de revisão e relatos de casos na língua inglesa e portuguesa, dos quais foram selecionados 18 através da leitura dos títulos e resumos. Houve dificuldade na busca por artigos, devido ao pioneirismo do Brasil no uso da pele de tilápia como alternativa à autoenxertia, e também por ser um tratamento inovador.

RESULTADOS

Todos os estudos envolvendo o tratamento da queimadura de segundo grau superficial e profundo com a pele de tilápia em comparação ao tratamento utilizando apenas a pomada de sulfadiazina de prata confirmaram sua superioridade com relação à redução do tempo de internação, redução da dor, redução na frequência de troca de curativos, redução do trabalho da equipe e redução de gastos hospitalares. Ainda não há trabalhos envolvendo gestantes, crianças e outros tipos de queimaduras que não as térmicas.

Tabela 01: resultados

Variáveis / Estudo	Ref 10	Ref 3	Ref 6	Ref 6	Ref 17
Redução da dor	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Redução dos custos hospitalares	Não Avaliado	Sim	Sim	Sim	Não Avaliado
Redução do número de dias em tratamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Redução do número de trocas de curativos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Efeitos colaterais	Não	Não	Não Avaliado	Não Avaliado	Não Avaliado

DISCUSSÃO

Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, composta por epiderme e derme, com vários anexos, como cabelos, glândulas, vasos sanguíneos e estruturas sensoriais. Tem

como funções modular inflamação, transmitir sensações, proteger contra patógenos e lesões, e evitar a perda de líquidos. A epiderme é sua camada mais superficial, cuja função principal é de barreira. É avascular, composta principalmente de queratinócitos. A derme, camada abaixo da epiderme, é quem confere à pele sua resistência à tração. É bem vascularizada e composta por 70% de colágeno, além de tecido conjuntivo e fibroblastos. Nela estão os apêndices que auxiliam no processo de reepitelização após uma lesão, servindo como reservatórios de células tronco. A gravidade da ferida parece estar inversamente relacionada a quantidade de derme perdida. Abaixo da derme está a hipoderme, camada responsável por armazenar energia, proteger contra choques e pela manutenção da temperatura corporal. É composta por gordura, e contém vasos sanguíneos, linfáticos e nervos⁷.

FISIOPATOLOGIA

Nossa pele suporta temperaturas até 44 graus. Acima deste valor, começam a ocorrer as lesões, que dependem da temperatura e do tempo de exposição¹¹. O primeiro evento após a queimadura é o processo de hemostasia, que consiste em vasoconstricção, tampão plaquetário e formação do coágulo, que pode durar algumas horas⁷. Em seguida, as primeiras 24 horas da queimadura são caracterizadas por hipovolemia, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e edema. Logo após o trauma, ocorre exposição do colágeno do tecido queimado com ativação e liberação de histamina, dos mastócitos, gerando aumento da permeabilidade vascular e perda de líquido intravascular para o terceiro espaço (hipovolemia). Aumenta a liberação de citocinas inflamatórias como TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-1 e de mediadores inflamatórios como a serotonina (produzida pelas plaquetas, aumenta a resistência vascular no pulmão e amplifica os efeitos vasoconstritores da noradrenalina e angiotensina II), prostaglandinas (metabólitos do ácido aracdônico, induzem vasodilatação), bradicinina (produzida pelos macrófagos, causa dor e aumenta a permeabilidade vascular) e tromboxano A2 (causa vasoconstricção e agregação plaquetária). Nota-se redução dos linfócitos Thelper, da fagocitose, mobilidade dos granulócitos e da quimiotaxia, levando a uma certa imunodepressão⁵.

A segunda fase da queimadura, após as 24 horas iniciais, tem como principal característica o hipermetabolismo. A Resposta Endócrino Metabólica e Imunológica ao Trauma (REMIT) aumenta hormônios catabólicos (cortisol, catecolaminas, glucagon) para mobilizar energia e substratos para a cicatrização da ferida, que gera um gasto

energético de duas a três vezes maior do que o normal. A produção exagerada de glicose através da gliconeogênese leva ao chamado diabetes do estresse. Há uma intensa lipólise, proteólise e diminuição dos micronutrientes. A atividade endógena de agentes anabólicos como GH e testosterona encontra-se reduzida. Como o fígado aumenta a produção de proteínas de fase aguda, ele diminui a produção de albumina, e com isso ocorre hepatomegalia (podendo atingir 225% de seu tamanho) e anemia (a meia vida das hemácias cai para quarenta dias)¹². Esta fase proliferativa forma o tecido de granulação, que contém fibroblastos, células endoteliais, células inflamatórias, vasos sanguíneos, e altos níveis de colágeno III, que irão diminuir ao longo das próximas 2 a 4 semanas, quando os fibroblastos também sofrerão apoptose. A reepitelização ocorre a medida que as células endoteliais migram através o tecido de granulação para fechar a ferida, sendo que quanto mais rápido os queratinócitos aproximam as bordas da ferida, menos grave é a lesão e menos cicatriz é formada. Na fase de remodelação os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos, com propriedade contrátil. Pode começar em uma semana, até dois meses da lesão inicial. Aqui o colágeno III da fase proliferativa vai sendo substituído por colágeno I, sendo esta maturação a responsável pela formação da cicatriz, que tem uma resistência de aproximadamente 80% com relação à pele não lesionada⁷.

Quando uma queimadura ultrapassa 10-15% da superfície corporal do indivíduo, além da resposta local desencadeiam-se alterações inflamatórias sistêmicas. Ocorre perda da capacidade dos tecidos de reter fluídos no meio intravascular (auge da perda entre 6-8 horas) devido às alterações da membrana celular, que provocam entrada de sódio e água para a célula e saída de potássio. A redução do volume circulante aumenta a liberação do hormônio antidiurético e libera aldosterona, e como consequência ocorre retenção de sódio e excreção renal de potássio, levando a oligúria e hemoconcentração. A recomposição da permeabilidade da membrana ocorre entre 18 e 24 horas. O choque no grande queimado é inicialmente hipovolêmico, podendo evoluir com componente distributivo tanto pela resposta inflamatória sistêmica como pela sepse nos dias subsequentes¹².

A queimadura leva à formação de três áreas de lesão, segundo Jackson: a zona de coagulação, a zona de estase, e a zona de hiperemia. Todas ocorrem com a ruptura dos queratinócitos, que liberam sua actina, que por sua vez ativa o sistema de plaquetas. A zona de coagulação é a área central, com danos irreversíveis e tecidos inviáveis. A zona de estase é uma área de lesão por calor profundo que fica ao redor da zona de

coagulação. Tem uma rede capilar aumentada e edema com uma rede capilar frágil que pode sofrer trombose microvascular progressiva devido à isquemia da derme, culminando em necrose tecidual até 72 horas, caso nada seja feito. A zona de hiperemia é a mais externa, apresentando apenas hiperfluxo vascular, de pouca importância clínica¹¹.

O tratamento da queimadura visa limitar a inflamação e o estresse oxidativo, evitando que a zona de estase progrida para zona de coagulação (necrose). Essa progressão ocorre principalmente pela desidratação da ferida, mas também pode ocorrer pelo calor residual, por traumas mecânicos, mediadores vasoativos como a histamina, a serotonina e as cininas, pelas infecções e pelo estado de hipercoagulabilidade, que pode gerar pequenos trombos piorando a perfusão local¹³.

CLASSIFICAÇÕES DA QUEIMADURA

A queimadura pode ser classificada quanto à sua profundidade e quanto à porcentagem de superfície corporal queimada (%SCQ). A queimadura de primeiro grau é aquela que acomete apenas a epiderme, sendo, portanto, mais superficial. Não apresenta repercussão hemodinâmica nem flictenas e não entra no cálculo de %SCQ. Ocorre apenas hiperemia e dor. A reepitelização ocorre em uma semana. Podem ser tratadas com anti-inflamatórios orais e hidratantes tópicos. Como exemplo está a exposição ao sol⁴.

O segundo grau é dividido em superficial e profundo. O superficial acomete a epiderme e a derme papilar, com preservação dos anexos epidérmicos. Ocorrem flictenas, hiperemia, edema, dor, empalidecimento ao toque e a reepitelização ocorre em 20 dias, podendo deixar cicatriz. Já a queimadura de segundo grau profundo acomete a epiderme e a derme profunda, com uma maior destruição do colágeno dérmico, ainda que os apêndices cutâneos profundos estejam preservados. É uma lesão dolorosa com superfície esbranquiçada ou rosa pálido, que não empalidece ao toque, com redução da sensibilidade tátil, porém sensibilidade de pressão preservada. Costuma reepitelizar entre quatro e seis semanas, podendo deixar cicatrizes hipertróficas¹³.

A queimadura de terceiro grau acomete epiderme, derme e subcutâneo, deixando uma lesão pálida ou vermelho-amarelada, de aparência chamuscada, textura firme como couro (perda completa da elasticidade da pele), sem flictenas, indolor devido à destruição completa dos nociceptores da derme, que não cicatriza espontaneamente e necessita de enxertia cutânea obrigatória. Algumas literaturas descrevem ainda a

queimadura de quarto grau, que acomete músculos e ossos podendo exigir amputações, e a de quinto grau, na qual ocorre carbonização completa⁴.

Para o cálculo da porcentagem de superfície corporal queimada utilizamos a Regra dos 9 de Wallace, que classifica a cabeça e o pescoço como 9%, tronco anterior 18%, tronco posterior 18%, membro superior 9% cada, membro inferior 18% cada, períneo e genitália 1%¹.

Tratamento convencional

A conduta inicial do paciente queimado envolve o protocolo do atendimento ao paciente traumatizado. Após as medidas iniciais de estabilização hemodinâmica do paciente começa o tratamento da queimadura em si¹. A lesão deve ser limpa com água ou soro fisiológico e clorexidina a 2% ou sabão neutro para remoção de flictenas e do tecido desvitalizado. Deve ser seca com gaze estéril e receber curativo oclusivo com sulfadiazina de prata e ataduras espiraladas⁶. Ainda não existe um único tópico que reúna as três funções de controle bacteriano, remoção de tecido desvitalizado e estímulo ao crescimento dos queratinócitos, devendo o cirurgião escolher o mais adequado de acordo com a fase da lesão. O melhor tópico na prevenção de infecções é a pomada de sulfadiazina de prata, que pode vir associada a lidocaína 1% para controle da dor e vitamina A para estimular a reepitelização. Ainda que a prata iniba ao crescimento dos queratinócitos, deve ser aplicada nas primeiras 48-72 horas para evitar infecções. A papaína, collagenase e a bromelina são tópicos desbridantes químicos que devem ser aplicados após a sulfadiazina, até que se remova o tecido necrosado. Em seguida, aplicar tópico que estimule a epitelização¹¹.

Na região facial e genital realiza-se curativo úmido com gaze embebida em soro fisiológico, que deve ser trocado a cada duas horas, exceto durante o sono, quando utiliza-se uma bomba infusora para manter úmida uma máscara com 9 camadas de gaze. O curativo mais utilizado no mundo é o oclusivo, indicado para todas as áreas do corpo, exceto rosto e genitais, que devem receber o curativo úmido. Ele evita a passagem de secreção das feridas, mantém a umidade necessária para o crescimento de células epiteliais e evita a entrada de germes e raios ultravioletas¹¹.

Lesões superficiais devem ter suas flictenas removidas e o curativo com prata deve ser trocado uma vez ao dia. Costumam cicatrizar espontaneamente até quinze dias¹¹.

Todos estes curativos preparam o paciente para receber o tratamento cirúrgico, que visa remover o tecido necrótico, desvitalizado e/ou infectado. Queimaduras de 2o

grau profundo e de 3o grau devem receber enxerto precocemente, evitando complicações. Os enxertos podem ser aloenxertos, que vem de um ser da mesma espécie, porém geneticamente diferente (pele de cadáver); autoenxertos, cuja pele vem de uma área sadia do próprio paciente queimado; xenoenxertos, que são de pele de outra espécie, como porco, rã, coelho, cachorro e mais recentemente de tilápia; e os enxertos sintéticos, produzidos a partir de silicone, poliuretano e hidrogel. A prioridade é sempre o autoenxerto, que se integra ao organismo resultando em pele, sendo as demais opções consideradas como curativo quando a lesão é muito extensa e não há área doadora suficiente para enxertia, resultando em cicatriz. Nenhum tipo de enxerto que não seja do próprio indivíduo irá integrar no organismo, funcionando apenas como uma cobertura que protege o tecido abaixo para que ele evolua no processo cicatricial, mas será rejeitado posteriormente⁵.

Para queimaduras >20% da superfície corporal deve-se realizar escarectomia tangencial nos primeiros 7 dias no centro cirúrgico sob anestesia geral até remover o tecido não viável, cobrindo posteriormente com curativo. A cicatrização costuma ocorrer até 4 semanas. Após este prazo, deve ser autoenxertado. Pequenas queimaduras profundas sem repercussão hemodinâmica devem ser desbridadas e autoenxertadas nos primeiros dois dias de internação. Queimaduras profundas e difusas devem receber desbridamento cirúrgico sequencial de no máximo 2 horas, sem ressecar mais de 20% por cirurgia e enxertia imediata com homoenxerto (banco de pele), sendo o intervalo entre uma escarectomia e outra definido pela resposta do paciente. Pacientes com mais de 50% de superfície corporal queimada devem receber biópsia de pele para cultura de queratinócitos. Como o homoenxerto (pele de banco) é um material escasso, deve ser utilizado quando a ferida possui um leito adequado para sua aderência. Por volta do 7o dia após sua aplicação deve ser retirado para que a lesão receba lâminas muito finas de autoenxerto ou cicatrize por segunda intenção. A área doadora se reepiteliza em alguns dias, permitindo que seja utilizada novamente se necessário, como em casos de queimaduras muito extensas. Ou seja, o homoenxerto é uma alternativa quando não há pele doadora suficiente após a escarectomia precoce, devendo o autoenxerto ser realizado em um segundo tempo¹¹.

Escarotomias são incisões realizadas em centro cirúrgico para descompressão de artérias e veias devido ao edema de áreas circulares como membros, que produzem compressão, reduzindo o fluxo sanguíneo e o retorno venoso¹¹.

Outra opção no tratamento das queimaduras envolve o uso de células tronco,

que são pouco imunogênicas e se auto-renovam. Queratinócitos e fibroblastos foram isolados e usados na construção de uma nova pele a partir de engenharia de tecidos de pele, porém em um processo lento. Células tronco embrionárias tem um poder maior de renovação, proliferação ilimitada e uma maior capacidade de se transformar em outros tipos celulares, quando comparadas a células tronco adultas, porém, há risco de formação de teratomas, a imunocompatibilidade doador-receptor é bastante difícil e pode ocorrer a produção de um tumor ou tecido indesejado na ferida. Por isso seu uso fica reservado à feridas crônicas, cujas células do próprio corpo não conseguem produzir um tecido funcional².

Características importantes para um curativo ideal incluem fácil obtenção, baixo custo, fácil armazenamento, estabilidade prolongada, não apresentar elevada antigenicidade, boa flexibilidade, resistência à tração, aderência ao leito da ferida, boa adaptação aos contornos da ferida, facilidade de movimentos articulares, redução da dor, manutenção da temperatura corporal, aplicação em único tempo cirúrgico, prevenção de perdas hidroeletrolíticas, proteção contra infecções, estímulo à reepitelização e formação do tecido de granulação^{10,13}.

A origem do uso da pele de tilápia

Em 2011 o cirurgião plástico pernambucano Marcelo Borges pensou na possibilidade de utilizar a pele da tilápia no tratamento da queimadura enquanto lia um jornal que mostrava que a tilápia é um dos peixes mais consumidos no mundo, e também no Brasil⁵. A tilápia representa quase 50% da produção de peixes no Brasil, aproximadamente 68 mil toneladas segundo a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa)^{9, 14}. Tudo dela é aproveitado (vísceras, espinhas, carne), mas apenas 1% de sua pele é utilizada na confecção de bolsas e sapatos, sendo o restante descartado como resíduo. Além disso, nossos bancos de pele têm elevado custo e são insuficientes para suprir nossa demanda de peles¹⁵. Chegou ao Brasil em 1971, no Ceará e depois difundiu-se para outros estados e países⁸.

Em 2014 a ideia foi compartilhada com o também cirurgião plástico cearense Edmar Maciel, e juntos começaram a trabalhar neste projeto no Ceará. O pesquisador Odorico Moraes, diretor presidente do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) na Universidade do Ceará (UFC) ficou responsável por pesquisar a pele da tilápia e desenvolver o produto. Também entrou para a equipe o cirurgião plástico Nelson Piccolo, de Goiás¹⁵. Aproximadamente 65 colaboradores participaram da pesquisa, entre diretor médico administrativo, diretor médico técnico,

enfermeira chefe, enfermeiros técnicos, auxiliares de enfermagem, estudantes de medicina e enfermagem⁸.

O financiamento do projeto de fevereiro de 2015 até julho de 2018 veio da Enel e do Instituto de Apoio ao Queimado (IAQ), uma ONG no Ceará que trabalha com a reabilitação física e psíquica de pacientes queimados há mais de dez anos. O objetivo era criar um novo método de tratamento com a pele de tilápia para queimaduras e registrá-lo na ANVISA. A pesquisa seguiu o embasamento científico e todas as questões éticas para a utilização de animais e humanos em estudos. No Instituto de Propriedade Intelectual (INPI) a patente brasileira foi registrada sob o número BR 10 2015 021435 9. No exterior também foi patenteado, porém, sob outro número de registro¹⁵.

A princípio o estudo passou por 14 etapas: 1) cativoiro; 2) visita aos bancos de pele no Hospital das Clínicas em SP, Santa Casa no RS e Instituto Materno Infantil em Pernambuco; 3) estudo histológico da pele de tilápia; 4) esterilização com clorexidina e glicerol em diversas etapas e concentrações; 5) microbiologia; 6) aplicação em ratos; 7) estudo laboratorial; 8) estudo de toxicidade; 9) histologia da cicatrização nos ratos, 10) criação do primeiro banco de pele animal no Brasil; 11) irradiação complementar no Instituto de Pesquisa Eenergética Nuclear de SP (IPEN-SP); 12) estudo microbiológico nas etapas da pele esterilizada; 13) estudo da microbiota da tilápia; 14) estudo histológico da pele irradiada¹⁵.

Primeiramente os pesquisadores foram conhecer a criação de tilápias em Jaguatiriba, no Ceará, no açude Castanhão, observando todo o processo pelo qual a tilápia passava, desde seu abate neste açude até o envelopamento de sua pele. A área que seria utilizada para cada etapa do processamento da pele de tilápia foi vistoriada, objetivando a construção de um ambiente com fluxo contínuo e organizado¹⁵.

Em 2015 foi construído o laboratório de cicatrização para limpeza, esterilização e envelopamento da pele de tilápia com duas salas no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) no Ceará. Entre os anos de 2015 e 2016 muitos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a microbiota, histologia, resistência e toxicidade da pele da tilápia, comparar a pele original com a pele irradiada e avaliar a utilização da pele de tilápia em queimaduras em ratos, além de estudar histologicamente a cicatrização. Os pesquisadores realizaram uma parceria com o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-SP) para a irradiação da pele da tilápia após sua esterelização⁸. Ainda em 2015 a empresa Allergisa (Campinas – SP) foi contratada para testes de alergia e sensibilidade da pele de tilápia na pele humana e

obteve sucesso, permitindo a progressão da pesquisa para uma nova fase¹⁵.

Em julho de 2016 começou uma nova etapa da pesquisa, com 60 pacientes com queimaduras de 2o grau superficial e profundo no Instituto Dr. José Frota (IJF), um dos maiores serviços de queimados na região Nordeste do Brasil. O estudo teve grande sucesso, revelando que a pele de tilápia aderiu bem à queimadura, não precisou ser trocada reduzindo o trabalho da equipe, reduziu a dor dos pacientes e os gastos com o tratamento. Ainda neste ano os resultados desta pesquisa tiveram o 1o lugar como melhor trabalho apresentado no Congresso Brasileiro de Queimaduras, na Bahia e 1o lugar como prêmio de melhor Inovação, Criatividade e Pioneirismo no Congresso de Cirurgia Plástica, em Fortaleza. A pesquisa foi divulgada em sites de 28 países, em oito idiomas com mais de 125 milhões de visitas⁵.

Desde 2016 funciona o Banco de Pele Animal Aquático do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM). Sua produção começou com 250 peles e evoluiu para o processamento de 5 mil peles para os Bancos de Pele Humana no Brasil (SP, GO, PR e PE) para estudos na cirurgia plástica e outras áreas da medicina, odontologia e veterinária⁸.

Em abril de 2017 começou a terceira fase do ensaio clínico no Instituto Dr. José Frota com 120 pacientes também vítimas de queimadura de segundo grau em tratamento ambulatorial. Especialidades como urologia, endoscopia, otorrinolaringologia, odontologia e ginecologia também estão realizando pesquisas com a pele de tilápia¹⁵.

O banco de Pele Animal Aquático do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) já realizou o processamento de mais de 5000 peles de tilápia desde quando começou a funcionar. Uma enorme vantagem é que a pele da tilápia é um subproduto do processamento do peixe que seria jogado fora. Este banco de pele deve atender as normas regulatórias exigidas pelos órgãos reguladores, visto que a ANVISA utiliza a Resolução da Diretoria Colegiada número 55 de 11 de Dezembro de 2015 que dispõe sobre as Boas Práticas em Tecidos Humanos para uso terapêutico como diretriz para garantir a qualidade e a segurança dos tecidos que são fornecidos para uso terapêutico⁸.

Hoje estão sendo desenvolvidos protocolos, fluxogramas e checklists nos Bancos de Pele Animal Aquático para padronizar os procedimentos e checar se seu cumprimento está de acordo com as normas regulatórias, além de facilitar a instalação desses bancos fora do país⁸.

A pele da tilápia

A tilápia é o peixe mais cultivado no Brasil e o 4o mais cultivado no mundo, de acordo com a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação³. A pele da tilápia apresenta boa resistência à tração e possui peptídeos como as hepcidinas, que lhe conferem uma ação de antibiótico natural. Sua esterilização não modifica sua constituição histológica. Os 113 microrganismos encontrados na pele da tilápia após cultura não produziam infecção nos peixes, além de ter carga inferior a 100.000 UFC conforme padronizado pela ANVISA, ou seja, a microflora encontrada foi normal e não infecciosa. Os gram negativos foram os mais encontrados, além de *Globicatella*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobactérias* e *Enterococcus fecalis*⁶. É semelhante à pele humana, com uma derme profunda, com feixes de colágeno espessos, longos e compactados, predominantemente do tipo I e organizados numa disposição paralela/horizontal e transversal/vertical, enquanto a pele humana apresenta feixes de colágeno em direções diversas o que garante sua resistência à tração⁵. O colágeno tipo I da pele da tilápia é capaz de estimular fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), que liberam o fator de crescimento de queratinócitos (KGF), duas citocinas imprescindíveis para o fechamento de feridas¹⁰. O tipo de colágeno e sua estrutura em tripla hélice são a base para a automontagem das moléculas de colágeno, sendo que a pele de tilápia apresenta dois tipos de colágeno tipo I: o solúvel em ácido e o solúvel em pepsina. O solúvel em pepsina é menos imunogênico, mais neutro e retém mais água do que o solúvel em ácido¹⁶. A pele de tilápia possui duas vezes mais colágeno do que a pele humana, conferindo-lhe resistência ideal para manipulação durante a cirurgia¹⁷.

Manejo da pele de tilápia

As peles foram obtidas de tilápias do Nilo da piscicultura de Castanhão (Jaguaribara, CE). Os peixes passaram primeiro por um choque térmico em caixas de gelo moído e depois por uma sangria. Depois do abate tiveram sua pele removida, as escamas retiradas e foram lavadas em água corrente para remoção de resquícios de sangue, escamas e outras impurezas. Em seguida foram colocadas em soro fisiológico 0,9% resfriado a 4 graus para prosseguir à limpeza e aguardar teste microbiológico. As peles foram então colocadas em um recipiente estéril com gluconato de clorexidina 2% por 30 minutos, depois enxaguadas com soro fisiológico 0,9% para que o processo fosse repetido por mais 30 minutos em um novo recipiente estéril e novamente as peles foram enxaguadas com soro fisiológico. A terceira etapa consistiu na colocação das peles em outro recipiente com 50% de glicerol e 50% de soro fisiológico e embalagem para

transporte de Jaguaribara para Fortaleza numa caixa isotérmica com gelo. Na quarta etapa do procedimento, as peles foram lavadas com soro fisiológico novamente e colocadas em um recipiente hermético com 75% de glicerol e 25% de soro fisiológico, sendo massageadas por 5 minutos nesta solução e mantidas por 3 horas em banho maria a 37 graus. Na quinta etapa as peles foram novamente lavadas com soro fisiológico e colocadas em outro recipiente desta vez com glicerol a 100% sendo massageadas por 5 minutos e mantidas em banho maria a 37 graus por mais 3 horas. Na sexta etapa as peles são colocadas em lotes de envelopes plásticos duplos com dupla selagem e armazenadas a 4 graus, para serem enviadas radioesterilização complementar com gama cobalto em São Paulo no Instituto de Pesquisa Energética Nuclear (IPEN – SP). A partir desta etapa as peles retornam ao laboratório de origem armazenadas entre 2 e 4 graus e estão prontas para serem utilizadas, devendo ser removidas do envelope e lavadas por três vezes em soluções fisiológicas diferentes por cinco minutos cada. Sete testes biológicos são realizados neste processo, um antes da primeira etapa e os demais nas seis etapas subsequentes para identificar possíveis microrganismos patogênicos. A pele de tilápia recupera sua consistência in natura após ser reidratada, mesmo tendo passado por diversos processos de esterilização. Após todas estas etapas de processamento, as peles possuem validade de uso de até dois anos¹⁰.

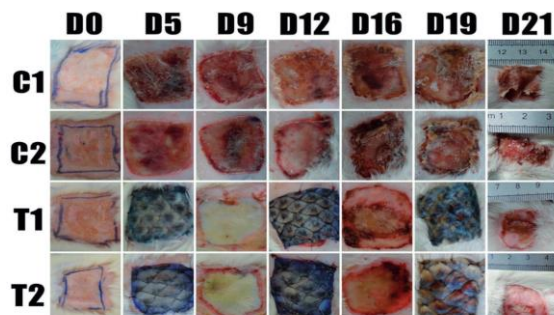
Cada peixe fornece duas peles de 15 x 5 cm, sendo a quantidade necessária para o curativo dependente da extensão da lesão⁹. É importante ressaltar que durante os primeiros dias a queimadura pode progredir, deixando de ser superficial e tornando-se profunda, por exemplo¹⁸. A aplicação da pele de tilápia é feita após a limpeza da lesão com clorexidina 2% e água, sob anestesia. É aplicada cobrindo 1 cm de pele saudável nas bordas da lesão e com 1 cm de sobreposição entre as peças, garantindo que a ferida não se descubra à movimentação nos primeiros dias. Em seguida é realizado o curativo com gaze e bandagem⁴. Toda esta limpeza pela qual a pele de tilápia passa é de extrema importância, uma vez que por ser um curativo biológico, pode transmitir infecções ou produzir reações de hipersensibilidade no paciente, caso não seja adequadamente manipulada¹⁹.

Estudos com a pele da tilápia

Em pesquisa realizada com ratos os curativos biológicos realizados com a pele de tilápia revelaram-se superiores em relação aos curativos realizados com a pomada de sulfadiazina de prata 1%, evidenciando menos dor, menor tempo de fechamento da

ferida e melhor reepitelização, possibilitando o prosseguimento dos estudos em seres humanos¹⁰.

Figura 06: evolução cicatricial durante os 22 dias de acompanhamento dos ratos



C1 foi o grupo que recebeu apenas SF0,9%. C2 foi o grupo tratado com curativo aberto e sulfadiazina de prata. T1 e T2 foram os grupos com queimaduras de 2o grau superficial e profundo respectivamente, ambos tratados com pele de tilápia. Fonte: Edmar Maciel – Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico oclusivo no tratamento de queimaduras.

Em estudo clínico randomizado realizado na Universidade Federal do Ceará (UFC), em Fortaleza, de outubro de 2016 até setembro de 2017 foram incluídos homens e mulheres de 18 a 50 anos com queimaduras superficiais até 20% da superfície corporal ou profundas até 15% da superfície corporal que não possuíssem comorbidades que interferissem na cicatrização. Finalizaram o estudo 62 pacientes. O grupo tratado com a pele de tilápia teve uma reepitelização que ocorreu em menos dias, menos dor, menor utilização de analgésicos e anestésicos e menor número de troca de curativos, além de não ter tido nenhum efeito adverso, em comparação com o grupo tratado apenas com a pomada de sulfadiazina de prata. Mesmo que o curativo externo da pele de tilápia necessite troca, a pele da tilápia não precisa ser removida, permanecendo até a cicatrização total da ferida³.

Figura 01: pacientes do estudo realizado na UFC.



“A” representa uma queimadura de 2o grau superficial acometendo menos de 10% da superfície corporal tratada ambulatorialmente. “B” representa uma queimadura de 2o grau superficial acometendo 10-10% da superfície corporal cujo tratamento foi realizado no ambiente hospitalar. “C” representa uma queimadura de 2o grau profundo acometendo 5-15% de superfície corporal cujo tratamento também foi realizado mediante internação. Fonte: Edmar Maciel Lima Junior et. al - Journal OF BURN Care and Research³.

O relato de um paciente de Fortaleza, de 23 anos, sexo masculino, sem comorbidades, com queimaduras térmicas de segundo grau em ambos os braços, face e tórax, contemplando 16% da superfície corporal queimada, também confirmou a eficácia do tratamento utilizando a pele de tilápia, com uma cicatrização mais rápida do que a esperada para tratamentos convencionais, além de menos dor, custo hospitalar e menos trabalho da equipe em geral⁴.

Figura 02: paciente do relato acima.



Em sequência: 1. Logo após a limpeza da lesão no membro superior direito; 2. Logo após a limpeza da lesão em membro superior esquerdo; 3. Remoção do tecido necrótico e fibrinoso para permitir o máximo contato entre a pele da tilápia e a lesão; 4. Aparência do membro após aplicação da pele de tilápia; 5. Aparência no 5o dia após a aplicação (boa aderência da pele da tilápia à área queimada); 6. Aparência do membro superior direito no 12o dia, após remoção da pele da tilápia, com total reepitelização; 7. Aparência do membro superior esquerdo (queimadura de 2o grau profundo) no 17o dia, após remoção da pele de tilápia, com total reepitelização. Fonte: Edmar Maciel Lima Junior et. al - Journal of Surgical Case Reports⁴.

Em estudo analítico intervencional no hospital São Marcos, em Recife participaram 30 pacientes de ambos os gêneros entre 20 e 60 anos, com queimaduras de segundo grau superficial ou profundo acometendo até 10% da superfície corporal, ocorridas até 72 horas, sem tratamento prévio. Os pacientes não tinham comorbidades que poderiam impactar o estudo. Não fizeram parte do estudo queimaduras causadas por eletricidade nem radiação. Concluiu-se que a pele de tilápia é eficaz no tratamento das queimaduras de segundo grau superficial e profundo, com relatos de menos dor, menos dias de tratamento e menos trocas de curativos em comparação com o grupo controle, tratado de forma convencional⁶.

Figura 03: paciente do estudo acima tratado com a pele de tilápia

Figura 04: paciente do estudo acima tratado com curativo convencional



Á

esquerda: queimadura após a limpeza, colocação da pele de tilápia, no 14º dia e no 16º dia, após reepitelização completa. A direita: queimadura após a limpeza, curativo convencional, 7º dia e 18º dia, também após cicatrização completa. Fonte: Marcelo Borges - Estudo comparativo entre xenoenxerto (pele de tilápia-do-nilo) e hidrofibra com prata no tratamento de queimaduras de segundo grau em adultos.

Em relato de caso de uma paciente do sexo feminino, de 22 anos, com queimadura de segundo grau superficial e profunda de aproximadamente 56cm², por atrito no dorso do pé esquerdo também se confirmou a eficácia da pele de tilápia através do atendimento ambulatorial. Ela recebeu alta em sete dias com recuperação total dos movimentos¹⁷.

Figura 05: paciente do estudo acima (6).



Evolução do tratamento com a pele de tilápia. Fonte: Adriana Caroso et al – Pele de Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico no tratamento de queimaduras: relato de caso.

Em estudo realizado em Yantai (Shandong), na China, foi produzido um hidrogel à base do colágeno da pele da tilápia para realização dos curativos em ratos queimados. A estrutura regular, boa resistência mecânica, moderada retenção de água e pouca toxicidade tornaram o hidrogel com colágeno da pele de tilápia adequado para o tratamento, acelerando a cicatrização das queimaduras de segundo grau nos ratos, quando comparados ao grupo controle que não recebeu curativo¹⁶.

CONCLUSÃO

É a primeira vez que o Brasil tem uma pele animal registrada pela ANVISA para o tratamento das queimaduras. As pesquisas realizadas resultaram na produção científica de três manuscritos que demonstraram que a pele de tilápia do Nilo possui as

características e propriedades necessárias para ser utilizada com segurança e eficácia como potencial curativo biológico oclusivo no tratamento da queimadura em seres humanos.

A menor necessidade de troca de curativos utilizando a pele de tilápia beneficia tanto os pacientes, que sentem menos dor e conseqüentemente usam menos medicações analgésicas e passam por menos estresse emocional, quanto o hospital, que gasta menos tempo e equipe com o cuidado diário que estes pacientes exigem e menos dinheiro com os materiais. Com o fechamento mais rápido da ferida, há menos risco de sequelas e infecções, que podem aumentar o tempo de internação e os gastos hospitalares.

A pele de tilápia entrou como alternativa de curativo biológico ao autoenxerto no tratamento dos pacientes com áreas de queimadura muito extensas, nos quais as áreas sadias não seriam suficientes para enxertia. Provou ser um tratamento inovador e eficaz, que tem o potencial de ser utilizado em qualquer hospital que receba pacientes vítimas de queimadura.

É necessário ampliar os estudos para utilização deste método inovador no tratamento de queimaduras que não são térmicas. Também não há estudos com uso da pele de tilápia em queimaduras em região de face, genitália e axila por exemplo e nem em queimaduras de terceiro grau.

“Esperamos, em breve, apresentar para o mercado mundial um produto inovador e genuinamente brasileiro, um curativo biológico oclusivo de pele do peixe Tilápia do Nilo, idealizado e desenvolvido em todas as suas fases por pesquisadores e instituições do Brasil, eficaz, seguro e de baixo custo, produzido a partir de um subproduto que seria descartado.” (Dr. Marcelo Borges).

REFERÊNCIAS

Piccollo NS, Serra MCVF, Leonardi DF, et. Al. Queimaduras: diagnóstico e tratamento inicial. Projeto Diretrizes. Associados Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2008;1-14

Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Burn wound healing: present concepts, treatment strategies and future directions. *Journal of Wound Care*. 2017;26(1):5-19

Lima Júnior EM, Moraes Filho MO, Costa BA, et. Al. Innovative Burn Treatment Using Tilapia Skin as a Xenograft: A Phase II Randomized Controlled Trial. *Journal of Burn Care & Research*. 2020;1-7

Lima Júnior EM, Moraes Filho MO, Costa BA, et. Al. Innovative treatment using tilapia skin as a xenograft for partial thickness burns after a gunpowder explosion. *Journal of*

Surgical Case Reports. 2019;6:1-4

Junior EML, Filho MOM. Avaliação pré-clínica da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de grau de mestre em Farmacologia. Fortaleza;2017

Miranda MJB, Brandt CT. Estudo comparativo entre xenoenxerto (pele de tilápia do Nilo) e hidrofibra com prata no tratamento das queimaduras de II grau em adultos. Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia. 2018

Hall C, Hardin C, Corkins CJ, et. Al. Patophysiologic Mechanisms and Current Treatments for Cutaneous Sequelae of Burn Wounds. *Comprehensive Physiology*.2018;8:371-405

Lima Júnior EM, Moraes Filho MO, Rocha MBS, et. Al. Elaboração, desenvolvimento e instalação do primeiro banco de pele animal no Brasil para o tratamento de queimaduras e feridas. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*. 2019;34(3):349-354

Miranda MJB. Viabilidade da pele de Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico no tratamento de queimaduras: revisão da literatura. *Anal Faculdade Medicina Olinda, Recife*, 2018;1(1):49

Junior EML, Picollo NS, Miranda MJB, et. Al. Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras. *Revista Brasileira de Queimaduras*. 2017;16(1):10-7

Bolgiani AN, Serra MCVF. Atualização no tratamento local das queimaduras. *Revista Brasileira de Queimaduras*. 2010;9(2):38-44

Ferraz AR, Gama-Habr A, Birolini D, et. Al. *USP Clínica Cirúrgica*. Edição 2008. São Paulo: Manole Ltda. 2008;(9)121-9;(161)2326-34

Silva MLSJ, França JKR, Sampaio LN, et. Al. Evidências sobre o uso de pele de tilápia em pacientes queimados. Conclusão de Curso de Enfermagem do Centro Universitário Tiradentes. 2018

Miranda MJB, Brandt CT. Xenoenxerto (pele de tilápia do Nilo) e hidrofibra com prata no tratamento das queimaduras de II grau em adultos. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*. 2019;34(1):79-85

Lima Júnior EM. Tecnologias inovadoras: uso da pele de tilápia do Nilo no tratamento de queimaduras e feridas. *Revista Brasileira de Queimaduras*. 2017;16(1):1-2

Ge B, Wang H, Li J, et. Al. Comprehensive Assessment of Nile Tilapia Skin (*Oreochromis niloticus*) Collagen Hydrogels for Wound Dressings. *Marine Drugs*. 2020;18(178)

Torrisi AC, Silva PGP, Carvalho SMFF, et. Al. Pele da Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico no tratamento de queimaduras: relato de caso. *Anal Faculdade Medicina Olinda, Recife*. 2018;2(2):65

Singer AJ, Boyce ST. Burn Wound Healing and Tissue Engineering. *Journal of Burn Care & Research*. 2017;38(3):e605-e613

Wang Y, Beekman J, Jackson S, et. Al. Burn Injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Rev Adv Drug Deliv*. 2017

A ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DA MACROSSOMIA FETAL

THE ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF FETAL MACROSOMIA

Isadora L. Miranda¹; Marcus Jose do A. Vasconcellos²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Macrossomia Fetal; Ultrassonografia; Diabetes Gestacional; **Keywords:** *Fetal Macrosomia; Ultrasonography; Gestational Diabetes.*

RESUMO

Introdução: O peso ao nascer é importante preditor da mortalidade perinatal e morbidade relacionada à macrossomia. A macrossomia, também definida como peso ao nascer maior ou igual 4000g, está associada a muitos desfechos adversos maternos e neonatais. Vários modelos para calcular o peso fetal são propostos no meio científico que levam em consideração desde exames de imagem a exames laboratoriais, além dos aspectos clínicos. **Objetivos:** Realizar uma revisão na literatura da propedêutica obstétrica vigente na prática para o diagnóstico da macrossomia fetal durante o pré-natal, e descrever novas modalidades que estão sendo estudadas para o seu diagnóstico. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura na base de dados PUBMED com os descritores: ultrassonografia, macrossomia fetal, diabetes gestacional, a partir da qual foram incluídos 23 estudos. **Resultados:** A primeira forma de diagnosticar a macrossomia utilizando a ultrassonografia foi a utilização da relação entre circunferência abdominal e circunferência cefálica. A capacidade de detectar fetos macrossômicos em um grupo de alto risco foi maior usando estimativa de peso fetal ultrassonográfica tridimensional em comparação com a bidimensional. A ressonância magnética e alguns marcadores maternos estão apontando o futuro da investigação diagnóstica precoce da macrossomia. **Conclusões:** A ultrassonografia é a melhor forma de avaliação do peso fetal para traçar estratégias para o parto. Deve-se sempre levar em consideração os fatores inerentes à população atendida: fatores raciais e étnicos da paciente.

ABSTRACT

Background: *Birth weight is an important predictor of perinatal mortality and morbidity*

¹ Aluna de Graduação em Medicina da UNIFESO - isadoralm96@hotmail.com;

² Professor Titular em Medicina da UNIFESO

related to macrosomia. Macrosomia, also defined as birth weigh bigger or equal to 9lb, is associated with many adverse maternal and neonatal outcomes. Various models for calculating them are proposed in the scientific community, which take into account everything from imaging tests to laboratory tests, in addition to clinical aspects.

Objectives: *Carry out a review of the literature on obstetric propaedeutics in use for the diagnosis of fetal macrosomia during prenatal care, and describe new modalities that are being studied for the diagnosis of fetal macrosomia.*

Methods: *It is a literature review in the PubMed database with the descriptors: “ultrasound”, “fetal macrosomia”, “gestational diabetes”, from which 23 studies were included.*

Results: *The first way to diagnose macrosomia using ultrasonography was the relationship between waist circumference and head circumference. The ability to detect macrosomal fetuses in a high-risk group was greater using a three-dimensional ultrasound fetal weight estimate compared to a two-dimensional one. Magnetic ressonance and some maternal markers are pointing to the future of early diagnostic investigation of macrosomia.*

Conclusions: *Ultrasonography is the best way to assess fetal weight to outline strategies for childbirth. One should always take into account the factors inherent to the population served: the patient's racial and ethnic factors.*

INTRODUÇÃO

O peso, a estatura e a evolução do crescimento fetal ao longo da gestação são importantes indicadores da saúde fetal e neonatal. A literatura perinatal contém várias informações, termos e conceitos confusos relacionados ao conhecimento do tamanho fetal. Na maioria das vezes, os obstetras apenas se baseiam no dado ultrassonográfico de estimativa do peso ao nascer. Também há falta de clareza em torno de conceitos fundamentais como a incidência da restrição do crescimento fetal na gravidez ou da macrossomia fetal, as quais giram em torno de 3 a 10% das gestações em escala global. Finalmente, existe a tese sedutora sobre a necessidade de determinar padrões de crescimento fetal. Contudo é importante entender o peso e a estatura fetais como derivados de uma relação multifatorial que inclui o sexo fetal, parâmetros fisiológicos da placenta, altura, peso, paridade, etnia e fatores de risco maternos e características paternas.¹

O peso ao nascer não pode ser identificado com precisão antes do parto e, no entanto, é um importante preditor de mortalidade perinatal e morbidade relacionada à restrição de crescimento ou macrossomia. O peso fetal estimado é de suma importância

quando lidamos com partos prematuros e aconselhamento sobre taxas de sobrevivência. Porém não pode ser o único parâmetro a ser avaliado.²

A estimativa do crescimento fetal deve sempre começar com o exame físico da gestante, medindo-se a altura do fundo do útero em cada consulta pré-natal. A ultrassonografia começou a ser utilizada para estimar o peso fetal desde os anos 80. Os estudos retrospectivos mais recentes testaram a precisão da ultrassonografia, bem como, a confiabilidade interobservador, sendo consideradas altamente positivas nos Estados Unidos da América.²

A macrossomia fetal é definida como peso ao nascer infantil maior ou igual 4000g e está associada a muitos desfechos adversos para Chaabane *et al.*, sendo a causa de alta taxa de morbimortalidade materna e fetal. Por conta disso, prever a macrossomia fetal, independentemente do método, é de suma importância para reduzir desfechos negativos ao final da gestação. Por isso, métodos precisos para a previsão pré-natal da macrossomia são muito úteis para o planejamento da via de parto e, conseqüentemente, para impedir suas complicações.^{1,3}

Um estudo realizado na Tunísia mostrou que a avaliação ultrassonográfica do crescimento fetal para estimar o peso fetal é amplamente utilizada em Obstetrícia, e vários critérios e modelos para calculá-los são propostos. O objetivo dos pesquisadores foi avaliar o valor diagnóstico da medida ultrassonográfica da circunferência abdominal fetal para a predição da macrossomia fetal, determinar fatores associados à falha na detecção desse parâmetro em alguns fetos macrossômicos e, finalmente, avaliar seu valor em prever distocia do ombro. Apesar de encontrarem baixos valores de sensibilidade (78,7%) e especificidade (76,8%) na detecção da macrossomia, o estudo mostra a importância que a ciência tem dado na busca de novos métodos para prever a macrossomia fetal de forma mais precisa.³

Em algumas regiões do planeta, as dificuldades são enormes com os cuidados de saúde. Um exemplo é mostrado no artigo de Ugwa *et al.*, no qual discutiram a questão na Nigéria. Foi comprovado que a estimativa do peso fetal é fundamental na avaliação de gestações e partos de alto risco, pois pode prever complicações importantes. Por um lado, tem-se as complicações perinatais associadas ao baixo peso ao nascer como a prematuridade fetal, infecções intra-uterinas e restrição de crescimento. Por outro ponto de vista, os fetos macrossômicos estão associados a distocia de ombro, lesões do plexo braquial, lesões ósseas e asfixia intraparto, bem como complicações maternas que incluem lesões do canal do nascimento, lesões do assoalho pélvico e hemorragia pós-

parto. Com todos esses desfechos com alta morbidade e mortalidade, o estudo da Nigéria mostra o quanto é imprescindível a realização de um adequado acompanhamento clínico e ultrassonográfico do crescimento e do peso fetal. Contudo é notória a pouca disponibilidade desse acompanhamento em regiões africanas, onde o índice de realização do pré-natal é muito baixo. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, o acesso a ultrassonografia também é bastante restrito, sobretudo no Nordeste. Como consequência, o método clínico acaba ganhando bastante espaço, pois tem a vantagem de ser conveniente e praticamente sem custo. No entanto, é subjetivo associado a erros preditivos notáveis.⁴

Além disso, a grande contribuição da ultrassonografia é relacionada ao diabetes na gestação, sobretudo quando se analisa a biometria fetal em conjunto com as patologias maternas. O diagnóstico e o tratamento oportunos desta condição, quer seja prévia à gravidez, quer seja na sua forma gestacional, contribuem para a redução da mortalidade materna e fetal. No entanto, a triagem universal do diabetes gestacional atualmente não é praticada em todo o mundo. Na maioria dos países, apenas mulheres de alto risco, definidas como maiores de 35 anos, índice de massa corporal (IMC) maior que 30, síndrome dos ovários policísticos, uso de corticosteróide, história familiar e étnica de diabetes, entre outros fatores de risco, são rastreadas.⁵

A triagem por ultrassonografia para biometria e anormalidade fetal definiu marcadores ultrassonográficos do diabetes que incluem: macrossomia assimétrica resultante de hiperinsulinemia fetal; espessamento do septo inter-ventricular e paredes ventriculares atribuídas à proliferação e hipertrofia de cardiomiócitos estimulados pela hiperinsulinemia fetal que são observados do segundo até metade do terceiro trimestre; aumento do tecido subcutâneo adiposo; intensificação dos movimentos respiratórios fetais devido à influência da hiperglicemia no centro respiratório fetal; polidrâmnio; aumento da espessura da placenta como mecanismo adaptativo para reduzir a hipoxemia fetal secundária ao aumento da oxidação metabólica; aparência imatura da placenta causada por aumento do hormônio lactogênio placentário. Todos esses detalhes demonstram o valor da ultrassonografia na semiologia fetal.⁵

Além disso, o trabalho de Frick *et al.* reforça o valor do método de imagem, ao procurar um algoritmo de detecção da macrossomia nos três trimestres da gestação. O estudo observou marcadores biofísicos e bioquímicos em gestações únicas com 11 a 13, 19 a 24, 30 a 34 e 35 a 37 semanas de gestação com intuito de avaliar o risco de desenvolver macrossomia. Os resultados mostraram que a probabilidade de

macrossômicos aumentou com peso e estatura maternos e foi menor em mulheres de origem racial afro-caribenha e sul-asiática, em fumantes e em nulíparas. O risco foi maior em mulheres com diabetes mellitus pré-existente tipo I e menor naqueles com hipertensão crônica. Com a adição da biometria fetal, as taxas de detecção melhoraram, permitindo a conclusão que o estudo dos fatores de risco maternos em conjunto com a biometria fetal pela ultrassonografia pode prever com maior acurácia a possibilidade de feto macrossômico.⁶

Portanto, a ultrassonografia é um importante instrumento a ser utilizado na predição de fetos macrossômicos ou com restrição do crescimento. O acesso a ela deve ser ampliado em todo o mundo. Contudo é notório que a ultrassonografia depende de um estudo adequado dos fatores de risco maternos via anamnese e exame físico nas consultas de pré-natal para que aumente a precisão de seus resultados. Por isso, essa revisão tem por meta demonstrar o valor diagnóstico da ultrassonografia nos casos de macrossomia fetal.

OBJETIVOS

Primário

Avaliar o valor da ultrassonografia como propedêutica obstétrica vigente na prática para o diagnóstico da macrossomia fetal.

Secundário

Descrever novas modalidades que estão sendo estudadas para o diagnóstico da macrossomia fetal e que possivelmente entrarão na prática clínica no futuro.

MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão de literatura com enfoque no uso da ultrassonografia no diagnóstico de macrossomia fetal. Inicialmente, foi utilizado o Medical Subject Headings (MeSH) e o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para pesquisa dos descritores mais correlacionados ao tema em Inglês e Português respectivamente. Depois, foi feita uma primeira busca avançada na base de dados PubMed com os descritores em inglês “*Gestational Diabetes*”, “*Ultrasonography*” e “*Fetal Macrosomia*”, utilizando como filtros textos dos últimos 10 anos e ensaios clínicos. Foram obtidos nove resultados, dos quais quatro apresentavam certa correlação com o tema a partir da leitura dos títulos e dos resumos, sendo, portanto, incluídos nesta revisão.

Após isso, foi feita uma segunda busca avançada utilizando como descritores

em inglês “*Gestational Diabetes*” e “*Ultrasonography*” na mesma base de dados, PubMed, e com os filtros: textos dos últimos 10 anos, acesso completo gratuito e ensaios clínicos. Foram encontrados 31 resultados, dos quais seis foram selecionados a partir da leitura dos títulos e dos resumos que possuíam relação com os objetivos deste trabalho.

Por fim, foi realizada uma terceira busca como pesquisa avançada na base de dados PubMed com os seguintes descritores inglês: “*Fetal Macrosomia*” e “*Ultrasonography*”. Como filtros para busca foram utilizados: textos de acesso gratuito, publicados nos últimos 10 anos e realizados sobre humanos. Foram, então encontrados 64 artigos, dos quais 13 foram incluídos nesta revisão a partir da leitura dos títulos e resumos e sua correlação com o tema. Portanto, essa revisão foi feita sobre o conteúdo de 23 artigos científicos.

RESULTADOS

Historicamente, a primeira forma de diagnosticar a macrossomia fetal utilizando a ultrassonografia foi a determinação da relação entre a circunferência abdominal e a circunferência cefálica. A predominância do diâmetro abdominal sobre o cefálico estava relacionada com a macrossomia. Hammond *et al.* na Holanda lançaram mão da ultrassonografia em um estudo longitudinal do segundo e terceiro trimestre de gestação, no qual realizaram medidas de crescimento fetal em 77 mulheres com diabetes tipo 1 (DM1), 68 mulheres com diabetes tipo 2 (DM2) e em 99 mulheres com diabetes gestacional (DMG). No total, 897 exames de ultrassonografia foram realizados e 843 exames de ultrassonografia foram incluídos como controle. Os dados do ultrassom incluíam circunferência da cabeça (CC), circunferência abdominal (CA), comprimento do fêmur (CF) e relação circunferência cefálica sobre circunferência abdominal (CC/CA). A conclusão do artigo foi encontrar alterações fetais no crescimento de fetos macrossômicos e não macrossômicos de mulheres com DM1, DM2 e DMG. Isso indica que o ambiente metabólico intrauterino anormal afeta a maioria desses fetos em maior ou menor grau. Os perfis de crescimento diferiram entre esses grupos, com desvios mais expressivos encontrados nos fetos de mulheres com DM1. Os autores afirmaram que a razão CC / CA deve ser usada para avaliar o crescimento fetal alterado.⁷

No entanto, para Chen *et al.* esta relação obtida pela ultrassonografia (CC/CA) tem sensibilidade e especificidade limitadas, bem como a porcentagem de erro desse método pode chegar a 25%. Além disso, a medida prevê apenas 78% dos fetos macrossômicos. Os autores investigaram a utilidade de outra medida ultrassonográfica,

que seria a espessura do tecido subcutâneo, observada em vários locais da anatomia. Em uma comparação deste parâmetro em fetos de um grupo de mães com diabetes gestacional e aqueles de um grupo controle normal, foram observadas diferenças significativas entre os valores fetais iniciais, diminuindo ou desaparecendo após o tratamento adequado das mães para diabetes gestacional.⁸

Enquanto isso, Buhling *et al.* encontraram uma correlação direta entre espessura do tecido subcutâneo determinada ultrasonograficamente e medições de prega cutânea pós-natal, sugerindo que a mensuração da espessura do tecido subcutâneo fetal intra-uterina é um método confiável ao se aproximar da realidade pós-natal.⁹

Para corroborar a importância da ultrassonografia na avaliação de peso fetal, o artigo de Sekar *et al.* recrutou 172 mulheres grávidas. O peso médio ao nascer foi de 3373g com um intervalo de 707-4780 g. A estimativa do peso média pela ultrassonografia foi de 3413g. A idade gestacional no parto foi à termo para 87,4% das mulheres com 12,6% partos prematuros. Cerca de 41% das mães tinham condições médicas associadas. Esta média de biometria fetal foi feita por dois ultrassonografistas tidos como experientes, que utilizaram quatro medidas biométricas na estimativa fetal do peso – circunferência do crânio, circunferência abdominal, diâmetro biparital e comprimento do fêmur. Não houve diferença significativa entre as quatro medidas biométricas fetais ou entre as medições gerais da estimativa de peso entre os dois profissionais. O coeficiente de confiabilidade medido entre a estimativa ultrassonográfica e o peso fetal real é 0,97, com um intervalo de confiança (IC) de 95%. A sensibilidade e taxa verdadeiro-positiva na identificação do peso fetal foram de 93,3 e 60,0%, respectivamente. A especificidade e a taxa verdadeiro-negativa foram de 99,3 e 95,6%, respectivamente. Também temos alta especificidade e sensibilidade na identificação de fetos pequenos para idade gestacional (PIG) e alta especificidade, mas menor sensibilidade para fetos grandes para idade gestacional (GIG). Esses achados são tranquilizadores quanto à precisão das informações para a tomada de decisão no parto de prematuros, mas precisam ser melhor analisados na possibilidade de macrossomia fetal.²

Ademais Chaabane *et al.* realizaram estudo que consistiu na comparação de dois grupos de recém-nascidos únicos: o primeiro grupo (n = 465) incluiu recém-nascidos macrossômicos e o segundo grupo (n = 465) incluiu os não macrossômicos. Todas as mulheres foram submetidas a medidas ultrassonográficas da circunferência do abdome (CA) fetal nas últimas 72 horas de gestação. Os valores da CA foram correlacionados com o peso real do nascimento fetal. Os resultados, para um valor de corte da CA maior

ou igual a 350 mm, apresentaram sensibilidade, especificidade, precisão, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo: 78,7%, 76,8%, 77%, 92,6% e 49,2%, respectivamente. Os autores concluíram que a medida da CA fetal é útil na previsão da macrosomia fetal. Uma medida de CA maior ou igual a 350 mm pode também aumentar o risco de distócia do ombro.³

Outro ponto importante é saber qual fórmula para estimativa do peso fetal é mais precisa na detecção ultrassonográfica de fetos macrossômicos. Nesse sentido, Lindell *et al.* comparou quatro fórmulas para ultrassonografia. O projeto, através de estudo comparativo prospectivo, foi realizado no Hospital Universitário de Lund, Suécia, com uma população de fetos grandes para a idade gestacional (n = 114) em um exame ultrassonográfico de rotina no terceiro trimestre. A fórmula bidimensional de Persson & Weldner foi comparada com a de Hart *et al.* (fórmula bidimensional que incorpora peso materno), com o método Lee *et al.* e com a fórmula tridimensional de Lindell & Maršs. As fórmulas são baseadas nas medidas bidimensionais da cabeça, abdômen e fêmur fetais e nas tridimensionais envolvendo a volumetria do abdome e da coxa fetais. O objetivo principal foi determinar a precisão na detecção de fetos com peso ao nascer maior que 4000g e maior que 4500 g. Os autores determinaram que a capacidade de detectar fetos macrossômicos em um grupo de alto risco pré-selecionado foi maior usando estimativa de peso fetal ultrassonográfica tridimensional em comparação com uma estimativa ultrassonográfica bidimensional.¹⁰

Por outro lado, Hoopmann *et al.*, através de estudo clínico retrospectivo, compararam a precisão de 36 formas de se estimar o peso comumente usadas para fetos macrossômicos. Neste estudo, a estimativa pela ultrassonografia do peso fetal foi realizada no prazo de 7 dias antes do parto em 350 fetos únicos. As precisões das diferentes fórmulas para estimativa foram comparadas, em primeiro lugar, pela porcentagem média e pelo erro percentual absoluto médio, em segundo lugar, pela distribuição de frequências das diferenças entre o peso fetal estimado e o peso ao nascer e, em terceiro lugar, comparando taxas de detecção e falsos positivos na triagem de fetos com peso corporal de 4.000, 4.300 e 4.500 g ou mais. Os resultados mostraram que a fórmula de Hart mostrou o maior erro. A taxa média de detecção entre todas as fórmulas para recém-nascidos com 4.000, 4.300 e 4.500 g foi 29, 24 e 22%, respectivamente, e a taxa de falso positivo foi 12% (para 4.300 g) e 7% (4.500 g). Os autores concluíram na época, que não existe uma fórmula ultrassonográfica ideal.¹¹

Para Weiss *et al.*, as fórmulas de estimativa de peso para ultrassonografia

comumente usadas subestimam os resultados quando o peso real excede 4000 g ao nascimento. Uma das fórmulas de estimativa de peso mais bem estabelecidas é a fórmula Hadlock. Nesse estudo, os autores buscaram comparar a fórmula Hadlock com a fórmula de Hart, a qual inclui no cálculo o peso materno. Tratou-se de um estudo retrospectivo com 3304 gestações com peso ao nascer maior ou igual a 3500 g. Os autores concluíram que a aplicação da fórmula Hart resulta em superestimação do peso fetal em recém-nascidos com peso ao nascer menor que 4000 g e não consegue identificar fetos de alto risco. Não consideraram, portanto, como boa a precisão da fórmula de Hart.^{12,13}

Já a Organização Mundial da Saúde (OMS) organizou o Projeto INTERGROWTH-21 que foi um estudo multicêntrico, multi-étnico, de base populacional, realizado entre 2009 e 2014, em oito áreas urbanas: Pelotas (Brasil), Shunyi (China), Nagpur (Índia), Turim (Itália), Parklands e Nairobi (Quênia), Muscat (Oman), Oxford (Reino Unido) e Seattle (Estados Unidos). O objetivo principal foi estudar o crescimento, saúde, nutrição e desenvolvimento neuromotor desde 14 semanas de gestação até os dois anos de idade, utilizando o mesmo modelo conceitual dos Padrões Multicêntricos de Crescimento da OMS. Desta forma foram produzidos padrões descritivos para idade gestacional através de ultrassonografia, ganho de peso materno durante a gravidez, crescimento fetal, antropometria do recém-nascido, crescimento pós-natal de recém-nascidos pré-termos e desenvolvimento cognitivo até os dois anos de idade. Além disso, o estudo produziu gráficos com padrões ultrassonográficos internacionais para parâmetros fetais incluindo circunferência da cabeça, diâmetro biparietal, diâmetro occipitalfrontal, circunferência abdominal e comprimento do fêmur. Os padrões avaliados pelo INTERGROWTH-21 são os mais utilizados hoje para avaliar a estimativa do peso fetal com relação ao esperado para a idade gestacional.^{14,15}

Como contraponto ao INTERGROWTH-21, o estudo de Kong & To comparou a precisão da fórmula proposta pelo INTERGROWTH-21 com as tradicionais fórmulas de Hadlock e de Shepard para ultrassonografia. Todas as pacientes parturientes no United Christian Hospital entre janeiro a dezembro de 2016 foram avaliadas retrospectivamente, sendo recrutadas aquelas que fizeram ecografia pré-natal dentro de 7 dias antes do parto. As precisões das três fórmulas foram comparadas com o peso real ao nascer dos neonatos. Com 403 pacientes, Hadlock foi o mais precisa, com a menor média de erro percentual absoluto (7,34%). Quanto a presença de restrição de crescimento intra-uterino (CIUR) ou macrossomia fetal (fetos com mais de 4000 g) foram

associadas a erro significativamente mais alto em Hadlock e INTERGROWTH-21 respectivamente. A conclusão foi que a fórmula INTERGROWTH-21 não se mostrou melhor do que a Hadlock ou a Shepard. Estudos prospectivos futuros seriam necessários para determinar a precisão de Fórmula INTERGROWTH-21, especialmente nos extremos do peso ao nascer.¹⁶

Ademais, uma área de controversa importante em Obstetrícia é se uma única referência de crescimento é representativa do crescimento, independentemente da origem étnica ou do país. O estudo INTERGROWTH fez a mesma suposição, ou seja, de que não haveria diferenças internacionalmente significativas entre países ou grupos raciais para o crescimento fetal quando em condições adequadas. Contudo, o INTERGROWTH encontrou diferenças no comprimento da cabeça-nádega e da circunferência da cabeça entre os países, apesar de ter interpretado as diferenças como não significativas e apresentado um padrão comum. Porém, o Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano Eunice Kennedy Shriver foi compelido a avaliar se eram necessários padrões de crescimento fetal racial, em reconhecimento ao fato de que o tamanho fetal é geralmente estimado a partir de dimensões (circunferência da cabeça, circunferência abdominal e comprimento do fêmur), e que existem diferenças conhecidas em crianças e adultos diferentes grupos raciais. Especificamente, às 39 semanas, o percentil 50º para o peso fetal estimado foi de 3502 g para brancos, 3330 g para hispânicos, 3263 g para asiáticos e 3256g para negros no estudo do Instituto. Estes dados foram comparados com o peso fetal estimado de 3186 g que representa o percentil 50º para INTERGROWTH para a mesma idade gestacional. Portanto, a identificação dos pontos de corte do percentil nos gráficos deveria idealmente respeitar as diferenças raciais, e, assim sendo, gráficos que respeitem os diferentes grupos étnicos poderiam ser criados. Mas, apesar dos gráficos serem padronizados internacionalmente, ainda é o conhecimento sobre o crescimento fetal e o julgamento clínico que devem desencadear as intervenções para aqueles fetos fora do percentil adequado.¹⁷

Por fim, a utilização da ressonância magnética tem sido proposta para o diagnóstico de macrossomia fetal. Malin *et al.* compararam a precisão do diagnóstico ultrassonográfico bidimensional e tridimensional com ressonância magnética na predição da macrossomia fetal. Foi realizada uma revisão sistemática com 34 estudos incluídos. Apenas um estudo dos 34 incluídos comparou a ressonância magnética com ultrassonografia tridimensional, e, portanto, não resultou em uma comparação adequada. Já com relação à ultrassonografia bidimensional, dois parâmetros foram

utilizados pelos estudos incluídos na comparação com a ressonância magnética, sendo eles, a fórmula de Hadlock e a circunferência abdominal isolada. As sensibilidades para o diagnóstico de macrossomia encontradas foram de 56%, 80% e 93% para estimativa do peso fetal via Hadlock, circunferência abdominal isolada e ressonância magnética respectivamente, todos com um intervalo de confiança de 95%. Já as especificidades foram de 92%, 86% e 95%, respectivamente, também em um intervalo de confiança de 95%. Apesar da sensibilidade e especificidade encontradas serem favoráveis ao uso da ressonância magnética, essa metanálise apresentou um baixo número de estudos incluído, o que indica que mais pesquisas precisam avançar antes de se recomendar o uso da ressonância magnética na prática clínica.¹⁸

DISCUSSÃO

Os resultados dos diversos estudos incluídos nessa revisão apontam para a importância da realização da propedêutica fetal preventiva durante o pré-natal na redução das taxas de mortalidade materna e neonatal. Com a finalidade de enfatizar tal importância, é imprescindível citar o controle da mortalidade materna e infantil na Nigéria. Esse país tinha a segunda maior taxa de mortalidade materna e infantil do mundo. O atendimento pré-natal melhorado reduziu morbimortalidade materna e infantil no país, e o peso fetal é uma das estimativas que devem fazer parte desse atendimento para que seja bem-sucedido. Eze *et al.* em trabalho realizado na Nigéria estimaram ultrassonograficamente o peso fetal a termo e compararam com o peso do nascimento para determinar a precisão dos pesos fetais estimados no pré-parto. O estudo foi prospectivo com uma amostra de 282 mulheres. Um ultrassonografista experiente estimou os pesos fetais medindo diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA) e comprimento de fêmur (CF) usando um scanner com o modelo de estimativa de peso Hadlock 3.^{4,19}

Os pesos reais de nascimento foram medidos por balança de precisão. Os pesos médios estimados e os pesos reais ao nascer foram $3378 \pm 40g$ e $3393 \pm 60g$, respectivamente. Diferença entre os dois pesos não foi significativo. Durante o estudo, 11% foram avaliados ultrassonograficamente como microssômicos, sendo que essa porcentagem era de 14,5% ao nascimento via balança de precisão; 12,1% foram ultrassonograficamente estimados como macrossômicos, mas 15,2% eram macrossômicos realmente ao nascimento. A maioria das gestações com fetos macrossômicos foram submetidas a cesariana e os pesos fetais aumentaram com a

idade e paridade materna. Os autores concluíram que o peso fetal estimado sonograficamente usando o modelo de estimativa de peso Hadlock 3 tem validação positiva quando relacionada com o peso real ao nascer na população nigeriana, afirmando a importância desta informação para a tentativa de diminuição das taxas desastrosas de mortalidade materna e perinatal naquele país.¹⁹

Uma outra questão a ser levantada é a comparação entre uma ultrassonografia dirigida por informações clínicas de suspeita de macrossomia com o rastreamento universal no qual o especialista não tinha nenhum dado que o fizesse pensar em alteração do peso fetal. Sovio *et al.* realizou um estudo de coorte prospectivo selecionando mulheres nulíparas com feto único para avaliação ultrassonográfica de rastreio, e comparando-as com outro grupo semelhante que tiveram indicação clínica, como diabetes, para realização de ultrassonografia para estimativa de peso fetal. Em 3866 mulheres, das quais 1354 (35%) tinham indicação clínica de ecografia, 177 (4,6%) crianças tiveram peso ao nascer acima do percentil 90º no grupo total. A sensibilidade para detecção de fetos com macrossomia foi de 27% para ultrassonografia seletiva e 38% nos exames de rastreio. Foi demonstrado que a especificidade de ambas as abordagens foi alta, 99% e 97%, respectivamente. O rastreio em nulíparas no terceiro trimestre pela biometria fetal na ultrassonografia aumenta a taxa de detecção de fetos macrossômicos, e, combinada com a velocidade de crescimento da circunferência abdominal, identifica aqueles com risco aumentado de resultado neonatal adverso. Portanto, o artigo afirma que o rastreio no terceiro trimestre pode ser uma medida eficaz para maior taxa de diagnósticos de macrossomia fetal, mas que isso enfrenta dificuldades socioeconômicas para ser inserido como protocolo de rastreamento.²⁰

Já o Centro Nacional de Medicina Fetal da Noruega, através artigo de Skrastad *et al.*, compararam as taxas de detecção de fetos pequenos para a idade gestacional, fetos grandes para a idade gestacional, anomalias congênitas e alterações perinatais adversas de forma randomizada com ultrassonografia de rotina no terceiro trimestre, independente dos fatores de riscos ou dados clínicos. O período analisado foi entre 1989 e 1992, utilizando população de 6780 gestações. Foram comparados dois exames realizados na 18ª e 33ª semanas de gestação. Feto em desacordo com a idade gestacional foram seguidos com exames seriados e cardiotocografia. Os resultados melhoraram as taxas de detecção de pequenos para idade gestacional de 46 a 80%, mas a morbimortalidade perinatal global permaneceu inalterado. A detecção de fetos grandes para a idade aumentou de 36 a 91%. Contudo, houve um aumento significativo

da indução do parto e cesárea eletiva devido a suspeita de crescimento restrito e uma significativa diminuição da indução do parto e aumento de cesariana eletiva devido a suspeita de grande para idade gestacional no grupo de estudo. Os autores concluíram que o uso da ultrassonografia de rotina no terceiro trimestre aumentou as taxas de detecção de crescimento restrito e macrossomia fetal, mas, em contrapartido, aumentou também o número de cesarianas eletivas e, conseqüentemente, o custo para o Sistema de Saúde.²¹

Em contrapartida, para alguns artigos incluídos nesta revisão, a ultrassonografia não se mostrou superior aos métodos clínicos para o rastreamento de macrossomia fetal, o que aponta para um modelo mais barato de diagnóstico. Por exemplo, Ugwa *et al.* realizaram um estudo prospectivo em um país de poucos recursos com 200 mulheres admitidas para o parto avaliadas. O peso fetal estimado foi comparado com o peso real. A média do erro percentual absoluto foi menor para ultrassonografia (9,8 %) do que estimativa clínica (10,5%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p < 0,083$). No grupo com recém-nascidos com 2500 a 4000g, não houve diferença estatisticamente significativa entre os erros percentuais absolutos médios para os dois métodos ($p < 0,096$). No grupo de recém-nascidos com menos de 2500g, o método clínico superestimou o peso ao nascer, enquanto nos maiores de 4000g, o método ultrassonográfico subestimou o peso ao nascer. Para recém-nascidos com 2500g a 4000g, a sensibilidade, especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram 96,9 %, 76,9 %, 98,1%, 66,7% para estimativas ultrassonográficas e 96,8%, 75%, 96,8%, 75% para os parâmetros clínicos, respectivamente. Os poderes preditivos da ultrassonografia foram melhores para baixo peso ao nascer. Já para fetos macrossômicos, os métodos clínicos foram melhor avaliados. Os autores concluíram que o método clínico de estimativa do peso fetal pode ser recomendado para uso como ferramenta de triagem para peso normal e fetos macrossômicos.⁴

Por outro lado, alguns estudos se preocuparam em analisar o impacto do diabetes prévio ou gestacional no desenvolvimento e peso fetal, bem como quais métodos são mais precisos para gestante diabética. O artigo de Perovic *et al.* procurou avaliar a precisão diagnóstica e a eficiência de marcadores ultrassonográficos de diabetes gestacional, além de propor um sistema de pontuação baseado na imagem ultrassonográfica adequado para triagem dos fetos com possibilidade de serem afetados pelo distúrbio metabólico. Os autores examinaram 110 mulheres com gestações únicas e fatores de risco estabelecidos para diabetes gestacional. Estas pacientes foram

submetidas à ultrassonografia e ao um teste oral de tolerância à glicose após 24 semanas de gestação. Vários marcadores de ultrassonografia foram mensurados, incluindo tecido subcutâneo adiposo fetal, macrossomia assimétrica, circunferência cardíaca, largura cardíaca, espessura do septo interventricular, imaturidade placentária, movimentos respiratórios intensificados, polidrâmnio e espessura placentária. Para cada marcador ultrassonográfico foi atribuído um ponto, criando assim uma pontuação para prever maior risco fetal e materno. Todos os marcadores apresentaram correlação positiva com a doença ($p < 0,0001$). O mais forte preditor independente foi imaturidade placentária (RR 40,1 IC 95%, $P < 0,0001$). Os autores propuseram uma pontuação acima de 4 com sensibilidade de 90,9% e especificidade de 89,6% para maior risco de desenvolver complicações fetais em pacientes com diabetes gestacional.⁵

Reforçando a utilização da ultrassonografia no prognóstico das gestações que cursam com o diabetes, desta vez somente com mulheres diabéticas previamente a gestação, Moran *et al.* realizaram um estudo com objetivo de determinar se a análise do volume e fluxo placentário pelo modo Doppler da ultrassonografia permite diferenciar as gestações com diabetes tipo 1 ou tipo 2 dos controles normais, e se existe uma relação entre esses parâmetros placentários e as medidas clínicas de acompanhamento de diabéticos. Foi realizado um coorte prospectivo com 50 mulheres diabéticas e 250 mulheres no grupo controle entre 12 e 40 semanas de gestação. Por meio da ultrassonografia com Doppler, avaliaram volume placentário, índice de vascularização (VI), índice de fluxo (FI) e índice de fluxo de vascularização (VFI). Já o grau de calcificações placentárias foi calculado por análise computadorizada. Os resultados mostraram que as calcificações e o volume placentário aumentavam com o avanço da gestação nas pacientes diabéticas, quando comparados com o grupo controle. O VI e o VFI foram significativamente menores nas gestações das pacientes diabéticas entre 35 e 40 semanas de gestação. Por fim, os autores concluíram que a ultrassonografia utilizando modo tridimensional tem bastante valor na avaliação placentária no monitoramento de gestações diabéticas pré-gestacionais.²²

Por conseguinte, a maioria dos autores avaliaram a forma de diagnosticar a macrossomia fetal na segunda metade da gestação. Porém, Plasencia *et al.* buscaram uma forma de tentar criar um algoritmo para predição de macrossomia fetal ainda no primeiro trimestre, o que representaria um importante avanço no diagnóstico precoce de tal condição. Eles examinaram a relação entre o peso dos recém-nascidos e o índice de pulsatilidade da artéria uterina (UtA-PI) do primeiro trimestre, além de características

maternas como a proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A), a gonadotrofina livre (β -hCG) e a espessura da translucência nucal fetal (NT). Os autores avaliaram características maternas, NT, PAPP-A, β -hCG livre e UtA-PI em 2097 gestações únicas com 11 semanas a 13 semanas e seis dias de gestação. Os melhores modelos preditivos para o peso ao nascer fetal mostraram que gestações de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em comparação com gestações dentro da curva normal de peso, os valores de PAPP-A e a espessura da NT foi significativamente maior ($P = 0,016$ e $0,001$, respectivamente), e que a UtA-PI diminuiu significativamente ($P = 0,011$). Uma combinação de fatores maternos com PAPP-A, NT fetal e UtA-PI identificaram 34,4% dos recém-nascidos com macrossomia, com taxa de falsos positivos de 10%. Juntos, esses fatores podem ser usados para identificar mais de um terço de gestações que darão à luz à macrossômicos. Estes estudos precisam ser aprofundados, e serão de extrema utilidade para formulação de condutas de pré-natal mais precoces.²³

CONCLUSÃO

O feto grande está se tornando um problema clínico crescente na obstetrícia moderna à medida que sua incidência aumenta em todo o mundo. O conceito melhor definido para a macrossomia fetal é peso ao nascer maior que 4000 g ou 4500 g independente da idade gestacional, ou fetos com peso acima do percentil 90° para a idade gestacional.

A previsão da macrossomia fetal ainda é um grande desafio para a obstetrícia clínica. O método ultrassonográfico bidimensional apresenta limitações e a maior parte das fórmulas de estimativa não são significativamente precisas para estimar o peso de fetos grandes. Essas fórmulas são baseadas em medições da cabeça, corpo e membros do feto, isoladamente ou em combinação, sendo que as mais utilizadas atualmente é a INTERGROWTH-21, Hadlock e circunferência abdominal isolada. Contudo, ainda são de extrema importância mundial no diagnóstico da macrossomia fetal.

Além disso, apesar de controvérsias, os estudos mostram que é necessário levar em consideração os fatores de risco materno e o exame físico da gestante ao longo do pré-natal, bem como o grupo étnico a qual pertence para melhor avaliar o crescimento fetal em conjunto com a ultrassonografia.

Por conseguinte, novos métodos de predição de macrossomia tem sido estudado. Como exemplo, a ultrassonografia tridimensional e a ressonância magnética têm mostrado sensibilidade e especificidade interessantes. Ademais, formas de predição

no primeiro trimestre como NT, PAPP-A, β -hCG livre e UtA-P pode ser o futuro da investigação diagnóstica da macrossomia fetal. Contudo, as controvérsias em torno dessas novas modalidades precisam ser bastante discutidas e revisadas no meio científico antes de serem incluídas na prática.

REFERÊNCIAS

- 1 - Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41: 136–145.
- 2 – Sekar R, Khatun M, Barrett HL, Duncombe G. A prospective pilot study in assessing the accuracy of ultrasound estimated fetal weight prior to delivery. *Austral New Zeland J Obstet Gynaeco.* 2016;56:49–53.
- 3 - Chaabane K, Trigui K, Louati D, Kebaili S, Gassara H, Dammak A et al. Antenatal macrosomia prediction using sonographic fetal abdominal circumference in South Tunisia. *Pan African Med J.* 2013; 14:111.
- 4 – Ugwa EA, Gaya S, Ashimi A. Estimation of fetal weight before delivery in low-resource setting of North-west Nigeria: can we rely on our clinical skills? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(8):949–953.
- 5 – Perovic M, Garalejic E, Gojnic M, Arsic B, Pantic I, Bojovic DJ et al. Sensitivity and specificity of ultrasonography as a screening tool for gestational diabetes mellitus. *J Maternal-Fetal Neonatal Med,* 2012; 25(8):1348–1353
- 6 – Nicolaidis KH, Frick AP, Syngelaki A, Zheng M, Poon LC. Prediction of large-for-gestational-age neonates: screening by maternal factors and biomarkers in the three trimestres of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47: 332–339.
- 7 - Hammoud NM, Visser GHA, Peters SAE, Graatsma EM, Pistorius L, De Valk HW. Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound Obstet .* 2013; 41: 390–397.
- 8 – Chen L, Wu JJ, Chen XH, Cao L, Zhu LJ, Ji CB et al. Measurement of Fetal Abdominal and Subscapular Subcutaneous Tissue Thickness during Pregnancy to Predict Macrosomia: A Pilot Study. *PLOS ONE.* 2014;9(3):e93042-e93077.
- 9 - Buhling KJ, Doll I, Siebert G, Catalano PM. Relationship between sonographically estimated fetal subcutaneous adipose tissue measurements and neonatal skinfold measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:558–562.
- 10 – Lindell G, All'en KK, Mar'sa K. Ultrasound weight estimation of large fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:1218–1225.
- 11 - Hoopmann M, Norbert HA, Wallwiener D, Kagan KO. Performance of 36 Different Weight Estimation Formulae in Fetuses with Macrosomia. - *Fetal Diagn Ther.* 2010;27:204–213.
- 12- Weiss C, Oppelt P, Mayer RB. Disadvantages of a weight estimation formula for macrosomic fetuses: the Hart formula from a clinical perspective. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 298:1101–6.
- 13- Hart NC, Hilbert A, Meurer B, Schrauder M, Schmid M, Siemer J et al. Macrosomia: a new formula for optimized fetal weight estimation. *Ultrasound Obstet*

Gynecol.2010;35:42–47.

14- Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384:869e79.

15- Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:478e86.

16- Kong CW, To WWK. Comparison of the accuracy of INTERGROWTH-21 formula with other ultrasound formulae in fetal weight estimation. *Taiw J Obstet Gynecol*. 2019;58:273e277.

17- Grantz KL, Hediger ML, Liu D, Louis GMB. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROWTH-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study FEBRUARY 2018 *Am J Obstet Gynecol*.2018;2:S642-S655.

18- Malin GL, Bugg GJ, Takwoingi Y, Thornton JG, Jones NW. Antenatal magnetic resonance imaging versus ultrasound for predicting neonatal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123:77–88.

19- Eze CU, Abony LC, Njoku J, Okorie U, Owonifari O. Correlation of ultrasonographic estimated fetal weight with actual birth weight in a tertiary hospital in Lagos, Nigeria. *African Health Sciences*.2015;15(4):1112-22.

20- Sovio U, Moraitis AA, Wong HS, Smith GCS. Universal vs selective ultrasonography to screen for large-for-gestational-age infants and associated morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51: 783–791.

21- Skrastad RB, Eik-Nes SH, Sviggum O, Johansen OJ, Salvensen KA, Romundstad PR et al. A randomized controlled trial of third-trimester routine ultrasound in a non-selected population. *Acta Obstetrica et Gynecol Scand*.2013;92:1353–1360.

22- Moran M, Mulcahy C, Daly L, Zombori G, Downey P, McAuliffe F. Novel placental ultrasound assessment: potential role in pre-gestational diabetic pregnancy, *Placenta*. 2014.

23 - Plasencia W, Gonzalez E, Tetilla V, Perez PN. First-trimester screening for large-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 389–395.

DIABETES E SINTOMAS DEPRESSIVOS

DIABETES AND DEPRESSIVE SYMPTOMS

Maria Luiza Pereira¹; Carlos P. Nunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: diabetes mellitus e depressão. **Keywords:** *Diabetes mellitus; Depression*

RESUMO:

Introdução: Diabetes mellitus tipo 2 e depressão são patologias de alta prevalência mundial. Estudos mostram que existe uma relação entre ambas, sendo que os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 possuem três vezes mais chances de desenvolver depressão do que a população geral. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de sintomas depressivos nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e os fatores associados a essas patologias. **Métodos:** Foi realizada uma Revisão da Literatura na base de dados Pubmed utilizando os descritores diabetes mellitus e depressão, além disso, foi usado a Diretriz Brasileira de Diabetes, DSM V e o site Pubmed. **Resultados:** Apesar dos estudos utilizarem diferentes ferramentas para o diagnóstico de depressão, em todos os estudos a prevalência de depressão foi maior nos pacientes com diabetes mellitus comparado aos pacientes sem diabetes mellitus tipo 2. Os fatores associados a diabetes mellitus tipo 2 e depressão foram: baixo status socioeconômico, baixa escolaridade, donas de casa, desemprego, história familiar de doenças mentais, estresse, polineuropatia, faixa etária elevada, uso de insulina e a diminuição do controle glicêmico. **Conclusão:** A prevalência de depressão é maior em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, mas os fatores associados são conflitantes.

ABSTRACT:

Background: *Type 2 diabetes mellitus and depression are diseases of high prevalence worldwide. Studies show that there is a relationship between both, and patients with type 2 diabetes mellitus are three times more likely to develop depression than the general population. Objectives:* *To evaluate the prevalence of depressive symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus and factors associated with these pathologies. Methods:* *A Literature Review was carried out on PubMed database using the descriptors diabetes mellitus and depression, in addition, Brazilian Diabetes Directive, DSM-5 and PubMed*

¹ Aluna do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. E-mail:lulu_santoslima@hotmail.com;

² Professor do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

website were used. **Results:** *Despite the use of different tools for the diagnosis of depression, studies shown that prevalence of depression was higher in patients with diabetes mellitus to the detriment of patients without type 2 diabetes mellitus. Factors associated with type 2 diabetes mellitus and depression were: low socioeconomic status, low education, housewives, unemployment, family history of mental illnesses, stress, polyneuropathy, increase in age, use of insulin and decreased glycemetic control. Conclusion:* *The prevalence of depression is higher in patients with type 2 diabetes mellitus, but the associated factors are conflicting.*

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico com hiperglicemia persistente devido a deficiência na produção de insulina e/ou a resistência a sua ação.¹ O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que era denominada de diabetes não insulino dependente corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM, acometendo pessoas geralmente após a quarta década de vida.^{1,2} Diabetes mellitus (DM) é um problema de saúde importante e crescente mundialmente. A Federação Internacional de Diabetes estimou que em 2017, 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade (424,9 milhões de pessoas) tinham diabetes e as perspectivas é que em 2045 esse número seja superior a 628,6 milhões. Entre os fatores relacionados ao aumento da prevalência do diabetes têm a rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento, envelhecimento da população e a maior sobre vida dos pacientes com diabetes.¹

Entretanto, em alguns países, ocorreu o aumento da sua incidência em crianças e jovens.¹ Trata-se de uma doença poligênica com herança familiar associado a fatores ambientais sendo os principais os hábitos dietéticos e inatividade física que levam a obesidade.^{1,2} A sua fisiopatologia está relacionada ao mau funcionamento das células beta das Ilhotas de Langerhans no pâncreas, acarretando diferentes graus de resistência à insulina.²

Essa patologia quando não tratada pode desencadear complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia ou “pé diabético”) e macrovasculares (doenças cerebrovasculares e cardiovascular).² O adequado controle glicêmico diminui o risco de complicações como acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares, amputação e doença renal crônica. Entre os fatores associados a um difícil controle

glicêmico estão: pacientes mais jovens, de baixa escolaridade, com maior duração do diabetes, que não possuem plano de saúde e com sofrimento emocional como sintomas depressivos.³

A depressão também é uma patologia de alta prevalência em todos os países, são mais frequentes em mulheres do que homens e, é uma das principais causas de morbimortalidade e incapacidade. Ela aumenta o risco de suicídio, está relacionada a outras doenças psiquiátrica e médicas e traz consequências para a família e a sociedade.² Calcula-se que aproximadamente 340 milhões de pessoas no Mundo sofram de depressão em algum momento da vida, apesar de ser subnotificada devido ao seu estigma social.⁴

Pesquisa Nacional de Saúde em 2013 relataram que 4,1% da população brasileira tem sintomas depressivos, sendo que este era mais frequente em indivíduos do sexo feminino, com idade maior ou igual a 40-59 anos, residentes em área urbanas, baixa escolaridade, fumantes, hipertensos, diabéticos e com doença cardíaca.⁵ Pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - quinta edição (DSM-5), o diagnóstico de depressão deve apresentar durante duas semanas: humor deprimido ou perda de interesse ou prazer em fazer as coisas, e quatro dos seguintes sintomas: perda ou ganho de peso (alteração de 5% no peso), hipersonia ou insônia, retardo ou ativação psicomotora, fadiga ou perda de energia, problemas de concentração, pensamentos suicidas ou pensamentos de morte.^{6,7}

A prevalência de depressão é duas a três vezes maior em pacientes com doenças crônicas como o diabetes do que na população geral.^{3,4,5} Apesar de não estar explícito se o diabetes aumenta a chance de depressão ou se a depressão aumenta a chance de diabetes.⁴ Entre os fatores de risco associados a ocorrência de diabetes e depressão está o baixo peso ao nascer, eventos adversos na infância, estilo de vida, obesidade e existem evidências de que complicações do diabetes aumentam o risco de depressão.⁸ Estudos mostram que os fatores ambientais, como o baixo nível socioeconômico, sono sem qualidade, a falta de exercício físico e dieta, podem ativar vias comuns que promovem diabetes mellitus tipo 2 e depressão. Um ponto chave para a via comum é o estresse crônico com ativação do eixo hipotálamo – hipófise – adrenal que leva a produção de cortisol pelo córtex adrenal e a ativação do sistema nervoso simpático com produção de adrenalina e noradrenalina pela medula adrenal. Assim, o aumento crônico de cortisol juntamente com a ativação prolongada do sistema nervoso simpático acarreta resistência à insulina, obesidade visceral e conseqüentemente

síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2. Além disso, a noradrenalina e o cortisol ativam o sistema de medo desencadeando ansiedade, anorexia ou hiperfagia e causam diminuição do sistema de recompensa levando a depressão e desejos por comida. O excesso de cortisol também age no hipocampo, região que está envolvida na depressão e diabetes mellitus tipo 2.⁶

Outro fator associado é o aumento das citocinas inflamatórias que também ocorre devido ao estresse crônico. Estas interagem com o funcionamento normal das células beta pancreáticas, acarretando resistência insulínica e com o metabolismo de neurotransmissores, função neuroendócrina, plasticidade sináptica e com o comportamento, levando a depressão. Assim, o estresse e a inflamação estão intensamente relacionados ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e a depressão.⁶

A hiperglicemia também pode estar envolvida no desenvolvimento de depressão nas pessoas com DM2, pois além dos estudos sugerirem que ela acarreta o aumento de cortisol, como os neurônios não possuem um transportador ativo de glicose, altos níveis de glicose no plasma tem um efeito direto nos níveis intraneuronais de glicose. Dessa forma, os altos níveis de glicose intracelular podem acarretar a ativação da via do polioliol, desencadeando o estresse oxidativo e a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) que podem levar a danos neuronais e eventualmente a depressão.⁹

A coexistência dessas duas patologias acarreta um aumento na morbimortalidade, com desfechos negativos sobre os indivíduos, famílias e sociedade.¹⁰ Além disso, o custo do tratamento do diabetes quando a depressão está presente é 4,5 vezes superior ao tratamento isolado do diabetes.⁸ E mesmo com essa associação bem conhecida, os médicos não percebem a importância do tratamento da depressão nos pacientes com diabetes porque eles subestimam o potencial de impacto que a depressão pode ter sobre o paciente diabético.^{4,9} A depressão não é reconhecida e nem tratada em 2/3 dos pacientes na atenção primária.¹⁰

Entre as ferramentas usadas para rastrear a depressão, o Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9) é a mais utilizada para rastrear e monitorar o tratamento da depressão. Ela é composta de nove perguntas que correspondem aos nove critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-V) para diagnóstico de depressão. Cada item pode receber uma numeração de zero a três pontos que traduz a frequência da presença dos sintomas nas duas últimas semanas. Assim, o PHQ9 pode ser avaliado de acordo com a soma das repostas que pode variar entre zero e 27 pontos,

sendo: 4 pontos – sem depressão; 5 a 9 pontos – transtorno depressivo leve; 10-14 pontos – transtorno depressivo moderado; 15-19 pontos – transtorno depressivo moderadamente grave e de 20 a 27 pontos – transtorno depressivo grave, ou, então, pode ser utilizado para classificar o indivíduo de modo dicotômico utilizando um ponto de corte acima de dez pontos.¹¹

Com isso, foi realizada uma Revisão da Literatura para avaliar a prevalência de sintomas depressivos nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e os fatores associados a ambas patologias.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar a prevalência de sintomas depressivos nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Analisar os fatores relacionados a depressão nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

MÉTODOS

A proposta desse trabalho foi realizada a partir de uma revisão da literatura pela base de dados Pubmed com os decritores “Diabetes Mellitus” e “Depression” achados no DeCS. Assim, foram encontrados 10.413 artigos que após a restrição para estudo apenas com espécie Humana, acesso gratuito e publicado nos últimos dez anos, ficaram 1057 artigos. Destes, após a leitura na íntegra, foram selecionados 12 artigos. Além disso, foi utilizado a Diretriz Brasileira de Diabetes 2019/2020, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais e um artigo do site Pebmed.

RESULTADOS

O diabetes mellitus tipo 2 e a depressão são patologias de alta prevalência mundial e dados epidemiológicos estimam que a incidência de diabetes dobre de 2000 a 2030.

Stankovic et al realizaram um estudo para investigar as diferenças entre os pacientes com DM2 e depressão concomitantemente daqueles sem depressão em relação aos fatores demográficos, físico-sociais, clínicos, antropométricos e metabólicos, além de avaliar a relação entre o controle glicêmico e a severidade da depressão nos pacientes com diabetes e estimar os fatores de risco para depressão nos pacientes com

DM2. Participaram do estudo um total de 90 pacientes internados e ambulatoriais de ambos os gêneros, com uma média de idade de 56 anos, com o diagnóstico de depressão há menos de cinco anos e que tinham a visão e audição preservadas. Essas pessoas foram então, divididas em dois grupos de acordo com a presença de depressão (N=46) e ausência de depressão (N=44). Os pacientes com DM2 responderam aos questionários PHQ-9, Inventário de Depressão de Beck (BDI) e a Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) para confirmar o diagnóstico de depressão.²

Em relação aos fatores demográficos não houve diferenças significativas entre o grupo dos pacientes com DM2 e depressão do que os sem depressão. Não houve diferença significativa no resultado dos parâmetros antropométricos e metabólicos entre os grupos. Já em relação as características clínicas, história familiar de doenças psiquiátricas e a presença de neuropatia foram maiores no grupo de pacientes com DM2 e depressão. Sobre os questionários respondidos, o escore foi maior nos pacientes com DM2 e depressão. Houve correlação positiva entre os escore de BDI com a HbA1c em pacientes com diabetes e depressão.²

Um estudo nos EUA com 30.022 adultos relatou que o risco de incapacidade funcional em pessoas com diabetes foi 2,42 vezes maior do que nas pessoas sem diabetes, nas pessoas com apenas depressão foi três vezes maior do que nas que não tinham depressão e que naqueles que tinham depressão e diabetes foi 7,15 vezes maior do que nas pessoas que não tinham ambas as patologias.⁸

Zhang et al avaliou a associação de depressão com controle glicêmico em pacientes com DM2 de seis hospitais terciários em quatro cidades da China. Os participantes responderam os seguintes questionários: PHQ-9, Resumo das atividades de autocuidado em diabetes (SDSCA) e Escala de Morisky de quatro itens para adesão medicamentosa. O SDSCA avalia o comportamento de autocuidado que inclui dieta, exercício físico, auto monitoramento da glicemia, o cuidado com os pés, adesão aos medicamentos e tabagismo nos sete dias anteriores. Já a escala de Morisky consiste em quatro perguntas que podem conter as respostas “sim/não”, com pontuação 0 e 1, respectivamente, sendo que a pontuação total varia de 0 a 4, com “4” indicando alta adesão; “2-3” adesão intermediária e “0-1” baixa adesão ao uso de medicamentos.¹²

No final, foram incluídos na análise 2.538 pacientes com DM-2 que apresentaram com os dados completos, 586 de Hong Kong, 463 de Xangai, 464 de Guangzhou e 1035 de Pequim. A média de idade dos participantes foi de 56 anos, sendo 53% do sexo masculino e a duração média do diabetes foi de 6 anos. Usando o valor de corte de 10

pontos no PHQ-9, apresentaram depressão 8,9% (n=52) em Hong Kong e 5,3% (n=103) nos outros locais da China. Naqueles com provável depressão maior, apenas 16,9% estavam usando psicotrópicos. Os pacientes com depressão apresentaram uma HbA1C maior, relataram mais episódios de hipoglicemia e a depressão foi associada a uma prevalência duas vezes maior de doença coronariana e neuropatia sensorial apesar da pressão arterial, índice de massa corporal, lipidograma e função renal entre os pacientes, com ou sem depressão, estarem semelhantes. Dos pacientes com depressão apenas 38,7% tiveram um escore alto em relação a adesão medicamentosa em detrimento de 60,3% dos não deprimidos.¹²

Crispin-Trebejo et al fizeram um estudo para avaliar a associação entre depressão e baixo controle glicêmico, que foi realizado em dois hospitais no Peru, com 277 pacientes diagnosticados com DM tipo 2 que tinham idade entre 30 a 65 anos e que possuíam resultados recentes de hemoglobina glicada. Baseado no PHQ-9, 31 participantes apresentavam depressão moderadamente severa ou severa. Os fatores associados a depressão foram o trabalho (p= 0.04), o local de nascimento (p= 0.02) e o hospital a qual pertencia (p= 0.001). Setenta por cento dos participantes apresentaram um bom controle glicêmico e os fatores associados ao bom controle glicêmico foram: a idade (p= 0.03), o hospital a qual pertencia (p < 0.001), o tempo de duração do diabetes (p= 0.002), as quantidades de vezes que foi admitido no hospital no último ano (p<0.001), o diagnóstico de retinopatia diabética (p= 0.02), os níveis de colesterol total (p= 0.01) e o exame de proteína urinária das últimas 24 horas (p< 0.001). Dos pacientes que apresentavam depressão moderadamente severa ou severa apenas 6,4% dos participantes tinham um bom controle glicêmico comparado a 27.6% dos pacientes sem depressão (p=0.01). Dessa forma, a depressão neste estudo foi relacionada ao difícil controle da glicemia (PR=1.32;95% CI 1.15-1.51).³

Uma vez que os pacientes diabéticos tipo 2 têm duas vezes mais chance de desenvolver depressão do que a população geral, Islam et al realizaram um estudo de caso controle com 1.182 pessoas de janeiro a julho de 2014 no ambulatório do Hospital do Instituto de Ciências da Saúde de Bangladesh (BIHS) para avaliar a prevalência de depressão nos pacientes com DM2. Foram selecionados 591 pacientes com diabetes e 591 sem diabetes. Os critérios de inclusão foram pacientes diagnosticados com diabetes segundos os critérios da OMS. Os pacientes responderam a um questionário que continha informações sobre os dados sócio-demográficos. Foram medidos o peso, altura e circunferência do quadril, além de aferida a pressão arterial e colhido exame de sangue

para dosar a HbA1C. Os pacientes também responderam o questionário PHQ-9.¹⁰

A prevalência da depressão foi de 28,3% nas pessoas com diabetes em detrimento de 16,9% nas sem diabetes ($p < 0,001$). A prevalência de depressão moderada a severa foi de 16,9% nos diabéticos versus 2,9% nos sem diabetes ($P < 0,0001$). A maioria dos participantes eram casados e mulçumanos, 2/3 tinham ensino médio ou superior completo, cerca de 50% eram donas de casa. A média da renda familiar foi de U\$ 323,42 (194,05–776,20). As complicações auto referidas como hipertensão, doenças cardiovasculares e problemas oculares foram maiores nos pacientes com diabetes (52,8% vs 19,3%, 10% vs 3,4% e 60,1% vs 38,1%, respectivamente). O uso de tabaco foi maior nas pessoas sem diabetes ($P = 0,04$). A prevalência de hipertensão realizada pela aferição da pressão foi maior nas pessoas com diabetes do que nas sem diabetes (35,2% vs 28,1%, $P = 0,009$). A relação cintura-quadril foi maior nas pessoas com diabetes e estas relataram tomar um maior número de medicamentos dos que as sem diabetes.¹⁰

Tabela 01: Fatores associados ao diabetes após análise de regressão logística

VARIÁVEIS	OR	IC	VALOR-P
Depressão:			
Nenhuma ou depressão mínima (0-4)	Ref		
Depressão leve (5-9)	2.0	1.4-2.9	<0.001
Depressão moderada a severa (≥ 10)	6.4	3.4-12.3	<0.001
Idade (anos):			
<40	Ref		
≥ 40	1.71	0.65-4.47	0.278
Nível educacional:			
Sem escolaridade	Ref		
Primário	0.76	0.46-1.24	0.27
Secundário	0.76	0.48-1.19	0.22
Superior ou mais	0.52	0.33-0.83	0.01
Ocupação:			
Desempregado	Ref		
Serviço ou empresa	1.70	0.49-5.83	0.4
Dona de casa	3.67	0.98-13.75	0.05
Outros	4.92	1.345-18.00	0.02
Estado civil:			
Casado	Ref		
Solteiro	1.50	1.00-2.26	0.05
Índice de Massa Corporal			

Baixo peso (<18.5 kg/m ²)	0.32	0.11-0.96	0.04
Normal (18.5-24.9 kg/m ²)	Ref		
Excesso de peso (25-29.9 kg/m ²)	1.14	0.83-1.55	0.42
Obesidade (>= 30 kg/m ²)	1.36	0.85-2.17	0.2
Hipertensão:			
Ausente	Ref		
Presente	1.24	0.91-1.68	0.17
Número de complicações:			
Nenhuma complicação	Ref		
1-3	3.07	2.15-4.38	<0.001
>3	3.06	1.52-6.17	0.002

OR: Odds Ratio (Razão de Possibilidades); IC: Intervalo de Confiança; Ref: Referência

Fonte: Sheikh Mohammed Shariful Islam¹⁰

A tabela 01 mostra a análise dos fatores associados a diabetes depois do ajuste dos fatores confundidores.

Outro estudo que também avaliou a prevalência de depressão nos pacientes com DM2 e os fatores de risco associados foi o de Arshad et al que realizaram um estudo observacional na cidade de Bagh no Paquistão de junho de 2013 a maio de 2014 com os pacientes com DM2 que foram definidos como aqueles que já faziam uso de hipoglicemiantes orais isoladamente ou em combinação com a insulina por mais de três meses. Foram excluídos os pacientes que faziam uso de antidepressivos, que possuíam outro problema psiquiátrico que não a depressão e os que não quisessem fazer parte do estudo. Foram incluídos alguns dados sócio-demográficos dos participantes, foram realizados exames laboratoriais como a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada e foi respondido o Questionário de Saúde do Paciente 9 (PHQ-9) para rastrear depressão. Dos 133 pacientes que participaram da pesquisa, a depressão foi vista em 51 deles, sendo leve em 34, moderada em 12, moderadamente grave em 4 e grave em 1 pessoa. E as variáveis associadas foram o sexo feminino, a menor escolaridade, menor duração do diabetes e o maior índice de massa corporal (IMC). Não foram vistas diferenças no controle glicêmico de pacientes com depressão em detrimento dos pacientes sem esta patologia.⁴

Apesar da maior parte dos pacientes com DM2 fazerem uso de hipoglicemiantes orais, uma parte necessita de insulina, sendo que 25% dos pacientes relutam em tomar insulina como “último recurso”. Nessa transição do antidiabético oral para a insulina, alguns pacientes apresentam distúrbios psicológicos consideráveis. Os sintomas depressivos são mais vistos em pacientes que usam a insulina com mais injeções por dia.⁴

Bai et al realizaram uma Revisão Sistemática com Meta Análise para esclarecer

a associação da terapêutica com insulina e o desenvolvimento de depressão nos pacientes com DM2. A pesquisa sistemática ocorreu de janeiro de 2016 até abril do mesmo ano e incluíram os estudos que investigaram o desenvolvimento de depressão em usuário de insulina e não insulínico entre os pacientes com DM2.¹³

Dezessete estudos compararam o uso de insulina com o uso de medicamento antidiabético oral e mostrou associação do uso de insulina com o risco de depressão (OR= 1,61, IC 95% 1,35 a 1,93, $p < 0,001$) e seis estudos compararam o uso de insulina com o tratamento não medicamentoso e o uso de insulina também foi associado a um risco aumentado de depressão (OR= 1,89, IC 95% 1,25 a 2,88, $p = 0,002$).¹³

Briganti et al realizaram um estudo transversal de base populacional em 2013 através dos dados coletados na Pesquisa Nacional de Saúde do Brasil (PNS) que além de determinar a prevalência de sintomas depressivos nos diabéticos tipo 2 e relacioná-los com os fatores sociodemográficos, também os associou com o tipo de tratamento do diabetes e com as limitações funcionais. Sessenta mil e duzentos e duas pessoas responderam os questionários preenchidos via computadores pelos entrevistadores que foram previamente treinados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde. A presença do diabetes foi avaliada perguntando a pessoa se já havia sido diagnosticada com diabetes por algum médico e a presença e gravidade dos sintomas depressivos foi realizado pelo PHQ-9. Além disso, para caracterizar as amostras foram extraídas as seguintes informações: gênero, idade, etnia, estado civil, escolaridade, IMC, as estratégias utilizadas no tratamento do diabetes, atividades habituais e a gravidade dos sintomas depressivos na população atual. Em relação as atividades habituais, foi utilizada a escala do tipo Likert que avalia as limitações dos indivíduos em: sem limitação, pequena, moderada, severa ou muito severa limitação.⁵

Foi visto que dos 60.202 entrevistados apenas 3.636 apresentavam diabetes e este grupo era constituído predominantemente de indivíduos sexo feminino, idosos, viúvos, com ensino fundamental incompleto e obesos. A maior parte do grupo apresentou sintomas depressivos moderadamente severo e severo e esses sintomas foram vistos mais nas mulheres, especialmente em idosos, indígenas, separados ou divorciados, viúvos, obesos e com ensino fundamental incompleto. Os pacientes com diabetes que apresentavam a maior gravidade dos sintomas depressivos foram os diagnosticados nos últimos dois anos. Além disso, o uso de insulina foi associado a maior gravidade dos sintomas, os valores médios do PHQ-9 tiveram relação com indivíduos que já estiveram em coma, amputaram membros, que tinham problemas circulatórios como infarto agudo

do miocárdio, pé diabético e problemas renais. Desse modo, a severidade dos sintomas estava estritamente relacionada quanto maior fosse a limitação das atividades devido ao diabetes.⁵

Devido as pesquisas escassas sobre transtornos mentais nos pacientes com DM2 na Espanha, Salinero-Fort et al realizaram o Estudo de Diabetes de Madri (MADIABETES) para estimar a prevalência e incidência de depressão nos pacientes com DM2.¹⁴

A coleta de dados teve início em 2007 e foi coletada anualmente durante o período de acompanhamento, utilizando as seguintes estratégias:

Os participantes foram convidados a todo ano responderem a uma entrevista telefônica com um psicólogo clínico sobre informações sociodemográficas, dados sobre estilo de vida, determinantes de saúde e características psicossociais.¹⁴

A maior parte dos participantes com depressão eram do sexo feminino ($p < 0,001$), mais velhos ($p = 0,017$), viúvos ou divorciados ($p < 0,001$), com baixo nível educacional ($p < 0,001$), poucos tinham emprego ($p < 0,001$), estavam em tratamento do diabetes há mais tempo ($p < 0,001$), apresentavam IMC mais alto ($p < 0,001$), consumiam menos álcool ($p < 0,001$), não fumantes ($p < 0,001$), estilo de vida sedentário ($p < 0,001$), neuropatia ($p < 0,001$) e insuficiência renal ($p = 0,012$). Além disso, a coexistência de depressão com ansiedade foi de 8,6% dos pacientes.¹⁴

Os pacientes com depressão tinham com mais frequência episódios anteriores de depressão ($p < 0,001$) e ansiedade ($p < 0,001$) e saúde, autorreferida, regular ou ruim ($p < 0,001$). Não teve diferenças entre pacientes com depressão e sem depressão em relação a história familiar de diabetes, nível de HbA1c, valores de triglicérides, nefropatia e retinopatia. Após ajuste para possíveis fatores de confusão, a variável mais fortemente associada à depressão foi a história pessoal prévia de depressão (OR: 6.482; IC95% 5,138 a 8,178; $p \leq 0,001$).¹⁴

Após o acompanhamento de um ano, 28 pacientes (1,2%) sem depressão inicial, desenvolveram um episódio de depressão, sendo o sexo feminino a variável mais fortemente associada à incidência de depressão (OR 2.620; IC95% 1,129 a 6,083; $p = 0,025$). E dos 592 pacientes que inicialmente foram identificados com depressão, após um ano de acompanhamento, apenas 198 persistiram com os sintomas de depressão.¹⁴

Um dos estudos publicados mais recentemente foi o de Sunny et al que realizaram um estudo transversal de setembro de 2015 a agosto de 2016 para avaliar a prevalência de depressão nas pessoas que vivem com diabetes mellitus tipo 2 e

identificar os fatores associados à depressão. Foram utilizados dois questionários, um sobre fatores sociodemográficos e o outro foi o Questionário de Depressão de Beck. Os pacientes com DM2 foram identificados a partir do seu prontuário médico e então, a equipe de saúde foi na casa de cada um aplicar os questionários.¹⁵ A prevalência de depressão no estudo foi de 22.7% e as variáveis associadas foram as seguintes:

Tabela 02: Análise multivariada dos fatores associados à depressão (n=278)

Variáveis	β coeficiente	Valor-P	Razão de possibilidades com IC 95%
Idade			
<40		0.086	Ref
40-60	1.568	0.061	4.79 (0.92-24.76)
>=60	2.021	0.027	7.55 (1.25-45.34)
Gênero			
Masculino			Ref
Feminino	-1.488	0.058	0.22 (0.04-1.05)
Status de trabalho			
Empregado		0.062	Ref
Dona de casa	1.817	0.024	6.15 (1.27-29.74)
Aposentado	-.256	0.646	0.77 (0.26-2.30)
Nível educacional			
Secundário ou mais			Ref
Abaixo do secundário	2.089	<0.001	8.07 (2.82-23.07)
Tamanho da família			
>7			Ref
<=7	1.169	0.002	3.21 (1.54-6.69)
Uso de insulina			
Não			Ref
Sim	2.210	<0.001	9.11 (2.98-27.81)
Número de doenças adicionais			
Nenhuma		0.005	Ref
Uma	0.885	0.023	2.42 (1.12-5.20)
Duas ou mais	2.107	0.002	8.22 (2,16-31.24)

IC: Intervalo de Confiança; Ref: Referência

Fonte: Avinash K. Sunny¹⁵

A depressão é mais comum em pessoas com doenças crônicas como o diabetes mellitus tipo 2, sendo que essa associação já é bem conhecida a pelo menos três décadas. Entretanto, a prevalência de depressão nas pessoas com DM tipo 2 varia com os estudos, pois estes utilizam diferentes métodos para o diagnóstico de depressão e

um quantitativo diferente de pessoas.

Tabela 03: Estudos com associação entre diabetes e depressão

Autor	Quantitativo participantes	Método diagnóstico de depressão	Resultado
Stankovic et al	90	Questionário PHQ-9, BDI e MINI	46 pessoas com DM2 e depressão em um quantitativo total de 90 pessoas
Zhang et al	2538	Questionário PHQ-9	De 2538 pessoas, 155 foram diagnosticadas com DM2 e depressão concomitantemente
Crispin-Trebejo et al	277	Questionário PHQ-9	31 participantes com depressão moderadamente severa ou severa entre 277 pessoas com DM2
Islam et al	1182	Questionário PHQ-9	16,9% de 591 pessoas com DM2 tinham depressão versus 2,9% em 591 pessoas sem DM2.
Arshad et al	133	Questionário PHQ-9	51 pacientes com depressão em 133 pacientes com DM2
Bai et al Revisão Sistemática com Meta-Análise	De 90 à 229.047	Questionário PHQ-9, BDI, CES-D, HADS, HAM-D, ZSDS, GDS e entrevistas baseadas DSM e CID	Prevalência de depressão em pacientes com DM2 de 3.4% à 51.1%
Briganti et al	3636	Questionário PHQ-9	22% de pessoas com depressão e DM2 em um total de 3.636 pacientes com DM2
Salinero-Fort et al	2955	Consulta médica	592 pacientes com depressão em 2955 pacientes com DM2 e também avaliou a incidência de depressão nesses pacientes em um ano que foi de 1,2%
Sunny et al	278	BDI	Prevalência de depressão de 22,7% em 278 pessoas com DM2

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; PHQ-9: Questionário de saúde do paciente-9; BDI: Inventário de depressão de Beck; MINI: Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional; CES-D: Escala de depressão do centro de estudos epidemiológico; HADS: Escala hospitalar de ansiedade e depressão; HAM-D: Escala de Hamilton de avaliação de depressão; ZSDS: Auto avaliação de depressão de Zhang; GDS: Escala de depressão geriátrica; DSM: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais; CID: Código internacional de doenças

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo com o diagnóstico de depressão nos pacientes com diabetes mellitus ter sido realizado de diferentes formas, em todos eles foram vistos que a prevalência de depressão é maior nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em relação a população total. Assim, é necessária uma avaliação de rastreamento de depressão nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 durante a sua avaliação de rotina, já que estes pacientes estão periodicamente em contato com o sistema único de saúde. Em relação aos fatores associados seria importante citar que a ambas patologias são necessários novos estudos, uma vez que houve discordância entre alguns estudos.

O controle glicêmico é importante para prevenir complicações cardiovasculares e renais, além de reduzir os custos de saúde relacionado ao diabetes. Estudos mostram que os fatores associados ao difícil controle glicêmico incluem pessoas jovens, com ensino médio incompleto, a maior duração do diabetes, a falta de plano de saúde e o sofrimento emocional, destacando os sintomas depressivos.

A maioria dos estudos mostrou a associação da depressão nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e o inadequado controle glicêmico, mesmo após ajuste para fatores confundidores como o gênero, idade, nível educacional, tempo de doença e ocupação. Entretanto, um estudo não mostrou essa associação, e neste, não foi avaliado a adesão medicamentosa dos participantes, o que pode explicar esse resultado controverso em relação aos outros estudos.

Dessa forma, são necessários novos estudos para avaliar se tratando a depressão no paciente diabético tipo 2 pode melhorar a autogestão do diabetes, e assim, alcançar um adequado controle glicêmico.

REFERÊNCIAS

Sociedade Brasileira de Diabetes [homepage na internet]. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2019-2020. [Acesso em: 08 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>

Stanković Z, Jašović-Gasic H, Zamaklar M. Psycho-social and clinical variables associated with depression in patients with type 2 diabetes. *Psychiatr Danub.* Mar 2011;23(1):34-44.

Crispín-Trebejo B, Robles-Cuadros MC, Bernabé-Ortiz A. Associação entre depressão e controle glicêmico entre pacientes com diabetes tipo 2 em Lima, Peru. *Asia Pac Psychiatry.* Dez 2015;7(4):419-26.

Arshad AR, Alvi KY. Frequency of depression in type 2 diabetes mellitus and an analysis of predictive factors. *J Pak Med Assoc.* Abr 2016;66(4):425-9.

[Briganti CP](#), [Silva MT](#), [Almeida JV](#), [Bergamaschi CC](#). Associação entre diabetes mellitus e sintomas depressivos na população brasileira. *Rev Sau Pub.* 2019;53:5.

[Badescu SV](#), [Tătaru C](#), [Kobylinska L](#), [Georgescu EL](#), [Zahiu DM](#), [Zagrean AM](#), et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life.* Abr-Jun 2016;9(2):120-5.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V™. 5. ed. Porto Alegre, RS: Artes Medicas, 2014.

Sartorius N, Depression and diabetes. *Dialog Clin Neuros.* 2018;20(1):47-52.

Sloten T, Schram M. Understanding depression in type 2 diabetes: a biological approach in observational studies. *F1000 Faculty Rev Research AUG 2018;7(F1000):1283-314.*

Islam SMS, Ferrari U, Seissler J, Niessen L, Lechner A. Association between depression and diabete amongst adults in Bangladesh: Hospital-based case control study. *J Glob Health.* December 2015;5(2):020406

Portal PEBMED [homepage na internet]. Depressão: uso da escala PHQ-9 para triagem e acompanhamento. 2019. <https://pebmed.com.br/depressao-uso-da-escala-phq-9-para-triagem-e-acompanhamento/>. Acesso: 08/01/2020

Zhang Y, Ting, RZW, Yang W, Weiping JIA, Wenhui LI, Linong JI, et al. Depression in Chinese patients with type 2 diabetes: associations with hyperglycemia, hypoglycemia, and poor treatment adherence. *J Diabetes.* Nov 2015;7(6):800-8.

Bai X, Liu Z, Li Z, Yan D. Associação entre insulino terapia e depressão em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma metanálise. *BMJ Open* 2018;8:e020062 1-13.

[Salinero-Fort MA](#), [Gómez-Campelo P](#), [Andrés-Rebollo FJS](#), [Cárdenas-Valladolid J](#), [Abánades-Herranz JC](#), [Pau ECS](#), et al. Prevalência de depressão em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 na Espanha (estudo DIADEMA): resultados da coorte MADIABETES. *BMJ Open* . 2018;8(9):e020768.

Sunny AK, Khanal VK, Sah RB, Ghimire A. Depression among people living with type 2 diabetes in an urbanizing community of Nepal. *PLOS ONE.* June 2019;0:1-11.

O CONSUMO ABUSIVO DE BENZODIAZEPÍNICOS

THE ABUSE OF BENZODIAZEPINES

Celso C. de Carvalho¹; Daniel P. Hernandez²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Benzodiazepínicos; Atenção Básica; Uso e Abuso. **Keywords:** Benzodiazepines; Basic attention; Use and Abuse

RESUMO:

Introdução: os benzodiazepínicos representam parte considerável dos medicamentos utilizados no Brasil, uma vez que demonstraram eficácia no combate da ansiedade, insônia, agressividade e convulsões, dentre outras ações. Contudo, o consumo indiscriminado e a automedicação, principalmente entre as mulheres de meia idade que buscam o efeito ansiolítico, e entre os idosos, por conta do efeito hipnótico, pode acarretar uma série de agravos a saúde. **Objetivos:** Realizar uma revisão bibliográfica sobre o consumo de benzodiazepínicos por usuários da atenção básica, bem como sobre suas causas e consequências. **Métodos:** trata-se de uma revisão bibliográfica, feita entre os meses de fevereiro a junho de 2020, que buscou evidências nas bases de dados PubMed, SciELO, e BVS, através da análise dos estudos completos publicados em português, com o booleano “AND” para chaveamento dos descritores ou seus sinônimos. Também foram feitas consultas ao Google Scholar, que nos direcionou à biblioteca do UNASUS, usando sempre os descritores Benzodiazepínicos, Atenção Básica e Uso e Abuso. **Resultados:** as evidências encontradas mostraram que, na maioria dos estudos, é frequente a obtenção de prescrição de benzodiazepínicos por solicitações aos médicos, sem a ocorrência das devidas consultas formais. Além do que, o uso crônico de benzodiazepínicos provoca o desenvolvimento de tolerância, o que, evidentemente, leva à necessidade de se aumentar a dose ao longo do tempo, tornando maior o risco de superdosagem. **Conclusões:** a presente revisão forneceu uma visão geral a respeito do uso e abuso de benzodiazepínicos. Assim, o uso indevido do benzodiazepínicos envolve os usuários, os médicos que prescrevem, a falta de informação e a baixa percepção das consequências deletérias do uso do medicamento, somados a outras

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. celsocoelho15@hotmail.com;

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

questões mencionadas neste estudo, são os fatores que potencializam o uso, errôneo e indiscriminado, desses medicamentos.

ABSTRACT

Background: Benzodiazepines represent a considerable part of the drugs used in Brazil, since they have demonstrated such effectiveness in combating anxiety, insomnia, aggression, and seizures, among other actions. However, indiscriminate consumption and self-medication, especially among middle-aged women who seek the anxiolytic effect, and among the elderly, due to the hypnotic effect, can cause a series of health problems. **Objectives:** Perform a literature review on the abusive consumption of benzodiazepines, as well as their causes and consequences. **Methods:** This is a bibliographic review, carried out between February and June 2020, which searched for evidence in the PubMed, SciELO and BVS databases, through the analysis of the complete studies published in Portuguese, with the boolean “AND” for switching descriptors or their synonyms. Queries were also made to Google Scholar, who directed us to the UNASUS library, always using the descriptors “Benzodiazepines”, “Primary Care” and “Use and Abuse”. **Results:** The evidence found showed that, in most studies, it is frequent to obtain a prescription for benzodiazepines through requests to doctors, without the occurrence of due formal consultations. In addition, the chronic use of benzodiazepines causes the development of tolerance, which, of course, leads to the need to increase the dose over time, increasing the risk of overdosing. **Conclusions:** The present review provided an overview of the use and abuse of benzodiazepines. Thus, the misuse of benzodiazepines involves, users, prescribing doctors, the lack of information and the low perception of the deleterious consequences of using the medication, added to other issues mentioned in this study, are the factors that enhance the use, erroneous and indiscriminate, of these drugs.

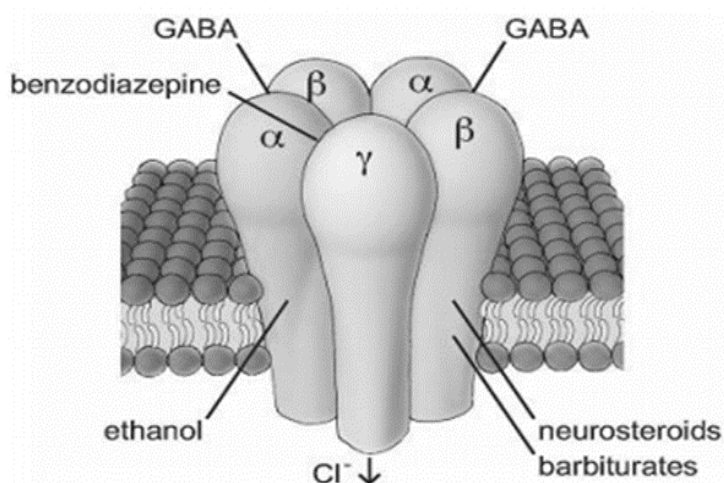
INTRODUÇÃO:

Os benzodiazepínicos representam parte considerável dos medicamentos utilizados no Brasil. Das 552,6 milhões de prescrições médicas em 2000, 74,9 milhões (13,6%) foram destes medicamentos. Atualmente, são muitos os indivíduos que utilizam alguma substância química, para alcançar alterações em seu nível de consciência, ou que produzem reações físicas ou mentais temporariamente prazerosas. ¹

Os benzodiazepínicos pertencem a uma variedade de substâncias que tem a

capacidade de deprimir o Sistema Nervoso Central (SNC), promovendo calma ou sedação. Os efeitos dos benzodiazepínicos ocorrem devido a sua interação com receptores de neurotransmissores inibitórios diretamente ativados pelo Ácido Gama Aminobutiírico (GABA), mais especificamente o ácido γ -aminobutiírico tipo A (GABA A), os quais são formados por pelo menos cinco famílias diferentes de proteínas, e atuam regulando a abertura e o fechamento dos canais de íon cloreto, responsáveis pela propagação dos estímulos para os neurônios pós-sinápticos (**figura 1**). A atividade ansiolítica e hipnótica dos benzodiazepínicos, está relacionado a diversidade do receptor GABA A, sua heterogeneidade também pode ser a explicação para o aparecimento da dependência, que gera o abuso desta classe de medicamentos. ² A tolerância aos benzodiazepínicos é funcional, de modo que os mecanismos que atuam sobre o número ou a sensibilidade dos receptores, sofrem alterações importantes. Diante dessas alterações, o uso abusivo desses medicamentos torna-se um risco maior, já que a busca do paciente é sempre obter os melhores resultados, de modo que o paciente vai precisar aumentar as doses para se sentir bem. ³

Figura 1:



Fonte: www.medium.com/mundo-molecular/a-transmiss%C3%A3o-gaba%C3%A9rgica-de34c82188fd

O uso indiscriminado de medicamentos e a automedicação são práticas que acompanham a humanidade desde os primórdios, atingindo seu ápice com o advento da Segunda Guerra Mundial, proporcionando, assim, um grave problema no contexto da Saúde Pública mundial, uma vez que seus efeitos apresentam os mais variados níveis de agravos à saúde.⁵

Os benzodiazepínicos estão entre os medicamentos mais consumidos no mundo, constituindo um grupo farmacológico eficiente no combate aos distúrbios do sono e no controle da ansiedade. No entanto, podem ocasionar sérios riscos à saúde,

quando não consumidos de forma responsável. O uso destas substâncias, sem o devido acompanhamento de profissional competente, pode acarretar uma série de agravos à saúde, dentre eles: tolerância, dependência, interações medicamentosas, intoxicações, além de ser fator de risco e porta de entrada para o uso de outras drogas.^{3,5,6}

Além disso, os benzodiazepínicos são indicados para tratamento de ansiedade severa, insônia, epilepsia, espasmos musculares, náusea e vômito decorrentes de tratamento quimioterápico, e como adjuvante em procedimentos que requeiram anestesia e em pacientes esquizofrênicos. No entanto, a prescrição desses medicamentos, em quadros clínicos mal definidos, é realizada de modo comum e rotineiro⁷

Hoje em dia, os benzodiazepínicos são prescritos de forma demasiada, tanto por psiquiatras como por médicos de outras especialidades, muitos persuadidos pela propaganda das grandes empresas farmacêutica. Os indícios de possíveis riscos à saúde fizeram com que a postura da sociedade, em relação aos benzodiazepínicos, fosse remodelada, deixando de lado a euforia da década de 70 para restrição do consumo nos anos seguintes.⁸

OBJETIVOS:

Realizar uma revisão bibliográfica sobre o consumo de benzodiazepínicos por usuários da atenção básica, bem como sobre suas causas e consequências.

MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão bibliográfica, feita entre os meses de fevereiro a junho de 2020. Foi realizada através da análise de artigos de periódicos, de trabalhos de conclusão de curso. Para tal, foram pesquisadas evidências nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS através da análise dos estudos completos publicados em português com o booleano “AND” para chaveamento dos descritores ou seus sinônimos. Também foram feitas consultas ao Google Scholar, que nos direcionou à biblioteca do UNASUS, usando sempre os descritores Benzodiazepínicos, Atenção Básica e Uso e Abuso. Dessa forma, foram encontradas 459 referências, como demonstra o Quadro 1. Ao final, foram selecionadas 22 referências, entre artigos, monografias, teses e livros, publicados em português. O critério de inclusão foi a disponibilidade gratuita e completa de artigos, monografias e teses originais, publicados posteriormente a 1991, com conteúdo relacionado ao uso abusivo de benzodiazepínicos na atenção básica de saúde.

O critério de exclusão foi artigos, monografias e teses de base de dados de acesso pago, bem como obras incompletas ou publicadas antes do ano 1991, e aquelas com conteúdo de pouca ou nenhuma relevância com o tema relacionado ao uso abusivo de benzodiazepínicos na atenção básica de saúde. Também foram utilizados livros de acervo particular e da biblioteca Central Giogio Mazzantini, Campus Antônio Paulo Capanema de Souza, pertencente ao Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

Chaveamento: Benzodiazepínicos “AND” Uso e Abuso “AND” Atenção básica				
Base de Dados	PubMed	SciELO	BVS	Google Scholar
Total de Artigos	18	10	18	413

Quadro 1: amostra de referências.

RESULTADOS:

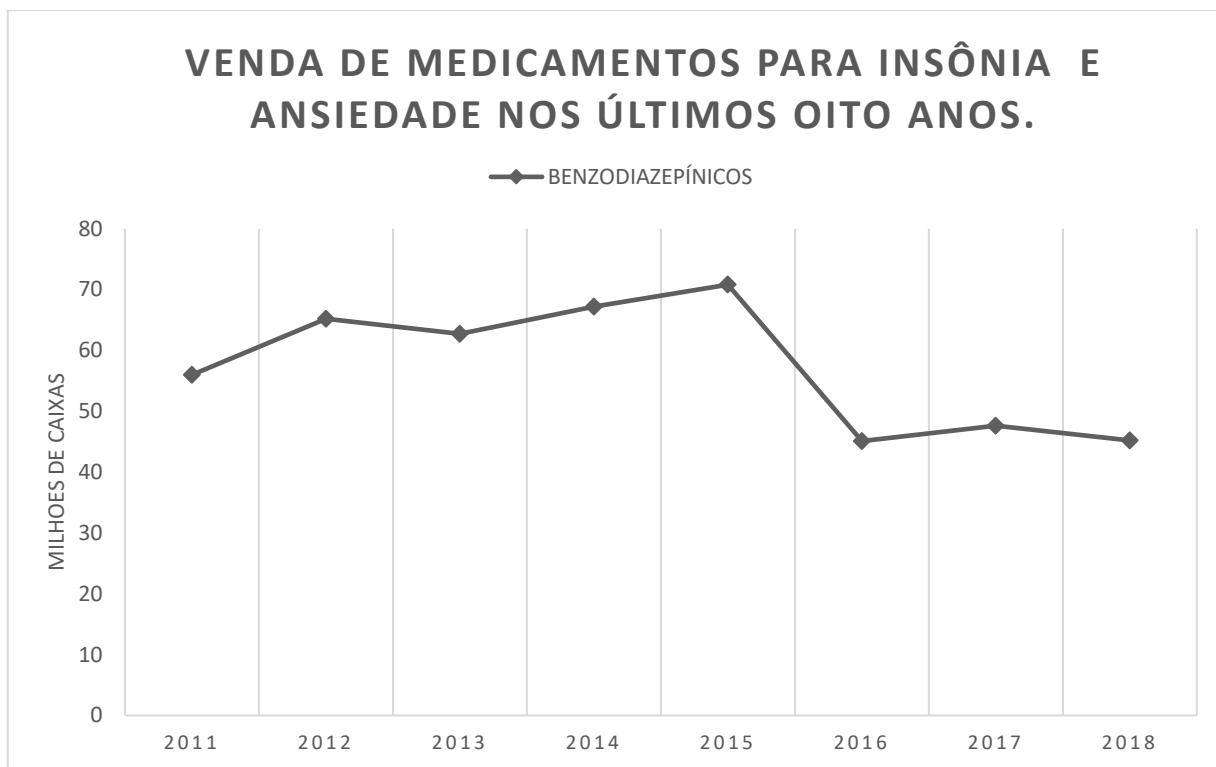
Alguns motivos, como prescrição incorreta e continuada pelo médico, aumento da dose pelo próprio paciente, e a necessidade psicológica da droga, fazem com que haja o surgimento da dependência.⁹

A falta do diálogo entre médico e paciente para um maior esclarecimento das consequências do uso prologando dos benzodiazepínicos, parece facilitar a cronificação do uso, à medida que o usuário não avaliaria os riscos aos quais se submete. No Brasil, a baixa percepção de risco pela população também tem suas raízes na carência de debate social sobre a questão nos meios de comunicação, que privilegiam apenas o cenário das drogas ilícitas como problema. Além disso, entre os psicotrópicos, os benzodiazepínicos figuram como medicamentos com razoável margem de segurança e inegável eficácia, o que justifica sua popularidade junto aos médicos e à população leiga.

1

Ainda, no que diz respeito à classe médica, a prescrição é um fator de grande importância na manutenção do uso crônico de benzodiazepínicos. Observa-se que, com muita frequência, os pacientes pedem a prescrição a médicos conhecidos que, normalmente, são amigos, vizinhos, familiares ou colegas de trabalho do usuário, sendo essa a principal estratégia dos pacientes, levando à atitude médica indevida, ao dispensar a relação médico-paciente para a prescrição de benzodiazepínicos.¹⁰

Gráfico 1:



*Os dados não incluem as vendas de bromazepam entre 2011 e 2015.

Fonte: www.noticias.r7.com/saude/brasil-consome-566-milhoes-de-caixas-de-calmantes-e-soniferos-03072019

Um fator que parece favorecer a popularidade dos benzodiazepínicos é o preço, conforme ilustrado no Quadro 2. Os profissionais confirmam essa ideia de que o baixo custo seria um dos fatores que propiciaria a banalização do uso desses medicamentos. Além disso, outra questão que parece envolver o uso indevido de benzodiazepínicos, além dos usuários, os médicos que prescrevem a medicação, são os farmacêuticos que vendem sem a receita médica, algumas vezes sem ter informação alguma do paciente.¹

Quadro 2: Valores dos benzodiazepínicos.

Benzodiazepínicos:	Valor a partir de:
Clonazepam (Rivotril)	R\$ 1,50
Alprazolam (Frontal)	R\$ 4,18
Lorazepam (Lorax)	R\$ 5,00
Diazepam (Valium)	R\$ 6,75

Flunitrazepam (Rohypnol)	R\$ 11,09
Mizadolam (Dormonid)	R\$ 27,80

Fonte: www.consultaremedios.com.br/

DISCUSSÃO:

Desenvolvidos acidentalmente durante os anos 60, a partir de um erro experimental, pelo laboratório de Hoffman-La Roche, os benzodiazepínicos, tiveram sua ação terapêutica reconhecida na medicina mundial, tornando-se uma das classes medicamentosas mais prescritas entre a década de 70 e a atualidade. O uso indevido de benzodiazepínicos tem despertado preocupação na área da Saúde Pública. Esta revisão objetivou compreender qualitativamente as crenças e os valores associados ao consumo indevido dessa substância.⁵

Em relação à função e progressão do uso, as pesquisas apontam para duas principais razões para o uso de benzodiazepínicos: o tratamento dos distúrbios do sono e o tratamento dos transtornos da ansiedade. Assim, foram descritos dois perfis predominantes de usuários. Um deles, composto por idosos que buscam o efeito hipnótico da medicação, e, o outro, composto predominantemente por mulheres de meia idade que buscam efeito ansiolítico.¹³ É importante ressaltar que a dependência não se restringe somente aos grupos citados como principais usuários, podendo ser, portanto, um risco inerente a qualquer pessoa que faça uso deste tipo de medicação, o que aumenta a importância de uma correta prescrição e orientação ao paciente.²

O uso indevido de benzodiazepínicos, definido como uso sem supervisão médica ou em quantidades/prazos superiores ao preconizado para tratamento, tem sido crescente nos últimos anos e se tornado objeto de preocupação na área de Saúde Pública junto com outros medicamentos psicotrópicos.¹⁴ As causas do uso estavam relacionados, predominantemente, à diminuição da ansiedade (por exemplo, sintomas de pânico e situações estressantes, tais como aquelas geradas por brigas familiares ou problemas relacionados ao trabalho), problemas de insônia ou, ainda, para enfrentar algum momento angustiante na vida, ou para dormir melhor, sendo esporádico o uso nesses casos. As principais causas deste uso indiscriminado são: rotatividade de profissionais, principalmente médicos, acarretando um baixo vínculo com pacientes e familiares; prática da saúde fragilizada, centrada na doença; falta de programas centrados em doenças mentais, afim de capacitar os profissionais e usuários, e

problemas socioeconômicos e familiares, que dificultam a otimização do tratamento, além do baixo custo na hora de comprar.³

São drogas altamente lipossolúveis, o que lhes permite uma absorção completa e penetração rápida no Sistema Nervoso Central, após sua ingestão oral. Os principais efeitos para uso terapêutico dos benzodiazepínicos são: redução da ansiedade e agressividade, indução ao sono e sedação, redução do tônus muscular, anticonvulsivante e amnésia retrógrada.³ Em face da ação depressora sobre o SNC, algumas interações com outras classes medicamentosas devem ser cuidadosamente observadas, principalmente com medicamentos capazes de potencializar os efeitos sedativos, ou de deprimir o sistema respiratório, tais como barbitúricos, opioides e anti-histamínicos, dentre outros, pois podem constituir uma grave interação farmacodinâmica, podendo levar o indivíduo à morte.⁵ O uso prolongado de medicamentos psicotrópicos, mesmo nas doses corretas e sob prescrição e acompanhamento médico, pode causar tanto dependência física quanto psíquica, sendo, portanto, um fator de risco para abstinência e tolerância. O uso contínuo por longo período de tempo acarreta dependência, uma vez que as características específicas dos benzodiazepínicos proporcionam alta capacidade de tolerância, e, conseqüentemente, o usuário necessitará de doses cada vez maiores para alcançar o efeito desejado. Ademais, pesquisas demonstram que a maioria dos usuários de benzodiazepínicos, quanto à faixa etária, são pessoas idosas, o que aumenta o risco das conseqüências do uso indiscriminado, principalmente porque o idoso já possui, por conta da idade, o sistema fisiológico fragilizado^{5,7,10,14}

Os principais efeitos colaterais dos benzodiazepínicos são sonolência, confusão, amnésia e comprometimento da coordenação, o que afeta consideravelmente as habilidades manuais. Os benzodiazepínicos intensificam os efeitos depressores de outros fármacos, incluindo o álcool, em um modo mais que somatório.^{15,16}

Quanto aos efeitos colaterais, todos os usuários negam, mesmo quando investigados pontualmente os principais efeitos colaterais. Os pacientes não têm crítica sobre os malefícios do uso prolongado, procurando mantê-lo a todo custo, mesmo que ocorra esta percepção da dependência, os pacientes não se mostraram preocupados.¹⁷

Foram observados em vários estudos, sintomas de abstinência de benzodiazepínicos por descontinuação de uso da medicação, contudo, não foram determinadas claramente a frequência e a gravidade da abstinência. Ademais, estudos mais bem controlados sobre descontinuação de uso de benzodiazepínicos mostram

sintomas de abstinência relevantes clinicamente. Os sintomas mais frequentes relacionados à suspensão dos medicamentos podem ser agrupados em: autonômicos (taquicardia e sudorese), espasmos musculares, distúrbios do sono (insônia), parestesias e hipersensibilidade ao som e luz, ansiedade e agitação convulsões e sintomas psicóticos (delírio).¹⁶

Figura 2: Benzodiazepínicos disponíveis no Brasil.

<i>ANSIOLÍTICOS BENZODIAZEPÍNICOS DISPONÍVEIS NO BRASIL</i>	
<i>NOME QUÍMICO</i>	<i>NOME COMERCIAL</i>
ALPRAZOLAM	Apraz, Frontal, Tranquinal
BROMAZEPAM	Brozepax, Deptran, Lexotam, Nervium, Novazepam, Somalium, Sulpa
BUSPIRONA**	Ansienon, Ansitec, Bromopirim, Brozepax, Buspanil, Buspar
CLOBAZAM	Frizium, Urbanil
CLONAZEPAM	Rivotril
CLORDIAZEPÓXIDO	Psicosedim
CLOXAZOLAM*	Elum, Olcadil
DIAZEPAM	Ansilive, Calmociteno, Diazepam, Diazepan, Kiatrion, Noam, Somapl, Valium
LORAZEPAM*	Lorium, Lorax, Mesmerin
* -ansiolíticos usados também como hipnóticos devido a grande sonolência e sedação.	
** - considerado ansiolítico não-benzodiazepínico	

Fonte: Fonte: O uso indiscriminado de benzodiazepínicos: uma ... e uso prolongado - Universidade Federal de Minas Gerais, Campos Gerais, MG, 2010;

O uso racional de benzodiazepínicos não envolve apenas o paciente que usa a medicação, mas também o médico que prescreve e o farmacêutico que dispensa essas drogas. Há uma necessidade de conhecimento acerca de informações sobre as mesmas, bem como sobre mecanismo de ação, indicação terapêutica, reações adversas, dependência e tolerância. Esse conjunto de informações importantes é necessário para um resultado terapêutico satisfatório para o paciente, com o mínimo possível de complicações, visto que os benzodiazepínicos são utilizados muitas das vezes sem indicação médica, - para distúrbios do sono, por exemplo -, por muitos pacientes, que conseguem receituário médico sem passar por uma consulta, ou conseguem a medicação por meio de terceiros. Como qualquer droga que atua no SNC, os benzodiazepínicos têm reações adversas consideráveis, que podem deixar sequelas sérias na vida do paciente, como consequência de uso abusivo ou indevido.

CONCLUSÕES:

A presente revisão forneceu uma visão geral a respeito do uso e abuso de benzodiazepínicos na atenção básica de saúde. Dessa forma, como foi descrito o uso indevido do benzodiazepínicos envolve, além dos usuários, os médicos que prescrevem. A falta de informação e a baixa percepção das consequências deletérias do uso do medicamento, somada a outras questões mencionada nesse estudo, parecem ser os principais fatores que favorecem esse fenômeno. Adiante, intervenções no sentido de não apenas controlar, mas educar e informar, médicos e pacientes, seriam benéficos.

A educação em saúde deve constituir parte essencial na promoção da saúde, na prevenção de doenças, como também contribuir para o tratamento precoce e eficaz das doenças, minimizando o sofrimento e a incapacidade. Ademais, a Atenção Primária a Saúde (APS) tem, como um de seus objetivos, possibilitar o primeiro acesso das pessoas ao sistema de saúde, inclusive daquelas que demandam atenção em saúde mental. Este cuidado é facilitado pela possibilidade de acesso das equipes aos usuários e vice-versa, uma vez que as equipes de Saúde da Família (SF) trabalham com área delimitada e contam com a atuação dos agentes comunitários de saúde. Por estas características, faz parte do cotidiano dos profissionais de SF cuidar, a todo instante, de usuários em situação de sofrimento mental, bem como lidar com outros elementos dos seus contextos de vida. A ação educativa na atenção primária estabelece-se a partir de programas determinados verticalmente, ou ligada às ações de promoção da saúde e prevenção da doença junto à comunidade, indivíduos ou grupos sociais, no âmbito das unidades, no domicílio, em outras instituições e nos espaços comunitários. Objetivando, parceria com o serviço do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), para que se possa melhorar atenção da demanda de atendimentos diários, além de priorizar casos que necessitam de atenção especial.

REFERÊNCIAS:

- Orlandi P, Noto AR. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. *Rev Latino AM Enf.* 2005; 13: 896-902
- Foscarini PT. Benzodiazepínicos: uma revisão sobre o uso, abuso e dependência. Trabalho de Conclusão de Curso: Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 34 p., 2010. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/26847>
- Bianchi BR. Promoção do uso racional de medicamentos benzodiazepínicos em pacientes da Estratégia Saúde da Família Vila Esperança, Imbituba-SC. 2016. 24f. Monografia (Especialização em Atenção Básica) - Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, 2016.

Mundo Molecular [homepage na internet]. A transmissão GABAérgica. 2019. Disponível em: <https://medium.com/mundo-molecular/a-transmiss%C3%A3o-gaba%C3%A9rgica-de34c82188fd>. [Acesso em: 12/06/2020]

Silva EG, Fernandes DR, Terra Júnior AT. Uma abordagem ao uso indiscriminado de medicamentos benzodiazepínicos. *Rev Cient FAEMA*. 2018; 9(ed. esp.): 610-614.

Mendes KCC. O uso prolongado de benzodiazepínicos - Uma revisão de literatura. 2013. 26f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica) - Universidade Federal de Minas Gerais. Pompéu, MG, 2013.

Casali FT. Avaliação do uso de benzodiazepínicos pelos usuários da unidade básica de saúde do município de Camacho – MG pela dispensação realizada na farmácia básica do SUS. 2010. 36f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica) - Universidade Federal de Minas Gerais. Camacho, MG, 2010.

Amaral BDA, Machado KL. Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência. 2012. 25f. Monografia (Especialização em Farmacologia) - UniFil Centro Universitário Filadélfia. Londrina, PR, 2012. Disponível em: <https://web.unifil.br/pergamum/vinculos/000007/000007A8.pdf>

Felipe G, Felipe V, Lima PHS. O uso terapêutico dos benzodiazepínicos e seus efeitos colaterais. *Rev Conexão Eletr*. 2018; 15(1): 697-706. Disponível em: <http://revistaconexao.aems.edu.br/wp-content/plugins/download-attachments/includes/download.php?id=2440>

Escalona EE. Uso indiscriminado de benzodiazepínicos. [Especialização em Saúde da Família]. Universidade Federal de Minas Gerais, Governador Valadares, 2015.

R7 [homepage na internet]. Brasil consome 56,6 milhões de caixas de calmantes e soníferos. 2019. Disponível em: <https://noticias.r7.com/saude/brasil-consome-566-milhoes-de-caixas-de-calmantes-e-soniferos-03072019>. [Acesso em: 14/06/2020].

www.consultaremedios.com.br [Acesso em: 15/06/2020].

Forsan MA. O uso indiscriminado de benzodiazepínicos: uma análise crítica das práticas de prescrição, dispensação e uso prolongado. 2010. 25f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica) - Universidade Federal de Minas Gerais. Campos Gerais, MG, 2010.

Souza ARL, Opaleye ES, Noto AR. Contextos e padrões do uso indevido de benzodiazepínicos entre mulheres. *Ciênc Saúde Colet*. 2013; 18(4): 1131-1140.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacologia Básica e Clínica*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 5. ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2004.

Bernik MA, Asbahr FR, Soares MBM, Soares CN. Perfil de uso e abuso de benzodiazepínicos em pacientes psiquiátricos e não psiquiátricos. *J Bras Psiq*. 1991; 40(4): 191-8.

Cavalcante HAO, Guilherme SB, Farias GM, Silva-Filho SE. Consequências do uso abusivo de psicofármacos benzodiazepínicos. *Rev Conexão Eletr*. 2015; 12(1): 1-7.

Cortez J. Uso de medicamentos psicotrópicos na Estratégia Saúde da Família Várzea das Canoas, Gravatal-SC. 2016. 22f. Monografia (Especialização em Atenção Básica) - Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, 2016.

Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. Farmacologia ilustrada. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

Nordon DG, Akamine K, Novo NF, Hubner CVK. Características do uso de benzodiazepínicos por mulheres que buscavam tratamento na atenção primária. Rev Psiq RS. 2009; 31(3): 152-158.

Guimarães FS. Hipnóticos e ansiolíticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.711-727.

Molina AS, Miasso AI. Consumo de benzodiazepínicos por trabalhadores de uma empresa privada. Rev Latino Am Enfermagem. 2008; 16: 517-522.

Silva JA. História dos Benzodiazepínicos. Benzodiazepínicos, quartas décadas de experiência. São Paulo, Ed. Edusp, 1999.

Ballone GJ, Ortolani IV. Psicofarmacologia para Não Psiquiatras, Ansiolíticos, in. PsiqWeb, Internet, disponível em <<http://www.psiqweb.med.br>> 2005. Acesso em out. 2009.

CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA NAS NEOPLASIAS MALIGNAS PERIAMPULARES

MINIMALLY INVASIVE SURGERY IN PERIAMPULLARY MALIGNANCIES

Giovanna R. Di P. Santos¹; Carolina C. Costa²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: neoplasias pancreáticas; pancreaticoduodenectomia; laparoscopia; robótica; **Keywords:** *Pancreatic neoplasms; Pancreaticoduodenectomy; Laparoscopy; Robotics*

RESUMO

Introdução: Os tumores periampulares são tumores que se localizam na segunda porção duodenal próximo à ampola de Vater, região de confluência dos ductos pancreático e biliar e tem alta taxa de mortalidade devido sua agressividade. O tratamento cirúrgico é o único definitivamente curativo, embora mesmo assim haja alta morbidade. A pancreatoduodenectomia por via aberta é a técnica mais utilizada, entretanto com avanço da tecnologia e com objetivo de diminuir o número de óbitos, a técnica minimamente invasiva tem recebido mais destaque. Por esse motivo, o presente trabalho busca comparar ambas as técnicas e observar os benefícios e desvantagens de cada uma. **Objetivos:** reconhecer os avanços da cirurgia minimamente invasiva por via laparoscópica e robótica quando comparada a via aberta, também observar o prognóstico da doença pós-cirúrgica e cada técnica. **Métodos:** foi realizada uma revisão bibliográfica que compara estudos de grande relevância no papel da cirurgia minimamente invasiva. **Resultados:** a pancreatoduodenectomia minimamente invasiva é uma alternativa viável, principalmente em grandes centros e com cirurgiões experientes. Essa técnica diminui a morbidade, a perda sanguínea intra-operatória, recuperação mais rápida, quando comparadas a via convencional. Embora os benefícios oncológicos a longo prazo sejam ainda incertos devido a poucos estudos reconhecidos e um número de cirurgias pequenas. **Conclusões:** foi observado que a técnica minimamente invasiva aumenta o tempo operatório e tem alto custo, entretanto melhora

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

² Carolina Couto e Costa - Graduação em Medicina UERJ - Residência Média em Cirurgia Geral e Cirurgia Videolaparoscópica pelo Hospital Federal de Bonsucesso

a morbidade da doença e suas complicações pós-cirúrgicas.

ABSTRACT

Background: *Periampullary tumors have a high mortality rate. Surgical treatment is the only one that is effective, although there is still high morbidity. Open pancreatoduodenectomy is the most widely used technique, however with the advancement of technology and to reduce the number of deaths, the minimally invasive technique has grown. For this reason, the present work seeks to compare both techniques and observe the benefits and disadvantages. Objectives:* *To recognize the advances in minimally invasive surgery by laparoscopic and robotic approaches when compared to the open approach and also to observe the prognosis of the post-surgical disease. Methods:* *A bibliographic review that compares studies of great relevance in the role of minimally invasive surgery. Results:* *Pancreatoduodenectomy is a viable alternative, especially in large centers and with experienced surgeons. This technique decreases morbidity, intraoperative blood loss, faster recovery, when compared to the open route. Although the long-term cancer benefits are still uncertain due to few recognized studies and several minor surgeries. Conclusions:* *It was observed that the minimally invasive technique increases the operative time and has a high cost, however it improves the morbidity of the disease and its post-surgical complications.*

INTRODUÇÃO

Segundo estatísticas de dados do INCA, os tumores periampulares de localização primária encontram-se entre os sete com maior mortalidade entre homens e mulheres no ano de 2018. Tais indicadores epidemiológicos incluem a neoplasia de cabeça de pâncreas e a de vias biliares intra-hepáticas para compor a base de dados. Essas neoplasias por não terem um rastreamento precoce, muitas vezes são diagnosticadas em estágios mais avançados, uma vez que apresentam um comportamento agressivo. E, com isso, as propostas de tratamento são paliativas, aumentando o índice de morbimortalidade da doença.¹

Dentre os tumores periampulares, o adenocarcinoma de cabeça de pâncreas é o mais incidente e também a principal causa de óbito por ser extremamente agressivo. As demais etiologias periampulares conhecidas são: tumor de papila duodenal, o adenocarcinoma de duodeno, o colangiocarcinoma distal, sendo responsáveis por menos de 50% dos casos. A sobrevida geral da neoplasia de cabeça de pâncreas é de

apenas 4,7% em homens e 5,2% em mulheres, que pode ser explicada pela ausência de rastreamento precoce na população. Também, outro fator que contribui para o aumento da mortalidade é a história natural da doença, uma vez que a carência de sintomas específicos, justificada pela localização retroperitoneal do órgão, não favorece o seu diagnóstico precoce. Sendo assim, quando se dá o reconhecimento da neoplasia, em grande parte a doença encontra-se em estágios avançados, e por sua vez os pacientes são encaminhados para o tratamento paliativo e, não curativo.²

A escolha entre tratamento paliativo e curativo se dá a partir de critérios, como a irressecabilidade do tumor, ou seja, se o tumor invade órgãos adjacentes não ressecáveis ou se há metástases a distância. Quando um desses critérios está presente a proposta a ser realizada é o tratamento de alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida, seja através de quimioterapia paliativa quanto através de propostas mais invasivas para melhora do quadro. Entretanto, quando o diagnóstico é feito de forma mais precoce e a neoplasia encontra-se em estágio menos avançado, sem nenhum dos critérios descritos, a proposta curativa é idealizada. Esta consiste no tratamento cirúrgico basicamente, onde é realizado uma ressecção cirúrgica radical do tumor (gastroduodenopancreatectomia com linfadenectomia regional, podendo] também ser necessária ressecção em bloco de órgão invadidos).³

A cirurgia clássica a ser realizada é a pancreatoduodenectomia, que envolve a remoção da cabeça do pâncreas, do duodeno, do colédoco, da vesícula biliar e que pode incluir também uma gastrectomia parcial (cirurgia de Whipple), a depender da extensão do tumor. Por ser uma cirurgia extensa e complexa, que demanda experiência do cirurgião, a resposta inflamatória ao trauma operatório costuma ser importante, podendo levar a um aumento da incidência de complicações hemodinâmicas e pulmonares no peri e pós-operatório, e por fim um aumento da mortalidade cirúrgica. No Brasil, a via de escolha da gastroduodenopancreatectomia ainda é feita por via laparotômica, pois a abordagem videolaparoscópica e, mais recentemente, a abordagem robótica têm suas limitações técnicas, alto custo e a necessidade de um longo período de treinamento profissional por parte da equipe cirúrgica.⁴

Como é sabido quanto mais complexa é a cirurgia, quanto maior sua incisão e quanto maior o tempo cirúrgico, a resposta endócrina metabólica pode ser aumentada. Com isso, se dá uma recuperação mais lenta, com um maior período de internação hospitalar, maiores riscos de complicações e também de dor pós-operatória. Sendo assim, com o advento das técnicas minimamente invasivas, a cirurgia se torna menos

agressiva, pois a menor incisão, o uso do instrumental robô-cirurgião e os movimentos finos, promovem uma menor resposta ao trauma e, conseqüentemente pode reduzir a morbimortalidade pós-operatória, o tempo cirúrgico e de internação.⁴

Por fim, o objetivo inicial desse estudo é evidenciar o avanço no tratamento dos tumores periampulares e comparar as vantagens e desvantagens do uso de técnicas minimamente invasivas à cirurgia convencional. Esse assunto se mostra de grande relevância, pois pode estar relacionado com o aumento da sobrevida do paciente diagnosticado com neoplasia periampular.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

Conhecer os avanços da cirurgia laparoscópica e robótica quando comparadas a cirurgia por via laparotômica convencional, buscando apresentar as vantagens da técnica minimamente invasiva no pré, peri e pós-operatório, na redução da resposta inflamatória sistêmica ao trauma cirúrgico, das complicações pulmonares e hemodinâmicas e níveis de conversão de técnica.

Objetivos Secundários:

Avaliar se alguma das técnicas citadas se destaca, a longo prazo, no ganho de sobrevida livre de doença ou se é capaz de melhorar o prognóstico das neoplasias malignas periampulares.

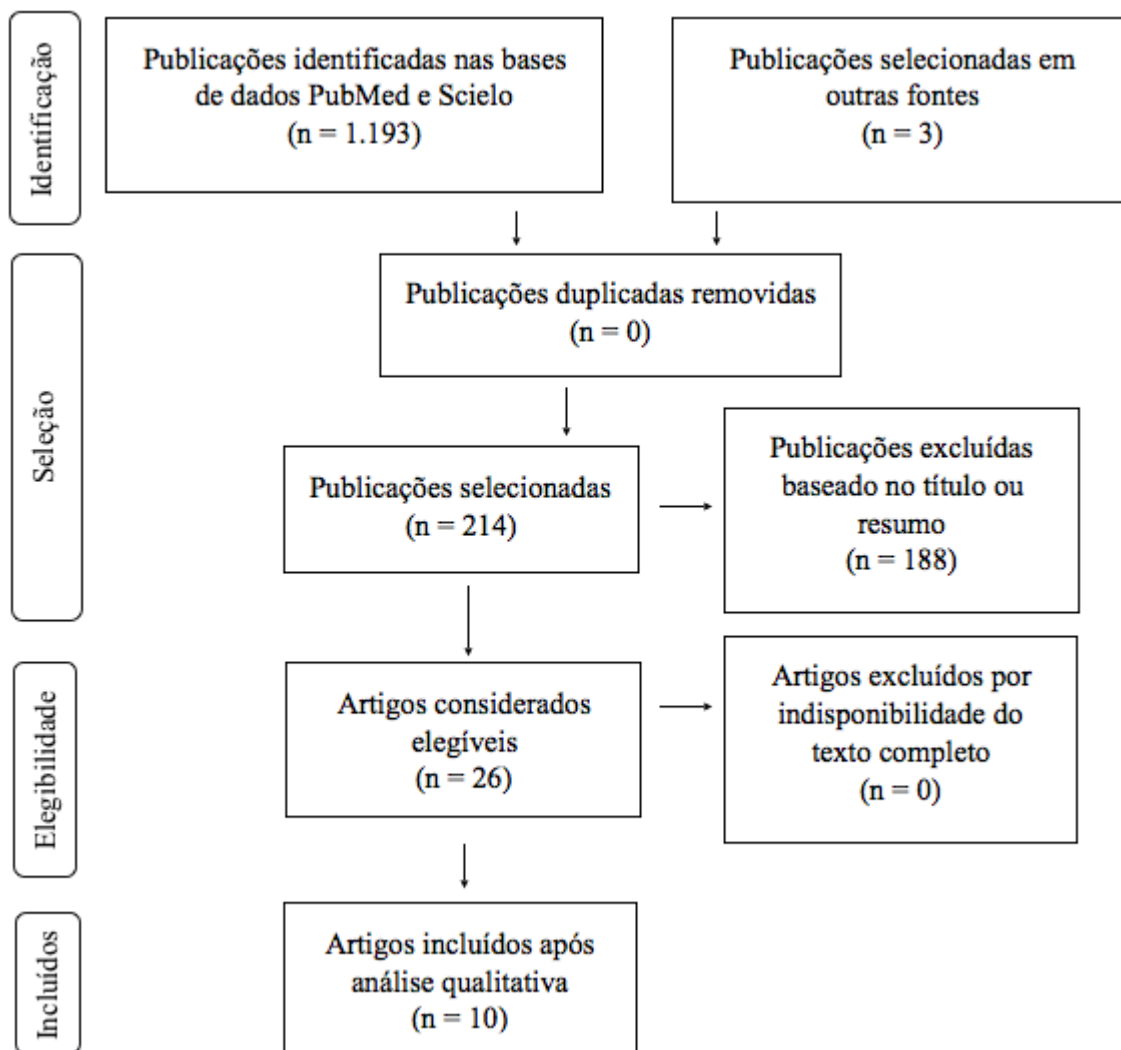
MÉTODOS

Após a escolha do tema e tipo de estudo, foi feita pesquisa de descritores via plataforma do Portal Regional da BVS. O presente trabalho é uma revisão de literatura e para sua confecção foi utilizada a base de dados do Pubmed e Scielo, utilizando os seguintes descritores: “pancreatic cancer”, “periampullary neoplasia”, “minimally invasive”, “video laparoscopy”, “treatment”. Ao analisar a pré-seleção de artigos houve um total de 1.193 e foram utilizados critérios de inclusão como: artigos disponíveis gratuitamente, textos completos, publicações nos últimos 10 anos, artigos em inglês, espanhol e português, em humanos; totalizando um total de 214 artigos.

Para a seleção dos artigos para revisão foi levado em consideração a afinidade do mesmo com o tema e, principalmente, que abordassem a cirurgia minimamente invasiva como tratamento para as neoplasias periampulares. Além disso, os estudos mais recentes tiveram maior relevância para o trabalho. Sendo assim, a partir da leitura

do resumo de cada artigo, foi possível inferir se eram ou não condizentes com o tema abordado e, dessa forma, os mais relacionados foram separados para leitura minuciosa e foram excluídos os artigos que não condiziam com o tema escolhido, os que eram antigos e os que possuíam um baixo grau de evidência. Os artigos foram traduzidos e resumidos, sendo extraídas informações chaves de cada um e realizado comparativo de dados entre eles, para que fosse possível a construção de uma discussão detalhada sobre o papel da cirurgia minimamente invasiva no tratamento de neoplasias periampulares.

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (*PRISMA Flow Diagram*).



Fonte: elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

O câncer de pâncreas é uma neoplasia altamente agressiva que está associada a baixa sobrevida de cinco anos. Tendo em vista que apenas 15% dos casos são diagnosticados em estágios iniciais e podem ser submetidos a tratamento cirúrgico. A

pancreatoduodenectomia (PD), em geral, é feita por via aberta, embora o uso de técnicas minimamente invasivas esteja sendo mais utilizadas em relação ao passado.⁵

Pancreatoduodenectomia laparoscópica

A primeira pancreatoduodenectomia laparoscópica (LPD) foi realizada em 1994 por Michel Gagner.¹² Após a realização de um estudo com 10 casos três anos depois, o cirurgião comparou o tempo operatório com a cirurgia aberta e, concluiu que este ainda era prolongado; também percebeu que havia uma taxa de conversão em torno de 40%.⁵ Esses fatores levantaram ao questionamento sobre as vantagens de um Whipple laparoscópico, mesmo com alguns benefícios dessa abordagem já estabelecidos. Sendo esses: recuperação mais rápida, resposta inflamatória reduzida, perda sanguínea intra-operatória reduzida, menor dor no pós-operatória, diminuição da morbidade e melhor efeito cosmético.⁴ Depois disso, diversos cirurgiões tentaram realizar abordagens híbridas de laparotomias com laparoscopias, na tentativa de superar limitações, entretanto foi percebido que esse tipo de abordagem, quando comparada a laparoscopia exclusiva, tem diminuição de seus benefícios.^{4,13} A LPD acabou ganhando força, após 30 anos de desenvolvimento e estudos de coorte comprovando seus benefícios, e emergiu como um procedimento bem estabelecido, com taxas aceitáveis de morbimortalidade em alguns centros pancreáticos especializados de alto volume. No entanto, mesmo que a LPD tenha sido aceita em muitos centros especializados, os resultados a curto e longo prazo permanecem controversos e pouco conhecidos.⁵

O estudo LEOPARD-2 foi desenvolvido para avaliar se a cirurgia minimamente invasiva reduz o tempo de recuperação funcional, comparado com a pancreatoduodenectomia aberta em um ambiente de recuperação aprimorado. Sendo de grande relevância para o presente trabalho, uma vez que é um grande estudo randomizado, controlado e multicêntrico. Os dados observacionais sugerem que a pancreatoduodenectomia minimamente invasiva (DPIP) é superior à pancreatoduodenectomia aberta, já que nela se dá uma menor perda sanguínea intra-operatória, esvaziamento gástrico menos tardio, menor morbidade e menor tempo de internação, sem aumentar os custos totais, tudo isso em grandes centros. Por outro lado, aumenta significativamente o tempo operatório e os estudos de registro expressaram preocupações sobre sua segurança.¹¹ Comparada à pancreatoduodenectomia aberta a mortalidade pode dobrar após DPIP em centros de baixo volume. Além disso, embora os custos operacionais DPIP sejam mais altos, o menor tempo de internação no pós-operatório compensa esse fator. Por fim, os resultados da pancreatoduodenectomia

aberta também melhoraram nos últimos anos com estratégias de recuperação aprimoradas, levando a uma menor permanência hospitalar no pós-operatório, o que mais uma vez gera dúvida em qual técnica seja aplicada.⁹

A pancreatoduodenectomia é sabidamente um procedimento de alta complexidade e morbidade, já a via laparoscópica é ainda mais desafiadora e realizada apenas em grandes centros especializados. Alguns desses centros publicaram estudos comparativos entre a LPD e a via aberta, onde demonstrou a segurança na via laparoscópica, embora seus benefícios oncológicos de longo prazo permaneçam discutíveis. Um ponto de grande importância no grupo laparoscópico foi a perda significativamente reduzida de sangue durante a cirurgia, a menor necessidade de transfusão e uma estadia pós-operatória mais curta (6 dias vs 9 dias).^{6,14} Entretanto, os dados de sobrevida a longo prazo na cirurgia minimamente invasiva são escassos, o que dificulta a comparação com a via aberta e nesse sentido a falta de evidências limita o uso da técnica para abordagem de alguns casos de câncer.⁴

A cirurgia pancreática minimamente invasiva para o câncer pode ser uma alternativa viável nas mãos de um cirurgião experiente, já para os tumores benignos essa via é considerada segura e resolutive. No entanto, as evidências sobre os resultados a longo prazo no carcinoma ductal de cabeça do pâncreas ainda são escassos, situação semelhante ao tratamento de tumores localizados no corpo e na cauda do órgão, sendo necessários mais ensaios para mostrar seus benefícios oncológicos a longo prazo. Nesse sentido, muitos cirurgiões relutam em adotar o LPD em caso de neoplasia, adotando o diagnóstico de malignidade como contraindicação dessa via.⁴

Os avanços na ressecção vascular e na reconstrução também permitiram evolução na cirurgia do câncer de pâncreas.¹⁴ A definição de doença ressecável e irressecável limítrofe está evoluindo com os avanços na imagem pré-operatória, terapias neoadjuvantes, opções de ressecção e reconstrução vascular. Mais pesquisas sobre a segurança e eficácia da ressecção vascular e seu impacto no resultado são necessárias antes que conclusões definitivas possam ser geradas sobre a utilidade da ressecção vascular.⁶

Segundo o estudo de Zhubin, as abordagens minimamente invasivas de PD foram associadas à diminuição da morbidade pós-operatória, mesmo que associadas a tempos cirúrgicos mais longos, tendo em vista a morbidade geral dos pacientes submetidos à PD (56,5%). Essa comparação vale tanto para abordagens de tumores em estágio mais baixo e quanto para doença avançada. No estudo a abordagem

minimamente invasiva foi usada em 7,3% dos pacientes que, por sua vez, consideraram suas condições gerais e comorbidades. Foi encontrado um menor número de casos de pneumonia pós-operatória, de complicações hemorrágicas e da morbidade geral em comparação com a abordagem aberta. Concluindo que o tempo de operação também se correlacionou significativamente com a morbidade pós-operatória. Existem fatores que podem interferir no tempo cirúrgico de forma individualizada em cada paciente, sendo eles: complexidade do caso, obesidade, estágio avançado do tumor e condições anatômicas. Vale lembrar que esse tipo de abordagem, além do tempo estendido, também apresenta como desvantagem o custo operacional elevado, mas que é compensado em relação a cirurgia aberta no tempo de internação do pós-operatório.⁸

Pancreatectomia laparoscópica distal

A pancreatectomia laparoscópica distal é uma técnica atualmente usada para tumores benignos e lesões malignas de cauda de pâncreas, já que não é necessária a realização de anastomoses e a dissecação é relativamente menos desafiadora em comparação com outras ressecções pancreáticas. Não existem estudos randomizados comparando a laparoscopia versus a pancreatectomia distal aberta, no entanto séries retrospectivas de casos implicaram redução da perda de sangue, menor tempo de internação e menores taxas de infecções com abordagem laparoscópica para doenças benignas e malignas. A taxa de morbidade significativa, incluindo a fístula pancreática, é equivalente nessas duas técnicas. Para patologias benignas, esses resultados tornam a laparoscopia uma opção atraente, assim como nas lesões malignas ressecáveis.¹⁵

Mais recentemente, abordagens robóticas têm sido usadas para realizar pancreatectomias distais no tratamento de doenças benignas e malignas do pâncreas. Evidências sobre diferenças entre a abordagem laparoscópica e robótica da pancreatectomia distal são mínimas e limitadas a alguns estudos retrospectivos. Os defensores da abordagem robótica argumentam que ela pode proporcionar melhor visualização e diminuição da perda sanguínea intraoperatória quando comparada à abordagem laparoscópica.¹⁶ As evidências disponíveis também demonstram morbimortalidade peri-operatória equivalente para a abordagem robótica em comparação com uma abordagem aberta. Esses dados são severamente limitados pela natureza de baixo volume e de um único centro, geralmente com único cirurgião, o que dificulta uma seleção significativa de casos e suas consequências.⁶

Pancreatoduodenectomia robótica

Um grande estudo demonstra resultados comparáveis de

pancreaticoduodenectomia robótica versus laparoscópica e menores taxas de conversão em cirurgia aberta, incidência de fístula pancreática e perda total de sangue com o aumento da experiência com a plataforma robótica.¹⁷ As evidências implicam resultados pós-operatórios de curto prazo equivalentes para a abordagem laparoscópica em comparação à abordagem aberta, enquanto os dados são variados em relação à abordagem robótica. Em geral, as pancreatoduodenectomias minimamente invasivas permanecem limitadas aos centros de câncer de pâncreas de alto volume. Isso se deve em parte à acentuada curva de aprendizado associada à cirurgia pancreática minimamente invasiva. Um cirurgião precisa realizar aproximadamente 70 cirurgias pancreáticas robóticas para ser considerado proficiente, segundo o estudo.⁶

Mais recentemente, pancreatectomias robóticas foram realizadas com alguns resultados equivalentes quando comparadas a cirurgias laparoscópicas e com taxas reduzidas de conversão para procedimentos abertos.¹¹ As evidências sobre as vantagens da cirurgia pancreática laparoscópica e robótica permanecem confusas, e a adoção generalizada de uma abordagem minimamente invasiva ainda precisa ser confirmada, principalmente em operações oncológicas.^{12,13}

Com relação à abordagem minimamente invasiva, a cirurgia robótica é uma técnica avançada e possui vários benefícios, como visualização tridimensional ampliada e instrumentos EndoWrist com maior amplitude de movimento, o que possibilita a execução de procedimentos complexos, como a PD. Desde Giulianotti et al.¹⁸ foi relatado o primeiro caso de DP laparoscópica assistida por robô em 2003; alguns estudos avaliaram a pancreaticoduodenectomia robótica (RPD) e a pancreaticoduodenectomia aberta (OPD) em termos de segurança e eficiência. No entanto, algumas das conclusões desses estudos comparativos estão longe de ser consistentes. Comparado com as técnicas laparoscópicas tradicionais, o uso de um sistema cirúrgico robótico é considerado mais eficaz para procedimentos de PD com as vantagens do aumento da ampliação da visualização, amplitude de movimento e destreza. Os resultados dessa metanálise mostram que a RPD teve melhor desempenho em termos de taxa de margem negativa, taxa de infecção da ferida e tempo de internação. Além disso, a incidência geral de complicações foi significativamente menor no grupo RPD, o que pode reduzir o tempo de internação hospitalar. A taxa de conversão média foi de 7,3% (faixa de 0 a 14%). Houve uma resposta ao trauma menos aguda, explicada pela cirurgia robótica ser capaz de reduzir a lesão tecidual. Desse modo, todos esses fatores podem ser reflexo de uma variedade de características dos sistemas cirúrgicos de robôs e técnicas cirúrgicas.¹⁰

Fístula pancreática pós-operatória

Foi realizado um estudo sobre a incidência de fístula pancreática pós-operatória em pancreatoduodenectomias com técnicas minimamente invasivas. As fístulas clinicamente relevantes (CR-POPF) afetam até 20% dos pacientes, com fatores de risco estabelecidos, incluindo a textura suave da glândula pancreática, tamanho pequeno do ducto, patologia benigna e perda de sangue. Para cirurgiões experientes a pancreatoduodenectomia robótica (RPD) resulta em menor perda sanguínea em comparação à pancreatoduodenectomia aberta (OPD), e também melhor visualização por ser ampliada e ter imagem tridimensional.¹⁹ Portanto, este estudo sugere que a abordagem robótica está associada a uma redução da incidência de fístula e acaba tendo um efeito protetor. Também está associada a uma melhora na qualidade de vida pós-operatória, tendo em vista que é uma complicação importante que afeta a recuperação do paciente.⁷

CONCLUSÃO

As técnicas minimamente invasivas mostram-se cada vez mais relevantes quando se trata da diminuição da morbimortalidade dos pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia. Na pancreatoduodenectomia não é diferente, tanto a via laparoscópica quanto a via robótica apresentam benefícios na redução de complicações intra, peri e pós-operatórias dos pacientes com tumores periampulares e na diminuição do tempo de internação hospitalar. Essa abordagem também garante uma menor incisão e lesão tecidual, o que favorece a resposta endócrina, metabólica e imunológica ao trauma (REMIT) menos exuberante. Com isso o paciente pode apresentar menos dor durante o pós-operatório, uma recuperação mais acelerada e, portanto, menos dias de internação pós-cirúrgica, além de ferida operatória com melhor aspecto estético.

Entretanto esses benefícios ainda são questionáveis quando comparados a via aberta, uma vez que o advento tecnológico impõe uma maior complexidade cirúrgica, um maior tempo operatório, necessidade de profissionais altamente capacitados e treinados, um hospital de grande porte e, principalmente, um custo elevado. Outro fator de relevância para indicação dessa abordagem é a presença de ensaios clínicos que comprovem suas vantagens oncológicas a longo prazo. No entanto essa questão é limitada pela natureza de baixo volume das cirurgias e necessidade de grandes centros, o que dificulta ainda mais sua comprovação. Sendo assim, devido à falta de volume nesses tipos de cirurgias minimamente invasivas são necessários mais estudos a fim de

ponderarmos sobre a relevância do uso cotidiano da técnica.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Bassan AF, Psinani L., Kalil MS., Doncatto V., Toneto MG. Câncer da cabeça de pâncreas Pancreatic cancer. 2017. Disponível em: <https://editora.pucrs.br/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2017-2/arquivos/pdf/15.pdf>
3. Ministério da saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer – INCA. Tipos de Câncer. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>
4. Pędziwiatr M, Małczak P, Major P, et al. Minimally Invasive Pancreatic Cancer Surgery: What is the current evidence?. *Med Oncol.* 2017;34(7):125.
5. Zhang YH, Zhang CW, Hu ZM, Hong DF. Pancreatic Cancer: Open or Minimally Invasive Surgery?. *World J Gastroenterol.* 2016;22(32):7301-7310.
6. Acher AW, Bleicher J, Cannon A, Scaife C. Advances in Surgery for Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(6):1037-1043.
7. Cai J, Ramanathan R, Zenati MS, et al. Robotic Pancreaticoduodenectomy is Associated with Decreased Clinically Relevant Pancreatic Fistulas: a Propensity-Matched Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(5):1111-1118.
8. Moghadamyeghaneh Z, Sleeman D, Stewart L. Minimal-invasive Approach to Pancreatoduodenectomy is Associated With Lower Early Postoperative Morbidity. *Am J Surg.* 2019;217(4):718-724.
9. De Rooij T, van Hilst J, Bosscha K, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatoduodenectomy (LEOPARD-2): Study Protocol for a Randomized Controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):1. Published 2018 Jan 3.
10. Peng L, Lin S, Li Y, Xiao W. Systematic Review and Meta-analysis of Robotic Versus Open Pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc.* 2017;31(8):3085-3097
11. Rooij T, Lu MZ, Steen MW, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatoduodenectomy: Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Cohort and Registry Studies. *Ann Surg.* 2016;264(2):257–67.
12. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic Pylorus-preserving Pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 1994; 8: 408-410
13. Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M, Vaithiswaran V, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Praveen Raj P. Evolution in Techniques of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: a Decade Long Experience From a Tertiary Center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 731-740
14. Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Truty MJ, Nagorney DM, Kendrick ML. Total Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Oncologic Advantages Over Open Approaches? *Ann Surg* 2014; 260: 633-638;
15. Nakamura M, Wakabayashi G, Miyasaka Y, et al. Multicenter Comparative Study of

Laparoscopic and Open Distal Pancreatectomy Using Propensity Score-matching. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22:731-6.

16. Lai EC, Tang CN. Robotic Distal Pancreatectomy Versus Conventional Laparoscopic Distal Pancreatectomy: a Comparative Study for Short-term Outcomes. *Front Med* 2015(9):356-60.

17. Boone BA, Zenati M, Hogg ME, et al. Identification of the Learning Curve. *JAMA Surg* 2015; 150:416-22.

18. Giulianotti PC, Coratti A, Angelini M, Sbrana F, Cecconi S, Balestracci T, Caravaglios G (2003) Robotics in General Surgery: Personal Experience in a Large Community Hospital. *Arch Surg* 8:777–784

19. Nappo G, Perinel J, El Bechwaty M, Adham M. The Standardization of Pancreatoduodenectomy: Where Are We? *Pancreas*. 2016;45(4):493–502.

PRÉ-ECLÂMPsia E O FUTURO CARDIOVASCULAR DA PACIENTE

PRE-ECLAMPSY AND THE PATIENT'S CARDIOVASCULAR FUTURE

Georgia N. B. de A. Justino¹; Marcus Jose do A. Vasconcellos

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Pré-eclâmpsia; Doenças Cardiovasculares; Sistema Cardiovascular; Saúde Pública;
Keywords: *Pre-eclampsia; Cardiovascular Diseases; Cardiovascular System; Public Health*

RESUMO:

Introdução: a alta mortalidade relacionada com a pré-eclâmpsia pode ser somada com a letalidade relacionada com as doenças cardiovasculares após a terceira década da vida, quando avaliamos a sobrevivência de uma mulher. Assim como o diabetes gestacional é um marcador para o aparecimento do diabetes mellitus no futuro de uma mulher, acredita-se que a pré-eclâmpsia possa desempenhar o mesmo papel em relação às complicações cardiovasculares nas mulheres que a experimentaram em uma ou mais gestações. Esta afirmação, inicialmente observacional e empírica, hoje tem consistência após vários estudos desenvolvidos. **Objetivo:** fazer uma revisão bibliográfica para confirmar a hipótese proposta, lançando mão de estudos retrospectivos de qualidade científica. **Métodos:** revisão de literatura nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, usando descritores relacionados com pré-eclâmpsia e complicações cardiovasculares nas suas mais diversas formas clínicas nas mulheres. **Resultados:** Após revisão da literatura, observou-se que mais de 90% dos artigos concordava com a correlação, e deixaram claro que o número de gestações com a pré-eclâmpsia aumentava significativamente o risco das complicações cardiovasculares. Os artigos deixaram claro que as complicações não eram imediatas, mas, em média, 10 anos após o parto índice. **Conclusões:** a correlação, apesar de não estar ainda bem explicada, existe e impõe como conduta de saúde pública que as pacientes que cursaram com a pré-eclâmpsia devam ser acompanhadas rigorosamente durante o resto de suas vidas em seu aparelho cardiovascular.

ABSTRACT

Background: *The high mortality inherent in preeclampsia can be added to cardiovascular*

¹ Aluna de Graduação em Medicina da UNIFESO. Georgianeves23@gmail.com;

*disease-related lethality after the third decade of life when we assess a woman's survival. Just as gestational diabetes is a marker for the onset of diabetes mellitus in a woman's future, it is believed that preeclampsia may play the same role in relation to cardiovascular complications in women who have experienced it in one or more pregnancies. This statement, initially observational and empirical, today has consistency after several studies. **Objectives:** To make a literature review to confirm the proposed hypothesis, using retrospective studies of scientific quality. **Methods:** literature review in Portuguese, English, and Spanish, using descriptors related to preeclampsia and cardiovascular complications in their most diverse clinical forms in women. **Results:** After reviewing the literature, it was observed that more than 90% of the articles agreed with the correlation and made it clear that the number of pregnancies with preeclampsia significantly increased the risk of cardiovascular complications. The articles made it clear that complications were not immediate, but on average 10 years after the index delivery. **Conclusions:** The correlation, although not yet well explained, exists, and has imposed as a public health conduct that patients who had preeclampsia should be followed closely during the rest of their lives in their cardiovascular system.*

INTRODUÇÃO

Está bem estabelecido que mulheres com histórico de pré-eclâmpsia correm um risco aumentado de futuras morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. A pré-eclâmpsia é definida como hipertensão (140/90 mmHg) com proteinúria (> 0,3 g / 24 h) ocorrendo na segunda metade da gravidez. Apesar das abundantes evidências sobre o aumento dos riscos de doenças cardiovasculares nessas mulheres mais tarde na vida, os dados de acompanhamento ainda são relativamente escassos e ainda não está definido se são necessárias medidas preventivas¹.

Nos Estados Unidos, a doença arterial coronariana (incluindo angina de peito ou infarto do miocárdio) afeta 6,1% de todas as mulheres acima de 20 anos e 20,8% de mulheres com mais de 75 anos de idade. De uma perspectiva mais ampla, doença cardiovascular (DCV), incluindo doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e outras manifestações é a principal causa de morte entre mulheres representando 51,7% de todas as mortes. Hipertensão (definida como uma pressão arterial sistólica > 140 mm Hg, pressão arterial diastólica > 90 mm Hg) afeta 32,7% das mulheres de todas as idades, com prevalência aumentando ao longo da vida, 6,8% entre as mulheres de 20 a 34 anos e até 78,5% de mulheres acima de 75 anos².

Outra informação sobre estes dados vem de Herrera-Garcia & Contag³, que afirmam que a frequência de hipertensos aumenta com a idade, com prevalência de 10% entre 18 e 45 anos, 40% entre 45 e 65 anos e mais de 70% após os 65 anos. Aproximadamente 800.000 pessoas sofrem um derrame todos os anos nos Estados Unidos, sendo a principal causa de incapacidade a longo prazo. A doença arterial coronariana e o infarto do miocárdio são muito prevalentes e principal causa de morte para mulheres, afetando mais de 700.000 pessoas a cada ano³.

As mulheres representaram mais da metade das mortes por doenças cardiovasculares. Nas últimas três décadas, tornou-se cada vez mais real que existem diferenças significativas de sexo, na fisiopatologia, apresentação clínica e resposta ao tratamento de doenças cardiovasculares. Essas diferenças obrigam uma necessidade de estudar fatores de risco cardiovasculares específicos para o sexo, tais como variações hormonais ao longo da vida útil e relações com distúrbios na gravidez⁴.

A hipertensão que ocorre durante a gravidez é um fator de risco importante para doença cardiovascular em mulheres, e afetam até 10% das gestações em todo o mundo. As formas de apresentação são classificados em quatro tipos: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia (PE) sobreposta e hipertensão gestacional⁴.

A associação entre PE e doenças cardiovasculares há muito tempo tem sido reconhecida através de observações empíricas. Em 1927, Corwin e Herrick relataram uma associação entre "toxemia hipertensiva da gravidez" e doença cardiovascular crônica em uma coorte de 165 mulheres⁵.

A pré-eclâmpsia é a forma multissistêmica que ocorre após 20 semanas de gestação, caracterizada por hipertensão, disfunção endotelial e danos a órgãos alvo. Pode incluir disfunção renal (por exemplo, proteinúria), disfunção hepática, manifestações hematológicas (por exemplo, trombocitopenia) e disfunção cerebral que pode levar a convulsões (eclâmpsia), entre outros. A incidência de PE nos países em desenvolvimento é de cerca de 3,4%, e em países desenvolvidos, 0,4 - 2,8%, sendo que as taxas nos Estados Unidos da América aumentam constantemente nas últimas três décadas. Foi proposto que esses distúrbios podem simplesmente representar um "teste de estresse", no qual as mulheres que desenvolvem PE são predispostas ao desenvolvimento de futuras doenças cardiovasculares. No entanto, estão surgindo evidências de que o estresse pode não explicar completamente essas associações⁶.

Scantlebury & Sharonne ⁷ propuseram uma série de possíveis caminhos entre PE e futuras doenças cardiovasculares, mas este tema será abordado no capítulo da discussão deste trabalho. A patogênese da pré-eclâmpsia é complexa e incompleta, mas no entanto, temas comuns no elenco de fatores de risco emergem de múltiplos estudos epidemiológicos. Em um estudo de Suécia, o odds ratio (OR) para PE em pacientes que tinham histórico de diabetes mellitus tipo 1 ou diabetes gestacional foram 5,2 e 3,1, respectivamente. Massa corporal pré-gravidez (IMC) está fortemente associado à pressão arterial em todos os trimestres, sendo um forte fator de risco para todos os tipos de distúrbios hipertensivos da gravidez.

O artigo de Scantlebury & Sharonne ⁷ é muito elucidativo para explicar os mecanismos envolvidos na correlação entre a PE e o futuro cardiovascular na mulher. Os autores relacionam as complicações cardiovasculares com: fatores de risco subjacentes à PE; disfunção endotelial persistente; estrutura e função miocárdica alterada; aumento do risco de síndrome metabólica; alterações renais.

Com a finalidade de justificar mais ainda a hipótese deste trabalho, existe o ensaio de Davis et al. ⁵, intitulado Estudo de Coorte de Nascimento de Helsinque, que observou que as crianças nascidas após gestações pré-eclampticas tiveram quase o dobro do risco de derrame em seus 75 anos de idade (HR: 1,9; IC95%: 1,2 a 3,0; p = 0,01). Isto é a constatação de que adaptações metabólicas fetais podem se manifestar como DCV na vida adulta. Foi sugerido que a gravidez deve ser vista como uma falha no teste de estresse, e as mulheres que desenvolvem PE têm uma síndrome metabólica mais tarde na vida.

OBJETIVOS

Confirmar a possível correlação entre a pré-eclâmpsia/eclâmpsia e um futuro cardiovascular ominoso para as mulheres que cursaram com aquela complicação obstétrica.

Propor, caso a correlação se confirme, um controle rigoroso cardiovascular para estas pacientes no decorrer de suas vidas.

MÉTODOS

A proposta deste trabalho utilizou como metodologia uma revisão da bibliografia sobre uma possível correlação entre pré-eclâmpsia e futuro cardiovascular. Os descritores utilizados foram pré-eclâmpsia, sistema cardiovascular, doença

cardiovascular e saúde pública. Utilizou as principais fontes de pesquisa em medicina (PubMed, Bireme, Periódicos CAPES, Lilacs) nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, limitando a busca nos dez últimos de publicação.

RESULTADOS

Vários estudos demonstraram que pacientes com PE correm maior risco de desenvolver DCV mais tarde vida. A coorte do estudo CHAMPS incluiu 1,03 milhão de mulheres, nenhuma com DCV antes da primeira gravidez. Observaram que os acometimentos das pacientes que foram internadas para revascularização da artéria coronária, cerebrovascular ou doença arterial periférica, pelo menos 90 dias após o parto, foram duas vezes mais comuns nas pacientes que tiveram PE do que nas que cursaram com gestação normal (risco relativo = 2,0)².

Uma coorte em população taiwanesa apresentou um risco aumentado de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, choque cardíaco, disritmia maligna, acidente vascular cerebral ou qualquer outra condição necessitando de intervenção cardíaca percutânea, artéria coronária bypass, desfibrilador cardíaco implantável ou trombólise) três anos após uma gravidez pré-eclâmpsica (risco relativo = 12,6; 95% IC: 2,4 a 66,3) ⁸.

Outro estudo demonstrou aumento das taxas de eventos cardiovasculares (internações por infarto agudo do miocárdio, AVC agudo ou revascularização da artéria coronária) entre mulheres com história de pré-eclâmpsia (risco relativo = 2,2; IC95%: 1,3 a 3,6), mas também um aumento de acidentes tromboembólicos nestas pacientes (risco relativo = : 2,3; IC95%: 1,3 a 4,2). Este trabalho partiu de uma coorte de 7,8 anos se seguimento ⁹.

Smith et al. acompanharam mais de 120 000 pacientes com PE a longo prazo com a finalidade de determinar o risco futuro de DCV e demonstrar aumento das taxas de hospitalização e morte por doença isquêmica do coração (DIC). Os resultados mostraram uma razão de risco de 2,24 (IC95%: 1,42 a 3,53) e infarto do miocárdio (razão de risco: 2,0; IC95%: 1,5 a 2,5) durante 15 a 19 anos de acompanhamento ¹⁰.

Além disso, um estudo de coorte de base populacional na Noruega demonstrou que após a PE e parto prematuro, com seguimento de 25 anos, houve taxa de morte materna elevada devido a DCV, doença da circulação pulmonar ou doença que afete a coração (risco relativo = 8,12; IC95%: 4,31 a 15,33) ¹¹.

Um estudo californiano, com acompanhamento de 37 anos, demonstrou

aumento da morte relacionada a DCV após pré-eclâmpsia (risco relativo = 2,14; IC95%: 1,29 a 3,57), com um aumento significativo adicional neste risco se PE ocorreu antes de 34 semanas gestação (risco relativo = 9,54; IC 95%: 4,5 a 20,26)¹².

Nesta mesma linha de pesquisa tem o trabalho de Drost et al¹³ que em coorte com mulheres com PE (PREVFEM), composta por 339 mulheres com histórico de PE precoce (antes de 32 semanas de gravidez), identificou a hipertensão como a doença cardiovascular mais importante em uma triagem 10 anos pós-parto¹³.

Recentemente, uma grande meta-análise de 43 estudos demonstrou que as mulheres com uma história de PE/E apresentaram um risco aumentado de DCV (risco relativo = 2,28; IC95%: 1,87 a 2,78), doença cerebrovascular (risco relativo = 1,76; IC 95%: 1,43 a 2,21) hipertensão arterial sistêmica (risco relativo = 3,13; IC95%: 2,51 a 3,89)².

Em suas recomendações mais recentes, as diretrizes dos EUA e da Europa agora incluem declarações sobre avaliação de risco cardiovascular em mulheres com histórico de PE. A diretriz da American Heart Association (AHA) de 2011 sobre prevenção de DCV em mulheres, recomenda obter uma história obstétrica detalhada quando uma mulher se apresenta pela primeira vez e recomenda monitorar e controlar os fatores de risco de DCV nas mulheres após uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia. Em continuidade, a diretriz da AHA de 2014 sobre acidente vascular cerebral, também aponta para o papel da PE como um identificador potencial de risco de acidente vascular cerebral. Mais recentemente, em uma orientação multidisciplinar da Holanda, sugere protocolos de avaliação de risco de DCV e medição da pressão arterial em intervalos regulares após o parto¹⁴.

Em uma recente metanálise de Hermes et al.¹⁵, vários fatores de risco tradicionais para DCV (glicose, insulina, triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL) níveis de colesterol e homocisteína) foram associados com PE prévia em comparação com mulheres da mesma idade com histórico de gravidez não complicada.

Além disso, descobriram que não é incomum encontrar a presença de uma combinação de múltiplos fatores de risco entre mulheres com histórico de PE de início precoce na primeira gestação, em 20% das mulheres com 3 ou mais fatores de risco principais. Como a pré-eclâmpsia e as DCV compartilham de vias fisiopatológicas comuns, os biomarcadores utilizados na previsão de PE podem ser útil na previsão de DCV mais tarde na vida da mulher¹⁵.

As novidades com biomarcadores cardiovasculares incluem sua associação à disfunção endotelial e inflamação através da molécula de adesão (ICAM), da molécula de adesão celular (VCAM), da proteína C reativa (PCR), da interleucina-6 (IL-6), da interleucina-10 (IL-10), da homocisteína, do fator de von Willibrand, do fibrinogênio, da fibronectina, do dímero D, do inibidor-1 do ativador do plasminogênio, do plasminogênio do tecido ativador, da endotelina, do fator de crescimento endotelial vascular, da tirosina quinase-1 solúvel e do fator de necrose tumoral alfa. Vários destes marcadores demonstraram estar elevados até 20 anos após a gravidez e podem estar envolvidos na patogênese da PE e da aterosclerose, embora os dados sejam um tanto conflitantes e heterogêneos¹⁵.

Alguns ensaios foram mais específicos como o de White et al.¹⁶ que agruparam mulheres sem eventos cardiovasculares prévios (40 com e 40 sem histórico de PE, pareadas por paridade e idade no momento do parto) foram recrutadas em coorte populacional de mulheres que tiveram parto entre 1976 e 1982. Uma tomografia computadorizada foi realizada para investigar a presença de calcificação da artéria coronária. Todos os históricos e covariáveis de gravidez foram confirmados pela revisão dos prontuários. As variáveis clínicas atuais foram avaliadas no momento da imagem.

Os resultados mostraram que a idade média (desvio padrão) na imagem foi de 59,5 (\pm 4,6) anos. A pressão arterial sistólica e diastólica, hiperlipidemia e o status atual do diabetes não diferiram entre as mulheres com e sem histórico de PE¹⁶.

No entanto, as frequências de um diagnóstico clínico atual de hipertensão (60% vs. 20%, $p < 0,001$) e maior índice de massa corporal em kg / m² [29,8 (25,9, 33,7) vs. 25,3 (23,1, 32,0)], foram maiores nas mulheres com histórico de PE em comparação com as que não tinham. Comparado às mulheres sem PE, a chance de ter mais calcificação da artéria coronária foi 3,54 (1,39 - 9,02) vezes maior em mulheres com PE prévia sem ajuste e 2,61 (0,95 - 7,14) vezes após o ajuste para a hipertensão atual¹⁶.

A conclusão do ensaio foi que uma história de PE está associada a um risco aumentado de calcificação da artéria coronária mais de 30 anos após a gravidez afetada. Um histórico de pré-eclâmpsia deve ser considerado na avaliação de risco ao iniciar estratégias de prevenção primária para reduzir doenças cardiovasculares em mulheres. Entre as mulheres com histórico de PE, a presença de calcificações nas artérias coronárias pode ser capaz de identificar aquelas com risco cardiovascular particularmente alto e deve ser objeto de estudos futuros¹⁶.

No continente europeu também surgiram observações importantes como a de

Alvarez-Alvarez et al.¹⁷, que reforçaram a certeza que a PE produz óbitos materno e fetal, mas que também é responsável pelo início de alterações vasculares e metabólicas futuras.

A observação relacionou um risco 2,3 vezes maior na hipertensão crônica futura, como também observou a probabilidade de diabetes tipo 2 se multiplicar por um fator de 1,8. As mulheres com história prévia de PE/E são duas vezes mais suscetíveis a ictus e maior frequência de arritmias, hospitalização por insuficiência cardíaca e um aumento de 10 vezes para insuficiência renal crônica. O período posterior ao parto é uma grande oportunidade para intervir sobre estilos de vida, saúde, fazer diagnóstico de hipertensão crônica e de diabetes clínica e facilitar tratamentos médicos para prevenção de complicações cardiovasculares¹⁷.

O trabalho de Leslie et al.¹⁸ publicado em 2016, parece definitivo para reforçar a relação PE e futuro cardiovascular. Foi realizada uma pesquisa em banco de dados examinando os efeitos a longo prazo da PE.

Três revisões sistemáticas com meta-análise qualificada foram encontradas, representando 48 estudos em 20 países com inclusão de um total de 3.598.601 mulheres. A PE foi associada a um risco três vezes maior de desenvolver hipertensão crônica. Comparado com mulheres normotensas, aquelas com pré-eclâmpsia experimentaram o dobro do risco de DCV ou mortalidade relacionada a DCV¹⁸.

A PE também foi associada a aproximadamente o dobro de risco de acidente vascular cerebral fatal ou não fatal. Não se deve esquecer que o inverso é verdadeiro: mulheres com fatores de risco cardíaco podem ter uma chance maior de desenvolver PE e são submetidas a métodos profiláticos como cálcio e aspirina em baixas doses¹⁸.

Interessante o artigo de Auger et al.¹⁹ que serviu para reforçar mais ainda a relação direta entre PE e futuro cardiovascular ominoso. Os autores procuraram confirmar a associação entre PE recorrente e complicações cardiovasculares a longo prazo. O estudo identificou as doenças cardiovasculares até 25 anos após a gravidez para todas as mulheres que deram à luz entre 1989 e 2013 em Quebec, Canadá.

As pacientes constituíram 3 grupos: mulheres sem PE, mulheres com uma PE e mulheres com mais de uma PE. Estes três grupos somaram mais de 1 100 000 pacientes registradas. Os resultados mostraram que mulheres com PE recorrente tiveram maior incidência de hospitalização cardiovascular (281,4 por 1000) do que as mulheres com uma gestação com PE (167,7 por 1000) ou nenhuma pré-eclâmpsia (72,6 por 1000). O tempo médio entre o parto e a hospitalização cardiovascular foi de 10,5 anos para grupo

recorrente, 11,6 anos para não recorrente e 12,7 anos para sem pré-eclâmpsia, firmando uma diferença de 17,3% para recorrentes e 8,7% para não recorrente em relação à ausência de pré-eclâmpsia¹⁹.

Comparado-se o grupo sem PE, com o de PE recorrente apareceu um risco associado 2 vezes maior para doença cardíaca (IC95% 1,69 a 2,29) e 3 vezes o risco de doença cerebrovascular (IC95% 2,25 a 4,05). Os autores reforçam fortemente o rastreio cardiovascular mais precoce em mulheres com recorrência da PE¹⁹.

O artigo de Brouwers et al.²⁰ reforça as conclusões do artigo anterior. Estes autores partiram do princípio que em 15% das mulheres, a PE ocorre novamente na gravidez seguinte, e avaliaram todas as evidências sobre o risco futuro de desenvolver hipertensão e DCV após várias gestações complicadas pela pré-eclâmpsia em comparação com a pré-eclâmpsia em uma única gravidez seguida pela gravidez subsequente normal.

Artigos foram retirados dos sistemas de pesquisa Embase e Medline até junho de 2017, com os seguintes critérios de seleção: todos os estudos relevantes sobre o risco de desenvolver hipertensão, aterosclerose, cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral, tromboembolismo, insuficiência cardíaca ou hospitalização geral e mortalidade por DCV. Mulheres com histórico de PE durante a gravidez, apresentam um risco duas a cinco vezes maior de doenças cardiovasculares. Vinte e dois estudos foram incluídos na revisão²⁰.

Os principais resultados foram que a PE recorrente foi consistentemente associada a um aumento da taxa de risco de hipertensão no decorrer da vida da mulher (RR 2,3; IC 95%, 1,9-2,9), doença cardíaca isquêmica (RR 2,4; IC 95%, 2,2-2,7), insuficiência cardíaca (RR 2,9; IC 95%, 2,3-3,7), acidente vascular cerebral (RR 1,7; IC 95%, 1,2-2,6) e hospitalização por DCV (RR 1,6; IC 95%, 1,3-1,9), quando comparada com mulheres com gestações subsequentes sem complicações²⁰. Portanto este ensaio está de acordo com o anterior.

A meta-análise mais recente é a de Wu et al.²¹ que estudou o risco futuro de insuficiência cardíaca, doença coronariana, morte por causa de coronariopatia ou doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e morte por acidente vascular cerebral após uma gestação com PE.

Vinte e dois estudos foram identificados com mais de 6,4 milhões de mulheres, incluindo mais de 258 000 mulheres com PE. A análise demonstrou que a PE era independentemente associada a um risco aumentado de insuficiência cardíaca futura

(razão de risco [RR], 4,19; intervalo de confiança de 95%, doença cardíaca coronária (RR, 2,50; IC95%, 1,43-4,37), morte por doença cardiovascular (RR, 2,21; 95% IC, 1,83-2,66) e acidente vascular cerebral (RR, 1,81; IC 95%, 1,29-2,55)²¹.

As análises de sensibilidade mostraram que a PE continuou a estar associado a um risco aumentado de doença cardíaca coronária futura, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral após o ajuste para a idade (RR, 3,89; IC95%, 1,83–8,26), índice de massa corporal (RR, 3,16; IC95%, 1,41–7,07) e diabetes mellitus (RR, 4,19; IC95%, 2,09-8,38)²¹.

A pré-eclâmpsia está associada a um aumento de 4 vezes na futura insuficiência cardíaca incidente e a um risco 2 vezes maior em doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral e morte por causa coronária ou doença cardiovascular. A conclusão destaca importância do monitoramento, ao longo da vida, dos fatores de risco cardiovasculares em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia²¹.

DISCUSSÃO

Quando se discute as causalidades para uma relação entre PE e futuro cardiovascular patológico, alguns estudos sugerem que a aterosclerose aguda e as alterações das células endoteliais na PE induzem alterações vasculares permanentes que aumentam o risco de DCV mais tarde na vida. Em outros trabalhos, aparece uma deficiência de magnésio (Mg) como principal ligação entre o presente e o futuro da mulher. A homeostase do magnésio é determinada pela ingestão através de comida e água e pela excreção urinária. Uma dieta pobre em vegetais e frutas pode levar a uma deficiência do íon. Uma dieta rica em proteínas aumentará a excreção de ácidos na urina e diminuirá a reabsorção normal de magnésio nos rins²².

Um relatório dos EUA revisou seis estudos em que a ingestão de Mg foi medida em gestantes. A ingestão média de Mg nesses estudos variou de 158 a 258 mg / dia, abaixo do recomendado para ingestão diária de 450 mg / dia nos EUA. Magnésio e sua homeostase adequada são de grande importância durante a gravidez²³.

Um grande número de estudos demonstra que o risco de morte cardiovascular e acidente vascular cerebral estão relacionados a uma baixa ingestão de magnésio. Em uma revisão de 16 estudos, compreendendo 313.041 indivíduos, os níveis séricos de Mg estavam relacionados a uma diminuição do risco de doença cardíaca isquêmica fatal. Os autores sugerem que, do ponto de vista preventivo, o aconselhamento dietético para o

magnésio deve ser recomendado para pacientes que passaram pela experiência da PE²².

A modernidade trouxe o determinismo genético como tentativa de explicar qualquer correlação entre as patologias estudadas neste trabalho. A grande maioria dos genes e polimorfismos testados estão diretamente relacionados às alterações observadas na patologia cardiovascular e na PE. Uma nova meta-análise bioinformática que investiga a expressão gênica perfis de amostras de sangue de pacientes cardiovasculares e amostras de tecido placentário de mulheres que tiveram PE descobriram que 22 genes eram comuns para ambos os distúrbios. Estes genes estavam os envolvidos no oxidativo, como as citocinas e quimiocinas mediadas pela inflamação, na sinalização de interleucina ou ativação de células B, todas elas encontradas para participar da patogênese complexa de ambas doenças²⁴.

Dado o risco elevado de DCV após a pré-eclâmpsia, o importante são as intervenções para reduzir os riscos. Com o aumento da prevalência de PE observou-se que a síndrome apresenta risco elevado nas pontuações no sistema de risco de Framingham, na avaliação sistemática de risco coronariano (SCORE) e no Escore de risco de Reynolds ^{25, 26}. O cálculo de 10 anos de risco de DCV durante o acompanhamento pós-parto pode fornecer uma oportunidade valiosa para identificar as mulheres com risco de DCV futura e para quem é provável que a intervenção seja mais benéfica. Em suas diretrizes de 2011 para a prevenção de DCV em mulheres, a American Heart Association considerou que história prévia de pré-eclâmpsia ou diabetes gestacional são fatores importantes como parte de seu sistema de risco, juntamente com hipertensão e hipercolesterolemia, tabagismo, inatividade física, obesidade ou histórico familiar. Presença de um ou mais destes fatores cumpre os critérios de diretrizes para estar "em risco" de DCV, com um risco anual de 5,5% de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ou morte devido a causas cardiovasculares²⁵.

As diretrizes do Instituto Nacional de Excelência Clínica no Reino Unido recomenda que uma revisão pós-natal seja realizada de 6 a 8 semanas após uma gravidez pré-eclamptica. Isso fornece uma excelente oportunidade para avaliação de risco cardiovascular entre as pacientes, e uma chance de considerar a implementação antecipada de medidas intervencionistas. Neste momento, as mulheres devem ser conscientizadas das implicações que a pré-eclâmpsia tem para uma futura gestação, e também é apropriado educá-las em relação ao risco aumentado de DCV que eles enfrentam²⁷.

As pontuações de risco devem ser calculadas para contabilizar o risco, e neste momento, mulheres com um risco anual estimado acima de 5% (em linha com o Grupo "em risco" da Heart Association) devem ser acompanhadas 6 - 12 meses após o parto, para reavaliar o risco. Enquanto isso, medidas de modificação do estilo de vida podem ser implementadas para melhorar a saúde cardiovascular, e durante acompanhamento outras opções de tratamento podem ser consideradas²⁸.

Sob o ponto de vista de propostas de terapêutica e/ou mudanças no estilo de vida para as pacientes que desenvolveram PE em gestação(ões) durante sua vida fértil, existem algumas interessantes. A aspirina (81 mg uma vez ao dia ou 100 mg a cada 2 dias) entre mulheres mesmo normotensas com mais de 65 anos de idade é uma delas. Se tiverem menos de 65 anos, também é indicada para as que apresentarem risco adicional significativo de AVC . Programas mais amplos de modificação do estilo de vida, combinando modificação da dieta com aumento dos níveis de exercício, também podem ser benéficos na redução da prevalência de DCV entre mulheres previamente com pré-eclâmpsia. Durante a gravidez, muitas mulheres param de fumar mas no entanto, existe uma alta taxa de recorrência no período pós-parto. Um apoio mais intenso pode, portanto, ser justificado para facilitar a continuidade desta atitude²⁸.

Um enfoque, que apesar de não ser o principal ponto deste trabalho, merece ser abordado, é a associação entre PE e aumento do risco de vida por doença cardiovascular em crianças nascidas de mulheres que desenvolvem PE durante a gravidez. Com base nas evidências que sustentam a hipótese de Barker³, que afirma que é provável que a restrição de crescimento intra-uterino desempenhe um papel importante no resultado do risco cardiovascular, particularmente o da doença do miocárdio.

No entanto, outros fatores podem influenciar o desenvolvimento de hipertensão, doença miocárdica e síndrome metabólica, incluindo contribuição genética dos pais, modificações epigenéticas, exposições intra-uterinas concomitantes e o estilo de vida de o indivíduo afetado. Existe um conjunto substancial de evidências que apoiam uso de pré-eclâmpsia para estratificar o risco de subsequentes doenças cardiovasculares entre as mulheres. O que não é tão evidente é a extensão do seu impacto no desenvolvimento de doenças cardiovasculares na prole. Se pré-eclâmpsia deve ser usado como marcador de risco para intervenção, exigirá o ajuste de fatores de confusão como história de pré-eclâmpsia de início precoce, crescimento intra-uterino restrito, hipertensão, hipertrigliceridemia e resistência à insulina³.

Para um clínico iniciar a saúde preventiva e estabelecer estratégias em mulheres

com PE prévia, ele precisa conhecer o histórico pré-eclâmtico da paciente, e os diagnósticos são geralmente obtidos pela obtenção de história clínica verbal dela.. O valor preditivo positivo de recordação materna variará consideravelmente em função da prevalência de pré-eclâmpsia nessa população, e também como as informações são transmitidas pelas mulheres com PE²⁹.

Uma discussão que cabe ser feita neste momento é porque existe uma relação direta entre a PE e o futuro cardiovascular de uma mulher. ZHOU et al³⁰ apresentaram uma proposta interessante. A PE apresenta uma diminuída capacidade excretora materna, na qual o acúmulo excessivo de aminas vasoativas, especialmente a noradrenalina, pode desempenhar um papel central.

A gravidez é uma função fisiológica fundamental das mulheres, mas os níveis aumentados de aminas vasoativas e outros produtos químicos na circulação materna e fetal podem ser atribuídos à redução da excreção materna. Isso é fortemente apoiado pela descoberta de que a doação de rim aumenta o risco de pré-eclâmpsia³⁰.

Portanto, pode-se concluir que os sinais e sintomas da pré-eclâmpsia, incluindo acúmulo de amina vasoativa, hipertensão, proteinúria, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia, hiperlipidemia, inflamação, insuficiência placentária e liberação excessiva de fatores derivados da placenta, pode ser secundário à diminuição da excreção materna de produtos químicos, incluindo aminas. O que os autores mostraram é que este fenômeno persiste após o parto, interferindo diretamente na saúde cardiovascular da mulher que cursou com PE na sua gestação. Deste ponto de vista, a prevenção deve se concentrar na redução das fontes de aminas vasoativas e outros produtos químicos, e assim evitando complicações nas quarta e quinta décadas de vida³⁰.

Vários estudos qualitativos demonstraram que poucas mulheres com pré-eclâmpsia anterior sabem dos indicadores associados a saúde futura. No Reino Unido, as mulheres não tinham conhecimento da ligação entre PE anterior e futuro cardiovascular. A falta de cobertura médica do seguro é outra barreira nos cuidados de saúde preventivos em mulheres com PE. Nos Estados Unidos os cuidados de saúde oferecem cobertura continuada após a gravidez, planos privados de seguro oferecidos para cobrir uma grande variedade de serviços preventivos, incluindo cardiovasculares. Também é fornecida uma visita anual de bem-estar³¹.

O moderno enfoque que atribui à custo-efetividade um papel preponderante na escolha de condutas e protocolos de acompanhamento em Medicina, é reforçado pelo

artigo de Drost et al.³² que abordou mulheres com histórico de PE, e valorizou as medidas preventivas necessárias nos anos seguintes ao parto. Foi construído um modelo de Markov analítico-decisório para avaliar os custos com saúde e os efeitos da triagem e tratamento para hipertensão pós-pré-eclâmpsia com base na literatura disponível. Os resultados foram medidos em custos absolutos, anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs).

Em um horizonte de 20 anos, os eventos ocorreram em 7,2% da população após a triagem e em 8,5% da população sem triagem. Com ajuste QALYs aumentou de 16,37 (sem estratégia de triagem) a 16,40 (com estratégia de triagem), um incremento de 0,03 (IC95% 0,01; 0,05)³².

O esperado em custos foi de 8016 euros na estratégia de triagem e 9087 euros na estratégia de nenhuma triagem (economia esperada de 1071 euros por pessoa). Os autores concluíram que triagem e tratamento anual da hipertensão em mulheres com histórico de PE pode economizar custos, apesar de proporcionar uma qualidade de vida e sobrevivência semelhante devido à prevenção acrescida do tratamento padrão³².

Os resultados publicados nos últimos dez anos, mostraram que a relação da PE com futuro cardiovascular com complicações é real e comprovada, proporcionando inclusive programas nacionais de conduta em Obstetrícia, como na Suécia³³.

O grupo responsável pelo projeto vinculou o Registro de Nascimento Médico Sueco aos dados do Programa de Intervenção Västerbotten (norte da Suécia). Usando regressão linear e logística, relacionaram fatores intervenientes da gravidez anterior com hipertensão aos 40 anos de idade em 15.896 mulheres livres de hipertensão pré-gestacional. Os modelos multivariáveis foram ajustados para todos os fatores da gravidez e estilo de vida além de fatores de confusão sociodemográficos. Aos 40 anos, 1.535 mulheres (9,6%) apresentavam hipertensão. Nos modelos multivariáveis, menor paridade, menor idade no primeiro nascimento, PE, pequenos para idade gestacional e descolamento de placenta foram independentemente associados a níveis mais altos de pressão arterial sistólica e / ou diastólica aos 40 anos. Os achados levantam a possibilidade de que o rastreamento precoce e mais frequente da pressão arterial possa ser desejável e benéfico em mulheres com tais características durante sua gravidez³³.

Mesmo com estes fortes indícios da correlação entre PE e futuro ominoso cardiovascular na mulher, algumas armas diagnósticas não aceitaram esta dependência. Escouto et al.³⁴ analisando 447 mulheres em um tempo médio de 7,1 semanas depois do parto apresentaram seus resultados.

As participantes foram classificadas de acordo com a hipertensão prévia no diagnóstico de gravidez: 94 (20%) mulheres apresentavam hipertensão gestacional, 288 (60%) mulheres tinham pré-eclâmpsia, 30 (6%) mulheres tinham hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta, 51 (11%) mulheres apresentavam hipertensão crônica sem pré-eclâmpsia sobreposta e 14 (3%) mulheres saudáveis utilizadas como controle. Dados demográficos, histórico médico e parâmetros clínicos na consulta pós-parto foram colhidos para cada grupo³⁴.

Quarenta (14%) mulheres com pré-eclâmpsia, três (10%) mulheres com pré-eclâmpsia sobreposta e quatro (8%) mulheres com hipertensão crônica apresentavam proteinúria persistente seis semanas após o parto, mas não houve diferenças significativas na proporção entre os grupos³⁴.

Na análise final para todo o grupo: 1,5% (intervalos de confiança de 95% 0,9, 2,0) ou seja, 1,5% chance de desenvolver doença cardiovascular nos próximos 10 anos. Mulheres com hipertensão crônica sem pré-eclâmpsia superposta tiveram o maior escore médio de risco, 2,8% (2,0, 3,0) em comparação com mulheres com hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta (1,7% (1,0; 2,0) e mulheres com hipertensão gestacional (1,6% (1,0, 2,4)) (P <0,001), ou mulheres com pré-eclâmpsia (1,2% (1,0, 2,0)) ou controles (1,0% (1,0, 1,5))³⁴.

A avaliação da associação entre biomarcadores e risco cardiovascular não mostrou diferenças significativas nas concentrações plasmáticas do fator de crescimento placentário (PIGF), do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e da lipocalina NGAL associada a neutrófilos plasmáticos de gelatinase entre os grupos. Nenhum dos biomarcadores, isolados ou combinados, contribuiu para o desempenho do modelo de prevenção de doenças cardiovasculares³⁴.

CONCLUSÕES

A presença de uma pré-eclâmpsia/eclâmpsia na gestação é fator de risco para que estas mulheres desenvolvam quadros patológicos no sistema cardiovascular, em idade mais avançada.

As complicações mais importantes são a hipertensão arterial, a doença coronariana, o acidente vascular cerebral hipertensivo.

Portanto, as pacientes com pré-eclâmpsia/eclâmpsia devem receber recomendações severas para que tenham um acompanhamento cardiovascular sério e frequente para o resto de suas vidas.

REFERÊNCIAS

- 1 – Dassah ET, Kusi-Mensah E, Morhe ESK. Maternal and Perinatal Outcomes Among Women with Hypertensive Disorders in Pregnancy in Kumasi, Ghana. 2017. PLoS ONE. 2017; 14(10): e0223478.
- 2 – Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Pre-Eclampsia and Future Cardiovascular Risk Among Women: A Review. J Am College Cardiol. 2014; 63(18): 1815-22.
- 3 – Herrera-Garcia G, Contag S. Maternal Preeclampsia and Risk for Cardiovascular Disease in Offspring. Curr Hypertens Rep. 2014; 16: 475-9.
- 4 – Scantlebury DC, Sharonne NH. How Does Preeclampsia Predispose to Future Cardiovascular Disease? Curr Hypertens Rep. 2014; 16: 472-9.
- 5 - Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, et al. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. Clin Sci (Lond). 2012; 123: 53-72.
- 6 - Ananth CV, Lawrence CK. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: more questions than answers? Br J Obstet Gynecol. 2013; 120(8): 920-3.
- 7 – Scantlebury DC, Sharonne NH. How Does Preeclampsia Predispose to Future Cardiovascular Disease? Curr Hypertens Rep. 2014; 16: 472-6.
- 8 - Lin YS, Tang CH, Yang CY, et al. Effect of pre-eclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan. Am J Cardiol. 2011; 107: 325–30.
- 9 - Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. Am J Kidney Dis. 2003; 42: 982–9.
- 10 - Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. Lancet. 2001; 357: 2002–6.
- 11 - Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. BMJ. 2001; 323: 1213–7.
- 12 - Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. Hypertension. 2010; 56: 166–71.
- 13 - Drost JT, Arpaci G, Ottervanger JP, et al. Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: the Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales study (PREVFEM). Eur J Prev Cardiol. 2012; 19: 1138–44.
- 14 – Zoet GA, Koster MPH, Velthuis BK, et al. Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia. Maturitas. 2015 Oct; 82(2): 153-61.
- 15 - Visser S, Hermes W, Ket JC, et al. Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders. Am J Obstet Gynecol. 2014; 4: 373.e1,373.e9.

- 16 - White WM, Mielke MM, Araoz PA, et al. A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification three decades later. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(4): 519.e1–519.e8.
- 17 - Alvarez-Alvarez B, Martel-Claros N, Abad-Carel M, Garcia-Donaire JA. Trastornos hipertensivos en el embarazo: repercusión a largo plazo en la salud cardiovascular de la mujer. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2017; 34(2): 85-92.
- 18 – Leslie MS, Briggs LA. Preeclampsia and the Risk of Future Vascular Disease. *J Midwifery Womens Health.* 2016; 61: 315–324.
- 19 – Auger N, Fraser WD, Schnitzer M, Leduc L, Healy-Profítos J, Paradis G. Recurrent pre-eclampsia and subsequent cardiovascular risk. *Heart.* 2017; 103: 235–43.
- 20 – Brouwers L, Meiden-van Roesti AJ, Savelkout C, A et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018; 125(13): 1642-1654.
- 21 - Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017 Feb; 10(2): e003497.
- 22 – Rylander R. Pre-eclampsia during pregnancy and cardiovascular disease later in life: the case for a risk group. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Sep; 292(3): 519-21.
- 23 - Spatling L, Kunz PA, Huch R, Huch A. Magnesium and calcium excretion during pregnancy. *Mag Bull.* 1985; 3: 91–93.
- 24 – Lisowskal M, Pietruchal T, Sakow A. Preeclampsia and Related Cardiovascular Risk: Common Genetic Background. *Current Hypertension Reports.* 2018; 20: 71-6.
- 25 - Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation.* 2012; 125: 1367–80.
- 26 - Hermes W, Tamsma JT, Grootendorst DC, et al. Cardiovascular risk estimation in women with a history of hypertensive pregnancy disorders at term: a longitudinal follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013; 13: 126.
- 27 - Redman CW. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart.* 2011; 97: 1967–9.
- 28 - Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation.* 2011; 123(11): 1243–1262.
- 29 – Seely E, Tsigas E, Rich JW. Preeclampsia and future cardiovascular disease in women: How good are the data and how can we manage our patients? *Semin Perinatol.* 2015 Jun; 39(4): 276-83.
- 30 – Zhou SS, Zhou YM, Chen DN. Preeclampsia and future cardiovascular risk: A point of view from the clearance of plasma vasoactive amines. *Hypertens Pregnancy.* 2016; 35(1): 1-14.
- 31 - Brown MC, Bell R, Collins C, et al. Women’s perception of future risk following

pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2013; 32(1): 60–73.

32 – Drost JT, Gruttes JPC, van der Wilt GJ, van der Schouw YT, Maas AHEM. Yearly hypertension screening in women with a history of pre-eclampsia: a cost-effectiveness analysis. *Neth Heart J*. 2015; 23: 585–591.

33 – Parikh NI, Norberg M, Ingelsson E, Cnattingius H, Bonamy AE. Association of Pregnancy Complications and Characteristics with Future Risk of Elevated Blood Pressure: The Västerbotten Intervention Programme. *Hypertension*. 2017; 69(3): 475–483.

34 – Escouto DC, Green A, Kuriak L, et al. Postpartum Evaluation of Cardiovascular Disease Risk for Women with Pregnancies Complicated by Hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Jul; 13: 218-224.

GENITÁLIA AMBÍGUA E PROBLEMAS NA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

AMBIGUOUS GENITALIA AND PROBLEMS WITH SEXUAL DIFFERENTIATION

Patrícia M.O. Souza¹; Simone Rodrigues²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Genitália Ambígua; Diferenciação Sexual; Identidade de Gênero; **Keywords:** Disorders of Sex Development; Sex Differentiation; Gender Identity.

RESUMO

Introdução: A discordância entre o sexo genético, gonadal e genital é definido como distúrbio da diferenciação sexual (DDS). O diagnóstico deve ser realizado precocemente, já que algumas de suas etiologias podem ser potencialmente letais a curto ou a longo prazo. Pode ser requerido tratamento hormonal ou cirúrgico para melhor adaptar o aspecto fenótipo ao sexo de criação que poderá ser escolhido pelos familiares. Cabe à equipe multiprofissional manejar corretamente esses casos diminuindo as implicações no bem-estar físico, psicológico e social desses pacientes, além de suporte psicológico para as famílias. **Objetivos:** Esclarecer o manejo dos casos de genitália ambígua e apresentar o processo de diferenciação sexual e seus principais distúrbios, bem como seu diagnóstico e os impactos desse distúrbio na saúde física e mental dos pacientes e de seus familiares. **Métodos:** Revisão bibliográfica com base nos bancos de dados PUBMED, BVS e SciELO. **Resultados:** Os distúrbios da diferenciação sexual são divididos em Anomalias de Cromossomos, DDS 46, XY e DDS 46, XX. A deficiência da enzima 21-hidroxilase (DDS, 46, XX) é uma das principais causas de DDS e a mais frequente causa de virilização de fetos do sexo feminino. No sexo masculino, destacam-se a deficiência da enzima 5 α -redutase e a insensibilidade parcial aos androgênios. **Conclusão:** A genitália ambígua é uma anomalia de alta complexidade e deve ser diagnosticada precocemente para que seja estabelecido planejamento terapêutico. Ademais, o

¹ Estudante de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. patimontsouza@hotmail.com;

² Coordenadora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. simonerodrigues@unifeso.edu.br

aconselhamento psicológico para pacientes e familiares é fundamental para a criação de um indivíduo bem adaptado à sua condição e seu contexto social.

ABSTRACT

Introduction: *The discrepancy between genetic, gonadal and genital sex is defined as disorder of sexual differentiation (DDS). The diagnosis must be made early, since some of its etiologies can be potentially lethal in the short or long term. Hormonal treatment or surgical intervention may be required to better adapt the phenotype aspect to the breeding sex that may be chosen by family members. It is up to the multidisciplinary team to manage these cases correctly, reducing the implications for the physical, psychological and social well-being of these patients, in addition to providing psychological support for families.* **Aims:** *Clarify the management of cases of ambiguous genitalia and present the process of sexual differentiation and its main disorders, as well as its diagnosis and the impacts of this disorder on the physical and mental health of patients and their families.* **Methods:** *Literature review based on the PUBMED, BVS and SciELO databases.* **Results:** *Sexual development disorders are divided into Chromosome Anomalies, DDS 46, XY and DDS 46, XX. Deficiency of the 21-hydroxylase enzyme (DDS, 46, XX) is a major cause of DDS and the most frequent cause of virilization in female fetuses. In males, the deficiency of the 5 α -reductase enzyme and partial insensitivity to androgens stand out.* **Conclusion:** *Ambiguous genitalia is a highly complex anomaly and must be diagnosed early in order to establish therapeutic planning. In addition, psychological counseling for patients and family members is essential for creating an individual well adapted to their condition and their social context.*

INTRODUÇÃO

O número de pacientes com distúrbio da diferenciação sexual (DDS), que consiste em condições congênitas, nas quais há discordância entre o sexo genético, gonadal e genital, tem prevalência de 1 em 1.500 nascimentos com ambiguidade genital significativa encontrada em cerca de 1 em 5.000 nascimentos.⁽¹⁻³⁾ Esse distúrbio no qual não é possível determinar o sexo biológico do indivíduo devido a uma ambiguidade genital (AG), pode ter como causa fatores hormonais ou genéticos que vão gerar malformação dos

caracteres sexuais.⁴

O diagnóstico deve ser realizado logo após o nascimento, possibilitando a descoberta precoce de situações cruciais para a vida e para a sobrevivência do paciente, já que algumas de suas etiologias podem ser potencialmente letais a curto ou a longo prazo. Sendo a apresentação clínica bastante variada, faz-se necessário o uso de critérios para o diagnóstico que, quanto mais amplos, maior a chance de detecção dessas situações.⁵ Na avaliação inicial do bebê, o profissional deve examinar a região perineal e estar atento ao tamanho do pênis e do clitóris de acordo com a idade gestacional; saco escrotal, grandes lábios e região inguinal devem ser cuidadosamente palpados para identificar a presença ou ausência de gônadas; a abertura da uretra deve ser visualizada e descrita sua posição; e em um paciente com genitália aparentemente feminina é importante definir se no períneo é possível identificar a presença dos três orifícios, ou seja, uretra, vagina e ânus, todos separados.⁶ Além disso, exames complementares incluem cariótipo, que detecta alterações estruturais e numéricas dos cromossomos; avaliação hormonal; exames de imagem, como ultrassonografia e genitografia; e biópsias gonadais se forem necessárias.¹

Constatado o DDS, deve-se buscar elucidação etiológica para que seja traçada uma conduta quanto ao sexo de criação e tratamento da condição de base. Pode ser requerido tratamento medicamentoso hormonal ou intervenção cirúrgica para adaptar da melhor forma possível o aspecto fenótipo ao sexo escolhido.⁶ Cabe à equipe multiprofissional fornecer as informações quanto a perspectiva de sucesso estético e funcional da genitoplastia feminilizante ou masculinizante para cada criança às famílias, já que essas são responsáveis pela palavra final quanto a essa escolha.¹

Contudo, apesar de vários estudos sobre o tema, o assunto ainda gera muitas dúvidas quanto ao manejo que deve ser empregado no tratamento dessas crianças, gerando graves implicações no bem estar físico, psicológico e social desses pacientes.^{1,3} Ademais, o nascimento de uma criança com DDS causa grande impacto sobre a família que, além do sentimento de frustração diante de um bebê com uma deficiência física, também sentem-se inseguros quanto à criação adequada desses indivíduos, por se tratar de situação inusitada, na qual não dispõem de informações e compreensão suficientes, devendo assim receber suporte psicológico adequado.¹

OBJETIVOS

O objetivo primário desse trabalho é esclarecer o manejo dos casos de genitália ambígua. Os objetivos secundários consistem em apresentar o processo de diferenciação sexual e seus principais distúrbios, bem como seu diagnóstico e os impactos desse distúrbio na saúde física e mental dos pacientes e de seus familiares.

MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica baseado nas recomendações metodológicas Principais Itens a Relatar para Revisões sistemáticas e Meta-análises- PRISMA. O processo de identificação e seleção de artigos foi realizado no período de dezembro de 2019 a agosto de 2020, utilizando as bases de dado PUBMED, BVS e SciELO.

Primeiramente, foram identificados os artigos e publicações sobre distúrbio da diferenciação sexual gerando genitália ambígua, bem como o manejo adequado e o impacto dessa condição na vida do paciente e de sua família. Os descritores utilizados foram: genitália ambígua, distúrbio da diferenciação sexual, identidade de gênero. Em seguida, os critérios de inclusão compreendiam estudos observacionais de diferentes autores da área de saúde nos últimos 20 anos, nos idiomas inglês e português. Além disso, também foram utilizados livros textos, guidelines e publicações periódicas brasileiras para embasar a discussão do tema.

Em relação à seleção dos artigos, foram identificados cerca de 23.000 conteúdos sobre o tema. Utilizando-se os critérios de inclusão, foram lidos cerca de 30 artigos. Em seguida foram selecionados 20 artigos principais que condiziam com o objetivo do estudo, sendo SciELO = 9, PUBMED = 8, BVS = 3, além de 2 dissertações de mestrado, 1 monografia e 2 livros texto.

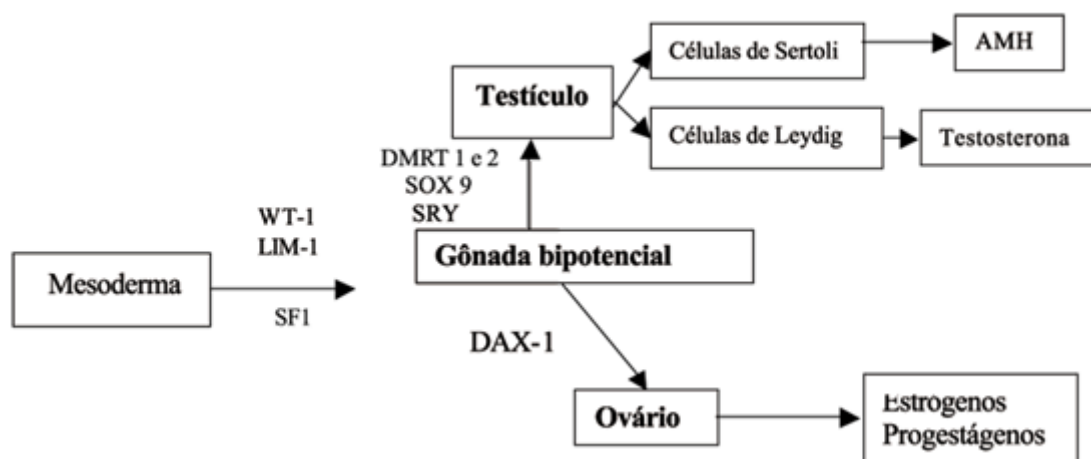
RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de diferenciação sexual divide-se em três etapas: diferenciação do sexo cromossômico (XY ou XX), que ocorre na fecundação de um óvulo normal por um espermatozoide que contém um cromossomo X ou um Y; diferenciação das gônadas em testículos ou em ovários; e diferenciação sexual secundária, em resposta aos hormônios produzidos pela gônada

diferenciada, que estabelecerá o fenótipo final.⁴

O processo embriológico da formação do aparelho reprodutor tem início a partir da quarta semana de gestação, quando ocorre espessamento do epitélio de um dos folhetos embrionários, o mesoderma, juntamente com o surgimento bilateralmente de estruturas denominadas cristas urogenitais. Na semana seguinte, ocorre a migração de células germinativas primordiais para essas cristas, dando origem às saliências gonadais. Nesse período também surgem duas estruturas que darão origem aos ductos genitais internos, os ductos de Wolff ou mesonéfricos (masculinos) e os de Müller ou paramesonéfricos (femininos), além de rudimentos genitais externos que marcam esse processo.¹ No final da década de 1980, um gene foi identificado e nomeado SRY (região de determinação sexual do cromossomo Y), uma região situada no braço curto do cromossomo Y, que contém a sequência sinalizadora para a gônada, ainda indiferenciada, virar um testículo. No entanto, estudos mostraram que o processo de diferenciação para o sexo masculino envolve outros genes localizados no cromossomo X (Dax-1) ou nos autossomos (WT-1, LIM-1), revelando que o processo é mais complexo do que pensado anteriormente. Na ausência do SRY, a gônada se diferencia em ovários (Figura 01).⁶

Figura 01: Alguns genes envolvidos na determinação gonadal



Fonte: Damiani, D et al. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta⁶

Diferenciação sexual masculina

Na presença do SRY e de outros genes que determinam a formação

testicular, ocorre diferenciação das células dos cordões sexuais primários em células de Sertoli. Estas se agrupam dando origem aos túbulos seminíferos e às células intersticiais de Leydig, que secretam o hormônio anti-mülleriano (HAM) responsável pela regressão dos ductos de Müller.^{7,8} Por volta da nona semana, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) estimula às células de Leydig a produzirem testosterona, o que induz a diferenciação dos ductos de Wolff em epidídimo, canais deferentes, vesículas seminais e dutos ejaculatórios. A testosterona é convertida em diidrotestosterona (DHT) pela enzima 5-alfa-redutase tipo 2, dando origem à glândula e corpo do pênis, à bolsa escrotal e à uretra peniana. A ação da DHT também determina o surgimento do prepúcio e da próstata, essa última a partir de evaginações do seio urogenital.⁸ A partir da segunda metade da gestação, o hormônio luteinizante (LH) passa a ser o responsável por manter o estímulo sobre essas células, permitindo o aumento do pênis e a descida testicular.¹

Diferenciação sexual feminina

Na ausência do SRY, a partir da décima semana se inicia a diferenciação dos ovários. Uma vez que não há a produção de HAM, os ductos de Müller se diferenciam em fímbrias, trompas de Falópio, útero e terço proximal da vagina. Na ausência de estímulo androgênico local pela DHT, os ductos de Wolff não se desenvolvem, permanecendo como um vestígio embrionário, e o tubérculo genital origina a glândula e o clitóris, e as pregas urogenitais os pequenos e grandes lábios. Posteriormente, do seio urogenital surgem a uretra feminina e a porção inferior da vagina.^{1,8}

Classificação

Os distúrbios da diferenciação sexual através da proposta do consenso de Chicago, no ano de 2006, foram divididos em DDS por: Anomalias de Cromossomos Sexuais (Síndrome de Turner (45,X e variantes) , Síndrome de Klinefelter (47,XXY e variantes), Disgenesia gonadal mista (ambiguidade genital associada a 45,X/46,XY e variantes) e DDS ovotesticular (por quimerismo 46,XX/46,XY ou 45,X/46,XY e variantes); DDS 46, XY Distúrbios da diferenciação gonadal (disgenesia gonadal completa; disgenesia gonadal parcial XY; regressão testicular; DDS ovotesticular), Distúrbios da síntese ou ação de hormônios testiculares (defeitos de síntese de testosterona; deficiência de 5 α -redutase tipo 2; defeitos do receptor de andrógenos; persistência dos dutos de

Müller) e DDS 46,XX Distúrbios da diferenciação gonadal (disgenesia gonadal completa; DDS testicular; DDS ovotesticular), Excesso de andrógenos: fetais (exemplo: hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase); fetoplacentários (exemplo: deficiência de aromatase placentária) ou maternos (exemplos: luteoma, origem exógena). Essa classificação extinguiu alguns termos como: intersexo, hermafroditismo e pseudo-hermafroditismo⁹.

Gazzaneo et al descreveram o perfil dos pacientes com anomalias geniturinárias atendidos em um serviço de genética de hospital terciário no Brasil, no período de abril de 2008 e agosto de 2014. Desses, 72 indivíduos tinham distúrbio da diferenciação sexual, sendo a hiperplasia adrenal a patologia mais prevalente, cariótipo 46, XY foi verificado em 55% e aberrações cromossômicas em 17,5% dos casos.¹⁰

A hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase (DDS, 46,XX) é uma das principais causas de DDS e a mais frequente causa de virilização de fetos do sexo feminino.⁸ Pode se manifestar por duas formas clínicas, virilizante simples e perdedora de sal. Na primeira, além da produção deficiente de cortisol, há aumento da produção de androgênios desde o início da gestação resultando em ambiguidade genital ao nascimento, que pode variar desde discreta clitoromegalia até uma genitália francamente virilizada nas mulheres, e virilização progressiva pós-natal se não tratada adequadamente. Nesse caso, ovários e útero se desenvolvem normalmente e as gônadas não são palpáveis. No caso dos meninos, a genitália externa é normal, mas o estímulo androgênico progressivo provoca o aparecimento precoce dos caracteres secundários masculinos. A forma perdedora de sal que corresponde a até 80% dos casos, por sua vez, além desses sinais de virilização, também cursa com quadros graves de desidratação, hiponatremia, hipercalcêmica, vômitos, acidose metabólica, choque hipovolêmico e óbito, se não tratada adequadamente.¹¹

As síndromes genéticas específicas, por sua vez, podem ser herdadas de um dos pais que tem o gene afetado ou pode ser resultado de uma mutação genética espontânea, tendo assim, apresentações genitais e gonadais diversas associadas a outras manifestações sistêmicas específicas.⁵ Dentre elas a Síndrome de Noonan, na qual mais da metade dos pacientes do sexo masculino apresenta criptorquidia uni ou bilateral, que consiste ausência de um ou dos dois

testículos na bolsa testicular, além de dismorfismo facial, cardiopatia congênita e baixa estatura;¹² e a Síndrome de Kallmann, que é essencialmente caracterizada pela associação de hipogonadismo, diagnosticado logo na infância em virtude da criptorquidia e/ou micropênis ou, mais comumente, na idade puberal em virtude da falta de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, e a presença de anosmia.¹³

O grupo de anomalias associadas à disgenesia gonadal tem grande frequência entre os casos estudados, e a que cursa com ambiguidade genital é a disgenesia gonadal parcial, também chamada de incompleta ou atípica. Caracteriza-se pela presença de cariótipo 46, XY, em indivíduos com diferenciação testicular parcial, evidência de derivados dos dutos de Müller, sem sinais clínicos da síndrome de Turner. A genitália interna consiste em uma combinação de derivados dos ductos de Wolff e Müller, resultando em graus variados de ambiguidade sexual, que vão desde um fenótipo predominantemente feminino até um quase que exclusivamente masculino. Nessa patologia, existe risco de transformação neoplásica de ambas as gônadas.¹⁴

Finalmente, dentre as causas de genitália ambígua no sexo masculino, destacam-se a deficiência da enzima 5 α -redutase e a insensibilidade parcial aos androgênios, ambas apresentando cariótipo 46, XY. Manifestam-se por graus variados de micropênis, hipospádia, definida pela implantação anormal do meato urinário, e criptorquidia.^{8,15}

Critérios diagnósticos

Devido à grande diversidade de apresentações clínicas do DDS, em 1982, Danish propôs critérios amplos e didáticos que passaram a ser internacionalmente adotados no exame da genitália do recém-nascido ou da criança maior (Tabela 01).¹⁶

Tabela 01: Critério de Danish para definição de genitália ambígua

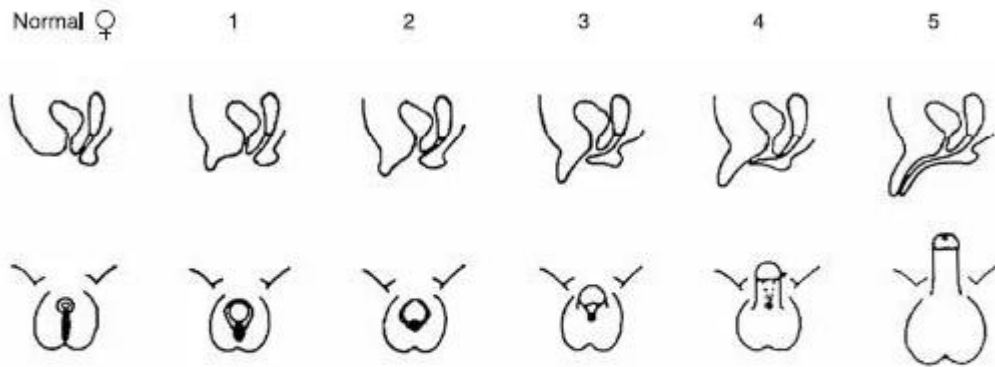
Genitália de aspecto feminino	Genitália de aspecto masculino
Diâmetro clitoriano > 6mm	Gônadas não palpáveis
Gônada palpável em bolsa labioescrotal	Tamanho peniano abaixo de -2,5DP da média do tamanho peniano para a idade
Fusão labial posterior	Gônadas pequenas, ou seja, maior diâmetro inferior a 8 mm.
Massa inguinal que possa corresponder a testículos	Presença de massas inguinal que poderá corresponder a útero e trompas rudimentares
	Hipospádia

Fonte: Silva, MG Malformações de Genitália¹⁷

As alterações no exame da genitália masculina podem ser a presença de hipospádia proximal (escrotal), micropênis, criptorquidia bilateral, atrofia testicular e/ou hipospádia distal ou medial associada a unilateral criptorquidia e na genitália feminina com massa inguinal ou labial e/ou clitóris aumentado com fusão labial posterior. A presença dessas características aventaria a suspeita desse distúrbio, indicando a necessidade de uma investigação mais detalhada e imediata.¹⁸

A genitália externa também deve ser avaliada determinando-se o grau de virilização. Isso será importante no estabelecimento da conduta para o caso com base no aspecto cosmético da genitália e sua funcionalidade. Para isso, há uma classificação proposta por Prader, que inicialmente se destinou a pacientes com hiperplasia adrenal congênita, mas que pode ser de utilizada em outros DDS (Figura 01).⁸

Figura 01: Classificação de Prader para os graus de ambiguidade genital



Grau 1 = genitália de aspecto feminino, com somente aumento do falo; Grau 2 = maior aumento do falo, associado à fusão posterior das saliências labioescrotais, sem seio urogenital; Grau 3 = importante aumento do falo, associado à fusão quase completa das saliências labioescrotais, e presença de seio urogenital com abertura perineal; Grau 4 = falo de aspecto peniano, associado à fusão completa das saliências labioescrotais, e presença de seio urogenital com abertura perineal na base do falo; Grau 5 = falo de aspecto peniano bem desenvolvido, associado à fusão completa das saliências labioescrotais, e presença de seio urogenital com abertura no corpo do falo ou balânica.

Fonte: Damiani, D et al. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta.⁶

Contudo, os achados no exame dos genitais e a definição do sexo genético não definem o diagnóstico etiológico e nem são suficientes para decisões acerca do sexo de criação, sendo necessário o exame do cariótipo. Algumas alterações nesse exame podem indicar ainda a necessidade de biópsia gonadal para a definição diagnóstica. Ademais, dosagens hormonais e avaliação por imagem do útero, gônadas, próstata e seio urogenital também devem ser solicitados.⁸

Conduta terapêutica

Da perspectiva legal, o Conselho Federal de Medicina (Resolução nº 1664 de maio de 2003) estabelece que deve ser assegurada uma conduta de investigação precoce aos pacientes com anomalia de diferenciação sexual para a definição adequada do gênero e tratamento em tempo hábil. Além disso, garante uma estrutura mínima que contemple a realização de exames complementares com dosagem hormonais, citogenéticos, imagem e anatomopatológico. A resolução garante uma equipe multidisciplinar para assegurar conhecimento nas áreas como clínica geral e/ou pediátrica, endocrinologia, endocrinologia-pediátrica, cirurgia, genética, psiquiatria e psiquiatria-infantil, para apoiar e informar paciente e familiares sobre o problema e suas implicações. Define também, que cabe aos familiares ou responsáveis legais a definição final do sexo, podendo o paciente participar ativamente da

definição do seu próprio sexo caso tenha condições para isso. Por fim, suporta que o tratamento “de anomalias de diferenciação sexual deve ser realizado em ambiente com estrutura que garanta segurança, habilidades técnico-científicas e suporte de acompanhamento”.¹⁹ O acompanhamento por uma equipe multidisciplinar, incluindo especialistas em Ginecologia, Endocrinologia, Urologia, Genética, Psicologia Clínica / Psiquiatria, Radiologia, Enfermagem, Neonatologia e Cirurgia Pediátrica é fundamental para a construção da linha de cuidado para esses pacientes e suas famílias. Cada paciente deve ser abordado de maneira individualizada para determinar o sexo da criação da maneira mais rápida e cuidadosa.²⁰

Os exames laboratoriais incluem a dosagem de testosterona, dihidrotestosterona (DHT), 17-OH-progesterona e outros precursores adrenais e gonadais da testosterona, gonadotrofinas hipofisárias (hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH)), além dos exames de imagem como a ultrassonografia ou a ressonância magnética e o estudo genético.⁶

O diagnóstico etiológico e as condições anatômicas presentes devem ser avaliados cuidadosamente por profissionais qualificados, permitindo uma abordagem cirúrgica eficiente, e auxiliando os pais na escolha do sexo de criação. Deve-se considerar identidade de gênero, fertilidade futura, risco de malignidade, prevenção de infecções e anatomia funcional para atividade sexual.²⁰ Teoricamente, o sexo social só está plenamente estabelecido após os 3 anos de idade, momento no qual também ocorre aquisição da fala. Esse período seria o limite para a escolha do sexo de criação, pois é a partir dessa decisão que todas as outras condutas terapêuticas se basearão, no que concerne o tratamento clínico e ou cirúrgico.⁶ Contudo, atualmente há quem defenda aguardar a criança atingir o período puberal para que ela opte por seu sexo definitivo. No artigo de De Clercq et al (2019), constatou-se que embora muitos profissionais de saúde desencorajem a genitoplastia precoce, eles acreditam que a decisão de não operar requer habilidades únicas de paternidade, as quais poucos pais possuem.²¹ Na prática, os conflitos gerados por essas anomalias, não permite a espera do momento ideal, optando-se por uma intervenção precoce.²²

No caso da hiperplasia adrenal congênita, apesar de, na maioria das vezes, ter uma apresentação fenotípica mais para o lado masculino, a opção

deverá ser preferencialmente para o sexo feminino, preservando-se as estruturas eventualmente presentes como útero, trompas, cavidade vaginal e ovários.⁶

Na disgenesia gonadal, o risco de degeneração maligna das gônadas é muito alto, sendo necessária a remoção das gônadas com colocação de prótese testicular, caso opte-se pelo sexo masculino. Isso ocorre porque nem sempre o exame clínico do testículo permite a detecção precoce de uma neoplasia, de modo que, muitas vezes, a metástase já é o primeiro sinal do quadro.⁶

Essa patologia, bem como os defeitos na síntese de testosterona, os distúrbios dos tecidos-alvo dependentes de androgênios e as formas idiopáticas, se enquadram no grupo de diferenciação sexual com cariótipo 46, XY, o que apresenta as maiores dificuldades quanto à opção de sexo de criação. Nesses casos de malformações onde não temos uma base hormonal para a alteração genital, as características da genitália externa e a possibilidade de correção cirúrgica para este ou aquele sexo dirigirão primariamente a opção de sexo de criação.⁶

Uma vez escolhido o sexo de criação, procede-se à correção cirúrgica, na qual remove-se todas as estruturas que não digam respeito ao sexo escolhido. Na maioria das vezes, a cirurgia estética é feita logo após o diagnóstico, sendo a correção definitiva somente realizada pós estirão puberal.⁶ Contudo, essa atribuição de gênero baseada essencialmente em resultados cirúrgicos, vem sendo contestada ao se evidenciar a importância das influências hormonais e genéticas pré-natais e pós-natais no desenvolvimento psicosssexual.²³

Na puberdade, os pacientes que não apresentarem gônadas funcionantes deverão ter seu eixo estimulado por hormônios exógenos, sendo a monitorização da idade óssea, a avaliação clínica das características sexuais secundárias e o crescimento físico determinantes para o ajuste das doses empregadas.⁶

Além do mais, um aspecto importante no tratamento desses pacientes e familiares é o seguimento psicológico. Deve-se sempre levar em consideração que cada pessoa com DDS é única e deve ser tratada com atenção individualizada.²³ No estudo realizado por Kreukels et al (2019), 1.040 pacientes com variadas condições de DDS mostraram-se insatisfeitos com sua vida sexual,

apresentando diferentes problemas sexuais, além de serem menos ativos sexualmente do que a população em geral, evidenciando a importância à atenção desses indivíduos.²⁴ No artigo de Bajszczak et al (2020), também foi identificado um alto risco de problemas mentais entre os indivíduos com DDS, como ansiedade e insônia, principalmente entre aqueles que não realizaram cirurgia genital.²⁵

Os pais, por sua vez, ao construírem uma imagem idealizada para o filho durante todo período gestacional, podem experimentar diversos sentimentos tais como culpa, revolta, frustração, choque, tristeza e/ou rejeição, ao se depararem com uma criança com transtorno. O sexo do bebê ocupa grande relevância dentre as expectativas criadas em torno de uma gravidez, fazendo com que os pais possam vivenciar até mesmo um sentimento de luto, ocasionado pela perda do filho sadio e de sexo diferente daquele que havia-se imaginado inicialmente.¹⁹ Esses sentimentos podem, ainda, se intensificar quando fatores de risco como baixa renda e não ter outros filhos estão presentes.²⁶ Assim sendo, uma equipe treinada e multiprofissional, principalmente de psicólogos, deve estar à disposição para responder a dúvidas que possam surgir ao longo da vida desses indivíduos, possibilitando a criação de um adulto bem adaptado ao contexto social em que vive e à sua condição.⁶

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O distúrbio da diferenciação sexual é uma anomalia de alta complexidade, que apesar de ainda rara na prática diária, deve ser manejado de forma correta devido às graves implicações que pode gerar na vida do paciente e seus familiares. Durante o processo de diferenciação sexual, a alteração de alguns genes é responsável pela discordância entre o sexo genético, gonadal e genital, gerando ambiguidade genital com diferentes graus de virilização. Devido à grande diversidade de apresentações e etiologias, é fundamental o diagnóstico precoce para que sejam tratadas as que são potencialmente letais ao paciente, num primeiro momento, além de possibilitar um estudo adequado sobre a funcionalidade da genitália e seu aspecto cosmético, melhorando o prognóstico físico e psicológico para o indivíduo.

Uma abordagem multiprofissional é necessária para auxiliar os pais na escolha do sexo de criação, que apesar de questão controversa, ainda é

estipulada em idade precoce, antes que esteja formado o sexo social da criança. Contudo, há cada vez mais argumentos que sustentam o adiamento da cirurgia até que o paciente tenha idade suficiente para consentir, reduzindo assim problemas físicos e psicológicos futuros. Ademais, os familiares requerem atenção psicológica adequada para lidarem com a frustração e a falta de conhecimento frente a esse distúrbio, possibilitando a criação de um indivíduo saudável e bem adaptado a sua condição.

Apesar de vir ganhando espaço como tema dentro da medicina, ainda é um distúrbio pouco explorado e abordado nos congressos médicos, por exemplo, além de ser uma questão que envolve muito preconceito. Para melhor manejo dos casos de ambiguidade genital, é preciso unir conhecimento científico a percepção do comportamento humano e os diferentes fatores que exercem influência sobre ele. Somente assim será possível a criação de uma identidade sexual e uma inserção social satisfatória para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

Oliveira MS. As circunstâncias do nascimento de crianças com genitália ambígua e suas repercussões familiares e sociais. (Dissertação. Mestrado em Ciências Médicas). Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Ciências Médicas, Campinas: 2013.

Wherrett D. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. *Pediatric Clinics of North America*. 2015. 62 (4): 983-999.

Hemesath TP. Anomalias da Diferenciação Sexual: As Narrativas do País sobre a constituição da identidade de gênero. Universidade Federal do Rio Grande do Sul Instituto de Psicologia, Rio Grande do Sul: 2010.

Mello MP, Soardi FC. Genes envolvidos na determinação sexual. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G. Menino ou Menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo. 2ª edição, Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda, 2010.

Andrade JGR, Martins RRS, Caldas D, Brasil J, Meirino ALA, Jung MP. Perfil clínico de 62 casos de distúrbios da diferenciação sexual. *Rev Paul Pediatr*. 2008; 26(4): 321-328.

Damiani D, Setian N, Huperman H, Manna TD, Dichtchekenian V. . Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001; 45(1): 37-47.

Montanari T. Embriologia: Texto, atlas e roteiro de aulas práticas. 1ª edição. Porto Alegre, Edição do autor, 2013.

Guerra Junior G, Maciel Guerra AT. O pediatra frente a uma criança com ambigüidade genital. *J Pediatr*. 2007; 83(5): 5184-5191.

Hughes IA , Houk C , Ahmed SF , et al. Declaração de consenso sobre o

tratamento de transtornos intersexuais Arquivos de doenças na infância, 2006; 91: 554-563

Gazzaneo IFP, Queiroz CMC, Goes LCV, Lessa VJC, Omena Filho RL, Nascimento DLL, Petrolí RJ, Zanotti SV, Monlleó IL. Profile of patients with genitourinary anomalies treated in a clinical genetics service in the Brazilian unified health system. Revista Paulista De Pediatria: Orgao Oficial Da Sociedade De Pediatria De Sao Paulo. 2016. 34(1): 91-98.

Bento LR, Ramos CCA, Gonçalves EM, et al. Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase, forma clássica: estudo da frequência em famílias de indivíduos afetados. Rev Paul Pediatr. 2007; 25(3): 202-6.

Malaquias AC, Ferreira LV, Souza SC, Arnhold IJP, Mendonça BB, Jorge AAL. Síndrome de Noonan: do fenótipo à terapêutica com hormônio de crescimento. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(5): 800-808.

Ribeiro RS, Abucham J. Síndrome de Kallmann: uma revisão histórica, clínica e molecular. Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2008; 52(1): 8-17.

Lipay MVN, Bianco B, Verreschi ITN. Disgenesias gonadais e tumores: aspectos genéticos e clínicos. Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2005; 49(1): 60-70.

Baskin L. What Is Hypospadias?. Clin Pediatr (Phila). 2017;56(5):409-418.

Danish RK. Intersex problems in the neonate. Indian J Pediatr. 1982; 49: 555–575.

Silva MG. Malformações de Genitália (Monografia Pós-graduação em Medicina Fetal) Centro de Estudos de Medicina Fetal, São Paulo, 2012.

Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS)/desarrollo sexual diferente (DSD). An Pediatr (Barc). 2018;89:315.e1–315.e19

Resolução CFM n 1.664/2003. D.O.U. 13 Maio 2003, Seção I, pg. 101.

Stambough K, Magistrado L, Perez-Milicua G. Evaluation of ambiguous genitalia. Curr Opin Obstet Gynecol. 2019; 31(5): 303-8.

De Clercq E, Streuli J. Special Parents for "Special" Children? The Narratives of Health Care Providers and Parents of Intersex Children. Narrat Inq Bioeth. 2019; 9(2): 133-47.

Silva CAB, Brito HB, Ribeiro EM, Brandão Neto J. Ambigüidade genital: a percepção da doença e os anseios dos pais. Rev Bras Saude Mater Infant. 2006; 6(1): 107-113.

Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. Journal of Endocrinological Investigation. 2016; 39 (11): 1207-1224.

Kreukels BPC, Cohen-Kettenis PT, Roehle R, Grift TCV, Slowikowska-Hilczler J, Grinten HCV, Hirschberg AL, Vries ALC, Reisch N, Bouvattier C, Nordenström A, Thyen U, Köhler B. Sexuality in Adults with Differences/Disorders of Sex Development (DSD): Findings from the dsd-LIFE Study. Journal of Sex & Marital

Therapy. 2019. 45(8): 688-705.

Bajszczak K, Szarras-Czapnik M, Walczak-Jędrzejowska R, Marchlewska K, Slowikowska-Hilczer J. The risk of mental disorders in patients with disorders/differences of sex differentiation/development (DSD) and Y chromosome. Endokrynol Pol. 2020; 71(2): 168-75.

Perez MN, Delozier AM, Aston CE, et al. Predictors of Psychosocial Distress in Parents of Young Children with Disorders of Sex Development. J Urol. 2019 Nov; 202(5): 1046-51.

O USO DE CROSSLINKING NO TRATAMENTO DO CERATOCONE

THE USE OF CROSSLINKING IN THE TREATMENT OF KERATOCONUS

Danielle P. L. Bravo¹; João Maria Ferreira²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: crosslinking; tratamento; ceratocone; **Keywords:** Crosslinking; Treatment; Keratoconus.

RESUMO

Introdução: Ceratocone é uma doença não-inflamatória progressiva do olho na qual mudanças estruturais na córnea (que alteram sua biomecânica - resistência e elasticidade) a tornam mais fina e modificam sua curvatura normal (praticamente esférica) para um formato mais cônico. Este fenômeno de protrusão da área corneana afinada é chamado de ectasia (distensão) corneana.

Objetivo: Analisar a eficácia do uso do método crosslinking no tratamento de ceratocone. **Métodos:** Foram eleitos 18 artigos das bases de dados nacionais e internacionais como Scielo e PubMed. **Discussão:** A principal consequência do Ceratocone é a diminuição da acuidade visual (visão) proveniente do astigmatismo irregular (distorção da imagem causada pela alteração da curvatura normal da córnea). Visão borrada, imagens fantasmas, sensibilidade à luz e presença de halos noturnos são os principais sintomas relatados pelos pacientes. Trata-se da distrofia mais comum da córnea, afetando 1 pessoa em cada 2.000, parecendo ocorrer em populações em todo o mundo, embora alguns grupos étnicos apresentam uma prevalência maior que outros. Costuma aparecer na adolescência e progredir até os 30-45 anos de vida, quando então estabiliza-se. **Considerações finais:** Dessa forma, mostra-se extremamente necessária uma abordagem terapêutica que seja capaz de interromper ou desacelerar o processo evolutivo da patologia em questão.

¹ Acadêmica do 12º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO. danipedrobravo@gmail.com;

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. clinoft@hotmail.com

ABSTRACT

Background: Keratoconus is a disorder of the eye which results in progressive thinning of the cornea. This may result in blurry vision, double vision, nearsightedness, astigmatism, and light sensitivity. Usually both eyes are affected. In more severe cases a scarring or a circle may be seen within the cornea. **Objectives:** To analyze the efficiency of crosslinking method in the treatment of keratoconus. **Methods:** 18 articles from national and international databases such as SciELO and PubMed were chosen. **Discussion:** Initially the condition can typically be corrected with glasses or soft contact lenses. As the disease worsens special contact lenses may be required. In most people the disease stabilizes after a few years without severe vision problems. In a small number of people scarring of the cornea occurs and a corneal transplantation is required. Keratoconus affects about 1 in 2,000 people. It occurs most commonly in late childhood to early adulthood. While it occurs in all populations it may be more frequent in certain ethnic groups such as those of Asian descent. **Conclusions:** Thus, it is extremely necessary a therapeutic approach towards interrupting or slowing down the progress of said disease.

INTRODUÇÃO

O ceratocone é um distúrbio chamado distrofia contínua e progressiva, que ocorre na córnea com afinamento central ou paracentral, geralmente inferior, resultando no abaulamento anterior da córnea, na forma de cone¹. A apresentação é geralmente bilateral e assimétrica.

Trata-se de condição rara, encontrada em todas as raças, nas diferentes partes do mundo, com prevalência que varia de 4 a 600 casos por 100.000 indivíduos. História familiar está presente de 6 a 8% dos casos, sugerindo herança familiar. Seu aparecimento mais comum ocorre na puberdade, geralmente entre os 13 e os 18 anos de idade, progride por aproximadamente 6 a 8 anos e, após, tende a permanecer estável².

O ceratocone pode estar associado a doenças sistêmicas como as síndromes de Down, Turner, Ehlers-Danlos, Marfan, além de atopias, osteogênese imperfeita e prolapso da válvula mitral. Condições oculares às quais pode estar relacionado são a ceratoconjuntivite vernal, aniridia, amaurose congênita de Leber e retinose pigmentar. O paciente pode relatar mudanças

frequentes na prescrição de óculos ou diminuição na tolerância ao uso de lentes de contato.

Uma complicação possível é a hidropsia aguda, líquido que penetra nas camadas da córnea, provoca diminuição súbita da acuidade visual associada a desconforto e lacrimejamento. O tratamento do episódio agudo é feito com solução salina hipertônica e oclusão, ou lente de contato terapêutica. Com a cicatrização, que ocorre entre 6 e 10 semanas, pode haver melhora da acuidade visual devido ao aplanamento da córnea¹.

Nos casos mais brandos, o tratamento do ceratocone é inicialmente realizado por meio de óculos. Para astigmatismos maiores ou um pouco avançados, lentes de contato rígidas podem ser adaptadas com sucesso. Atualmente, alguns casos apresentam melhora com adaptação de lentes hidrofílicas próprias para ceratocone. O tratamento cirúrgico, com transplante penetrante de córnea, é indicado para os casos mais avançados ou com cicatrizes extensas que não melhoram com lentes de contato. Após a cirurgia geralmente é necessário o uso de lentes de contato para obtenção de melhor acuidade visual.

O crosslinking da córnea é um novo tratamento cirúrgico desenvolvido com a finalidade de aumentar a resistência da córnea, aumentando sua estabilidade. O objetivo é minimizar a progressão do ceratocone e com isso retardar ou até mesmo evitar um futuro transplante de córnea³. O procedimento está indicado para pacientes portadores das chamadas ectasias corneanas, como ceratocone e degeneração marginal pelúcida. O tratamento também pode ser realizado em pacientes previamente submetidos a outras cirurgias na córnea. O crosslinking corresponde ao processo de fortalecimento de uma estrutura pela indução de ligações covalentes entre as moléculas de um mesmo material ou órgão. No crosslinking da córnea, haverá um fortalecimento das fibras de colágeno (que representam as pontes de sustentação da córnea). Com o aumento da resistência corneana, diminui-se a elasticidade da córnea e com isso, reduz-se a chance de progressão do abaulamento corneano, responsável pelo alto astigmatismo e baixa da visão. A córnea com fibras de colágeno menos unidas, será mais frágil (deformável) em comparação com a córnea com fibras de colágeno mais unidas (crosslinking).

OBJETIVO

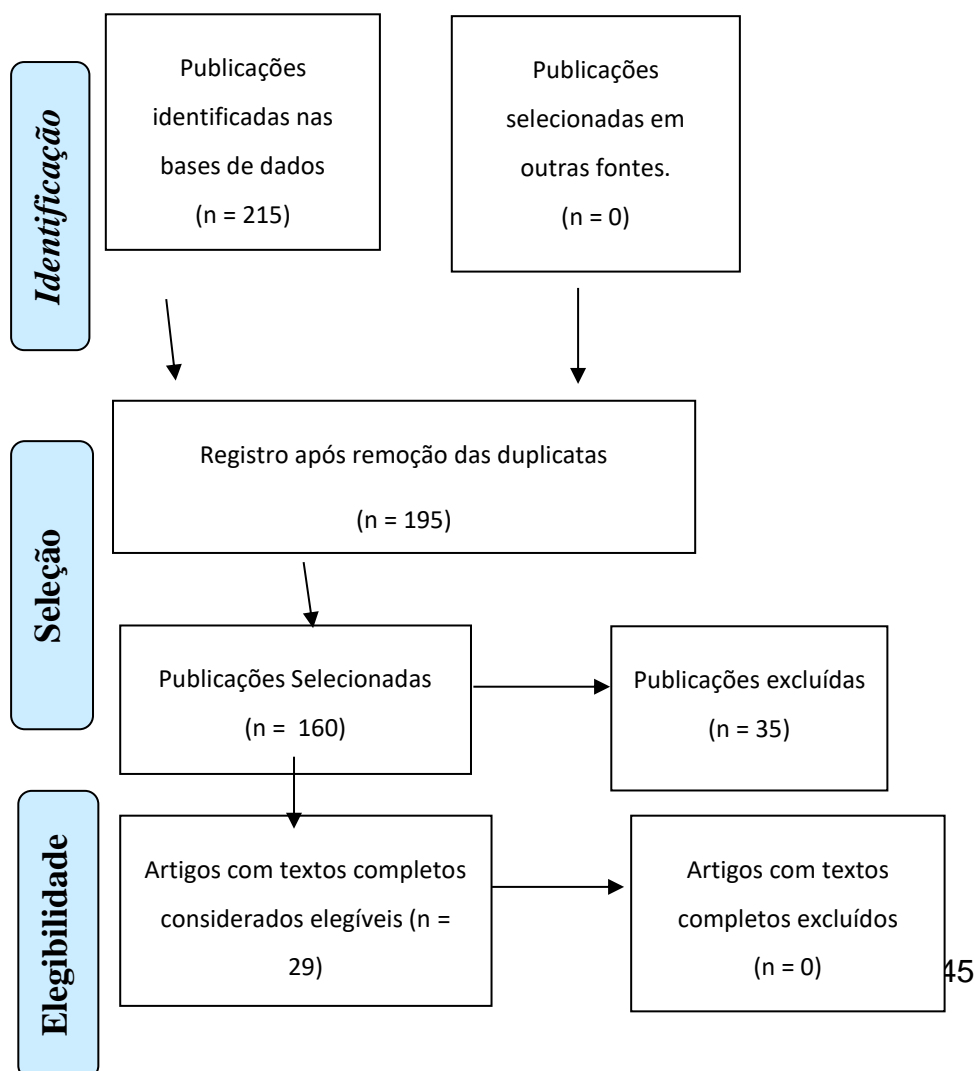
Analisar a eficácia do método de crosslinking na terapia de ceratocone.

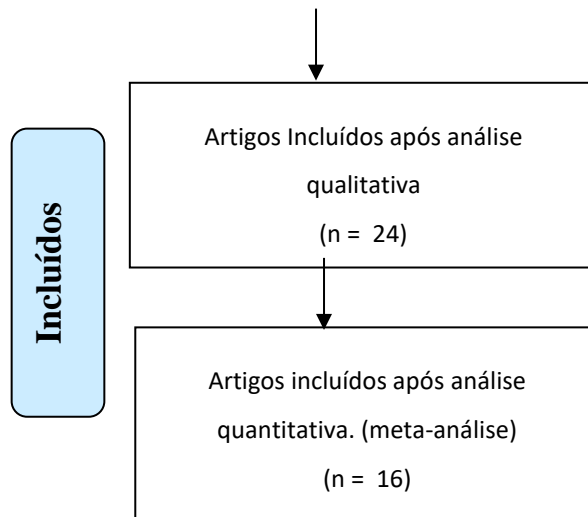
MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do Scielo (Scientific Electronic Library Online) e PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), com os seguintes descritores: ceratocone; tratamento; crosslinking; keratoconus; crosslinking; treatment. Foram selecionados artigos dos últimos 10 anos, do período de 2008 a 2018.

A partir dessas descrições foram encontrados 215 artigos, em que foram empregados filtros dos mesmos a partir de: (I) conter o assunto principal, (II) disponibilidade da versão completa, (III) idioma português e inglês, (IV) conter as palavras chaves. Os artigos foram pré-selecionados através da leitura do título e do resumo. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra.

Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 16 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.





DISCUSSÃO

A ceratocone é uma doença da córnea de causa ainda pouco esclarecida, uma vez que acomete o adolescente ou adulto jovem e se caracteriza por um afinamento e deformação progressiva desta membrana, levando ao aparecimento de miopia e elevado grau de astigmatismo irregular e acentuada baixa da acuidade visual. uma patologia rara da visão, que afeta menos de 1% da população mundial (cerca de uma a cada 2.000 pessoas). Esta patologia inicia-se geralmente na adolescência, e evolui geralmente até os 30 anos de idade, quando ocorre uma estabilização natural ocorre por perda da rigidez da estrutura corneana, o que leva a afinamento e protrusão da região central ou para-central.

A doença geralmente acomete ambos os olhos e tem caráter progressivo, porém é comum haver assimetria entre os olhos (um dos olhos ser mais acometido)². Os sintomas apresentados pelo paciente no início da doença são desconforto visual, dor de cabeça, sensibilidade a luz, baixa da acuidade visual e troca frequente das lentes dos óculos. Nas fases mais adiantadas a correção visual com óculos já não resolve e as lentes de contato passam a ser a opção para correção da visão. Entretanto a tolerância com as lentes nem sempre é possível e a adaptação às mesmas geralmente é difícil ou mesmo impossível. O ceratocone tem associação frequente com alergia e a coceira ocular pode ser o gatilho que desencadeia a doença. Em geral, quanto mais precoce o aparecimento da doença, pior o prognóstico.

Pode-se classificar o cone em 4 graus evolutivos, de acordo com a

severidade da doença. Assim nos estágios iniciais não existem alterações ao exame clínico senão a baixa da visão com óculos. Nos estágios mais avançados, as alterações são evidentes, e consistem no afinamento e dilatação da córnea, com aparecimento de opacidades e baixa acentuada da acuidade visual. A visão só é possível com lentes de contato.

A identificação da doença nos estágios mais iniciais pode ser feita através de exames de imagens, tais como a topografia de córnea, ou mesmo através de tomógrafos corneanos. Já nos casos mais avançados a avaliação através de microscópio, no momento da consulta, pode dar o diagnóstico, mas sempre é interessante a realização dos exames para podermos mensurar o grau do ceratocone e para futuro acompanhamento. (Importante realizar exames, se possível, no mesmo aparelho, para efeito de comparação)^{3,4}.

Até há poucos anos o tratamento do ceratocone consistia na prescrição de óculos ou lentes de contato e quando estes métodos não mais surtiam efeito, o transplante de córnea era a única solução possível⁵. Atualmente, com o surgimento dos anéis corneanos, é possível recuperar estes pacientes ainda nas fases iniciais, postergando ou eliminando a necessidade do transplante de córnea. Além desta ferramenta, existe atualmente, um novo procedimento chamado de Crosslinking, que tem como objetivo paralisar a evolução da doença^{2,10,11}.

O anel de Ferrara é uma técnica ortopédica que corrige a deformidade através do fortalecimento da córnea, diminuindo a miopia e o astigmatismo, melhorando o conforto e a visão. Não apresenta rejeição e é uma cirurgia rápida e indolor, podendo ser realizada com uso de laser, permitindo assim uma recuperação rápida e a volta do paciente às atividades normais em pouco tempo^{1,6}.

O Crosslinking utiliza-se da radiação ultravioleta (UVA) associada a Riboflavina (vitamina B2), juntos provocam uma reação que culmina na formação de novas pontes entre as fibras que compõem o tecido corneano, chamadas de colágeno, provocando assim o seu fortalecimento^{7,8}.

O Crosslinking é uma **técnica cirúrgica minimamente invasiva** que proporciona o aumento do número de ligações covalentes no estroma da córnea. É indicada para pacientes com ceratocone em fase inicial⁹.

Trata-se da combinação de riboflavina (vitamina B2) com radiação ultravioleta, formando uma molécula foto-sensibilizadora que promove a

estabilização da córnea^{12,13}. Como benefícios imediatos, evita a progressão do ceratocone e pode ser combinado com outros tipos de procedimentos para melhorar a visão do paciente.

Esta cirurgia trata-se da combinação da extração da superfície avançada através do Laser Excimer (PRK topo-guided) com o crosslinking. É indicado para Ceratocones de média gravidade. A aplicação terapêutica do **LASER Excimer nos casos de ceratocone** não produz a correção total do erro refrativo, porém reduz a irregularidade da córnea^{14,15}. Este procedimento proporciona uma sensível melhora na qualidade da visão, ainda mais sendo combinada com o efeito de estabilização do crosslinking. Como benefícios diretos, esta técnica produz **estabilização da córnea, evita a progressão do ceratocone**, melhora a visão com lentes de contato e/ou óculos e também pode ser combinado com outros procedimentos. Entretanto, é necessária uma detalhada avaliação para se identificar os pacientes que apresentarão maior benefício com o tratamento. Os maiores beneficiários são geralmente os pacientes que apresentam estágios leves a moderados da doença^{1,3,15}. Apesar de os últimos estudos terem mostrado benefícios em estágios avançados e especialmente em crianças e jovens. O tratamento com o crosslinking vem revolucionando o tratamento do ceratocone e traz uma grande esperança para os jovens portadores de ceratocone^{2,16}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ceratocone é um distúrbio chamado distrofia contínua e progressiva, que ocorre na córnea com afinamento central ou paracentral, geralmente inferior, resultando no abaulamento anterior da córnea, na forma de cone. A apresentação é geralmente bilateral e assimétrica. Trata-se de condição rara, encontrada em todas as raças, nas diferentes partes do mundo, com prevalência que varia de 4 a 600 casos por 100.000 indivíduos. História familiar está presente de 6 a 8% dos casos, sugerindo herança familiar. Seu aparecimento mais comum ocorre na puberdade, geralmente entre os 13 e os 18 anos de idade, progride por aproximadamente 6 a 8 anos e, após, tende a permanecer estável^{1,5,16}.

O crosslinking da córnea é um novo tratamento cirúrgico desenvolvido com a finalidade de aumentar a resistência da córnea, aumentando sua estabilidade. O objetivo é minimizar a progressão do ceratocone e com isso

retardar ou até mesmo evitar um futuro transplante de córnea. O procedimento está indicado para pacientes portadores das chamadas ectasias corneanas, como ceratocone e degeneração marginal pelúcida. O tratamento também pode ser realizado em pacientes previamente submetidos a outras cirurgias na córnea. Logo, mostra-se uma abordagem eficiente^{13,16}.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(4):812-20.

Lovisollo CF, Fleming JF. Intracorneal ring segments for iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis or photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2002;18(5):535-41. 3.

Kanellopoulos AJ, Pe LH, Perry HD, Donnenfeld ED. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea.* 2006;25(1):29-33.

Alio JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(6):978-85.

Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, Anastasakis A, Yoo SH, Pallikaris AI, et al. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(2):236-44.

Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-7.

Feder R, Kshetry P (2005). «Non-inflammatory Ectactic Disorders, Chapter 78». In: Krachmer J. *Cornea.* [S.l.]: Mosby. [ISBN 0-3230-2315-0](#)

Epstein A (2000). «[Keratoconus and related disorders](#)» (PDF). *North Shore Contact Lens.* Consultado em 8 de outubro de 2018.

US National Eye Institute, *Facts About The Cornea and Corneal Disease* [Keratoconus](#). Consultado em 14 de novembro de 2018.

Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. *A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus.* *Am J Ophthalmol.* 1986 Mar 15;101(3):267-73.

Weissman BA, Yeung KK. *Keratoconus.* eMedicine: [Keratoconus](#). Consultado em 18 de fevereiro de 2019.

Fink BA, Wagner H, Steger-May K, Rosenstiel C, Roediger T, McMahon TT, Gordon MO, Zadnik K. *Differences in keratoconus as a function of gender.* *Am J Ophthalmol.*:459-68.

Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. *Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus?* [\(Pt 4\):625–8.](#) Consultado em

22 de setembro de 2019.

Davis LJ. *Keratoconus: Current understanding of diagnosis and management*. Clin Eye Vis Care 9(1): 13–22, 1997.

Butler, K. [«Scientists discover new layer of human cornea»](#). UPI. Consultado em 16 de novembro de 2018.

Lawrence, L. J. [«New Layer Of Human Eye,'Dua's Layer,' Discovered Behind Cornea»](#). *Huffington Post Live Science*. Consultado em 13 de novembro de 2018.

USO CRÔNICO DE BENZODIAZEPÍNICOS E DEMÊNCIA

CHRONIC USE OF BENZODIAZEPINES AND DEMENTIA

Diogo C. Miranda¹; Marcos Argolo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Benzodiazepínicos, Demência, Déficit cognitivo.; **Keywords:** Benzodiazepine; Dementia; Cognitive impairment

RESUMO:

Introdução: Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos tipicamente prescritos para tratamento da insônia e ansiedade. Apesar das fortes recomendações alertarem para os potenciais efeitos adversos cognitivos do uso dos benzodiazepínicos, a literatura publicada sugere que uma proporção substancial da população faz uso crônico dessa classe medicamentosa.

Objetivo: Avaliar a correlação existente do uso crônico de benzodiazepínicos e desenvolvimento de doença demencial. **Métodos:** Foram incluídos artigos publicados no período entre 2004 até 2019, através do Medline, utilizando os seguintes filtros: Ensaio Clínico Controlado e Randomizado, Metanálise e Revisão Sistemática. As seguintes palavras-chave foram empregadas: Benzodiazepínicos, Demência e Déficit cognitivo. Após aplicação de seleção de estudos, 16 artigos foram incluídos nessa revisão. **Discussão:** Vários estudos observacionais investigaram a associação entre o uso prolongado de benzodiazepínicos (BDZ) e o risco de demência, mas apresentaram resultados variados. Os efeitos de curto prazo reconhecidos dos BZDs incluem comprometimento da formação de novas memórias e, em alguns casos, completa amnésia anterógrada. Alguns trabalhos indicaram que usuários a longo prazo foram significativamente prejudicados em domínios cognitivos, incluindo processamento sensorial, velocidade psicomotora, memória não verbal, processamento visuoespacial, velocidade de processamento, resolução de problemas, atenção/concentração, memória verbal, inteligência geral,

¹ Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. diogocmiranda@gmail.com;

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

controle/desempenho motor, memória de trabalho e raciocínio verbal. **Conclusões:** Dos cinco ECCR analisados com uma amostragem de 296.406, dois não encontraram associação direta com o uso de benzodiazepínicos a longo prazo e desenvolvimento de demência, mas três descreveram a existência de efeitos negativos nas habilidades cognitivas. Dessa forma é necessário que mais ECCR fossem realizados para de estabelecer uma relação mais concreta. Entretanto, é primordial adoção de mais cautela na prescrição dessa medicação visto todos seus efeitos adversos.

ABSTRACT:

Background: Benzodiazepines are a class of drugs typically prescribed to treat insomnia and anxiety. Although the strong recommendations warn of the potential adverse cognitive effects of the use of benzodiazepines, the published literature suggests that a substantial proportion of the population makes chronic use of this drug class. **Objectives:** To evaluate the existing correlation between chronic use of benzodiazepines and the development of dementia. **Methods:** Articles published between 2004 and 2019, through MEDLINE, using the following filters were included: Controlled and Randomized Clinical Trials, Meta-analyzes and Systematic Reviews. The following keywords were used: “benzodiazepines”, “dementia” and “cognitive impairment”, after application of study selection, 16 articles were included in this review. **Discussion:** Several observational studies have investigated the association between long-term use of benzodiazepines (BDZ) and the risk of dementia but have shown mixed results. The recognized short-term effects of BZDs include impaired formation of new memories and, in some cases, complete anterograde amnesia. Some studies have indicated that long-term users have been significantly impaired in cognitive domains, including sensory processing, psychomotor speed, non-verbal memory, visuospatial processing, processing speed, problem solving, attention / concentration, verbal memory, general intelligence, control / performance motor, working memory and verbal reasoning. **Conclusions:** Of the five ECCRs analyzed with a sample of 296,406, two found no direct association with long-term use of benzodiazepines and development of dementia, but three described the existence of negative effects on cognitive skills. Thus, it is necessary that more ECCRs were carried out in order to establish a more concrete relationship.

However, it is essential to adopt more caution when prescribing this medication, given all its adverse effects.

INTRODUÇÃO:

Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos tipicamente prescritos para tratamento da insônia e ansiedade. Apesar das recomendações alertarem para os potenciais efeitos adversos cognitivos do uso dos benzodiazepínicos, principalmente em pacientes acima de 65 anos, a literatura publicada sugere que uma proporção substancial da população dos Estados Unidos e Canadá usam esses medicamentos de forma crônica^{1,2} e na maior parte dos países desenvolvidos o consumo desse medicamento entre a população idosa chega a ser superior a 10%.³ Distúrbios demenciais constituem um grupo de doenças de grande prevalência e que tendem a crescer exponencialmente devido ao aumento da longevidade da população de uma maneira geral. Como nenhum tratamento demonstrou eficácia significativa ou poder de reversibilidade, trabalhar em fatores de risco modificáveis parece ser o melhor caminho a percorrer.⁴

Estudos psicofarmacológicos sugerem que os benzodiazepínicos podem afetar negativamente uma ampla gama de domínios cognitivos, incluindo aquisição de processos envolvidos na memória invocativa, bem como atenção, função psicomotora e vários aspectos da função executiva, como memória de trabalho, controle inibitório e atenção.⁴ Dessa forma, embora seja bem estabelecido que a administração de benzodiazepínicos leva a prejuízos na cognição, ainda não há acordo sobre quais aspectos específicos do desempenho cognitivo são prejudicados ou se um tipo de domínio cognitivo (por exemplo, memória) é mais afetado do que outros (por exemplo, função psicomotora).^{5,6} Uma razão possível para isso é que as tarefas cognitivas selecionadas para realização de diferentes estudos não são as mesmas e quando são as mesmas, diferentes ferramentas foram utilizadas para mensuração do desempenho. Conseqüentemente, o agrupamento de dados entre estudos que buscam comparar os efeitos de diferentes benzodiazepínicos na mesma função cognitiva ou para investigar efeitos de um benzodiazepínico específico em diferentes funções cognitivas é difícil.⁶ Além disso, a maioria dos estudos examinam os efeitos agudos do uso da classe desse medicamento, não

analisando seu efeito a longo prazo nem se os déficits cognitivos podem persistir após abstinência do uso prolongado.⁷

OBJETIVO:

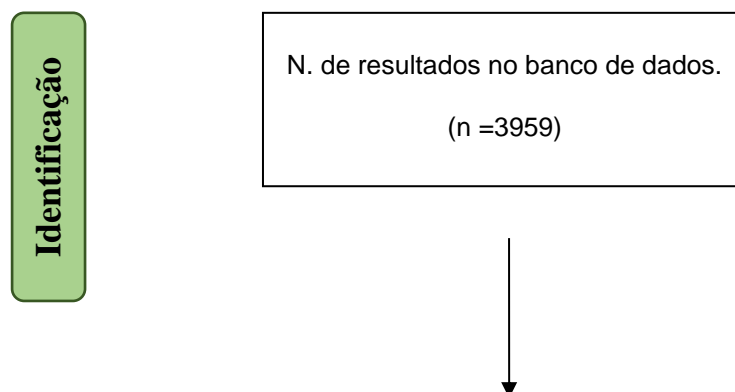
Avaliar a correlação existente do uso crônico de benzodiazepínicos e desenvolvimento de doença demencial.

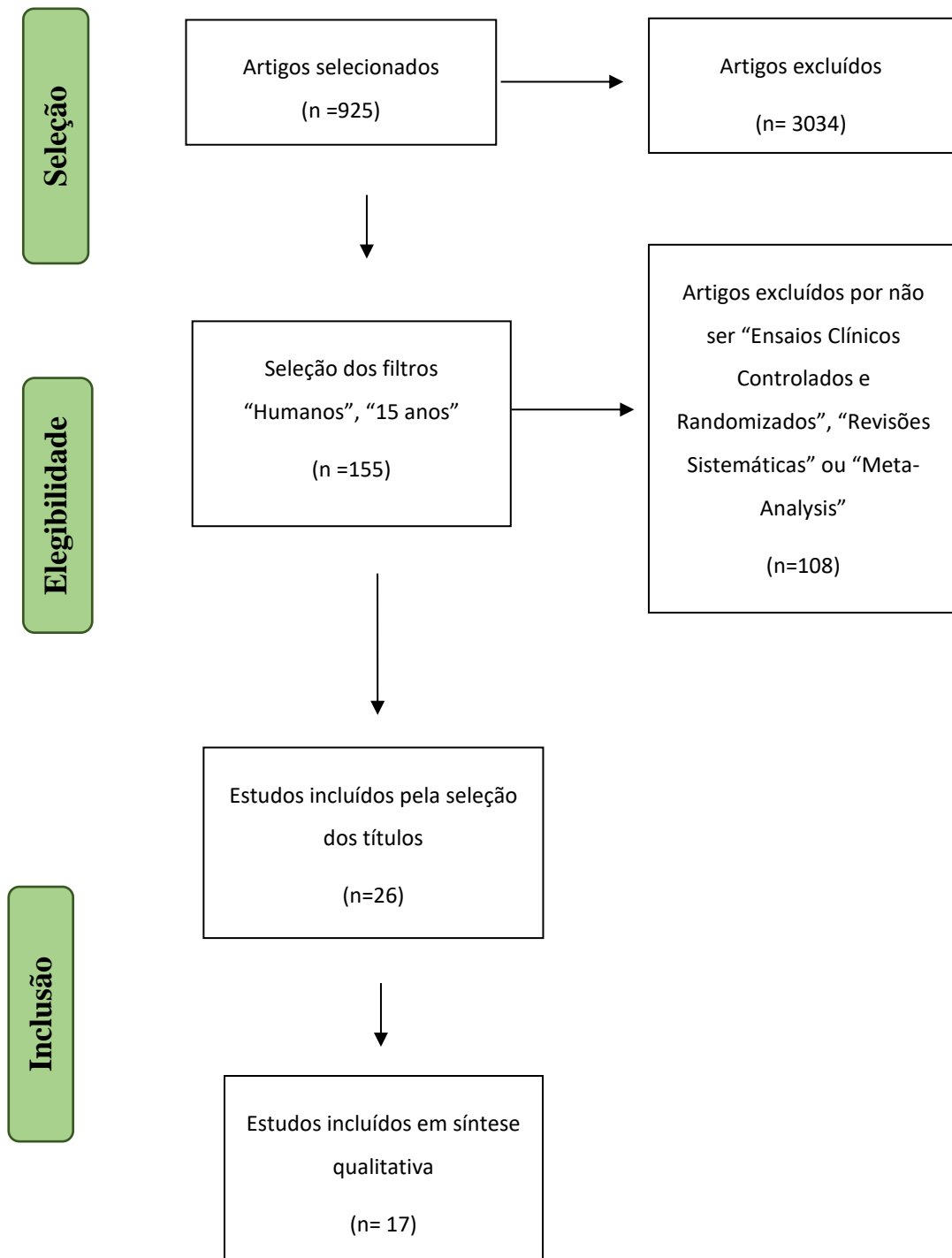
MÉTODOS:

Foram incluídos na análise os mais relevantes estudos publicados do ano 2004 até 2019, originalmente na língua inglesa indexados na base de dados MEDLINE (National Library of Medicine). As plataformas MeSH e DeCS foram consultadas a fim de encontrar as variáveis das palavras chave e após construção da frase de pesquisa (Benzodiazepinones OR "Benzodiazepine Compounds" OR Benzodiazepine OR Alprazolam OR Benzodiazepinones OR Diazepam OR Lorazepam) AND (dementia OR "cognitive decline" OR Memory) e emprego da mesma no site de busca, foram encontrados 3959 artigos. Para excluir aqueles artigos que não tinham relação direta com o tema, o termo [ti] foi empregado reduzindo o número de artigos para 925.

Foram selecionados os filtros que incluíam somente estudos em humanos realizados nos últimos 15 anos o que reduziu para 155 resultados. Para construção da revisão foram incluídos ensaios clínicos controlados e randomizados, metanálises e revisões sistemáticas encontrando 47 artigos que atendiam a esse critério. Após a leitura e seleção pelos títulos dos artigos, 26 estavam de acordo com o tema do trabalho e ao analisar os resumos 9 foram excluídos, restando 17 artigos.

Figura 01: Fluxograma de seleção de artigos.





RESULTADOS:

Nos últimos 15 anos foram indexados no Pubmed 42 Ensaio Clínico Controlado e Randomizados (ECCR) que estudavam a relação de algum tipo de déficit cognitivo ao uso de benzodiazepínicos, entretanto a grande parte desses estudos analisavam o efeito a curto prazo desse medicamento, seja como efeito adverso imediato ou a médio prazo. Este estudo tem o objetivo de

analisar o efeito do uso crônico dessa classe medicamentosa, dessa forma, foram selecionados apenas estudos que possuíam uma intervenção com esse caráter sendo escolhidos apenas cinco ECCR para compor esta revisão.

Dos cinco estudos analisados com uma amostragem de 296.406,⁸⁻¹² dois não encontraram associação direta entre o uso de benzodiazepínicos a longo prazo e desenvolvimento de demência ^{8,11}, mas três descreveram a existência de efeitos negativos nas habilidades cognitivas.^{9,10,12} Dentre eles, um ressalta interferência na memória¹⁰ e outro relata associação de risco no uso de benzodiazepínicos e doença de Alzheimer.¹²

Foi investigado como as estimativas para a associação entre o uso de benzodiazepínico e a incidência posterior de demência variaram, utilizando como base o Datalink do Clinical Practice Research do Reino Unido um total de 40.770 casos de demência diagnosticados entre abril de 2006 e julho de 2015 foram comparados em idade, sexo, histórico de dados disponíveis e privação a 283.93 indivíduos controle. As prescrições de benzodiazepínicos e zolpidem foram verificadas em um período de exposição a medicamentos quatro a vinte anos antes do diagnóstico de demência. As estimativas variaram com a inclusão de usuários novos ou predominantes, com o tempo da verificação covariável, e com tempo variável entre exposição e resultado. Não houve associação entre nenhuma nova prescrição de benzodiazepínicos e demência (odds ratio ajustada (OR) = 1,03, intervalo de confiança de 95% (IC): 1,00, 1,07), enquanto uma associação inversa foi observada entre os usuários prevalentes (OR ajustado = 0,91, IC95%: 0,87, 0,95). Não foi consistente nenhum efeito causal de benzodiazepínicos ou zolpidem na incidência de demência, enquanto uma associação inversa foi observada entre os usuários prevalentes (OR ajustado = 0,91, IC 95%: 0,87, 0,95). Ao considerar a escolha dos fatores de confusão, o momento da exposição e a medida covariada, os resultados dessa investigação são consistentes com nenhum efeito causal de benzodiazepínicos ou drogas como zolpidem na incidência de demência.⁸

Foi realizado um estudo longitudinal de acompanhamento de 6 meses em um ambulatório de Barcelona, em uma amostra de idosos (≥ 65 anos) que apresentavam transtorno pelo uso de benzodiazepínicos, foi avaliado declínio cognitivo em idosos com transtorno por uso de benzodiazepínico e as alterações no estado cognitivo no seguimento de 6 meses, bem como se os pacientes

alcançaram abstinência. A amostra foi comparada com um grupo controle equivalente. Um protocolo neuropsicológico foi realizado na linha de base e após 6 meses de acompanhamento, cobrindo os domínios cognitivos mais importantes. A amostra final foi composta por 33 pacientes com média de idade de 73,5 anos. No início, os pacientes apresentaram comprometimento em vários domínios em comparação com o grupo controle: recordação visual imediata ($p < 0,001$), recordação visual retardada ($p < 0,001$), cópia ($p < 0,001$), memória de trabalho ($p < 0,003$), aprendizado verbal imediato ($p < 0,002$), total de palavras aprendidas ($p < 0,009$), mudança de conjunto ($p < 0,001$), fluência verbal ($p < 0,007$), processamento de velocidade ($p < 0,002$), resolução problemas ($p < 0,006$), fluência não verbal ($p < 0,004$) e atenção constante nas três áreas omissões ($p < 0,001$), variabilidade ($p < 0,001$) e perseverança ($p < 0,005$). No seguimento de 6 meses, os pacientes que alcançaram abstinência apresentaram melhora em comparação com os pacientes em consumo ativo. O uso indevido de benzodiazepínicos em idosos pode produzir efeitos negativos nas habilidades cognitivas. A recuperação de alguns desses déficits cognitivos pode ser possível com a abstinência dos benzodiazepínicos.⁹

Em outro estudo um total de 26 voluntários masculinos saudáveis foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo tomando 0,5 mg de alprazolam e outro tomando placebo diariamente por duas semanas. Utilizaram o software de bateria automatizada de teste neuropsicológico de Cambridge (CANTAB) para avaliar o efeito crônico do alprazolam. Selecionaram os testes Paired Associates Learning (PAL) e atraso na correspondência com a amostra (DMS) para memória, Processamento rápido de informações visuais (RVP) para atenção e Tempo de reação de escolha (CRT) para desempenho psicomotor duas vezes: antes de iniciar o tratamento e após a conclusão do tratamento. Foi encontrado comprometimento estatisticamente significativo da memória visual em um parâmetro de PAL e três parâmetros de DMS no grupo alprazolam. O teste médio do PAL para o sucesso e a correspondência total correta no atraso de 0 segundo, atraso de 4 segundos e toda situação de atraso do DMS foram prejudicados no grupo alprazolam. Os acertos totais de RVP após duas semanas de tratamento com alprazolam foram melhorados no grupo alprazolam. Mas essas diferenças não foram observadas no grupo placebo. Percebeu-se que a administração crônica de alprazolam afeta a memória, mas o desempenho

atencioso e psicomotor permanece inalterado. Mas essas diferenças não foram observadas no grupo placebo.¹⁰

A associação entre o uso cumulativo de benzodiazepínicos a um maior risco de demência ou declínio cognitivo mais rápido foi analisada em outro estudo que 3434 participantes com idade ≥ 65 anos sem demência participaram. O instrumento de triagem de habilidades cognitivas (CASI) foi administrado a cada dois anos para triagem de demência e foi usado para examinar a trajetória cognitiva. Demência incidente e doença de Alzheimer foram determinadas com critérios de diagnóstico padrão. A exposição à benzodiazepina foi definida a partir de dados informatizados de farmácia e consistia no total de doses diárias padronizadas (TSDDs) dispensadas por um período de 10 anos. Durante um seguimento médio de 7,3 anos, 797 participantes (23,2%) desenvolveram demência, dos quais 637 desenvolveram a doença de Alzheimer. Para a demência, as taxas de risco ajustadas associadas ao uso cumulativo de benzodiazepina em comparação com o não uso foram 1,25 (intervalo de confiança de 95% 1,03 a 1,51) para 1-30 TSDDs; 1,31 (1,00 a 1,71) para 31-120 TSDDs; e 1,07 (0,82 a 1,39) para ≥ 121 TSDDs. Os resultados foram semelhantes para a doença de Alzheimer. O maior uso de benzodiazepínicos não foi associado a um declínio cognitivo mais rápido. O risco de demência é um pouco maior em pessoas com exposição mínima aos benzodiazepínicos, mas não com o nível mais alto de exposição.¹¹

A relação entre o risco da doença de Alzheimer e a exposição aos benzodiazepínicos, considerando tanto a relação dose-resposta quanto os pródromos (ansiedade, depressão, insônia) possivelmente associados ao tratamento também foi investigada, sendo analisados um total de 1796 pessoas com um primeiro diagnóstico da doença de Alzheimer e acompanhadas por pelo menos seis anos antes. Sendo comparadas com 7184 controles sobre sexo, faixa etária e duração do acompanhamento. Ambos os grupos foram amostrados aleatoriamente de pessoas idosas (idade > 66) que vivem na comunidade em 2000-09. A associação entre a doença de Alzheimer e o uso de benzodiazepínico começou pelo menos cinco anos antes do diagnóstico ser avaliado usando regressão logística condicional multivariável. A exposição a benzodiazepínicos foi considerada pela primeira vez e depois categorizada de acordo com a dose cumulativa expressa em doses diárias prescritas (1-90, 91-180, > 180) e a meia-

vida de eliminação do medicamento. O uso de benzodiazepina foi associado a um risco aumentado de doença de Alzheimer (odds ratio ajustada 1,51, intervalo de confiança de 95% 1,36 a 1,69; ajustes adicionais na ansiedade, depressão e insônia não alteraram significativamente esse resultado: 1,43, 1,28 a 1,60). Não foi encontrada associação para uma dose cumulativa <91 doses diárias prescritas. A força da associação aumentou com a densidade de exposição (1,32 (1,01 a 1,74) para 91-180 doses diárias prescritas e 1,84 (1,62 a 2,08) para > 180 doses diárias prescritas) e com a meia-vida do medicamento (1,43 (1,27 a 1,61) para drogas de curta ação e 1,70 (1,46 a 1,98) para drogas de longa duração). O uso de benzodiazepínico está associado a um risco aumentado de doença de Alzheimer. A associação mais forte observada para exposições de longo prazo reforça a suspeita de uma possível associação direta, mesmo que o uso de benzodiazepina também possa ser um marcador precoce de uma condição associada a um risco aumentado de demência. O uso indevido a longo prazo desses medicamentos deve ser considerado um problema de saúde pública.¹²

DISCUSSÃO:

Espera-se que mais de 152 milhões de pessoas vivam com demência até 2050.⁸ À medida que o número de idosos cresce dramaticamente em todo o mundo, essa doença passa a ser considerada uma prioridade de saúde pública que impõe um ônus maior à nossa sociedade, tanto no aspecto financeiro quanto no psicológico.¹³ É reconhecida como uma das principais causas de incapacidade, é a quinta causa mais importante de morte e tem um custo econômico global de US \$ 1 trilhão. Não existe tratamento curativo ou modificador da doença, aumentando a importância de identificar seus fatores de risco afim de tentar postergar ou impedir sua ocorrência.⁸

Vários estudos observacionais investigaram a associação entre o uso prolongado de benzodiazepínicos (BDZ) e o risco de demência, mas apresentaram resultados variados. Alguns estudos revelaram um risco aumentado de demência entre os usuários de benzodiazepínicos, enquanto outros estudos não corroboram essa informação.⁴⁻⁶ Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos que atuam nos receptores γ do ácido aminobutírico A e são comumente prescritos para o tratamento de ansiedade, insônia e depressão em idosos em muitos países.¹³⁻¹⁵ As diretrizes recomendam

que a duração geral do uso de benzodiazepina seja limitada a algumas semanas, mas o uso a longo prazo ainda é comum. Estudos realizados em pacientes com 65 anos ou mais relataram um período de sete anos de uso de benzodiazepínico em média.¹³

Compreender a prescrição de BZD entre idosos é de particular importância, dado o maior risco de polifarmácia e o aumento da sensibilidade aos efeitos colaterais dos medicamentos nessa população. O uso de BDZ entre idosos tem sido associado a muitos efeitos adversos, incluindo quedas, fraturas, e acidentes de automóvel.¹⁴ Embora vários estudos tenham sugerido uma associação potencial entre uso de BDZ e aumento do risco de demência, dois grandes estudos^{8,11} não encontraram aumento de risco com maior exposição à BDZ.

Embora os BZDs sejam aprovados como um regime eficaz de medicação, alguns riscos cognitivos, incluindo demência incidente, foram observados em conjunto com seu uso. Os efeitos de curto prazo reconhecidos dos BZDs incluem comprometimento da formação de novas memórias e, em alguns casos, completa amnésia anterógrada. Na prática clínica, quando são observados efeitos a curto prazo dos BZDs na cognição, a redução da dose dos medicamentos tem sido observada como uma estratégia que melhora o comprometimento cognitivo. A associação entre BDZ e resultados a longo prazo, no entanto, é menos clara. A maioria das pesquisas existentes encontrou um maior risco de demência ou comprometimento cognitivo em usuários de longo prazo de BZD.¹⁵

Os usuários atuais de benzodiazepina a longo prazo foram significativamente prejudicados em todos os domínios cognitivos medidos, incluindo processamento sensorial, velocidade psicomotora, memória não verbal, processamento visuoespacial, velocidade de processamento, resolução de problemas, atenção / concentração, memória verbal, inteligência geral, controle / desempenho motor, memória de trabalho e raciocínio verbal. Entretanto, ele também ressalta que os usuários de benzodiazepínicos a longo prazo melhoraram significativamente em muitas áreas cognitivas quando interromperam seu uso (isto é, visuoespaciais, atenção / concentração, inteligência geral, velocidade psicomotora e memória não verbal). Contudo, a caracterização definitiva dos efeitos residuais do uso de benzodiazepínicos tem

sido complicada, pois os efeitos desses agentes são confundidos pela presença da condição clínica para a qual o medicamento havia sido originalmente prescrito.¹⁶ Além disso, não é prático ou ético designar aleatoriamente pacientes para receber tratamento com benzodiazepina para estimar danos; portanto, estudos observacionais são essenciais para abordar essa importante questão.⁸

Além disso, a variabilidade na resposta ao medicamento para os pacientes é multifacetada e é influenciada por determinantes ambientais, genéticos e de doenças que podem afetar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um determinado medicamento. A farmacogenômica preocupa-se com a forma como os genes podem influenciar as respostas aos medicamentos, especificamente, se as reações adversas a medicamentos podem ser reduzidas através da modificação da seleção ou dosagem de pacientes com baixa capacidade de metabolizar um medicamento devido à variação genética em suas enzimas metabolizadoras de medicamentos ou pelo desenvolvimento de medicamentos a priori que evitarão vias metabólicas com variabilidade genética adversa. Dentro do grupo dos benzodiazepínicos, existem grandes diferenças em relação às suas propriedades farmacocinéticas e metabolismo. Alguns são eliminados do corpo a uma taxa relativamente lenta (por exemplo, diazepam), enquanto outros são metabolizados rapidamente (por exemplo, oxazepam, temazepam, triazolam). As enzimas do citocromo P450 (CYP) (que são predominantemente expressas no fígado, mas também produzidas no intestino delgado, placenta e rins) são essenciais para o metabolismo de muitos medicamentos, incluindo benzodiazepínicos. Essa classe possui mais de 50 enzimas, sendo as mais significativas CYP3A4 e CYP2D6, das quais mais de 40 variantes alélicas foram descobertas até o momento. A variabilidade nessas enzimas pode influenciar diretamente as respostas do paciente a certos medicamentos. Mais especificamente, as enzimas CYP podem ser inibidas ou induzidas por medicamentos, resultando em interações medicamentosas clinicamente significativas que podem causar sequelas adversas imprevistas. O CYP2D6 é a enzima mais estudada. Embora essa enzima em particular represente <2% do conteúdo total da enzima hepática do CYP, ela está envolvida no metabolismo de muitos medicamentos psicotrópicos, incluindo muitos antipsicóticos e antidepressivos, betabloqueadores, agentes antiarrítmicos, opiáceos e a maioria dos medicamentos benzodiazepínicos.¹⁶

Os BDZ são principalmente prescritos como ansiolíticos ou hipnóticos e foram documentados como tendo um alto potencial essencial para dependência e abuso. Estima-se que menos de um terço das prescrições de benzodiazepínicos aos idosos são adequados. Dada a associação potencial do uso de benzodiazepínicos com risco de demência sugerido pelos achados de Penninkilamp R, et al. 2018, prescrições inadequadas gerariam excesso de casos e um severo problema de saúde pública totalmente evitável. Além disso, a longo prazo o BDZ também acarreta o risco de amnésia anterógrada, sintomatologia depressiva, ideação suicida, fornecendo justificativas adicionais para uma revisão das práticas de prescrição. Além disso a descontinuação de BDZ em uma população idosa pode ser difícil devido a questões de dependência, embora algumas estratégias tenham surtido efeito.¹⁷

Após os opióides, o BZD é a segunda classe de medicamentos mais comum associada à mortalidade por overdose de medicamentos prescritos, e as overdoses relacionadas ao BZD têm aumentado. Embora os opióides sejam os medicamentos prescritos mais comuns associados à mortalidade por overdose, os BZD são a classe de medicamentos mais comumente combinada com os opióides nessas mortes. À luz dessas preocupações, a Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) emitiu recentemente um aviso de caixa preta aconselhando a respeito da supressão respiratória potencial e a morte causada pela co-prescrição de opióides com outros depressores do SNC, incluindo o BZD.¹⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Os efeitos a curto prazo dos benzodiazepínicos na memória estão bem estabelecidos e são suspeitos quando consideramos seu uso a longo prazo. Na revisão dos ECCR três estudos apontaram a associação de efeitos deletérios na cognição, quando essa classe de medicamentos é utilizada a longo prazo, entretanto dois grandes estudos indicam não haver essa relação. Mas alguns pontos precisam ser considerados como as condições clínicas pré-existentes, além do próprio motivo que leva tal prescrição, podendo gerar algum viés que interfira nos resultados dos estudos.

Entretanto, mesmo existido incerteza entre essa relação, fica evidente que os altos índices de prescrições de BDZ não seguem a indicação de

determinação de tempo e ignoram os outros potenciais efeitos adversos causados por essa classe medicamentosa, tornando-se dessa forma, de eximia importância que os profissionais prescritores sejam mais responsáveis ao adotar essa conduta e que busquem alternativas melhores e de menores impactos na saúde para conduta terapêutica desses pacientes.

CONFLITO DE INTERESSE:

Qualquer conflito de interesse é negado.

REFERÊNCIAS:

Picton JD, Marino AB, Nealy. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health Syst Pharm.* 2018; 75(1): e6-e12.

Periente A, Gage S B, Moore N. The benzodiazepine-dementia disorders link: current state of knowledge. *CNS Drugs.* 2016; 30(1): 1-7.

Pomara N, Facelle TM, Roth AE, et al. Dose-dependent retrograde facilitation of verbal memory in healthy elderly after acute oral lorazepam administration. *Psychopharmacology.* 2006; 185 (4): 487-94.

Pietrzak RH, Scott JCS, Harel BT, et al. A process-based approach to characterizing the effect of acute alprazolam challenge on visual paired associate learning and memory in healthy older adults. *Hum Psychopharmacol.* 2012; 27(6): 549-58.

Izaute M, Bacon E. Effects of the amnesic drug lorazepam on complete and partial information retrieval and monitoring accuracy. *Psychopharmacology.* 2006;188: 472-81.

Snyder PJ, Werth J, Giordani B, et al. A method for determining the magnitude of change across different cognitive functions on clinical trials: The effects of acute administration of two different doses of alprazolam. *Hum Psychopharmacol.* 2005; 20(4): 263-73.

Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychological Med.* 2005; 35: 307-15.

Richardson K, Mattishet K, Loke, Y K, et al. History of benzodiazepine prescriptions and risk of dementia: Possible bias due to prevalent users and covariate measurement timing in a nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 2019; 188(7): 1228-36.

Cucurull ER, Álvarez RFP, Raboso EG, et al. Benzodiazepine use disorder and cognitive impairment in older patients: a six month follow up study in an outpatient unit in Barcelona. 2018; 79(6): 844-852.

Chowdhury ZS, Morshed MM, Shariar M, et al. The effect of chronic alprazolam intake on memory, attention, and psychomotor performance in healthy human male volunteers. *Behav Neurol.* 2016: 3730940.

Grey S, Dublin S, Yu O, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia

or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016; 352.

Gage SB, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014; 349.

Zhong GC, Wang Y, Zhang Y, et al. Association between benzodiazepine use and dementia: A meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(5): 0127836.

Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT. Prescription benzodiazepine use among older adults: A critical review. *Harv Rev Psychiatry*. 2019; 26(5): 264-73.

Zhang Y, Zhou XH, Meranus DH, et al. Benzodiazepine use and cognitive decline in elderly with normal cognition. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017; 30(2): 113-117.

Crowe S, Stranks EK. The residual Medium and Long-term cognitive effects of benzodiazepine use: An updated meta-analysis. *Arch. Of Clinical Neuropsychology*. 2018;33(7): 901-11.

Penninkilamp R, Eslik GD. A systematic review and meta-analysis of the risk of dementia associated with benzodiazepine use, after controlling for protopathic bias. *CSN Drugs*. 2018;32(6): 485-97.

RINITE ALÉRGICA DA GRÁVIDA

ALLERGIC PREGNANT RHINITIS

Nathália de S.F. Feital¹; Marcus Jose do A. Vasconcellos²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Rinite; Gestação; Pré-natal; Gestação de Alto Risco; Puerpério; Tocologia;
Keywords: Rhinitis; Pregnancy; Prenatal care; High risk pregnancy; Postpartum period: Tocology

RESUMO

Introdução: A rinite da gravidez é diagnosticada após 6 semanas de congestão nasal significativa e rinorreia sem evidência de infecção respiratória ou história de rinite. Foi estimado a ocorrência em 20-40% das gestações. Importância pela possível associação com a síndrome de apnéia obstrutiva do sono na gestação e, indiretamente, com pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, retardo de crescimento intrauterino e menores escores de Apgar. **Objetivos:** Fazer uma revisão para atualizar os conceitos, repercussões e tratamento da rinite alérgica na gestação. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura na base de dados PUBMED, SCIELO E LILACS com os descritores: rinite, gestação, pré-natal, gestação de alto risco, puerpério, tocologia, a partir do qual foram incluídos 22 estudos. **Resultados:** Muitas teorias propostas para a associação entre alterações fisiológicas nasais e gravidez; efeitos dos hormônios sexuais através da expressão aprimorada dos receptores H1 nas células epiteliais nasais, o volume plasmático aumentado para o espaço extracelular, a influência do estrogênio e vasodilatação via peptídeo intestinal vasoativo e ação colinérgica, são algumas delas. Na etiopatogenia da rinite encontramos o tabagismo e atopia anterior, queda na progesterona durante gestação e fatores ambientais são bem estudados. A terapia está baseada nos anti-histamínicos orais e corticoides intranasais. Um paciente bem controlado com um corticosteroide intranasal, deve continuar durante a gravidez (budesonida). Um agente de segunda geração de anti-histamínicos são menos sedativos e têm menos efeitos colaterais colinérgicos que os agentes de primeira (loratadina e cetirizina). **Conclusões:** A rinite alérgica deve ser tratada durante a gestação, pois pode causar efeitos

¹ Aluna de Graduação em Medicina da UNIFESO- nathalia_sf@hotmail.com;

² Professor Titular em Medicina da UNIFESO

danosos, e os principais pilares da terapia para rinite alérgica em pacientes gestantes são anti-histamínicos (pacientes sem tratamento anterior) e glicocorticóides intranasais (pacientes que já vinham em uso).

ABSTRACT

Background: *Pregnancy rhinitis is diagnosed after 6 weeks of significant nasal congestion and rhinorrhea without evidence of respiratory infection or history of rhinitis. It was estimated to occur in 20-30% of pregnancies. It is possible that is associated with obstructive sleep apnea syndrome in pregnancy and, indirectly, with preeclampsia, gestational hypertension, intrauterine growth retardation and lower Apgar scores.* **Objectives:** *To review the concepts, repercussions and treatment of allergic rhinitis in pregnancy.* **Methods:** *It is a literature review in the PubMed, SciELO and LILACS, with the descriptors: “rhinitis”, “pregnancy”, “prenatal care”, “high risk pregnancy”, “postpartum period”, “tocology”, from which 22 studies were selected.* **Results:** *Many theories proposed that the association between nasal physiological changes and pregnancy. The effects of sex hormones through improved expression of H1 receptors in nasal epithelial cells, increased plasma volume into the extracellular space, the influence of estrogen and vasodilation via vasoactive intestinal peptide, and cholinergic action are some of them. In the etiopathogenesis of rhinitis we found smoking and anterior atopy, progesterone drop during pregnancy and environmental factors are well studied. The therapy is based on oral antihistamines and intranasal corticosteroids. A well-controlled patient with an intranasal corticosteroid should continue during pregnancy (budesonide). A second-generation agent of antihistamines are less sedative and have fewer cholinergic side effects than prime agents (loratadine and cetirizine).* **Conclusions:** *Allergic rhinitis should be treated during pregnancy, as it can cause harmful effects, and the main pillars of therapy for allergic rhinitis in pregnant patients are antihistamines (untreated patients) and intranasal glucocorticoids (patients who were already in use).*

INTRODUÇÃO

A rinite gestacional é uma condição relativamente comum e pouco discutida na literatura nacional. Ela vem ganhando importância nos últimos anos, principalmente na descoberta da associação com a síndrome de apnéia

obstrutiva do sono (SAOS) na gestação e, indiretamente, com pré-eclâmpsia, causa importante de morbidade e mortalidade materna. As publicações que mostram sua associação com hipertensão gestacional, retardo de crescimento intrauterino e menores escores de Apgar em recém-nascidos começaram a ser registradas, valorizando bastante a atenção da literatura com o tema.¹

Os primeiros trabalhos que relacionam o sintoma de obstrução nasal com os hormônios femininos surgiram no final do século XIX. Em 1884, MacKenzie mostra uma série de testes de aumento de volume das conchas nasais inferiores durante a menstruação e o estímulo sexual, expandindo suas teorias para a gestação em 1898. No entanto, foi apenas em 1943 que Mohun apresentou uma série de casos da entidade que seria precursora da rinite gestacional, denominada "rinite vasomotora da gestação".¹

Uma rinite durante uma gestação é uma afecção que inclui todos os tipos de rinite (medicamentosa, alérgica, não alérgica, com componente vasomotor, entre outras), presentes antes, durante e após a gestação.¹

A gravidez é uma condição que afeta vários sistemas orgânicos (geniturinário, cardiovascular, endócrino e respiratório) pela presença dos hormônios placentários ou pelos ajustes e adaptações fisiológicas que ocorrem em todo o corpo das mulheres grávidas. A congestão nasal não está presente antes da gravidez e representa uma entidade clínica distinta conhecida como "relacionada à gravidez".²

Essa condição foi definida por Ellegødur e Karlson como "congestão nasal presente nas últimas 6 ou mais semanas de gravidez, sem outros sinais de infecção do trato respiratório e sem causa alérgica conhecida, e que desaparece completamente dentro de 2 semanas após o parto." Esta condição foi relatada como afetando 20% a 40% das mulheres em todos os trimestres da gravidez.²

Existem muitas teorias propostas para explicar a associação entre alterações fisiológicas nasais e gravidez; os efeitos dos hormônios sexuais através da expressão aprimorada dos receptores H1 nas células epiteliais nasais, o volume plasmático aumentado para o espaço extracelular, a influência do estrogênio por aumento da secreção da glândula e vasodilatação via peptídeo intestinal vasoativo e ação colinérgica, são algumas delas.²

Os mecanismos pelos quais esses hormônios agem sobre a mucosa

nasal e causam alterações fisiológicas nasais ainda estão sob investigação. Tabagismo e atopia anterior foram os únicos fatores de risco identificáveis na patogênese da congestão nasal durante a gravidez.²

Hartwig et al. com estudos observacionais e experimentais, defenderam a associação da rinite com fatores endógenos e exógenos em gestantes. Com modelos animais autores buscaram testar fatores identificados com a resposta alérgica das vias aéreas. Em uma coorte prospectiva (n =409 famílias), as fêmeas foram recrutadas entre os dias 4 e 12 de gravidez.³

Em ratos, a asma foi induzida experimentalmente por ovalbumina. Além do desafio do estresse pré-natal, algumas fêmeas grávidas foram tratadas com o derivado de progesteronadihidrodrogesterona (DHD). Nos ratos, a suplementação de DHD, associado ao estresse atenuado, mostraram hiperresponsividade das vias aéreas induzida pelo estresse pré-natal. As doenças atópicas (incluindo asma, dermatite atópica, rinoconjuntivite alérgica) estão entre os distúrbios crônicos mais comuns em mulheres grávidas. Essas condições compartilham uma série de fatores de risco e pessoas com dermatite atópica na infância estão em risco de desenvolver asma e rinoconjuntivite mais tarde na vida.³

Estudos mostraram que mães com asma tem um risco aumentado de gravidez adversa. Pouco se sabe sobre os resultados da gravidez de mães com outros distúrbios atópicos. Existem as hipóteses que outras doenças atópicas também influenciam os resultados da gravidez. O alvo do estudo em tela foi explorar as associações de mães com rinite alérgica com nascimento prematuro, mortalidade perinatal, e outras possíveis complicações da gestação.⁴

Nos Estados Unidos da América, cerca de 18 a 30% das mulheres em idade fértil sofrem de doenças alérgicas e cerca de 20% das mulheres grávidas são afetadas por alergias, especialmente rinite e asma. Essas duas condições geralmente estão presentes no mesmo paciente. Outras formas de alergia que complicam frequentemente a gravidez incluem conjuntivite alérgica, urticária aguda, anafilaxia, alergia alimentar e alergia a medicamentos. Manejo ideal desses distúrbios durante a gravidez é vital para garantir o bem-estar da mãe e do bebê.⁵

Alguns sintomas que aparecem na gestação não são tratadas com a devida importância pelos consultórios de pré-natal. Frequentemente se recorre

a uma consulta com especialista, o que onera o sistema e dificulta a adesão da pacientes. Uma delas é a rinite alérgica (RA) que parece ser mais comum do que avaliamos. Este trabalho pretende conhecer melhor estes quadros e fazer algumas propostas para um primeiro atendimento.⁵

A rinite alérgica geralmente é preexistente, embora possa desenvolver ou ser reconhecida pela primeira vez durante a gravidez. Pacientes com rinite alérgica frequentemente relatam espirros proeminentes, prurido nasal e rinorreia, e alguns têm concomitante coceira e irritação ocular.^{1,3}

Os gatilhos comuns para rinite alérgica incluem ácaros, pêlos de animais, bolores e pólenes. Evitar alérgenos é uma parte importante do tratamentode rinite alérgica. Se o teste cutâneo não foi realizado no passado, deve ser adiado até depois do parto.^{1,3}

As causas da alergia em geral não foram completamente determinadas. Além do papel da predisposição genética, podemos citar alguns fatores de risco significativos:⁵

História familiar de atopia / alergia - se nenhum dos pais é alérgico, a chance de alergias na criança é de 5 a 16%. Se um pai é alérgico, o risco aumenta para 20-40% (pai:33%, mãe: 45%) e, se ambos são alérgicos, o risco é superior a 40-60% (se os pacientes tiverem a mesma alergia: 50-80%). A mulher quando engravidar será mais susceptível ao quadro atópico.⁵

Exposição à fumaça do tabaco - fumar ou estar exposta ao fumo.⁵

Consumo de álcool na gravidez - está relacionado a níveis mais altos de IgE total no sangue.⁵

Nutrientes na dieta da mãe - como vitamina D, zinco, folato e ácidos graxos poliinsaturados n-3 (PUFAs). Existem dados contrastantes sobre os efeitos do PUFA n-3. Quanto ao consumo de alimentos alergênicos durante a gravidez, tem havido extensa revisão. De acordo com a diretiva atualizada (nº 1169 /2011, entrou em aplicação em 13 de dezembro de 2014) de Comissão das Comunidades Europeias, os 14 alimentos alergênicos devem ser rotulados nos alimentos pré-embalados, e esta informação também deve ser fornecida para alimentos não pré-embalados. Essas fontes de alérgenos são crustáceos, moluscos, peixe, nozes, leite, ovo, cereais contendo , amendoim, soja, gergelim, mostarda, aipo, tremoços e os produtos derivados desses, bem com o dióxido de enxofre e sulfitos.⁵

Durante a gravidez, os benefícios dos testes cutâneos com alérgenos precisam ser pensados, pois pequenos riscos de anafilaxia iatrogênica induzida por esses procedimentos podem acontecer. Embora o teste cutâneo seja mais sensível ao diagnóstico de sensibilidades a alérgenos inalados, testes *in vitro* para IgE específica de alérgenos estão amplamente disponíveis e pode fornecer informações valiosas durante a gravidez sem o risco de reações sistêmicas.⁵

Os principais pilares da terapia para rinite alérgica em pacientes não grávidas são anti-histamínicos e corticóides intranasais. Não há diferenças importantes na eficácia ou segurança entre as várias preparações intranasais de corticosteróides. Assim, se um paciente estiver bem controlado com um corticosteroide intranasal, seria razoável continuar durante a gravidez. Alguns escolhem budesonida para iniciar corticosteróides intranasais pela primeira vez durante a gravidez, uma vez que são classificadas como medicamentos da categoria B, com base em dados tranquilizadores disponíveis para serem usados como uma preparação inalada.^{3, 6, 7}

Os anti-histamínicos são menos eficazes que os corticosteróides intranasais para o tratamento da rinite alérgica, particularmente para o alívio da congestão nasal e gotejamento pós-nasal. As mulheres grávidas que necessitam de anti-histamínicos para rinite alérgica são melhores tratadas com um agente de segunda geração, porque esses medicamentos são menos sedativos e têm menos efeitos colaterais colinérgicos que os agentes de primeira. Entre os anti-histamínicos de segunda geração, a loratadina (10 mg uma vez ao dia) e cetirizina (10 mg uma vez ao dia) podem ser considerados os anti-histamínicos de segunda geração de escolha na gravidez. Existem dados humanos tranquilizadores para cada um desses medicamentos em um grande número de pacientes grávidas.^{3,8}

Quando, genericamente nos referimos aos tratamentos, encontramos um excelente resumo de Gonzalez-Estrada & Geraci, que afirmam que cada medicamento deve ser avaliado: os esteróides intranasais e sublinguais são utilizados para controlar o quadro durante o período gestacional, a segunda geração de anti-histamínicos cetirizina e loratadina, os antagonistas dos receptores de leucotrienos são seguros, já isoaminas, anti-histamínicos de primeira geração, micofenolato, mofetil, metotrexato, ciclosporina, azatioprina e alcoletonina, estão formalmente proibidos.⁹

Um enfoque que não pode ser esquecido nesta introdução, é que a rinite pode afetar até 80% das pessoas com asma. Mulheres grávidas com asma correm maior risco de efeitos perinatais adversos, resultados estes que podem ser melhorados com controle adequado da asma. Sabe-se que a rinite quando concomitante à asma, influencia seu controle e qualidade de vida em adultos não gestantes.^{9,10}

Durante a gravidez, o curso da rinite também pode prever o curso da asma, melhorando quando a asma melhora e piora com a deterioração da asma, conforme relatado em um estudo avaliando subjetivamente o curso da asma no final de a gravidez. Embora sua influência na qualidade de vida na gravidez é desconhecida. Hipóteses recentes sugerem que rinite e asma fazem parte de a mesma doença, com rinite geralmente precedendo o desenvolvimento de asma.¹¹

OBJETIVOS

Primário:

Ressaltar a importância da relação entre a rinite alérgica e a gestação e suas repercussões.

Secundários:

Discutir a melhor conduta a ser adotada na presença da rinite durante o ciclo grávido-puerperal e procurar um aconselhamento para estas pacientes atópicas antes da gestação.

MÉTODOS

A proposta deste trabalho tem como metodologia uma revisão bibliográfica utilizando artigos nacionais e internacionais obtidos das bases de dados PUBMED, SCIELO, LILACS, publicados nas últimas duas décadas sobre a rinite alérgica na gestação, para isso foram usados os descritores rinite alérgica, alergia na gestação, pré-natal, gestação de alto risco, puerpério e tologia, obtendo 22 artigos ao final.

RESULTADOS

A congestão nasal, que está presente antes gravidez, representa uma entidade clínica distinta da chamada rinite da gravidez. Demir et al., estudaram 85 gestantesmulheres e 26 controles não gestantes.²

Mediram a perviedade nasal das vias aéreas de forma objetiva pela rinometria acústica (ARM) e pela rinomanometria anterior (RMM), e subjetivamente pela Escala de Avaliação de Sintomas de Obstrução Nasal (NOSE) em cada trimestre e compararam os resultados com os do controles.

Os escores do NOSE de controle e gestantes não mostraram diferenças ($p = 0,866$). A seção transversal mínima (MCA1; área transversal mínima da válvula nasal e MCA2; seção transversal mínima no nível do corneto inferior) diminuiu significativamente entre o primeiro e o terceiro trimestre. No primeiro trimestre mediu $0,37\text{cm}^2$, e no terceiro trimestre $0,31\text{ cm}^2$. Não houve diferença entre cada trimestre em relação à resistência nasal total.

A análise de correlação entre o escore NOSE e os dois, volume total e MCA1 em todos os pacientes não mostraram significância ($r = -0,10$, $p = 0,318$; $r = -0,04$, $p = 0,654$, respectivamente).

Os autores concluíram que a gravidez afeta adversamente a fisiologia nasal e prejudica a respiração nasal em algumas mulheres. Contudo, com base nos achados deste estudo, concluíram que essa entidade clínica não pode ser considerada uma doença sem sintomas complementares, apesar da presença de alterações nos parâmetros nasais.

A asma materna tem sido associada a resultados adversos na gravidez. Pouco se sabe sobre influência de outras doenças atópicas nos resultados da gravidez. Tronnes et al. avaliaram o impacto de várias doenças atópicas maternas sobre o nascimento prematuro, natimorto e morte neonatal. Os autores utilizaram os registros nacionais noruegueses de saúde, e adquiriram informações sobre saúde materna, dados sociodemográficos, fatores relacionados com a gravidez, o nascimento e o resultado neonatal em todos os nascimentos na Noruega de 1967 a 2003.⁴

Foram incluídos 1.974.226 nascimentos. Destes, 1,8% tinham histórico de asma materna, 3,4% de mães com dermatite atópica e 0,4% de rinoconjuntivite alérgica materna. Taxas gerais de nascimento prematuro, natimorto e os óbitos neonatais foram de 6,0%, 0,6% e 0,5%, respectivamente.

Após ajustes para possíveis fatores de confusão, a asma foi associada ao aumento do risco de nascimento prematuro (risco relativo RR = 1,15 [intervalo de confiança de 95% -1,10, 1,21]). Por outro lado, a dermatite atópica materna foi associada à diminuição do risco de nascimento prematuro (RR 0,90, [IC95%

0,86, 0,93]), natimorto (RR 0,70, [IC95% 0,62, 0,79]) e óbito neonatal (RR 0,76, [IC95% 0,65, 0,90]). Da mesma forma, a rinoconjuntivite alérgica materna foi associada à diminuição do risco de nascimento prematuro (RR 0,84, [95%IC 0,76, 0,94]) e natimorto (RR 0,40, [95% CI 0,25, 0,66]).

Os autores confirmaram a associação previamente relatada de asma materna com maior risco de prematuridade. Inesperadamente, dermatite atópica materna e rinoconjuntivite alérgica estiveram associadas a diminuição do risco de nascimento prematuro e natimorto. Os mecanismos para essas associações protetoras não são claros, e esta descoberta requer confirmação em estudos futuros.

Os sintomas nasais mais importantes ocorrem em 30% das grávidas. Hormônios associados à gravidez têm efeitos diretos e indiretos no fluxo sanguíneo nasal e glândulas mucosas. As etiologias mais comuns dos sintomas nasais na gestação são rinite alérgica, rinite medicamentosa, sinusite e rinite vasomotora (não alérgica). Esta última é chamada de “rinite na gravidez” é uma síndrome da congestão e instabilidade vasomotora.⁵

A rinite alérgica geralmente coexiste com asma. Tal como acontece com a asma, rinite alérgica pré-existente pode piorar, melhorar ou permanecer inalterado durante gravidez. Os princípios gerais de tratamento para mulheres grávidas com rinite alérgica, como na asma, não diferem da abordagem passo a passo recomendada para tratamento de mulheres não grávidas. Inicialmente as etapas do tratamento são não farmacológicas e devem incluir evitar exposição a alérgenos e irritantes, além disso, lavagens nasais com soluções salinas. Os pilares da terapia farmacológica para rinite alérgica em pacientes grávidas são anti-histamínicos e glicocorticóides intranasais.

Para reforçar as propostas acima encontramos o ensaio de Namazy & Schatz que afirmaram que os principais pilares da terapia para rinite alérgica em pacientes não gestantes e gestantes são anti-histamínicos e intranasais glicocorticóides (Tabela 1).¹²

A budesonida um glicocorticóide intranasal pode ser usado durante gravidez, uma vez que é classificada como medicamento de categoria B com base em dados tranquilizadores disponíveis para uso como preparação inalada. Portanto, se uma paciente já estava bem controlada com qualquer glicocorticóides intranasais previamente, seria razoável continuar durante a

gravidez.

Embora os anti-histamínicos sejam menos eficazes no tratamento de congestão nasal e gotejamento pós-nasal, a maioria das mulheres grávidas que necessitam de anti-histamínicos é tratada adequadamente com um agente de segunda geração, porque esses medicamentos são menos sedativos e têm menos efeitos colaterais colinérgicos em comparação com agentes de primeira geração.

Entre os anti-histamínicos de segunda geração, a loratadina (10 mg uma vez ao dia) e cetirizina (10 mg uma vez ao dia) podem ser considerados os anti-histamínicos de segunda geração de escolha na gravidez. Existem dados humanos tranquilizadores para cada um desses medicamentos em um grande número de gestantes pacientes.¹²

Os agentes de primeira geração são amplamente disponíveis, baratos, e pode ser útil conforme a necessidade e/ou antes de dormir. Entre os agentes de primeira geração, a dexclorfeniramina foi recomendada como o anti-histamínico de primeira geração de escolha para uso durante a gravidez. Após o primeiro trimestre, a pseudoefedrina como o descongestionante oral de escolha. Um estudo recente encontrou mulheres que tomaram descongestionantes orais durante o segundo ou terceiro trimestre e foram menos propensas a ter parto prematuro comparado com mulheres não expostas.

Tabela 1 – Relação de medicamentos utilizados para rinite alérgica fora da gestação e sua segurança na gestação.¹²

Anti-histamínicos orais	Azelastine(classe C)	Malformações
	Cetirizine(classe B)	Seguro na gestação
	Chlorpheniramine	Seguro na gestação
	Dexchlorpheniramine	Seguro na gestação
	Diphenhydramine	Risco de crise de abstinência
	Fexofenadine(classe C)	Baixo peso ao nascer
	Loratadine(classe B)	Baixo peso ao nascer
Descongestionantes	Oxymetazoline	Insuficiência placentária altas doses

	Phenylephrine	Malformações
	phenylpropanolamine	Malformações
	Pseudoephedrine	Malformações
Anti-histamínicos intranasais	Azelastine	Sem estudos controlados
	Olopatadine	Estudos em animais sem riscos
Corticoides intranasais	Budesonide(classe B)	Malformações em altas doses
	Fluticasone(classe C)	Malformações em altas doses
	Trimcinolone(classe C)	Malformações em altas doses
	Mometasone(classe C)	Malformações em altas doses

Uma exposição mais detalhada sobre a corticoterapia nasal foi apresentada por Namazy & Schatz em 2016. A rinite alérgica é geralmente pré-existente, embora possa se desenvolver ou ser reconhecida pela primeira vez em tempo durante a gravidez. A proposta dos autores é iniciar o tratamento com a budesonida, medicamento categoria B, embora parece não haver diferenças importantes em eficácia ou segurança entre as várias preparações glicocorticóides intranasais.¹³

Berard et al. publicaram ensaio em humanos que visava especificamente determinar a segurança do uso intranasal de corticosteroide durante a gravidez. Estudo de coorte prospectivo de base populacional usou a triancinolona intranasal, outro corticosteroide intranasal em mulheres expostas e não expostas.¹⁴

Os autores não encontraram relações significativas entre os dois grupos quanto aos riscos de malformações congênitas graves, abortos espontâneos ou pequenos para a idade gestacional. Mas, relataram que a triancinolona intranasal era associada a um risco aumentado de defeitos respiratórios (RR-2,71 - IC 95%, 1,11-6,64). No entanto, uma limitação é que faltavam informações

sobre outros fatores de confusão em potencial, como tabagismo, álcool e anti-histamínico e descongestionante vendidos sem receita.¹⁴

Para o tratamento da anafilaxia, epinefrina (adrenalina) deve ser prontamente injetado intramuscular. Adequada reposição de volume intravascular e a oxigenação são particularmente importante no manejo da anafilaxia durante a gravidez para prevenir complicações materna e fetal. A adrenalina intravenosa pode ser necessária, apesar do seu potencial risco de causar diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário. Glicocorticóides devem ser administrados precocemente para pacientes com anafilaxia grave. Para espasmo laríngeo, intubação e, em casos raros, traqueostomia pode ser necessário.⁵

A imunoterapia tem encontrado largo espaço para o tratamento da rinite alérgica durante a gestação. O primeiro estudo controlado para descrever o uso e a segurança desta abordagem terapêutica na gravidez foi publicada em 1978 por Metzger et al., com o acompanhamento retrospectivo de 90 mulheres atópicas submetidas a imunoterapia subcutânea anteriormente à gestação, para um total de 121 gestações.⁷

Aqueles autores não encontraram diferença significativa na incidência de prematuridade, pré-eclâmpsia ou malformações congênitas. Esses dados foram os primeiros a sugerir que esta terapia era segura para continuação durante a gravidez.⁷

Desde o primeiro estudo randomizado de controle da imunoterapia sublingual em 1986,

houve mais de cinquenta estudos controlados com placebo para avaliação da eficácia desta forma de terapia imunológica.⁷

Não podemos de deixar de citar o artigo de Shaikh et al. que avaliou prospectivamente 280 mulheres atópicas que engravidaram uma ou mais vezes, durante um total de 326 gestações. Essas mulheres tiveram a opção de receber imunoterapia sublingual (SLIT), budesonida ou salbutamol de resgate como de controle. Das 185 gestações que receberam SLIT, 161 foram iniciadas antes da gravidez.¹⁵

Não houve diferença significativa nas mortes perinatais, prematuridade, pré-eclâmpsia ou malformações congênitas no grupo de mulheres que continuaram a terapia sublingual durante a gravidez e os controles. Além disso,

nenhuma reação sistêmica foi observada. Este estudo sugere que a forma de administração sublingual também é um método seguro e uma viável opção de continuação durante a gravidez.¹⁵

A literatura apresenta outras opções de tratamento medicamentoso para rinite que incluem antagonistas orais de leucotrienos. Os leucotrienos são mediadores inflamatórios encontrados nos leucócitos. A superprodução de leucotrieno é uma das principais causas de inflamação na asma e rinite alérgica. Os antagonistas do leucotrieno são recomendados para rinite alérgica intermitente em adultos e crianças maiores de 15 anos.¹⁶

Esta opção não pode ser iniciada durante a gravidez, mas pode ser continuada se já estiver em uso, uma vez que os benefícios de continuação da medicação podem superar os riscos de efeitos colaterais.¹⁶

Há limitações de dados disponíveis sobre o uso de antagonistas orais de leucotrienos durante a gravidez e amamentação. Na experiência de Lim et al. as pacientes que continuaram a tomar o medicamento antagonista do leucotrieno (montelucaste) durante a gravidez não apresentaram nenhum efeito adverso.¹⁷

Fica uma enorme dúvida quanto ao uso deste tipo de terapêutica para RA, necessitando de uma quantidade bem maior de ensaios clínicos bem desenhados, e com enorme cuidado com efeitos diretos sobre feto e recém-nato.¹⁷

Em relação a condução da associação da rinite alérgica com o quadro asmático, citamos artigo de Powell et al. que objetivou descrever o padrão e a gravidade da rinite associada a asma na gravidez. Os autores estudaram 218 grávidas não fumantes e com asma, através do ensaio controlado randomizado de ajuste de tratamento guiado por óxido nítrico exalado. Rinite foi avaliada usando uma escala visual analógica (EVA) pontuada de 0 a 10 e classificada como moderada / grave versus leve, atópico versus não atópico. No início, as mulheres completaram o Teste de Resultado Sino-Nasal de 20 itens, questionários de qualidade de vida específicos da asma e o estado resumido de seis itens que constituía o Inventário de Ansiedade de Traços.¹⁰

Os resultados da presença de rinite estava em 142 (65%) mulheres, incluindo 45 (20%) de mulheres que desenvolveram na gravidez. Mulheres não grávidas apresentaram escores mais altos nas avaliações de controle da asma em comparação com mulheres sem rinite. A rinite em curso foi associada com

aumento dos sintomas de ansiedade, a gravidade da rinite e a rinite atópica foi associada à pior função pulmonar.¹⁰

A gravidade dos sintomas da rinite melhorou significativamente durante a gestação. Não havia impacto nos resultados perinatais. O controle melhorado da asma foi associado à melhora na rinite. Os autores concluíram que rinite em mulheres grávidas com asma é comum e associada ao controle da asma, comprometimento da qualidade de vida sino-nasal e específica da asma e ansiedade. No contexto do manejo ativo da asma, houve melhora significativa nos sintomas de rinite e sua gravidade à medida que a gravidez progredia.¹⁰

DISCUSSÃO

Existem várias explicações possíveis para resultados com diminuição dos riscos adversos na gravidez com dermatite atópica materna e rinoconjuntivite alérgica. O primeiro é confuso. Mães afetadas tiveram níveis mais altos de educação e níveis socioeconômicos mais altos, fato que está associado ao aumento da prevalência de dermatite atópica e alergia e também com risco diminuído de desfecho ruim da gravidez. Mães com dermatite atópica ou rinoconjuntivite alérgica foram mais nulíparas, e a nuliparidade tem sido associada com risco aumentado de parto prematuro e mortalidade perinatal.

Outra possibilidade, relatada em vários estudos, são os efeitos sazonais onde as variações nas prevalências de nascimento prematuro e natimorto, estariam modificadas, coincidindo com a prevalência dos distúrbios atópicos que também podem variar com estações. No entanto, as associações relatadas aqui foram minimamente alteradas após o ajuste para os critérios socioeconômicos e fatores como paridade e sazonalidade.

Uma discussão que deve ser feita com os resultados encontrados na pesquisa bibliográfica, é que quando é falado de imunoterapia, os efeitos benéficos e seguros não aparecem somente na gestante, mas também protegem seus filhos de atopias, conforme revisão realizada por Oykhman et al. Embora os mecanismos precisos por trás da imunoterapia AIT ainda esperam respostas mais precisas, sabe-se de um aumento de IgG durante o tratamento espera obter alterações na resposta alérgica, potencialmente competindo com IgE pela ligação ao alérgeno. Estes anticorpos IgG específicos de alérgenos atravessam a placenta durante a gravidez, e seus níveis no sangue do cordão umbilical têm

sido associados a atopia reduzida na prole.⁷

Embora esses dados sugiram que a imunoterapia durante a gestação possa reduzir o risco de desenvolver atopia em descendentes, vários estudos falharam em demonstrar tais benefícios. O que precisamos neste momento é aguardar um grande ensaio prospectivo, com amostra bem calculada, e que acompanhe estes recém-natos por pelo menos 10 anos para que uma conclusão definitiva seja aceita.⁷

Um outro enfoque que não pode deixar de ser discutido é a associação da rinite com a sinusite durante a gestação. Lal et al. realizaram uma revisão sistemática sob a supervisão de profissional com experiência em gestão de distúrbios rinológicos, alergia-imunologia e ginecologia-obstetrícia.¹⁸

Os resultados obtidos em 88 manuscritos foram submetidos à revisão completa após a triagem de 3052 resumos. Não foram encontrados estudos relevantes de nível 1, 2 ou 3. As recomendações do painel de especialistas para o tratamento de rinosinusites durante a gravidez incluíram sprays nasais de corticosteróides nasais, uso de antibióticos seguros para a gravidez para rinosinusite aguda e exacerbações da forma crônica e interrupção da dessensibilização à aspirina por doença respiratória exacerbada pelo fármaco. A falta de evidências pertinentes ao tratamento da rinosinusite durante a gravidez merece ensaios futuros. As recomendações de especialistas constituem a melhor evidência disponível atualmente.

Para terminar este trabalho apresentamos uma revisão muito adequada feita por Caminati et al., que permite uma discussão sobre as formas de tratamento da rinite alérgica na gestação.¹⁹

Embora a primeira recomendação para tratamento em uma mulher grávida com RA seja evitar o alérgeno, às vezes isso não é suficiente para garantir um controle ótimo dos sintomas. Além disso, o possível risco de danos pelo tratamento da RA para o feto e para a mãe devem ser considerados, especialmente em pacientes que já sofrem de asma.

As cinco categorias (A, B, C, D, X) estabelecidas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para indicar o potencial de um medicamento para causar defeitos congênitos. A gravidez foi atualizada recentemente. Usando esta classificação nenhum medicamento usado para o tratamento da RA foi considerado como A, com estudos bem controlados demonstrando que não há

evidência de risco para o feto. Consequentemente, deve-se ter cautela ao administrar medicamentos devido à transferência placentária, mas também os benefícios do tratamento da RA devem ser considerados; por exemplo, prevenir a exacerbação da asma pode superar quaisquer riscos potenciais para o feto.

Quando abordamos os anti-histamínicos orais não existem dados em humanos que sugiram que tenham algum tipo de efeito adverso ao feto, independentemente da idade gestacional da sua administração. A principal preocupação com o uso de anti-histamínicos na gravidez é sobre seus efeitos semelhantes à ocitocina, que, se grandes doses forem administradas imediatamente antes do parto, pode causar contrações. Um estudo realizado em 17266 mulheres com 17776 partos e 18197 crianças, utilizando este tipo de terapêutica prospectivamente, coletou informações sobre o medicamento tomado no início da gravidez, e apontou que o uso de cetirizina e a loratadina não apresenta efeito teratogênico claro. Após confirmar a segurança da cetirizina e da loratadina, os autores analisaram apenas outros dois anti-histamínicos da segunda geração, ou seja, terfenadina e astemizol, confirmando que a frequência de defeitos congênitos entre as mulheres expostas a eles não eram significativamente diferentes do grupo controle. Ainda, esses dois medicamentos apresentam cardiotoxicidade e não são mais aprovados na maioria dos países.

20, 21

Entre o mais recente bloqueador H1 de segunda geração existe um estudo em animais sobre bilastina, que parece ser bem tolerado em gestantes / lactantes ratos e seus filhotes. Além disso, os autores não observaram efeitos adversos também no feto e desenvolvimento em coelhos em doses mais elevadas do que a dose diária recomendada humana correspondente.²¹

A discussão sobre os anti-histamínicos intranasais, que têm uma ação mais rápida, somente os anti-histamínicos intranasais podem ser recomendados devido à sua ação mais rápida no alívio dos sintomas. Entretanto a falta de estudos adequados e bem controlados sobre seu uso em mulheres grávidas é marcante. Foi demonstrado que o cloridrato de azelastina causa toxicidade no desenvolvimento em camundongos, ratos e coelhos.²²

Os descongestionantes intranasais para o tratamento da obstrução nasal são eficazes a curto prazo, mas eles não devem ser usados por mais de 9 dias devido ao risco de rinite induzida por medicamentos (não apenas durante a

gravidez). De fato, o uso de pseudoefedrina e fenilpropanolamina durante o primeiro trimestre está relacionado ao desenvolvimento de gastroquise, enquanto administração de fenilefrina, fenilpropanolamina nos três primeiros meses estão associados, respectivamente, a defeitos dos coxins endocárdicos, defeitos da orelha e estenose.^{21, 22} Os antagonistas dos receptores de leucotrieno e os corticoides intranasais já foram discutidos em capítulo anterior.

CONCLUSÃO

A rinite alérgica deve ser tratada durante a gestação, pois pode causar efeitos danosos ao processo gestatório na sua integralidade.

Os principais pilares da terapia para rinite alérgica em pacientes não gestantes e gestantes são anti-histamínicos como os de segunda geração, pois são menos sedativos e possuem menos efeitos colaterais colinérgicos, como a loratadina e cetirizina (pacientes sem tratamento anterior) e glicocorticóides intranasais como a budesonida (pacientes que já vinham em uso).

REFERÊNCIAS

- 1 – Caparroz FA, Gregorio LL, Bongiovanni G, Izu SC, Kosugi EM. Rhinitis and pregnancy: literature review. *J Otorhinolaryngol*.2016;82(1):105-111.
- 2 – Demir UL, Demir BC, Oztoson E, Uyaniklar OO, Ocakoglu G. The effects of pregnancy on nasal physiology. *Inter Forum Allergy & Rhinology*. 2015;5(2):162-6.
- 3 – Namazy JÁ, Schatz M. The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy. *J InvestigAllergolClinImmunol*.2016; 26(1): 1-7.
- 4 -Tronnes H, Wilcox AJ, Markestad T, Tollanes MC, Lie RT, Moster D. Associations of Maternal Atopic Diseases with Adverse Pregnancy Outcomes: a National Cohort Study. *PaedPerinEpidemiol*.2014;28:489–497.
- 5 –Pali-Scholl, Namazary J, Jensen-Jarolim E. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication. *World Allergy Organization Journal*.2017; 10:1-8.
- 6 - NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy:recommendations for pharmacologic treatment-2004 update.*J Allergy ClinImmunol*. 2005;115(1):34-46.
- 7 -Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma ClinImmunol*.2015;11:31.
- 8 - Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancyand delivery outcome. *J Maternal Fetal Neonatal Med*.2002;11(3):146-52.
- 9 – Gonzalez-Estrada A, Geraci AS. Allergy MedicationsDuringPregnancy *Am J Med Sci*.2016;352(3):326–331.

- 10 – Powell H, Murphy VE, Hensley MJ, Giles W, Clifton, Gibson PG. Rhinitis in pregnant women with asthma is associated with poorer asthma control and quality of life. *J Asthma*. 2015;2015;52(10):1023-30.
- 11 - Kircher S, Schatz M, Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:463–466.
- 12 – Namazy JÁ, Schatz M. Diagnosing Rhinitis during Pregnancy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:454-8.
- 13 – Namazy JA, Schatz M. The safety of intranasal steroids during pregnancy: A good start. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:105-6.
- 14 - Berard A, Sheehy O, Kurzinger M-L, Juhaeri J. Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:97-104.
- 15 - Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy*. 2012;67:741–3.
- 16 – Odedra KM. Treatment of rhinitis in pregnancy. *Nursing Standard*. 2014;29(8):37-41.
- 17 - Lim A, Stewart K, König K, George J, Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2011;45(7-8):931-945.
- 18 - Lal D, Jategaonkar AA, Borish L, Chambliss LR, Gnagi SH, Hwang PH et al. Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations. *Rhinology*. 2016; 54(2): 99–104.
- 19 – Ridolo E, Caminati M, Martignago I, Melli V, Salvottini C, Rossi O et al. Allergic rhinitis: pharmacotherapy in pregnancy and old age. *Expert Review Clin Pharmacol*. 2016 Ago; 9 (8): 1081-9.
- 20 - Yawn B, Knudtson M. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy. *J Am Board Fam Med*. 2007;20:289-98.
- 21 - Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11:146-52.
- 22 - Berger WE. Pharmacokinetic characteristics and safety and tolerability of a reformulated azelastine hydrochloride nasal spray in patients with chronic rhinitis. *Expert Opin Metab Toxicol*. 2009;5:91-102.

CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA

BYPASS GÁSTRICO

BARIATRIC AND METABOLIC SURGERY GASTRIC BYPASS

Cauê C. De Araújo¹; Simone Rodrigues²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Cirurgia Bariátrica; Bypass Gástrico; Obesidade Mórbida; **Keywords:** *Bariatric surgery; Gastric Bypass; Morbid obesity*

RESUMO

Introdução: A cirurgia bariátrica é o tratamento mais eficaz para obesidade mórbida. Bypass gástrico em Y-Roux Laparoscópica (LRYGB) é a operação que possui dois mecanismos envolvidos na perda de peso, o de má absorção e o de restrição. É o procedimento mais realizado para o tratamento da obesidade mórbida. **Objetivos:** Realizar revisão da literatura sobre a cirurgia Bypass gástrico em Y-Roux, sua eficácia e prognóstico em pacientes com diagnóstico de obesidade mórbida. **Métodos:** A presente revisão de literatura foi realizada a partir de artigos indexados nas plataformas LILACS e PUBMED, com os seguintes descritores: Bariatric Surgery, Gastric Bypass sendo selecionados 16 artigos. **Resultados:** O LRYGB é um procedimento cirúrgico bariátrico seguro que proporciona resultados na perda de peso e resolução da maioria das comorbidades associadas à obesidade. **Considerações finais:** As cirurgias bariátricas surgiram para melhorar a perda de peso e comorbidades de pacientes obesos, a RYGB, é a técnica cirúrgica que promove a maior perda de peso e os melhores resultados a longo prazo ao paciente.

ABSTRACT

Background: *Bariatric surgery is the most effective treatment for morbid obesity. Laparoscopic Y-Roux gastric bypass (LRYGB) is the operation that includes the two mechanisms: malabsorption and restriction. It is the most performed procedure for the treatment of morbid obesity. Objectives:* *Perform a literature review on Y-Roux gastric bypass surgery, its effectiveness and prognosis in*

¹ Estudante de Medicina do UNIFESO- cauecaraujo@hotmail.com;

² Professora do Curso de Medicina do UNIFESO

*patients diagnosed with morbid obesity. **Methods:** The present literature review was carried out using indexed articles on the LILACS and PubMed databases, with the following descriptors: “Bariatric Surgery”, “Gastric Bypass”, with 16 articles chosen. **Results:** LRYGB is a safe bariatric surgical procedure that results in weight loss and resolution of most obesity-associated comorbidities. **Conclusions:** Bariatric surgeries have emerged to improve the weight loss and comorbidities of obese patients, the RYGB, is the surgical technique that promotes the greatest weight loss and the best long-term results for the patient.*

INTRODUÇÃO

A epidemia da obesidade e suas comorbidades relacionadas constituem um grande desafio tanto para a saúde pessoal como para a saúde pública¹. A obesidade é uma causa principal, embora evitável, de morte em todo o mundo, com taxas crescentes de adultos e crianças. É um dos mais sérios problemas de saúde pública do século XXI. Em 2003, a OMS reconheceu formalmente a obesidade como um epidemia. Em 2013, a Associação Médica Americana classificou a obesidade como uma doença. As consequências mais importantes para a saúde da obesidade incluem diabetes mellitus tipo II, osteoartrite, apneia obstrutiva do sono, estigmatização social, câncer, doença cardiovascular, doença hepática gordurosa não alcoólica, e síndrome metabólica.²

Atualmente, a cirurgia bariátrica é a mais eficaz forma de tratamento da obesidade, sendo indicada para aqueles tem obesidade por mais de dois anos, que tenham tentado o tratamento clínico com o endocrinologista ou com um especialista em obesidade e não obteve sucesso para emagrecer. Leva-se em conta o IMC (Índice de Massa Corporal). O IMC > 40 e aquele que tem > 35, mas já tem doenças provocadas ou agravadas pela obesidade possuem indicação cirúrgica.³

Três procedimentos são considerados para perda de peso cirúrgica: restrição, má absorção ou combinação de ambos. O Procedimento restritivo (bandagem gástrica ajustável laparoscópica e gastrectomia vertical laparoscópica) levam a saciedade precoce e redução da ingestão calórica, por uma diminuição no tamanho gástrico, a LSG (Gastrectomia Vertical Laparoscópica) é um procedimento restritivo consistindo na remoção da curvatura maior do estômago⁴. O novo reservatório tem um pequeno volume

tubular e alongado forma. A remoção do fundo gástrico reduz a produção do hormônio orexigênico grelina, um dos fatores determinantes para o resultado desta técnica³. O Procedimento de má absorção (desvio biliopancreático com ou sem comutador duodenal) levam a uma redução na absorção intestinal passando por um longo segmento do intestino delgado. O Bypass gástrico Laparoscópico em Y-Roux (LRYGB) é o procedimento que inclui os dois mecanismos: má absorção e restrição.⁵

Os principais mecanismos responsáveis para perda de peso e controle de doenças associadas incluem não apenas os componentes restritivos e disabsortivos mas também regulação hormonal mediada por incretinas como GLP- 1, GIP e PYY, responsáveis pelo controle do apetite e aumento da velocidade do trânsito intestinal.⁶ Há respostas significativamente elevadas de GLP-1 e PYY em 2 dias após a LRYGB e podem permanecer elevadas por mais de uma década após a cirurgia, os pacientes que mais perderam peso apresentavam os níveis mais altos desses hormônios intestinais.⁷

OBJETIVOS

Primário:

Descrever o procedimento da cirurgia Bariátrica Bypass, abordando os métodos e resultados.

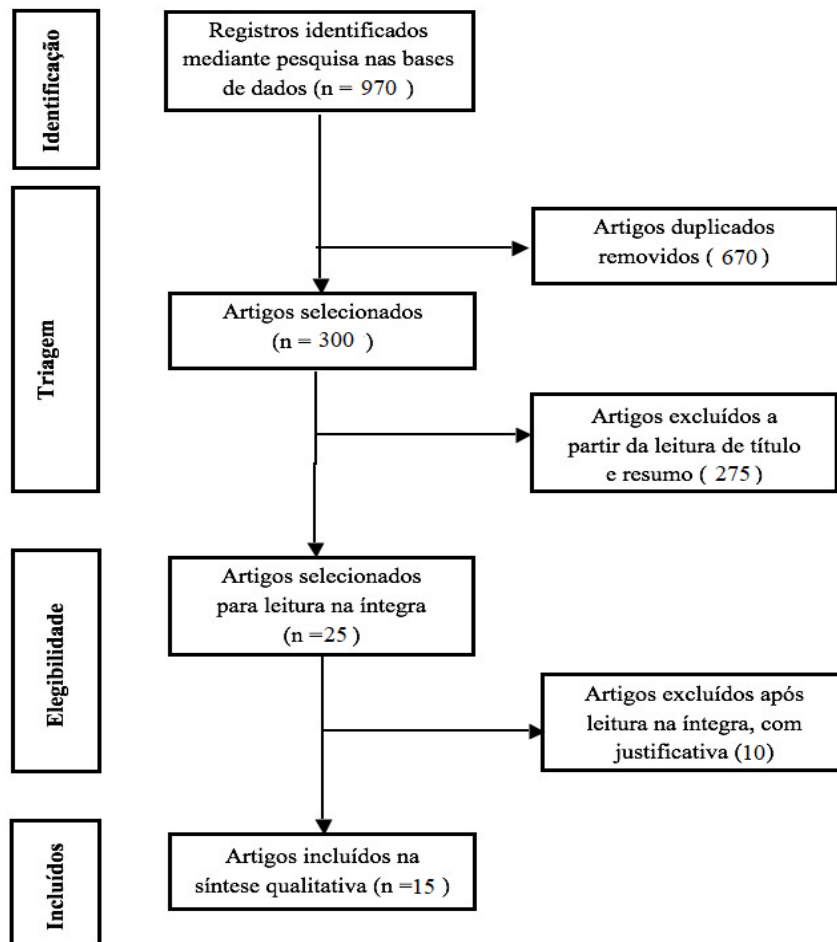
Secundários:

Comparar os resultados dos diferentes estudos.

MÉTODOS

Para a confecção do presente trabalho, foi realizada uma pesquisa nas plataformas PUBMED e LILACS, com os seguintes descritores:(Bariatric Surgery[Title/Abstract]) AND Gastric Bypass[Title/Abstract]). A partir da busca, foram selecionados 15 artigos (Figura 01). Com os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis gratuitamente, textos completos, publicações dos últimos 5 anos que, artigos em inglês e português, em humanos. A partir da leitura e análise dos artigos selecionados na busca, realizou-se a confecção desse artigo.

Figura 01- Prisma



RESULTADOS

O Bypass gástrico Laparoscópico em Y de Roux foi descrito pela primeira vez por Wittgrove e cols, em 1994⁸. A técnica constitui em uma bolsa gástrica de 15-30 mL na curvatura gástrica menor com gastrojejunostomia em antecâmara em Y de Roux. A continuidade intestinal é restaurada por uma anastomose entero-entero entre o membro biliopancreático excluído (BPL), que possui aproximadamente o tamanho de 50-80 cm, e o membro alimentar. Essa anastomose é geralmente realizada de 100-150 cm distal à gastrojejunostomia (Figura 02).^{6,8}

Figura 02- Cirurgia Bypass Gástrico em Y de Roux

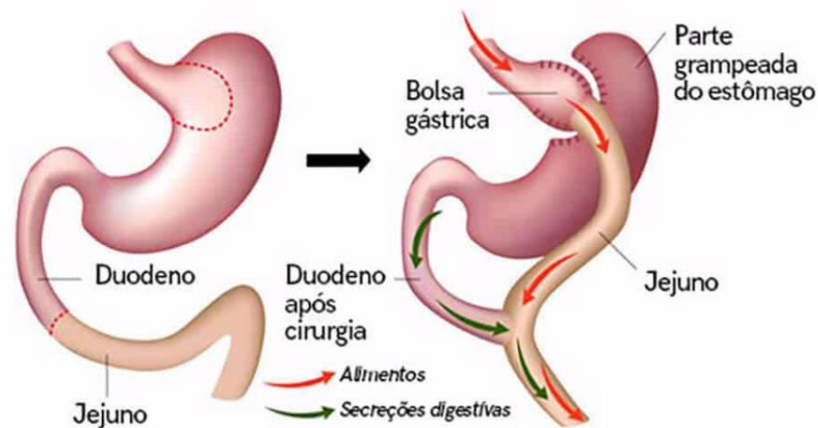


Figura 2 – Cirurgia Bypass Gástrico em Y de Roux. Fonte: <https://dralceubeani.com.br/bypass-gastrico/9>

Lyo V, Schafer AL et al 2015 realizou estudo prospectivo no Centro médico de Assuntos de Veteranos de São Francisco (VA) entre 1995-2018. Os dados foram registrados e coletados no Sistema Informatizado de Registros de Pacientes (CPRS), geralmente durante as consultas clínicas de acompanhamento. Os dados revisados incluíram: data da cirurgia, idade, sexo, altura, peso, informações de acompanhamento cirúrgico, dados vitais, notas de progresso, farmácia e dados laboratoriais de 315 casos em 310 pacientes. Os pesos dos pacientes (kg) foram medidos pelos profissionais de saúde durante as visitas clínicas. O IMC foi calculado como peso (kg) dividido pela altura (m^2).¹⁰

A resolução ou melhoria das comorbidades foram baseadas no acompanhamento clínico em nossa clínica bariátrica, bem como em notas de médicos de cuidados primários, medicamentos ativos e valores laboratoriais. Como o período mais rápido de perda de peso ocorre nos primeiros 18 meses, foram examinados os resultados em um período mínimo de 18 meses de acompanhamento; mas, se as comorbidades mostrassem resolução ou melhora mais cedo, esse resultado foi registrado. Para diabetes, a dosagem e o número de agentes hipoglicêmicos orais pré-operatórios, a dosagem de insulina e os níveis de HbA1c foram registrados. No pós-operatório, a “resolução” do diabetes

foi definida como cessação da insulina e agentes hipoglicêmicos orais com normalização da HbA1c; a “melhora” do diabetes foi definida como uma menor necessidade de agentes anti-glicêmicos (descontinuação da insulina e / ou requerendo doses mais baixas ou menos agentes hipoglicêmicos orais). Foram analisados os resultados imediatos e de longo prazo (média de 8 anos, intervalo de 0,5 a 15 anos) para procedimentos abertos (1995–2015) e laparoscópicos (2005–2018).¹⁰

Nessa coorte de 315 casos em 310 pacientes, 219 (69,2%) eram do sexo masculino, 95 (30,1%) do sexo feminino e 1 (0,3%) do sexo trans. A idade média era de 52 anos, com 65% da coorte na 5ª década ou mais. Resultados completos ou ≥ 18 meses estavam disponíveis em 289 (92%) casos para interpretação significativa dos dados a longo prazo. O IMC inicial médio e o peso foram de 47 kg/m^2 e 317 libras, respectivamente, 146 (46,3%) casos foram abertos e foram realizados de 1995 a 2015, enquanto 164 (52%) foram laparoscópicos, realizados de 2005 a 2017. Houve 5 casos (1,6%) que foram convertidos de laparoscópicos em abertos, 4 dos quais havia passado por laparotomias anteriores; estes foram incluídos no grupo aberto para análise. De todos os procedimentos, 288 eram apenas RYGB, 16 eram RYGB com um procedimento concomitante (4 colecistectomia, 4 gastrectomia, 1 reparo de hérnia hiatal, 1 miotomia Heller) e 11 eram RYGB revisional ou reabordagem. Dois pacientes (0,6%) morreram dentro de trinta dias após a operação, ambos foram submetidos ao RYGB aberto no início da coorte (2001 e 2004) e 97 pacientes (31%) desenvolveram complicações. Os pacientes tiveram perda de peso prolongada. De um IMC médio pré-operatório de 47 kg/m^2 , aos 5, 10 e 15 anos, o IMC médio diminuiu de 33,3, 33,7 e 31, respectivamente. A perda excessiva de peso corporal, comparada à linha de base, seguiu tendências semelhantes em 5, 10 e 15 anos, com taxas de 68%, 68% e 80%, respectivamente. As condições comórbidas pré-operatórias foram altamente prevalentes, sendo as mais comuns: diabetes 52%, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) 39%, apneia obstrutiva do sono (AOS) 65%, hiperlipidemia (HLD) 48%, hipertensão (HTN) 75% e degenerativa doença do disco (DJD) 76%. Entre os pacientes com dados significativos de acompanhamento (18 meses ou mais), a maioria teve uma resolução dramática ou melhora em suas comorbidades. 80% dos casos com diabetes tiveram resolução completa do diabetes e mais de 70% dos

pacientes apresentaram resolução da apneia do sono, DRGE, asma (hipertensão arterial) e hiperlipidemia. Em pacientes com diabetes pré-operatório, os níveis de HgbA1c também caíram com a resolução do diabetes. Os casos com resolução de diabetes (e descontinuação de medicamentos diabéticos) apresentaram os níveis mais baixos de HgbA1c. Da mesma forma, entre os casos com melhora no diabetes, os níveis de HgbA1c também diminuíram. Entre os 123 casos com resolução de diabetes, a HbA1c média diminuiu significativamente de 8,4% (máx) e 7,3% no pré-operatório, para 5,5% no pós-operatório. Entre 29 casos com melhora do diabetes (sem insulina e/ou menos agentes hipoglicêmicos orais), a HbA1c média diminuiu de 10,2% (máx) e 8,3% no pré-operatório para 6,6% no pós-operatório. Apenas um caso com diabetes não apresentou melhora em seu diabetes e demonstrou níveis estáveis de HbA1c (acompanhamento máximo, pré e pós-operatório).¹⁰

No estudo de Lyo V, Shafer AL, et al 2019 foi demonstrado que o RYGB é seguro e altamente eficaz, alcançando a perda de peso sustentada, mesmo em uma população veterana mais velha. Os pacientes obtiveram perda de peso sustentada até 15 anos no pós-operatório, com uma diminuição de 16 kg/m² no IMC e uma redução de 80% na perda excessiva de peso corporal e Talvez ainda mais importante do que a perda de peso, para esses veteranos clinicamente complexos, tenha sido que 70 a 80% dos pacientes tiveram resolução profunda ou melhora de suas comorbidades.¹⁰

Pinhel MA, Nicoletti CF et al 2015 realizaram no sudeste do Brasil, em Ribeirão Preto-SP, no Hospital da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto em 2015, estudo onde foi analisado o prontuário de 598 pacientes com grau III de obesidade atendidos no serviço público de saúde, submetidos ao RYGB pelo menos 12 meses antes da seleção do estudo. Os pacientes receberam indicação de tratamento cirúrgico de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Americana de Cirurgia Barátrica e Metabólica. Foram coletados os dados antropométrico, demográficos, bioquímicos e histórico pessoal em três momentos diferentes, ou seja, no pré-operatório, 6 meses e 12 meses após a cirurgia. A avaliação antropométrica baseou-se na determinação do peso (kg), altura e IMC (kg/m²), a avaliação bioquímica consistiu na determinação das concentrações séricas de glicemia, total de colesterol (CT), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc), colesterol lipoprotéico de alta densidade

(HDLc) e triglicerídeos (TG) usando os valores de referência da I Diretriz Brasileira de Prevenção de Doenças Cardiovasculares. Uma amostra de sangue foi coletada de cada paciente após um jejum de 12 horas. A dislipidemia foi classificada como alterações em pelo menos uma das variáveis estudadas (CT, LDLc, HDLc ou TG). A remissão do diabetes foi definida como os níveis de glicose no sangue estavam dentro dos limites normais após 12 meses de cirurgia. Para avaliar o impacto do IMC pré-operatório na resolução das comorbidades associadas à obesidade, os pacientes foram divididos em dois grupos, ou seja, pacientes com $IMC \leq 50 \text{ kg/m}^2$ e pacientes com $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$.¹¹

A idade média dos pacientes foi $40,2 \pm 9,8$ anos e houve prevalência de mulheres (82,3%). Houve perda de $45,5 \pm 13,7 \text{ kg}$ (33,5%) no primeiro ano após a cirurgia e redução das concentrações séricas de glicose, CT e LDLc durante os primeiros seis meses após o RYGB, com manutenção desses valores até 12 meses. Uma redução de peso e TG ocorreram durante todo o período do estudo (12 meses). No final do estudo, a glicemia foi reduzida em 18%, a CT em 12,2%, a LDLc em 12,4% e a TG 32,6%, e o HDLc aumentou 30,3%. A prevalência de DM e dislipidemia foi reduzida após cirurgia bariátrica. Antes da cirurgia, 51% dos pacientes tinham $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$. Observou-se que indivíduos superobesos apresentaram menores concentrações de HDLc antes da cirurgia e níveis mais altos de TG 12 meses após cirurgia. Não foi observada diferença na frequência de comorbidades entre indivíduos com $IMC \leq 50 \text{ kg/m}^2$ e $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$ a qualquer momento do estudo.¹¹

O artigo Pinhel MA, Nicoletti CF et al 2015 confirmou que a cirurgia RYGB é uma ferramenta eficaz na melhora do DM e dislipidemia dentro de um ano após o procedimento. Houve melhora significativa nos níveis séricos de CT, LDLc, HDL e TG um ano após a cirurgia. Além disso, a taxa de remissão de DM após RYGB foi em torno de 90%.¹¹

Lager CJ, Esfandiari NH et al 2017, realizaram estudo na Universidade de Michigan, em que todos os pacientes acima de 17 anos submetidos à cirurgia de bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux entre janeiro de 2008 a novembro de 2010 foram incluídos nesse coorte retrospectivo. Todos os pacientes tinham $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ com uma comorbidade relacionada à obesidade e anteriormente não haviam sido bem-sucedidos com

tratamento médico para obesidade, consistente com os requisitos do Medicare e Medicaid para cobertura de seguro de cirurgia bariátrica. Os critérios de exclusão incluíram cirurgia bariátrica prévia ou a incapacidade de concluir a cirurgia relacionada a achado cirúrgico inesperado. Foram identificados 219 pacientes (183 do sexo feminino) que atenderam a esses critérios e foram incluídos para análise. Os pacientes que se apresentavam para avaliação para cirurgia bariátrica passam primeiro por rigorosa avaliação médica, dietética e psicológica. Após a cirurgia, os pacientes acompanham o cirurgião e os nutricionistas duas semanas e dois meses após a cirurgia. O acompanhamento subsequente foi feito com o endocrinologista e nutricionista, onde os pacientes são solicitados a apresentar aos 6 e 12 meses no pós-operatório e anualmente a partir de então. Avaliados e tratados para complicações relacionadas a longo prazo bariátricas (por exemplo, deficiências de vitaminas e hipoglicemia pós-bariátrica), recuperação de peso e comorbidades relacionadas à obesidade.¹²

Em revisão retrospectiva do prontuário eletrônico, foram extraídos os dados de visitas que ocorreram no pré-operatório (dentro de 60 dias antes da cirurgia) e no pós-operatório em 1 ano \pm 2 meses, 2 anos \pm 3 meses, 3 anos \pm 6 meses, 4 anos \pm 6 meses, 5 anos \pm 6 meses, 6 anos \pm 6 meses e 7 anos \pm 6 meses. A última visita elegível foi determinada pela diferença absoluta entre a data de abstração dos dados e a data da cirurgia; por exemplo, se um paciente ficou 5 anos e 364 dias fora da cirurgia, 5 anos foi o último ponto de dados elegível. As características demográficas basais incluíram sexo e idade. Os dados coletados no início e no acompanhamento, quando disponíveis, incluíram peso, altura e índice de massa corporal (IMC).¹²

A população total do estudo incluiu 219 pacientes (183 mulheres, 84%) e os homens eram mais velhos e tinham um peso basal mais alto, mas um IMC basal semelhante comparado às mulheres. Os dados estavam disponíveis para 123 e 105 pacientes do sexo feminino aos 2 e 5 anos, respectivamente (taxa de acompanhamento de 67% e 57%) e para 22 e 18 pacientes do sexo masculino aos 2 e 5 anos (taxa de acompanhamento de 61% e 50%). Para todos os pacientes, a taxa de acompanhamento aos 2 anos foi de 66% (145/219) e aos 5 anos foi de 56% (123/219).¹²

O número de pacientes do sexo feminino que atingiram um IMC de 25 kg/m² ou menos durante os 7 anos de observação foi de 31 (16,9%), com 5

(2,7%) desses pacientes atingindo o peso normal no ano 2 e sustentando-o aos 5 anos ou mais. Havia apenas 2 homens que tinham um IMC inferior a 25 kg/m² durante o acompanhamento. No geral, 33 dos 219 pacientes (15,1%) dos pacientes atingiram um IMC inferior a 25 kg/m² em qualquer ponto do pós-operatório. O número de pacientes que atingiram o IMC <30 kg/m² a qualquer momento durante 7 anos de acompanhamento foi de 103 (47,0%). Dezenove pacientes tiveram IMC <30 kg/m² em apenas uma consulta. Dos pacientes que atingiram o IMC <30 kg/m², 52 dos 103 pacientes (50,5%) permaneceram abaixo desse limiar na última consulta registrada.¹²

O artigo Lager CJ, Esfandiari NH et al 2017 demonstrou uma diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica. O efeito máximo alcançado em 1 ano foi a diminuição média de 14 ± 7 mmHg. A pressão arterial aos 5 anos pós RYGB permaneceu melhorada, com uma diminuição média de 11 ± 3 mmHg. Além disso, uma proporção modesta de pacientes submetidos à bypass gástrico atinge o peso corporal normal; no entanto, quase metade dos pacientes obtém reversão da obesidade com IMC <30 kg/m², com 5-7 anos de acompanhamento em uma população com IMC médio pré-operatório de 47,0 kg/m² proporcionando benefício metabólico significativo.¹²

O estudo de Fox B, Chen E et al 2015 realizado no Hospital e Clínica da Universidade de Wisconsin realizou um coorte retrospectivo em que todos os pacientes submetidos à cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux laparoscópico de 1 de setembro de 2011 a 1 de junho de 2013 no Hospital da Universidade de Wisconsin e do Departamento de Cirurgia da Clínica de Wisconsin. Foram usados dados do prontuário eletrônico, onde foram analisados a idade, raça, sexo, estado civil, situação de trabalho, maior escolaridade alcançada, situação de vida (sozinha ou com alguém) e histórico de tabagismo foram obtidos nas avaliações pré-operatórias do nutricionista e psicólogo da saúde. Seis comorbidades relacionadas à obesidade foram obtidas na visita de anestesia no dia da cirurgia e confirmadas com o histórico pré-operatório e físico do cirurgião, incluindo diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, apneia obstrutiva do sono, doença do refluxo gastroesofágico, hiperlipidemia e doença arterial coronariana. Cinco características relacionadas ao peso foram medidas da seguinte forma: IMC e peso pré-operatórios, coletados na consulta de anestesia no dia da cirurgia; história familiar de obesidade, obesidade infantil, e perda máxima de

peso passado (maior quantidade de peso perdida em uma tentativa anterior) foi obtida a partir da avaliação nutricional pré-operatória. Sete variáveis alimentares foram coletadas da avaliação pré-operatória do nutricionista e do questionário de obesidade que todos os pacientes responderam ao ingressar no programa de cirurgia bariátrica. As variáveis relatadas pelos pacientes incluíram um histórico de compulsão alimentar (comer uma quantidade excessiva de alimentos em comparação com o que a maioria das pessoas comeria em circunstâncias semelhantes que podem estar associadas a uma sensação de falta de controle alimentar durante o episódio), hábitos alimentares noturnos (alimentação diária limitada com ingestão simultânea de > 25% das calorias diárias após a refeição da noite), histórico de purga (vômito auto-induzido ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas), alimentação emocional (comer em resposta a emoções tipicamente negativas quando sem fome).¹³

Um total de 124 pacientes foi submetido à LRYGB como procedimento bariátrico primário para obesidade grave durante o intervalo do estudo. Vinte e dois por cento ($n = 27$) dos pacientes foram perdidos em 1 ano de seguimento, incluindo um paciente que morreu antes da visita anual. Os 78% restantes ($n = 97$) foram incluídos nas análises.¹³

A maioria dos 67 pacientes (69%) apresentou resultados bem-sucedidos de perda de peso com média absoluta de perda de peso em 1 ano de 88 libras. Os 30 pacientes restantes (31%) apresentaram perda absoluta média de 1 ano em média de 59,5 libras. Não houve diferenças estatisticamente significantes em idade, sexo, raça, estado civil, maior escolaridade alcançada, status de trabalho, situação de vida ou histórico de tabagismo entre pacientes que tiveram sucesso ou não com perda de peso. Das comorbidades relacionadas à obesidade, a presença de diabetes tipo 2 ou hipertensão foi inversamente associada a perda de peso bem-sucedida. Os preditores alimentares, apenas os hábitos de consumo de refrigerante foram associados ao sucesso da perda de peso nas análises. Comparado aos pacientes que não beberam refrigerante no pré-operatório ou pararam na data da cirurgia, os pacientes que diminuíram o consumo de refrigerante em > 50% antes da cirurgia tiveram menor probabilidade de sucesso para perda de peso, assim como os pacientes que reduziram o consumo em <50% para obter sucesso na perda de peso.¹³

No estudo de Fox B, Chen E et al 2015 foi demonstrado que a perda de peso intencional foi > 50 libras (aproximadamente maior que 22,7 Kg) e somado a isso os maus hábitos de consumo de refrigerante foi inversamente associado à perda de peso bem-sucedida, definida como perda de pelo menos 50% do excesso de peso corporal.¹³

Benotti PN, Wood GC et al 2017 foi um coorte longitudinal no Centro Médico de Geisinger que utilizou um registro cirúrgico prospectivo com informações clínicas fornecidas pelo prontuário eletrônico do Sistema de Saúde de Geisinger. A partir de 2004, todos candidatos a cirurgia RYGB que atenderam a todos os seguintes critérios selecionados: consentimento informado assinado para participação no registro cirúrgico, cirurgia RYGB concluída entre 1 de janeiro de 2002 e 31 de dezembro de 2012, idade entre 20 e 80 anos no momento da cirurgia, índice de massa corporal (IMC) na pré-cirurgia > 35 kg/m² e nenhuma evidência de Doenças Cardiovasculares (DCV) pré-existente (definida como diagnóstico clínico da CID9 410-449, que inclui cardiopatia isquêmica, cardiomiopatia, disritmias cardíacas ou insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular ou doença vascular periférica).¹⁴

Foram selecionados 2.503 pacientes que foram limitados a 2.420 (97%) que possuíam dados disponíveis para calcular o risco previsto de 10 anos de DCV usando o Framingham Risk Score, que requer sexo, idade, nível de colesterol, nível de lipoproteína de alta densidade (HDL), histórico de tabagismo, pressão arterial sistólica e uso de medicamentos para hipertensão. A coorte de cuidados primários do Sistema de Saúde Geisinger foi usada para identificar um conjunto de controles não cirúrgicos. Os controles em potencial (n = 26.946) estavam ativos no sistema de atenção básica Geisinger (mais de 3 visitas ao consultório por > período de 2 anos) sem DCV, idade entre 18 e 80 anos, atendimento ao IMC e critérios de comorbidade para elegibilidade para cirurgia bariátrica (IMC > 40 ou > 35 kg/m² com comorbidade de diabetes mellitus, hipertensão, hiperlipidemia ou apneia do sono), sem histórico prévio de cirurgia bariátrica, sem diagnóstico de grave distúrbio de saúde mental ou uso de drogas ilegais e dados suficientes disponíveis para calcular 10 ano de risco de DCV.¹⁴

Dos 2.420 casos elegíveis para RYGB, um controle correspondente foi identificado para 1.724 (71%). Em comparação com os 696 casos RYGP que não coincidiram, os 1.724 eram mais velhos, tinham uma porcentagem menor de

homens, tinham um IMC menor, tinham menos diabetes mellitus, tinham um escore de risco de DCV menor em 10 anos e tinham uma menor porcentagem de fumantes. As características dos casos e controles do RYGB foram semelhantes para itens dentro dos critérios de correspondência e para os componentes do Framingham Risk Score. A raça e o uso de estatinas foram semelhantes entre os grupos, mas a pressão arterial diastólica tendeu a ser maior no grupo controle. O tempo médio de acompanhamento para os casos foi de 5,8 anos (intervalo de 0,1 a 12,0) e 6,7 anos para os controles (intervalo de 0,5 a 12,6). O número total de eventos CVD graves compostos foi de 63 no grupo RYGB e 110 no grupo controle. A análise de Kaplan – Meier indicou que o percentual de pacientes com RYGB com DCV grave era de 0,4% em 1 ano, 1,5% em 3 anos, 2,3% em 5 anos e 4,8% em 8 anos após a cirurgia. Essas taxas foram semelhantes às encontradas no grupo controle em 1 ano (0,3%), mas foram inferiores ao grupo controle em mais de 3 anos após a cirurgia (2,4% em 3 anos, 4,4% em 5 anos e 8,4% em 8 anos após a cirurgia). Ao considerar cada subtipo de DCV composta grave individualmente, o número de pacientes com AVC, IM e ICC foi de 31, 12 e 24 no grupo RYGB e 49, 17 e 55 no grupo controle. As taxas estimadas no grupo RYGB foram inferiores ao grupo controle, mas foi apenas significativo para ICC.¹⁴

Para a análise secundária, um subconjunto de 894 casos e controles correspondentes teve pelo menos uma pontuação de risco de Framingham disponível durante o período de acompanhamento. Nesses 894 casos, as melhorias no risco de DCV em 10 anos, nível de colesterol total, nível de HDL e pressão arterial sistólica foram maiores no grupo RYGB. Para o subconjunto de pacientes diabéticos (n = 486 por grupo), a taxa de remissão do diabetes mellitus (1 ano com A1c <6,5) foi maior no grupo RYGB do que no grupo controle (66,1% versus 4,8% em 3 anos) após a cirurgia. Para os casos de RYGB, o IMC diminuiu de 46,5 kg/m² no início do estudo para 32,5 kg/m² aos 5 anos após a cirurgia. Essa perda de peso foi significativamente maior do que no grupo controle, que permaneceu estável (46,5 kg/m² na linha de base versus 46,1 kg/m² nos 5 anos de acompanhamento).¹⁴

O artigo Benotti PN, Wood GC et al 2017 constatou que indivíduos submetidos à cirurgia RYGB têm quase metade do risco de evento cardiovascular grave 8 anos após a cirurgia, em comparação com pacientes

semelhantes que não foram submetidos a cirurgia. Além disso, vários fatores de risco importantes para DCV foram menores entre os pacientes submetidos a cirurgia metabólica, fornecendo evidências de um impacto duradouro da RYGB nos resultados cardiovasculares.¹⁴

A tabela 01, compara os achados referentes a benefício de 05 autores, como segue abaixo:
Tabela 01- Benefícios associados a RYGB.

Artigos	Benefícios do Bypass Gástrico em Y de Roux
Lyo V, Schafer AL et al 2019	Diminuição de 16 kg/m ² no IMC. 70 a 80% dos pacientes tiveram resolução profunda ou melhora de suas comorbidades.
Pinhel MA, Nicoletti CF et al 2015	Melhora da DM, com taxa de remissão de 90% após a RYGB. Melhora dos níveis séricos de CT, LDLc, HDL e TG.
Lager CJ, Esfandiari NH et al 2017	Em 1 ano pós RYGB: Diminuição da pressão arterial média de 14±7 mmHg. Em 5 anos pós RYGB: Diminuição da pressão arterial media de 11±3 mmHg. Reversão da obesidade com IMC < 30 kg/m ² com 5 anos de acompanhamento em uma população com IMC médio pré-operatório de 47 kg/m ² .
Fox B, Chen E et al 2015	Perda de peso >50 libras (aproximadamente maior que 22,7kg) Hábitos de consumo de refrigerante foi inversamente associado à perda de peso bem-sucedida.
Benotti PN, Wood GC et al 2017	Metade do risco de evento cardiovascular grave 8 anos após a cirurgia em comparação com pacientes semelhantes que não foram submetidos a cirurgia. Diminuição acentuada de vários fatores de risco importantes para DCV.

Fonte: autor.

O estudo de Mitchell JE, Steffen K et al 2015 foi observacional que incluiu um subgrupo de participantes da coorte LABS-2 (Estudo Longitudinal de Avaliação da Cirurgia Bariátrica-2). O LABS-2 foi desenvolvido para avaliar os riscos e benefícios, incluindo resultados a longo prazo, de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica RYGB. O estudo inclui pacientes com pelo menos 18 anos de idade, submetidos a um primeiro procedimento cirúrgico bariátrico entre

março de 2006 e abril de 2009, realizado por um dos cirurgiões participantes do LABS em um dos dez hospitais do LABS nos Estados Unidos. Todos os sujeitos foram recrutados originalmente para a amostra do LABS 2 entre fevereiro de 2006 e fevereiro de 2009.¹⁵

Dada a complexidade das avaliações e limitações financeiras, o recrutamento alvo para este subprojeto do LABS-2 possui também participantes submetidos a um RYGB sozinho ou a um RYGB em faixas foram recrutados em três dos centros do LABS, o Instituto de Pesquisa Neuropsiquiátrica de Fargo, Universidade de Pittsburgh e Oregon Health and Science University, em 2010–2011. O tamanho da amostra para esta análise foi 201.¹⁵

Não houve diferença significativa entre as amostras em relação a sexo, raça, etnia, estado civil, emprego, renda, educação, consumo de álcool, sintomas de transtorno por uso de álcool (AUD), uso ilegal de drogas, tratamento de álcool ou drogas na no ano passado, IMC, pontuação BDI (Inventário de Depressão Beck V.1), pontuação SF-36 PCS (Inventário de Saúde Short Form 3-36), todas as pontuações no IWQOL-lite (Impacto do Peso na Qualidade de Vida), exceto a autoestima, e a avaliação ISEL (Lista de Avaliação de Suporte Interpessoal) e pontuações tangíveis na linha de base. No entanto, os incluídos na amostra de estudo eram um pouco mais velhos (mediana = 48 versus 43 anos) e, antes da cirurgia, eram menos propensos a serem fumantes atuais ou recentes eram menos propensos a serem fumantes atuais ou recentes (8,0% versus 19,1%).¹⁵

Com base no SCID (Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV Eixo I), 16 (8,0%) participantes desenvolveram AUD nos primeiros três anos do RYGB; pouco mais da metade dos participantes (n = 9; 56,3%) tinha histórico de DAC antes da cirurgia, enquanto os demais (n = 7; 43,8%) foram classificados como “novo DAC”. Outra maneira de considerar esses dados é que 13,4% (9/67) com histórico pré-operatório de AUD desenvolveram AUD pós-operatório, em comparação com 5,2% (7/134) sem histórico pré-operatório de AUD. Quando as respostas do AUDIT também foram levadas em consideração, 32 (18,4%) participantes foram identificados como tendo AUD no pós-operatório. Treze desses participantes (40,6%) eram "novos AUD", enquanto 7 (12,5%) experimentavam "AUD contínuo" (ou seja, atendiam aos critérios de AUD no AUDIT do ano anterior à cirurgia e continuavam a atender aos critérios SCID ou

AUDIT após a cirurgia) e 12 (37,5%) apresentaram “AUD recorrente” (ou seja, negativo para AUD no AUDIT do ano anterior à cirurgia, mas positivo para o AUD ao longo da vida antes da cirurgia (SCID) e após a cirurgia (SCID e/ou AUDIT). Outra maneira de considerar esses dados é que 29,2% (19/65) com histórico pré-operatório de AUD desenvolveram AUD pós-operatório, em comparação com 11,9% (13/109) sem histórico pré-operatório de AUD. Outros transtornos por uso de substâncias, conforme determinado pelo SCID, eram menos comuns, com 11,0% dos participantes experimentando um distúrbio de uso de substâncias não AUD antes ou após a cirurgia. Antes da cirurgia, os distúrbios de cannabis (7,5%), estimulantes (3,5%) e cocaína (2,0%) eram mais comuns, mas nenhum participante experimentou esses distúrbios após a cirurgia. Dos dois participantes com transtornos de uso de substâncias não AUD no pós-operatório, um indivíduo (0,5%) relatou abuso ou dependência de sedativos / hipnóticos / ansiolíticos antes e após a cirurgia e um (0,5%) relatou dependência de opióides somente após a cirurgia. O primeiro, mas não o posterior, também tinha AUD pós-operatório.¹⁵

Dados sobre outros transtornos dependentes do comportamento e comportamentos obtidos usando o módulo do transtorno do controle de impulsos SCID indicaram que 23 (11,4%) tiveram pelo menos um desses distúrbios na vida anterior à cirurgia e 19 (9,5%) nos primeiros três anos após a cirurgia, 6 (31,6%) dos quais não tinham histórico desse problema. Os únicos distúrbios que ocorreram em pelo menos 2,0% (n = 4) dos participantes foram compra impulsiva-compulsiva, jogo patológico e uso impulsivo-compulsivo da Internet. Também foi examinado a perda de peso em três anos, medida como porcentagem do peso inicial perdido, obtendo resultados diferentes entre aqueles com e sem transtornos aditivos. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas.¹⁵

Mitchell JE, Steffen K et al 2015 relataram que 8% dos pacientes desenvolveram AUD nos primeiros três anos após o RYGB. Os dados indicaram que aqueles com AUD pós-operatório eram mais propensos a ter diagnósticos pré-operatório e pós-operatório de certas condições psiquiátricas, incluindo qualquer transtorno de humor, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de compulsão alimentar. Os resultados também indicaram aumento nas taxas de transtorno do pânico no pós-operatório

e na compra impulsiva. Porém, o estudo concluiu que os transtornos aditivos em geral, e AUD em particular, não parecem ter um impacto significativo na quantidade de perda de peso pós-operatória.¹⁶

Mônaco-Ferreira DV, Leandro-Merhi VA et al 2018 realizou um estudo longitudinal retrospectivo, que coletou dados médicos e nutricionais dos prontuários de pacientes com Bypass gástrico em Y em Roux dez anos após a cirurgia. Esses pacientes visitaram uma clínica multidisciplinar localizada na região sudeste do Brasil entre janeiro de 2005 e maio de 2015. Os critérios de inclusão no estudo foram submetidos à cirurgia Bypass gástrico em Y-de-Roux e ter participado de acompanhamento médico e nutricional nos primeiros 12 meses depois da cirurgia. Os critérios de exclusão foram pacientes submetidos a outras técnicas cirúrgicas ou que não compareceram regularmente ao acompanhamento médico e nutricional no primeiro ano após a cirurgia.¹⁶

Assim, o estudo incluiu 106 pacientes que foram submetidos aos testes bioquímicos de cálcio sérico, cálcio ionizado, vitamina D e paratormônio (PTH), onde foram coletados dos prontuários médicos e nutricionais dos pacientes. Todos os resultados foram registrados no pré-operatório e no 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96 e 120 meses após a cirurgia. As deficiências de cálcio e vitamina D foram classificadas conforme recomendado pelo Institute of Medicine, 2011. O cálcio sérico foi considerado deficiente quando abaixo de 8,5 mg/dl. A vitamina D foi considerada deficiente quando abaixo de 20 ng / ml e insuficiente quando entre 21 e 29 ng/ml. O cálcio ionizado foi considerado deficiente quando abaixo de 1,12 mmol/L. O PTH foi considerado alto quando acima de 65 pg/ml. Além disso, Todos os pacientes foram orientados sobre a importância do acompanhamento clínico e nutricional após o procedimento cirúrgico. Os pacientes receberam orientações dietéticas e foram orientados a tomar suplemento multivitamínico, quelato de ferro, vitamina B12 injetável, quelato de cálcio e vitamina D, com doses ajustadas individualmente, de acordo com exames de rotina para avaliar o perfil metabólico durante o acompanhamento nutricional.¹⁶

No pré-operatório, 103 pacientes (97,17%) apresentavam nível sérico normal de cálcio; nove pacientes (14,29%) apresentavam deficiência de cálcio ionizado; e sete (9,46%) PTH alto. Seis meses após a cirurgia, 7 (10,45%) pacientes apresentavam deficiência sérica de cálcio; 4 (7,02%) apresentavam deficiência de cálcio ionizado; 10 (18,87%) apresentaram PTH alto; e 11

(52,38%) apresentavam deficiência de vitamina D. Nos 24 meses de acompanhamento, 7 (7,07%) pacientes apresentaram deficiência sérica de cálcio; 11 (13,10%) deficiência de cálcio ionizado; 20 (22,47%) PTH alto; e 33 (61,11%) insuficiência ou deficiência de vitamina D. Nos acompanhamentos de 72, 96 e 120 meses, 4 (6,15%), 5 (11,63%) e 1 (2,7%) pacientes, respectivamente, apresentavam deficiência sérica de cálcio; 9 (14,52%), 4 (9,76%) e 4 (12,5%), respectivamente, apresentavam deficiência de cálcio ionizado; 21 (32,31%), 14 (34,15%) e 13 (41,94%), respectivamente, apresentaram PTH alto; e 24 (58,54%), 26 (76,47%) e 29 (82,86%) apresentavam deficiência de vitamina D.¹⁶

O tempo pós-operatório afetou significativamente o PTH. As porcentagens de pacientes com deficiências de vitamina D, cálcio sérico e cálcio ionizado permaneceram constantes ao longo do tempo.¹⁵

O estudo Mônaco-Ferreira DV, Leandro-Merhi VA et al 2018 obteve que um dos desfechos clínicos da amostra estudada foi o hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D no pós-operatório tardio. Este estudo descobriu que aproximadamente 42% dos pacientes, que incluiu homens e mulheres, apresentavam PTH alto nos 10 anos de seguimento, com aumento significativo em 12, 24, 48, 72, 96 e 120 meses após a cirurgia. No entanto, o tempo não teve efeito no cálcio sérico, cálcio ionizado e vitamina D.¹⁶

A tabela 02, apresenta resumidamente os achados relativos a complicações do estudo de Mitchell JE, Steffen K et al 2015 e Mônaco-Ferreira DV, Leandro-Merhi VA et al 2018.

Tabela 02: Complicações da RYGB.

Artigos	Complicações do Bypass Gástrico em Y de Roux
Mitchell JE, Steffen K et al 2015	8% dos pacientes desenvolveram AUD (Transtorno Por Uso de Álcool). Propensão a condições psiquiátricas como transtorno do humor, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada e compulsão alimentar. Aumentos das taxas de transtorno do pânico e na compra impulsiva pós RYGB.

<p>Mônaco-Ferreira DV, Leandro-Merhi VA et al 2018</p>	<p>Hiperparatireoidismo, secundário a deficiência de vitamina D.</p> <p>42% dos pacientes com PTH elevado nos 10 anos de seguimento pós-cirúrgico da RYGB.</p>
--	--

Fonte: autor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cirurgia bariátrica do Bypass Gástrico em Y de Roux é um procedimento seguro e com seus resultados descritos nos artigos analisados mostrando sua eficácia na perda de peso, qualidade de vida e melhora das comorbidades como Diabetes, Doenças Cardiovasculares, Doença do Refluxo Gastroesofágico, entre outras. A RYGB continua sendo uma opção para o tratamento cirúrgico da obesidade mórbida, devendo ser analisada caso a caso.

REFERÊNCIAS

Lutz TA, Bueter M. Physiological mechanisms behind Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Dig Surg.*2014;31(1):13-24.-11814.

Nabil T, Hussein A, Nabil A. Comparative study between the complications of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic mini-gastric bypass. *Egy J Surg.* 2017;36:360-367.

Manning S, Pucci A, Batterham RL. Roux-en-Y gastric bypass: effects on feeding behavior and underlying mechanisms. *J Clin Invest.*2015; 125(3):939-948.

Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol.*2015;21(41):11804-11814.

Abdelkader AM, Ali HE, Mitwally RA, Yousef MS. Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with Roux-en-Y gastric bypass surgery: 2-year outcome of body weight, obesity-associated comorbidities, and quality of life. *Egy J Surg.*2017;36:432-439.

Mebeguer RK, Weston AC, Schmid H. Evaluation of Metabolic Syndrome in morbidly Obese Patients Submitted to Laparoscopic Bariatric Surgery: Comparison of the Results between Roux-En-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.*2017;27(7);1719-1723.

Abdeen G, le Roux CW. Mechanism Underlying the Weight Loss and Complications of Roux-en-Y Gastric Bypass. Review. *Obes Surg.*2016;26(2):410-421.

Shen SC, Tsai CY, Liao CH, Liu YY, Yeh TS, Liu KH. Learning curve of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in an Asian low-volume bariatric unit. *Asian J Surg.*2018;41(2):170-175.

Centro especializado no tratamento da obesidade. Disponível em <https://dralceubeani.com.br/bypass-gastrico/>

Lyo V, Schafer AL, Stewart L. Roux-en-Y gastric bypass is a safe and effective option that improves major Co-Morbidities associated with obesity in an older, veteran population. *Am J Surg.*2019;218(4):684-688.

Pinhel MA, Nicoletti CF, de Oliveira BA, et al. Weight loss and metabolic outcomes 12 months after roux-en-y gastric bypass in a population of southeastern Brazil. *Nutr Hosp.*2015; 32(3):1017-1021.

Lager CJ, Esfandiari NH, Subauste AR, et al. Milestone Weight Loss Goals (Weight Normalization and Remission of Obesity) after Gastric Bypass Surgery: Long-Term Results from the University of Michigan. *Obes Surg.*2017;27(7):1659-1666.

Fox B, Chen E, Suzo A, et al. Dietary and psych predictors of weight loss after gastric bypass. *J Surg Res.* 2015;197(2):283-290.

Benotti PN, Wood GC, Carey DJ, et al. Gastric Bypass Surgery Produces a Durable Reduction in Cardiovascular Disease Risk Factors and Reduces the Long-Term Risks of Congestive Heart Failure. *J Am Heart Assoc.*2017;6(5):e005126.

Mitchell JE, Steffen K, Engel S, et al. Addictive disorders after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.*2015;11(4):897-905.

Mônaco-Ferreira DV, Leandro-Merhi VA, Aranha NC, Brandalise A, Brandalise NA. Vitamin d deficiency and paratohommonium increase in late postoperative gastric bypass in roux-en-Y. *ABCD Arq Bras Cir Dig.*2018;31(4):e 1407.

DEPRESSÃO, TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E TECNOLOGIA

DEPRESSION, ANXIETY DISORDER AND TECHNOLOGY

GILBERTO D. A. FILHO¹; ÁLVARO H. S. SMOLKA²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Nomofobia; ansiedade; depressão; Phubing; **Keywords:** Nomophobia; Anxiety; Depression; Phubing

RESUMO:

Introdução: Ambientes virtuais que apelam a todos os sentidos manipulam os sentimentos e expectativas das pessoas e incentivam a permanecer no computador por períodos longos. O uso generalizado e onipresente das tecnologias da informação e comunicação levantou a possibilidade de o uso indevido resultar em vício, podendo resultar em danos físicos e psicológicos.

Objetivos: Pesquisar os efeitos do uso inadvertido de computadores, notebooks e smartphones, bem como aplicativos de conversa online e de interação social. Demonstrar que o conteúdo pode exercer um modelo comparativo de estilos de vida e se tornar fator desencadeante de quadros de depressão e transtornos de ansiedade. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de 15 artigos Na busca, foram usados os descritores 'nomofobia', 'Phubing', 'ansiedade' e 'depressão' nas plataformas PubMed e Scielo. **Resultados:** A investigação acerca do vício do telefone mostrou que ele é usado como ferramenta para satisfazer a solidão; comportamentos de ansiedade, preocupação e transtorno de privação foram observados em indivíduos dependentes que foram separados de seus telefones. O uso excessivo de celulares predispõe ao comportamento não verbal, limitando a interação face a face com a outra pessoa e o contato com o ambiente ao nosso redor. Assim, pessoas que usam smartphones e são viciadas ao seu uso foram associadas a algumas patologias, como: depressão, ansiedade, desatenção e comportamento agressivo. **Conclusões:** Em vez de apontar essas patologias, é necessário conhecê-las e encaminhá-las para um

¹ Discente do Curso de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos-UNIFESO;

² Professor de graduação de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos-UNIFESO

estudo mais profundo; por estarem em estreita associação com outras condições, elas não são incluídas como possibilidades de diagnóstico, devido ao surgimento recente. Essas patologias representam uma realidade tangível, cada vez mais palpável, que afeta especialmente os jovens.

ABSTRACT:

Background: *Virtual environments that appeal to all the senses manipulate people's feelings and expectations and encourage them to stay at the computer for long periods of time. The widespread and ubiquitous use of information and communication technologies raised the possibility of misuse resulting in addiction, which can result in physical and psychological damage.* **Methods:** *A bibliographic review of 15 articles was carried out.* **Results:** *Research on the addiction of the telephone has shown that it is used as a tool to satisfy loneliness. Anxiety, worry and deprivation behaviors were observed in dependent individuals who were separated from their phones. The excessive use of cell phones predisposes to non-verbal behavior, limiting face-to-face interaction with the other person and contact with the environment around us. Thus, people who use smartphones and are addicted to them have been associated with some pathologies, such as: depression, anxiety, inattention, and aggressive behavior.* **Conclusions:** *Instead of pointing out these pathologies, it is necessary to know them and refer them to a deeper study; as they are in close association with other conditions, they are not included as diagnostic possibilities, due to the recent appearance. These pathologies represent a tangible reality, each time more palpable, that affects especially young people.*

INTRODUÇÃO:

Na era digital, o advento das novas tecnologias da informação e comunicação (TIC) proporcionou uma via para comunicação rápida, recuperação eficiente de dados e acesso à Internet - a mais ampla rede mundial de comunicação global^{1,11}. O uso generalizado e onipresente das TIC levantou a possibilidade de seu uso indevido resultar em vício, podendo resultar em danos físicos e psicológicos^{8,11}. A duração e a frequência do uso da Internet aumentaram¹. Incontáveis problemas surgiram com o uso de computadores, mas esses foram transferidos para uma nova dimensão com a inclusão de telefones

inteligentes, que possuem as propriedades dos computadores de bolso, com acesso à Internet, programas de escrita e desenho, aplicativos de jogos, e causaram novos problemas na vida real: o phubbing¹. Em 2013, na Austrália, a palavra phubbing surgiu da união dos termos telefone e desprezo; aludindo ao comportamento de ignorar a outra pessoa durante uma conversa usando o telefone celular, interferindo na comunicação interpessoal^{1,2}.

O phubbing tem uma estrutura multidimensional, porque esses dispositivos inteligentes têm funções diferentes. Assim, esse termo refere-se ao vício em celulares e, com ele, os benefícios que oferece, como: internet, redes sociais (os mais comuns no Facebook e Twitter) e videogames, jogos online ou de computador; considerando a dependência desses fatores como fatores predisponentes para o desenvolvimento dessa condição². Como esse comportamento está em ascensão, é importante considerar as possíveis consequências que isso possa ter, afetando a saúde física, psicológica e social^{2,8,11}. Foi incluído no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (DMS-V) em maio de 2013, o termo nomofobia derivado do inglês “fobia no celular”, que se refere à sensação de nervosismo, desconforto, ansiedade ou angústia ao não manter contato com um telefone celular ou computador^{2,5,7,8,9,10}. Isso abrange diferentes padrões de comportamento, como investir muito tempo em um ou mais dispositivos, sempre tendo um carregador com medo de não poder usar o celular devido à bateria fraca, não poder usá-lo devido à falta de sinal ou, tentando de tudo possível meio de usar o dispositivo em situações ou locais proibidos; além disso, prefere usá-los para interagir com outras pessoas, reduzindo a ansiedade que alguns têm com a comunicação direta^{2,9,10}. Transtornos mentais, como fobia social ou ansiedade social e transtorno do pânico podem precipitar sintomas NOMOFÓBICOS³. É muito difícil diferenciar se o paciente se torna NOMOFÓBICO devido a dependência do telefone celular ou se os distúrbios de ansiedade existentes se manifestam como sintomas NOMOFÓBICOS³. A ansiedade é induzida nos casos de nomofobia por vários fatores, como a perda de um telefone celular, a perda de sinal e as baterias gastas de celulares³.

NOMOFÓBICOS apresentam algumas características peculiares, como usar o celular impulsivamente, como mecanismo de proteção para evitar a comunicação social³.

Os ambientes virtuais que apelam a todos os sentidos manipulam os sentimentos e as expectativas das pessoas e incentivam a permanecer no computador por períodos mais longos¹. O exemplo mais óbvio disso são as mídias sociais¹. A imposição da mídia e da sociedade é vista como um dos principais fatores que causam a alteração da percepção da imagem corporal¹⁰. Através desses meios existe a estereotipação de um padrão corporal considerado o ideal, onde é associado ao sucesso e a felicidade¹⁰. O Facebook (Andreassen, Torsheim, Brunborg e Pallesen, 2012) e o Twitter (Malita, 2011) estão no topo da lista de sites de compartilhamento social cujo uso habitual se torna um vício¹. O Facebook (Dhaha, 2013), motivado pelo entretenimento e pela interação social, é uma mistura complexa de muitas ferramentas multimídia¹. Em outras palavras, os indivíduos fazem um esforço para manter sua presença no site de rede social enquanto vivem suas vidas reais, mas, ao mesmo tempo, estão degradando suas atividades na vida real¹. Este caso ilustra claramente o funcionamento do phubbing, onde os esforços dos indivíduos para anunciar sua presença no mundo real por meio das mídias sociais estão aninhados em vários compartilhamentos de multimídia e em alguns aplicativos específicos¹.

O presente trabalho tem por objetivo contribuir para o entendimento das consequências do uso indiscriminado das ferramentas tecnológicas e de acesso às redes sociais e fazer uma correlação com o tempo em que estamos expostos a esse conteúdo e suas repercussões na autoimagem do indivíduo e na sua autoestima, que fazem com que essas se somem como fatores estressantes e desencadeantes dos distúrbios psicológicos. Uma vez identificados os fatores que podem estar relacionados com o aparecimento desses distúrbios podem surgir propostas de uso mais conscientes, para a prevenção e correção precoce desses empecos que potencialmente podem levar a quadros mais intensos e de repercussões devastadoras.

O interesse por tema ocorreu devido a sua crescente e relevante prevalência na sociedade, sobretudo, no meio acadêmico. Além disso, vale salientar que a saúde mental é um ponto fundamental da condição humana, que acaba por interferir sensivelmente no bom funcionamento metabólico por suas implicações hormonais e imunológicas.

Esse tipo de estudo se faz necessário uma vez que os impactos sociais, acadêmicos, produtivos e de saúde pública são grandes e nem sempre têm sido

relacionados a esses fatores, que favorecem a comparação e uma ideação de vida nem sempre condizente com a realidade e a forma com que as pessoas estão absorvendo essas informações, o impacto psicológico disso.

OBJETIVOS:

Primário:

Pesquisar os efeitos do uso inadvertido de computadores, notebooks e smartphones, bem como aplicativos de conversa online e de interação social. Demonstrar que o conteúdo pode exercer um modelo comparativo de estilos de vida e se tornar fator desencadeante de quadros de depressão e transtornos de ansiedade.

Secundários:

Pesquisar artigos que definam e interpretem os problemas de saúde;

Utilizar as publicações para análise preliminar dos assuntos propostos (depressão e transtorno de ansiedade);

Identificar padrões de comportamento que se enquadrem no desvio previsto pelo uso inadvertido de ferramentas de tecnologia;

Estabelecer o uso da internet como desencadeante de quadros psicológicos.

MATERIAIS E METÓDOS:

Esse trabalho de conclusão de curso foi realizado através de busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Trata-se de uma revisão bibliográfica de 15 artigos. Na busca, foram usados os descritores 'nomofobia', 'Phubing', 'ansiedade' e 'depressão' nas plataformas PubMed e Scielo. Os artigos foram escolhidos por meio de uma breve leitura de seus resumos. Foram selecionados 15 artigos em idioma inglês e português, e realizado estudos de tais trabalhos e publicações.

RESULTADOS:

A tecnologia que facilita a vida humana também causa problemas na vida humana. No mundo industrializado, a vida humana requer acesso mais rápido a vários tipos de dados, interação e comunicação mais rápidas e, portanto, muitos conceitos, como tempo, percepção de necessidades e senso de diversão, estão sujeitos a alterações¹. Como os telefones celulares,

especificamente os *smartphones*, permitem o acesso à Internet, cada vez mais jovens fazem uso desses benefícios, adaptando-os a seus interesses particulares, constituindo uma grande demanda por eles².

No entanto, existem pessoas que adotam comportamentos negativos, mudando sua visão da realidade ligada ao uso de telefones celulares². Um vício em tecnologia foi definido pelos critérios de vício do DSM-IV e foi descrito na definição de comportamento aditivo como um problema psicológico relacionado ao uso da tecnologia de forma desarmoniosa¹.

A investigação acerca do vício do telefone mostrou que o ele é usado como uma ferramenta para satisfazer a solidão e a necessidade de se controlar; comportamentos de ansiedade, preocupação e transtorno de privação foram observados em indivíduos dependentes que foram separados de seus telefones; impulsividade¹.

O uso excessivo de telefones celulares predispõe ao comportamento não verbal, limitando a interação face a face com a outra pessoa e o contato com o ambiente ao nosso redor². Por esse motivo, pessoas que usam *smartphones* e são viciadas no seu uso foram associadas a algumas patologias, como: depressão, ansiedade, desatenção e comportamento agressivo². As pessoas estão deixando de sair de casa para se divertir com amigos e ficar em frente ao computador teclando com outras pessoas. Portanto, atualmente, mais uma vez, a tecnologia está modificando o convívio familiar e social e sendo incluída como um fator indispensável, participando de qualquer situação ou contexto em que as pessoas estejam.

O mundo virtual vai progredindo e confundindo seus limites com o mundo real. As tecnologias digitais vão transformando os comportamentos e hábitos sociais de todos os que as usam, sobretudo, os adolescentes. Além disso, estudo realizado no Reino Unido com 251 pessoas, entre 18 e 66 anos, constatou que 69,32% apresentam um episódio de *phubbing* pelo menos uma vez ao dia e 8,76% têm uma duração desse evento maior que uma hora por dia, sendo mais prevalente em mulheres².

O *phubbing* é um problema que compartilha semelhanças com um grande número de dependências, assim, considera-se que o *phubbing* é um sistema multidimensional, sendo que as suas dimensões são: 1) adição ao smartphone, 2) adição à internet, 3) adição às redes sociais e 4) adição aos

jogos. Embora não haja evidências suficientes relacionadas com este fenômeno, algumas pesquisas investigaram os antecedentes do comportamento do phubbing, sendo que o determinante mais comum parece ser a adição ao smartphone. Outros preditores foram encontrados para prever o vício no smartphone que, por sua vez, prediz o comportamento do phubbing, como a adição à internet e a adição às redes sociais.

Um outro estudo realizado no Reino Unido mostrou que 66% dos usuários de smartphones sofrem de nomofobia, com uma taxa mais alta entre jovens entre 18 e 24 anos, seguida por entre 25 e 34 anos e mais prevalente entre mulheres do que homens; além disso há prevalência de 42,6% entre estudantes universitários⁶, quando comparado aos estudantes de medicina, aumenta ainda mais a porcentagem, indo para uma prevalência de 53,4%.

A variável desconforto diminui junto com o aumento da idade⁴. Em outras palavras, os participantes que estavam mais desconfortáveis com a indisponibilidade de seus telefones ou outros problemas relacionados a dispositivos móveis tiveram uma idade média mais baixa. Investigando o efeito da idade, sexo, nível de escolaridade e duração das variáveis de uso móvel no status de raiva devido à indisponibilidade do telefone celular ou outros problemas relacionados, mostrou que os participantes com maior idade média apresentaram menor probabilidade de apresentar sintomas de nomofobia neural⁴.

A alta preocupação relatada pelos sujeitos com a Internet correlacionou-se positivamente com os escores de culpa, fantasia e abstinência¹¹., principalmente quando associadas ao uso das redes sociais¹¹. Além disso, as pontuações mais altas de dependência da Internet se correlacionaram com as pontuações de comunicação social e aborrecimentos diários¹¹. Eventos estressantes da vida e uso problemático generalizado da Internet mostraram-se mediados pelo estilo de enfrentamento evitativo¹¹.

Da mesma forma, estresse crônico, baixa estabilidade emocional, sexo feminino e idade jovem foram significativamente associados ao uso móvel excessivo e disfuncional¹¹. Entre outras possibilidades nos telefones celulares, estão o jogo e a audição de música, que têm demonstrado consistentemente fornecer meios para responder ao estresse, desviando a atenção dos problemas, buscando gratificação substituta¹¹.

DISCUSSÃO:

Assim como a eletricidade revolucionou a vida humana, outra revolução vem ocorrendo com o desenvolvimento da tecnologia, a qual é uma necessidade para todos nós. O grande problema disso tudo é a dependência tecnológica, trata-se da inabilidade de controlar o uso da tecnologia, mesmo que esse cause impactos na vida do indivíduo, seja nos relacionamentos ente pessoas, saúde física, na atividade laboral. Com o avanço da tecnologia a partir do século XX, modificou o modo das pessoas se comunicarem e a própria forma de como elas agem com a própria tecnologia. Nos dias de hoje, a tecnologia faz parte do cotidiano e temos que saber o quão saudável e a quão nociva ela é, por isso o crescente número de pesquisas científicas sobre dependência de tecnologia por profissionais da saúde mental.

A nomofobia é resultado do desenvolvimento de novas tecnologias, sendo considerada um distúrbio do mundo moderno⁷. Considerando que a nova geração de telefones celulares, telefones inteligentes, está substituindo rapidamente a geração anterior, a associação entre propriedade de telefone celular e phubbing é também bastante natural¹.

Ao buscar falar sobre depressão e transtornos de ansiedade e as relações com o aparecimento e uso de novas tecnologias, partimos da ideia de que o número de casos dessas patologias está sendo acentuados na última década. A saúde mental é um ponto fundamental da condição humana, acaba por interferir sensivelmente no bom funcionamento metabólico por suas implicações hormonais e imunológicas e, ainda que, todos os sistemas orgânicos estejam funcionando adequadamente, se estamos em desajuste psicossocial, isso será suficiente para estabelecer uma condição patológica que irá desestruturar todo o restante.



Fonte: Site Cultura Alternativa, superando o vício em tecnologia

As tecnologias digitais vêm alterando a forma como as pessoas interagem, inibindo a interação física e gerando um comodismo. Isso pode causar problemas sociais, como separação do convívio social, solidão e depressão.

Não é raro encontrar em nosso convívio alguém que esteja ou esteve em tratamento psiquiátrico de uma dessas condições, bem como relatos familiares de pessoas próximas, assim como no dia a dia tornou-se mais frequente casos de ideação suicida. Em uma primeira observação, superficial, observamos que houve um aumento dessas tentativas por conta de uma faixa etária mais jovem.

Com base no DSM-V, foram desenvolvidos oito critérios para diagnosticar a dependência de internet, a saber: 1) preocupação excessiva com a internet, 2) necessidade de aumentar o tempo conectado (online) para ter a mesma satisfação, 3) presença de irritabilidade e/ou depressão, 4) exibir esforços repetidos para diminuir o tempo de uso de internet, 5) quando o uso de internet é reduzido apresenta labilidade emocional (internet como forma de controlar o emocional), 6) permanecer mais conectado do que o programado, 7) trabalho e relações sociais em risco pelo uso excessivo 8) mentir aos outros a respeito de quantidade de horas on-line. Sendo a soma desses critérios: 2 ou 3 fatores que determinam um transtorno leve, 4 ou 5 fatores que determinam um transtorno moderado e 6 ou mais, que determinam transtorno grave.

A presença de sintomas tanto ansiosos quanto depressivos pode ser gerada pelo mau uso da internet e/ ou redes sociais, ou os sintomas podem estar

presentes e o uso desta representa somente um mecanismo de compensação. Provavelmente, a relação entre o uso da internet e a maneira como a ansiedade é gerenciada pode ser mais importante do que o nível da ansiedade em si.

A depressão é a doença psiquiátrica mais relatada quando associada ao uso problemático da internet em adolescentes e ao aumento de depressão em adultos, o aumento da depressão está relacionado à maior utilização do tempo despendido na internet.

A dependência da internet um transtorno de controle dos impulsos que afeta diretamente a qualidade de vida, causando consequências nas relações sociais, intolerância e sintomas de abstinência, O desejo de permanecer constantemente conectado parece impulsionar o uso excessivo das redes sociais. Mesmo que ainda não tenhamos estudos evidenciando subgrupos por padrão de uso não patológico, a gama de possibilidades de escolha existentes a partir do uso da tecnologia torna plausível a hipótese de que a relação com a mesma pode ser capaz de informar não só sobre o comportamento cotidiano, mas também sobre estado psíquico, já que poderia servir como um grande campo no qual são projetadas as necessidades e dificuldades do indivíduo. Dentro desse panorama, conhecer a maneira com que o paciente se relaciona com a tecnologia pode ser uma fonte complementar de informação a outras áreas que fazem parte de uma anamnese em saúde mental, como relações interpessoais e vida afetiva.

Dessa forma, estar conectado facilita o comportamento de verificar as notificações das redes sociais. Isso reforça uma sensação de segurança social com os amigos e parceiros, chamada de “busca de reafirmação” relacionada com o medo da perda. A maneira como o homem lida com a própria saúde tem influência dos aspectos cognitivos, comportamentais e das alterações emocionais quando não tratadas. Assim, a presença de sintomas pode ser considerada um motivo para intervenção e cuidado do estudante. Podem-se considerar como fatores de risco que contribuem para a instabilidade emocional: sintomas ansiosos e pessoas inibidas, melancólicas e/ou com baixa autoestima.

CONCLUSÃO:

A internet faz parte da vida hodierna, sendo utilizada das mais diversas maneiras a fim de preencher as necessidades de cada indivíduo. Entretanto,

quando o usuário faz uso compulsivo da internet, despendendo muitas horas do seu dia conectado, tem-se a Adicção por Internet, que acarreta efeitos negativos em sua saúde mental.

Os avanços da tecnologia e o amplo uso da mesma surgiram novos distúrbios e dependências. A solução desses problemas pode nos mostrar alguns aspectos vitais, mas vagos, das complicações técnicas. Usando os resultados deste estudo, podemos concluir que a prevalência de nomofobia é maior em idades mais baixas, usuários de celular de curta duração, assim como homens e pessoas com maior nível de escolaridade. Embora os dados do estudo não sejam significativos para nenhuma estatística, o uso das descrições estatísticas nos permitiria decidir sobre os estudos futuros e projetá-los, além de determinar uma comunidade-alvo com maior influência.

Em vez de apontar essas patologias, é necessário conhecê-las e encaminhá-las para um estudo mais profundo; por estarem em estreita associação com outras condições, elas não são incluídas como possibilidades de diagnóstico, devido à sua aparência recente. Essas patologias representam uma realidade tangível e cada vez mais palpável, que afeta especialmente os jovens.

São diversos os efeitos deletérios relacionados à tecnologia, como alterações na qualidade do sono, na nutrição e na atividade física, menor desempenho acadêmico ou profissional e prejuízo nos relacionamentos interpessoais. Além disso, diversas pesquisas relacionam a tecnologias aos transtornos de humor, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno de uso de substâncias, ansiedade, ansiedade social, solidão, baixa autoestima, menores níveis de atividade física, hostilidade e comportamento agressivo, comportamento compulsivo, impulsividade, maiores taxas de transtornos de personalidade, menor felicidade e vitalidade subjetivas, prejuízos na saúde mental de forma geral e suicídio.

Apesar de haver um considerável número de artigos que abordem essa temática, poucos desses estudos são conclusivos. Faz-se necessário maior investigação do assunto para uma melhor abordagem profilática e terapêutica desses distúrbios, pois alto número de casos surgindo em consultórios psiquiátricos está preocupando os especialistas. Dessa forma, o tratamento ainda é feito de modo inespecífico com uso de medicamentos e terapias

comportamentais.

AGRADECIMENTOS:

Um agradecimento ao professor Luiz Marcelo, ex- docente da UNIFESO, por esclarecer algumas dúvidas quanto ao tema e o objetivo do trabalho.

Aos bibliotecários do UNIFESO, por terem encontrados alguns artigos que não estava conseguindo encontrar na íntegra.

REFERÊNCIAS

- 1- Karadağ E, Tosuntaş ŞB, Erzen E, et al. Determinants of phubbing, which is the sum of many virtual addictions: a structural equation model. *J BehavAddict.* 2015; 4(2): 60-74.
- 2-Barrios-Borjas DA, Bejar-Ramos VA, Cauchos-Mora VS. Uso excesivo de Smartphones/teléfonos celulares: Phubbing y Nomofobia. *RevChil Neuro-Psiquiatr.* 2017; 55(3): 205-206.
3. Bhattacharya S, Bashar MA, Srivastava A, Singh A. NOMOPHOBIA: NO MOBILEPHONEPHOBIA. *J Family Med Prim Care.* 2019 Apr; 8(4): 1297-1300.
4. Singh K, Brown RJ. Health-related internet habits and health anxiety in university students. *Anxiety Stress Coping.* 2014; 27(5): 542-554.
- 5.Matoza-Báez CM, Carballo-Ramírez MS. Nivel de nomofobia em estudantes de medicina de Paraguay, año 2015. *FELSOCEM.* 2016; 21(1): 28-30.
6. Aguilera-Manrique G, Márquez-Hernández VV, Alcaraz-Córdoba T, Granados-Gómez G, Gutiérrez-Puertas V, Gutiérrez-Puertas L. The relationship between nomophobia and the distraction associated with smartphone use among nursing students in their clinical practicum. *PLoS One.* 2018; 13(8): e0202953.
7. King AL, Valença AM, Nardi AE. Nomophobia: the mobile phone in panic disorder with agoraphobia: reducing phobias or worsening of dependence? *CognBehav Neurol.* 2010; 23(1): 52-54.
8. Darvishi M, Noori M, Nazer MR, Sheikholeslami S, Karimi E. Investigating Different Dimensions of Nomophobia among Medical Students: A Cross-Sectional Study. *Open Access Maced J MedSci.* 2019 Feb 25; 7(4): 573-578.
9. Rei AL, Valença AM, Silva AC, Sancassiani F, Machado S, Nardi AE. "Nomofobia": impacto do uso do telefone celular interferindo nos sintomas e emoções de indivíduos com transtorno do pânico em comparação com um grupo controle. *ClinPractEpidemiolMent Health.* 2014 Feb 21; 10: 28-35.
10. Lima RAR. Relação entre mídias sociais e transtornos de autoimagem em mulheres. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2019.
11. Bragazzi NL, Re TS, Zerbetto R. The Relationship Between Nomophobia and Maladaptive Coping Styles in a Sample of Italian Young Adults: Insights and

Implications From a Cross-Sectional Study. *JMIR Ment Health*. 2019; 6(4): e13154.

12. Chotpitayasunondh V, Douglas KM. How “phubbing” becomes the norm: The antecedents and consequences of snubbing via smartphone. *Comp Hum Behavior*. 2016; 63: 9-18.

13. Hakoama M, Hakoyama S. Young adults' evaluations of cell phone manners. *Am Assoc Beh Social Sc J*. 2012; 16: 140-154.

14. Jang MH, Ji ES. Gender differences in associations between parental problem drinking and early adolescents' internet addiction. *J Spec PediatrNurs*. 2012; 17(4): 288-300.

15. Davey S, Davey A. Assessment of Smartphone Addiction in Indian Adolescents: A Mixed Method Study by Systematic-review and Meta-analysis Approach. *Int J Prev Med*. 2014; 5(12): 1500-1511.

PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA

PREVENTION OF CONGENITAL SYPHILIS

Marcela Sampaio¹; Gleyce P. Oliveira²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Sífilis; Sífilis Congênita; Neurosífilis; Cuidados Pré-natal; **Keywords:** *Syphilis; Congenital Syphilis; Neurosyphilis; Prenatal Care*

RESUMO:

Introdução: A sífilis é uma doença sexualmente transmissível e de evolução crônica. O agente etiológico *Treponema Pallidum* é capaz de atravessar a barreira placentária e causar a sífilis congênita, doença que atualmente está crescendo no Brasil. Algumas medidas realizadas durante o pré-natal podem diminuir o impacto da doença. **Objetivo:** Conhecer as medidas que devem ser adotadas ao longo do pré-natal para evitar sífilis congênita, além de abordar sua forma de transmissão materno-fetal, diagnóstico, as possíveis complicações e tratamento. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada, sendo consultados artigos científicos selecionados através da busca do banco de dados PubMed, Scielo e Lilacs. **Resultado:** O agente etiológico pode ser transmitido ao feto durante toda a gestação, no entanto nos dois primeiros trimestres, tanto a transmissão quanto a taxa de cura são maiores. Já no terceiro trimestre a transmissão é menor, porém cursa com maiores complicações fetais. Para que tais complicações não ocorram o diagnóstico deve ser feito através de testes sorológicos e o tratamento realizado com penicilina benzatina, tanto para gestante como para seu parceiro. Em caso de tratamento inadequado, deve-se tratar o recém-nascido com penicilina cristalina. **Conclusão:** É importante o acompanhamento multiprofissional no pré-natal, a realização dos exames solicitados, especialmente os testes sorológicos, para diagnóstico precoce e o seguimento do tratamento da gestante e do parceiro, a fim de prevenir a transmissão vertical.

ABSTRACT

Background: *Syphilis is a sexually transmitted disease and has a chronic*

¹ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos;

² Professora de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

evolution. The etiologic agent *Treponema Pallidum* can cross the placental barrier and cause congenital syphilis, a disease that is currently growing in Brazil. Some measures performed during prenatal care can lessen the impact of the disease. **Objectives:** To know the measures that should be adopted throughout the prenatal period to avoid congenital syphilis, in addition to addressing its form of maternal-fetal transmission, diagnosis, possible complications and treatment. **Methods:** This is a bibliographic review based on specialized literature, with scientific articles selected through the search of PubMed, SciELO and Lilacs databases. **Results:** The etiologic agent can be transmitted to the fetus during the whole pregnancy, however in the first two trimesters, both the transmission and the cure rate are higher. In the third trimester, there is less transmission, but it leads to greater fetal complications. To not occur such complications, the diagnosis must be made through serological tests and treatment with benzathine penicillin, both for pregnant women and partner. In case of inadequate treatment, the newborn should be treated with crystalline penicillin. **Conclusion:** It is important to have multiprofessional follow-up during prenatal care, to carry out the requested tests, especial serological tests, for early diagnosis and to follow up the treatment of the pregnant woman and her partner, in order to prevent vertical transmission.

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infectocontagiosa, cuja evolução é crônica e afeta diversos órgãos e sistemas do corpo humano. O agente etiológico é o *Treponema pallidum* – uma bactéria espiroqueta. A transmissão dessa doença pode ocorrer por via sexual, sanguínea ou vertical.¹ Apresenta-se de duas formas: adquirida ou congênita, a primeira pode ser classificada em precoce ou tardia, relacionada ao tempo de infecção e ao grau de infectividade, ou quando apresenta as seguintes manifestações clínicas: como sífilis primária, secundária, latente, terciária e neurosífilis. A segunda esta relacionada a transmissão materno-fetal.^{1,2,3}

A sífilis congênita ocorre quando há transmissão da bactéria por gestante não tratada ou inadequadamente tratada para o bebê por via transplacentária ou pelo contato direto do bebê com o líquido vaginal ou lesões ativas durante o parto.^{1,4} A chance de transmissão vertical é maior quando a

gestante se encontra nas fases primária ou secundária da doença, já no primeiro e segundo trimestre de gestação a transmissibilidade é menor, no entanto cursa com mais complicações fetais.^{5,6}

No Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico de Sífilis de 2019, no ano de 2018 foram identificados 62.599 casos de sífilis gestacional, numa taxa de detecção de 21,4 casos de sífilis em gestantes por mil nascidos vivos, a incidência de sífilis congênita foi de 9,0 casos por mil nascimentos vivos e a de mortalidade foi de 8,2 casos por cem mil nascidos vivos.⁴

A sífilis congênita é considerada um problema de saúde pública, pois apesar de ser uma doença que apresenta medidas eficientes de prevenção e tratamento com cura, observou-se um aumento de indivíduos infectados entre 2018 e 2017, respectivamente 75,8 casos e 59,1 casos por 100.000 habitantes. A sífilis gestacional em 2005 passou ser uma doença de notificação compulsória (Portaria MS/SVS nº. 33), ao passo que a sífilis congênita vem sendo notificada desde 1986.⁷

A assistência ao pré-natal realizada precocemente, de forma qualificada e humanizada e de fácil acesso é capaz de prevenir tal doença, com acesso às tecnologias e a realização de testes sorológicos para diagnóstico precoce e a realização do tratamento das mulheres infectadas e seus companheiros é possível prevenir essa transmissão materno-fetal.^{8,9} É notável que as falhas no acolhimento e orientação dessas gestantes são fatores que colaboram com aumento de indivíduos infectados.¹⁰

OBJETIVO

Objetivo Primário:

Explorar na literatura as medidas de prevenção da sífilis congênita ao longo do pré-natal.

Objetivos Secundários:

Buscar nas bases de dados eletrônicas a definição de sífilis, como ocorre a transmissão fetal, diagnóstico, as complicações gestacionais e ao recém-nascido e tratamento.

MÉTODOS

Foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, SCIELO, LILACS

e BVS e os seguintes descritores: "Sífilis", "Sífilis Congênita", "Neurosífilis" e "Cuidados Pré-natal". Os filtros aplicados: estudos feitos em humanos, artigos com menos de dez anos desde a data da publicação, nas línguas Português, Inglês e Espanhol e textos completos gratuitos, dos artigos encontrados foram selecionados 18 artigos. Além disso, foram usados o Boletim Epidemiológico Sífilis de 2019 e o Protocolo de Investigação de Transmissão Vertical.

DESENVOLVIMENTO

Conceito

A sífilis é uma doença sistêmica, exclusiva do ser humano, conhecida desde o século XV.¹¹ A sífilis é uma infecção bacteriana de caráter sistêmico, curável e exclusiva do ser humano. É causada pelo *T. pallidum*, uma bactéria Gram-negativa do grupo das espiroquetas, descoberta em 1905.⁷ Sua transmissão pode ocorrer através de relação sexual desprotegida, transfusão sanguínea, transplante de órgãos contaminados ou da mãe para seu concepto por transmissão transplacentária.¹²

Apresenta nas formas adquirida e congênita, sendo a congênita de notificação compulsória desde a divulgação da Portaria nº 542/1986, e a gestante, desde 2005. A forma adquirida da sífilis subdivide-se em precoce e tardia, dependendo do tempo de infecção e do grau de infectividade. A sífilis congênita apresenta de forma variável, desde assintomática, em 70% dos casos, até formas mais graves.² A apresentação dos sinais e sintomas da doença é muito variável e complexa. Quando não tratada, evolui para formas mais graves, podendo comprometer o sistema nervoso, o aparelho cardiovascular, o aparelho respiratório e o aparelho gastrointestinal.¹³

Transmissão fetal

Em gestantes não tratadas ou tratadas inadequadamente, a sífilis pode ser transmitida para o feto (transmissão vertical), mais frequentemente durante a gestação, com taxa de transmissão de até 80%, embora a transmissão também possa ocorrer na passagem do feto pelo canal do parto. A probabilidade da infecção fetal é influenciada pelo estágio da sífilis na mãe e pela duração da exposição fetal. Dessa forma, a transmissão é maior quando a mulher apresenta sífilis primária ou secundária durante a gestação.⁷

A sífilis pode ser transmitida para o bebê a partir da 9ª semana de

gravidez, porém é mais frequente entre a 16^a e 28^a semana, evidenciando a necessidade de um rastreio através do pré-natal o mais precoce possível.¹¹

Epidemiologia

Apesar da redução global da incidência da sífilis congênita e do fato de o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibilizar testes diagnósticos e o tratamento para as gestantes, no contexto da assistência pré-natal, sendo essa medida considerada a mais efetiva para o controle da sífilis congênita, sua incidência permanece com valores bastante elevados no Brasil. Segundo dados do Ministério da Saúde, a taxa de incidência da sífilis congênita, em 2015, foi de 6,5 casos a cada mil nascidos vivos, o que representa, em termos absolutos, 19.235 novos casos de sífilis congênitas no país. No Estado do Rio de Janeiro a situação é ainda mais grave. A taxa de incidência foi a mais elevada dentre todas as Unidades da Federação em 2015, atingindo 12,4 casos/mil nascidos vivos. No Município do Rio de Janeiro, a magnitude da doença foi ainda maior, atingindo o valor de 17,4 casos/mil nascidos vivos em 2015.¹

De acordo como o Boletim Epidemiológico de 2019, foram notificados 324.321 casos de sífilis gestacional no período de 2005 a meados de 2019. Desses casos, 45% se encontravam na região sudeste.¹

De acordo com os dados do Brasil, a maioria das gestantes notificadas com sífilis são jovens, cerca de 25% são adolescentes. Além disso, a baixa renda e escolaridade demonstra um marcador de risco para exposição a doenças sexualmente transmissíveis, dado o desconhecimento sobre a prevenção e corresponder a uma faixa etária com vida sexual precoce e desprotegida.¹⁴

Em relação a faixa etária, mais da metade das gestantes se encontram entre 20 e 29 anos de idade. A partir de 2011, observou-se um aumento nos casos entre 15 a 19 anos e um declínio entre 30 e 39 anos. Quanto à escolaridade, mais da metade das gestantes não concluíram o ensino médio. Em relação a critério raça/cor, a maior parte é parda. Com relação ao tratamento, mais de 80% realizaram o tratamento com penicilina benzatina.⁴

Em relação à sífilis congênita, foram notificados 214.891 casos em menores de um ano durante 1998 até meados de 2019. A região mais prevalente foi a Sudeste, seguida do Nordeste. Nos últimos dez anos, houve um aumento na taxa de incidência de sífilis congênita. Com relação à evolução dos casos, nota-se diminuição da incidência de desfechos negativos ao longo dos anos. Em

relação ao seguimento do pré-natal, menos de 20% não realizaram o pré-natal. A maior parte dos diagnósticos foi feito no pré-natal, aproximadamente 57,6% e mais ou menos 30% na hora do parto.⁴

Diagnóstico

O diagnóstico de sífilis exige uma correlação entre dados clínicos, resultados de testes laboratoriais, histórico de infecções passadas e investigação de exposição recente. Apenas o conjunto dessas informações permitirá a correta avaliação diagnóstica de cada caso e, conseqüentemente, o tratamento adequado. A presença de sinais e sintomas compatíveis com sífilis favorecem a suspeição clínica. Entretanto, não há nenhum sinal ou sintoma patognomônico da doença. Portanto, para a confirmação do diagnóstico é necessária a solicitação de testes sorológicos para diagnóstico. Nas fases sintomáticas, é possível a realização de exames diretos, enquanto os testes imunológicos podem ser utilizados tanto na fase sintomática quanto na fase de latência.¹³

Para compreender o diagnóstico da sífilis congênita é importante conhecer o histórico materno de sífilis, se a mãe realizou o tratamento ao longo da gestação, os sinais e sintomas clínicos da criança, sendo na maioria das vezes ausentes ou inespecíficos, os exames complementares laboratoriais e radiológicos da criança. Não existe uma avaliação complementar que determine com precisão o diagnóstico da infecção na criança. Assim, esse diagnóstico exige uma combinação de avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial.¹¹

Segundo o Ministério da Saúde, deve ser realizado no pré-natal triagem sorológica para sífilis no primeiro e terceiro trimestre da gestação, preferindo o teste rápido treponêmico. Além disso, deve ser realizado também no momento da entrada para a realização do parto. Caso o teste der reagente, a gestante deve receber o tratamento adequado, e fazer o acompanhamento e o acompanhamento da titulação com um exame não treponêmico, o VDRL, para saber se a titulação está diminuindo.³

Todos os RN nascidos de mãe com diagnóstico de sífilis durante a gestação, independentemente do histórico de tratamento materno, deverão realizar teste não treponêmico sérico. No teste não treponêmico, um título maior que o materno em pelo menos duas diluições (ex.: materno 1:4, RN maior ou igual a 1:16) é indicativo de infecção congênita. No entanto, a ausência desse

achado não exclui a possibilidade do diagnóstico de SC. Alguns estudos demonstraram que menos de 30% das crianças com sífilis congênita têm resultado pareado do teste não treponêmico maior que o materno, portanto, é fundamental a realização do seguimento de todas as crianças.¹¹

É um desafio diagnosticar o recém-nascido com sífilis congênita que não apresenta alteração clínica devido a presença dos anticorpos maternos e a impossibilidade de cultivar a bactéria espiroqueta.¹⁵ Por causa disso, todo recém-nascido com sífilis congênita, mesmo a mãe tendo realizado o tratamento adequadamente, deve realizar VDRL com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de vida, e também acompanhamento com consultas mensalmente até o primeiro semestre de vida, e bimensalmente a partir daí até um ano e meio.⁵ E também é necessário a realização de exames radiológicos e de punção lombar, para verificar algumas complicações dessa doença. E em alguns casos, o recém-nascido deve ficar hospitalizado 10 dias após o nascimento para observação e tratamento.¹⁵

Somado a isso, o recém-nascido deve realizar exames semestralmente até os dois anos de vida para avaliar as funções oftálmicas, neurológicas e auditivas. Em relação a avaliação do líquido cefalorraquidiano após o nascimento, deve ser repetido de 6 em 6 meses até a normalização, caso seu resultado der alterado.⁵

Complicações fetais

Quando a transmissão da sífilis ocorre de forma transplacentária, resulta em 40% das taxas de mortalidade perinatal, 25% de natimortalidade, 14% de mortes neonatais, além acarretar graves consequências para o concepto como sequelas motoras, cognitivas, neurológicas, visuais e auditivas.¹⁶

Na gestação, a sífilis congênita se manifesta com abortamento, nascimentos prematuros ou nascimentos seguidos de morte. Ao nascer, a criança com sífilis congênita pode apresentar lesões bolhosas, ricas em treponemas, na palma das mãos, planta dos pés, ao redor da boca e do ânus. Mesmo quando não se manifesta com essas características, a infecção congênita pode permanecer latente, vindo a se expressar durante a infância ou mesmo na vida adulta.¹¹

Essa doença pode manifestar-se de forma variável, de assintomática, em 70% dos casos, até formas mais graves.¹ É uma das principais causas de aborto, óbito fetal, natimorto, prematuridade e baixo peso ao nascer e recém-

nascidos infectados.^{17,18} Além disso, 20% das crianças que sobrevivem são assintomáticas ao nascer, mas podem apresentar manifestações precoces ou tardias da doença. As manifestações precoces aparecem antes dos dois anos de vida, enquanto as tardias após os dois anos de vida.⁵

As principais complicações da sífilis congênita precoce, além da prematuridade e do baixo peso ao nascimento, as principais manifestações clínicas são: hepatomegalia com ou sem esplenomegalia, lesões cutâneas como: pênfigo palmo plantar, condiloma plano e outras, periostite ou osteíte ou osteocondrite (com alterações características ao estudo radiológico), pseudoparalisia dos membros, icterícia, anemia, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta e linfadenopatia generalizada. Outras características clínicas incluem: petéquias, púrpura, fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropisia, edema, convulsão e meningite.⁷

Em relação a sífilis tardia congênita as principais manifestações clínicas incluem: tibia em “lâmina de sabre”, articulações de Clutton, fronte “olímpica”, nariz “em sela”, dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), molares em “amora”, rágades periorais, mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, surdez neurológica e dificuldade no aprendizado.⁷

Tratamento

O tratamento eficaz da sífilis é realizado desde 1950, que consiste na administração de penicilina benzatina, medicamento de primeira escolha para o tratamento de sífilis em gestantes.⁷ Não há evidências de resistência do *Treponema pallidum* à penicilina no Brasil e no mundo.^{7,10} Caso a gestante seja alérgica à penicilina, podem ser utilizados outros fármacos como doxiciclina e a ceftriaxona, associados a um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso afim de verificar a cura da doença.⁷

O tratamento deve seguir o estágio da doença, quando na fase primária e secundária faz uso de duas doses de 2.400.000 UI de penicilina G benzatina, e em caso de desconhecimento ou impossibilidade de diagnóstico, deverá ser tratada considerando-se como sífilis terciária ou latente, com o uso de três doses de penicilina G benzatina de 2.400.000 UI, semanalmente, totalizando 7.200.000 UI. É imprescindível o controle de cura para verificar a efetividade do tratamento, e avaliar as possíveis reinfecções caso o parceiro não seja tratado.¹⁷

Considera-se tratamento adequado da gestante quando este é realizado com penicilina, tenha sido concluído 30 dias antes do parto, utilizando dose da medicação conforme estágio da doença e o parceiro sexual seja devidamente medicado concomitantemente. ¹ O tratamento inadequado é extremamente comum, sua principal causa se relaciona com o não tratamento do parceiro da gestante ou tratamento inadequado. Estudo realizado por Campos et al.³³ investigou o motivo do não tratamento dos parceiros e verificou que eles são informados da doença e simplesmente não realizam o tratamento. ¹⁸

O medicamento para tratamento de crianças com sífilis congênita é a benzilpenicilina (potássica, procaína ou benzatina), a depender do tratamento materno durante a gestação e/ou titulação de teste não treponêmico da criança comparado ao materno e/ou exames clínicos/laboratoriais da criança. As penicilinas potássicas (cristalina) e procaína são medicamentos para tratamento da sífilis congênita. Já para as crianças com sífilis congênita que apresentem neurosífilis, a cristalina é considerada medicamento de escolha, sendo obrigatória a internação hospitalar. Na ausência de neurosífilis, a criança com sífilis congênita pode ser tratada com procaína fora da unidade hospitalar, por via intramuscular. A benzilpenicilina benzatina é uma opção terapêutica, mas restrita às crianças cuja mãe não foi tratada ou foi tratada de forma não adequada, e que apresentem exame físico normal, exames complementares normais e teste não treponêmico não reagente ao nascimento.¹³

Os recém-nascidos de gestantes com sífilis devem ser investigados para sífilis congênita. Em casos de gestantes adequadamente tratadas realiza-se apenas o teste não treponêmico (VDRL) no RN; sendo este negativo, acompanha-se o neonato, mas na impossibilidade de seguimento realiza-se tratamento com dose única de penicilina G benzatina. Nos demais casos deve-se realizar investigação com VDRL, hemograma, radiografia de ossos longos e exame do líquido, sendo o tratamento de acordo com os resultados desses exames.⁷

PREVENÇÃO

A prevenção da sífilis congênita se relaciona diretamente com a realização do pré-natal de forma precoce ao longo da gestação. Apesar dos números crescentes de adesão à realização do pré-natal chegando a 90% do

território brasileiro, ainda não foram atingidos os valores almejados pelo Ministério da Saúde, que preconiza que o mesmo seja adequado em qualidade e quantidade para abranger 100% das gestantes. Seu objetivo é acolher a mulher desde o início da gravidez de forma qualificada e humanizada, captando-as até 120 dias antes da gestação, com realização de o mínimo seis consultas e a oferta de exames básicos, com rastreamento sorológico de sífilis por pelo menos duas vezes, uma no primeiro e outra no terceiro trimestre, destacando o VDRL que possui como uma das funções diagnosticar a presença de sífilis.¹⁹ O rastreamento de sífilis se dá por meio do VDRL, que muitas vezes devido à demora do resultado, concomitantemente ao início tardio do pré-natal, contribui para ineficiência de tratamento e de coleta de dados. Por outro lado, com a adoção do Teste Rápido por meio da Portaria n. 1.459/GM/MS, de 24 de junho de 2011, que embora seja recente e não tenha sido disseminado de maneira desejável, vem contribuindo para uma melhor política de rastreamento para sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), dada a rapidez de sua realização em 10-15 minutos.^{13,17}

O número elevado de parceiros sem triagem sorológica após a realização do tratamento apresentou associação estatisticamente significativa com desfechos de óbito perinatal e neonatal. Logo, a abrangência aos parceiros confere maior qualidade de assistência de pré-natal, assim como importante determinante na redução da transmissão vertical dada a possibilidade de reexposição de gestantes ao treponema. Portanto, o Ministério da Saúde passou a incluir a testagem dos mesmos. Entretanto, a falta de tratamento dos parceiros, inclui os casos em que houve tratamento inadequado das gestantes e aqueles que não foram devidamente tratados ou quando o pai é desconhecido. No Brasil, estimasse que apenas 12% dos parceiros são devidamente testados e recebem o tratamento adequado.¹⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante o conhecimento da abordagem realizada durante o pré-natal para evitar a sífilis congênita, visto que, essa patologia pode causar diversas complicações ao feto de forma precoce e tardia, levando ao aborto e natimorto. Essa doença exige uma abordagem multidisciplinar para realização do diagnóstico precoce e tratamento adequado.

A assistência ao pré-natal é a melhor forma de prevenção da sífilis congênita. A partir de uma assistência adequada é possível a realização de testes sorológicos para o diagnóstico da doença, e o tratamento para evitar os desfechos desfavoráveis. É direito da gestante que os testes sejam realizados na própria unidade e de forma gratuita.

É importante orientar as gestantes sobre o uso do preservativo e os métodos contraceptivos devem ser oferecidas nas unidades de saúde, com o objetivo de prevenir à sífilis nesse período. Além disso, o parceiro deve ser orientado sobre o tratamento, quando diagnosticado sífilis gestacional, tudo isso é fundamental para a realização da cura e prevenção de uma reinfecção. Assim pode-se prevenir a transmissão vertical.

A utilização de penicilina benzatina como tratamento da sífilis na gestação é o único comprovado e eficaz. Quando houver dificuldade de estabelecer o estágio da doença, deve ser realizado as três doses de penicilina benzatina num intervalo de uma semana. Esse tratamento é oferecido na própria unidade de saúde que a gestante realiza o pré-natal a fim de facilitar o acesso. Deve, sempre, acompanhar o tratamento com os devidos exames para se comprovar sua eficácia. Quando mais cedo for o diagnóstico, maior é a chance que o tratamento tem de evitar a sífilis congênita.

Por fim, conclui-se que as gestantes sejam incentivadas a procurar os serviços de saúde a fim de realizarem um pré-natal, diminuindo a chance de uma possível gravidez de risco.

REFERÊNCIAS

1. Reis GJD, Barcellos C, Pedroso MM, Xavier DR. Diferenciais intraurbanos da sífilis congênita: análise preditiva por bairros do Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2018; 34(9): e00105517.
2. Lafeta KRG, Martelli Junior H, Silveira MF, Paranaíba LMR. Sífilis materna e congênita, subnotificação e difícil controle. *Rev Bras Epidemiol*. 2016; 19(1): 63-74.
3. Saraceni V, Pereira GFM, da Silveira MF, Araujo MAL, Miranda AE. Vigilância epidemiológica da transmissão vertical da sífilis: dados de seis unidades federativas no Brasil [Epidemiological surveillance of vertical transmission of syphilis: data from six federal units in Brazil]. *Rev Panam Salud Publica*. 2017; 41: e44.
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Sífilis. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em:

- <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>
5. Cavalcanti ANM, Araújo MAL, Nobre MA, Almeida RLF. Factors associated with inadequate follow-up of children with congenital syphilis. Rev Saúde Pública. 2019; 53(95): 1-10.
 6. Teixeira LO, Belarmino V, Gonçalves CV, Mendoza-Sassi RA. Temporal trend and spatial distribution of congenital syphilis in the state of Rio Grande do Sul between 2001 and 2012. Cienc Saude Col. 2018; 23(8): 2587-2597.
 7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infeccoes_sexualmente_transmissiveis.pdf
 8. Ministério da Saúde (BR). Protocolo de Investigação de Transmissão Vertical. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2014/protocolo-de-investigacao-de-transmissao-vertical>.
 9. Guanabara MAO, Leite-Araújo MA, Matsue RY, Barros VL, Oliveira FA. Acesso de gestantes às tecnologias para prevenção e controle da sífilis congênita em Fortaleza-Ceará, Brasil [Access of pregnant women to technologies for the prevention and control of congenital syphilis in Fortaleza-Ceará, Brazil]. Rev Salud Publica (Bogota). 2017;19(1): 73-78.
 10. Cavalcante PAM, Pereira RBL, Castro JGD. Syphilis in pregnancy and congenital syphilis in Palmas, Tocantins State, Brazil, 2007-2014. Sífilis gestacional e congênita em Palmas, Tocantins, 2007-2014. Epidemiol Serv Saude. 2017;26(2):255-264.
 11. Ministério da Saúde (BR), Coordenação de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sifilis_estrategia_diagnostico_brasil.pdf
 12. Lima MG, Santos RFS, Barbosa GJA, Ribeiro GS. Incidência e fatores de risco para sífilis congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2001-2008. Ciência Saúde Col. 2013;18(2): 499-506.
 13. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Ministério da Saúde, Brasília-DF, 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
 14. Cardoso ARP, Araújo MAL, Cavalcante MS, Frota MA, Melo SP. Análise dos casos de sífilis gestacional e congênita nos anos de 2008 a 2010 em Fortaleza, Ceará, Brasil. Ciência Saúde Col. 2018;23(2):563-574.
 15. Hebmuller MG, Fiori HH, Lago EG. Gestações subsequentes em mulheres que tiveram sífilis na gestação. Ciência Saúde Col. 2015;20(9): 2867-78.
 16. Lazarini FM, Barbosa DA. Intervenção educacional na Atenção Básica para

prevenção da sífilis congênita. Rev Latino-Am Enf. 2017;25: e2845.

17. 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. 2018;36(3):376-81.

18. Cooper JM, Michelow IC, Wozniak PS, Sánchez PJ. Em tempo: a persistência da sífilis congênita no Brasil --- Mais avanços são necessários! Rev Paul Pediatr. 2016;34(3):251-3.

MANEJO PERIOPERATÓRIO NA DOENÇA DE PARKINSON

PREOPERATIVE MANAGEMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Victória S. Marinho¹; Guilherme A.B.C. Alencar²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Doença de Parkinson; Dopamina; Manejo perioperatório; **Keywords:** Parkinson's Disease; Dopamine; Preoperative management

RESUMO

Introdução: As patologias de transtornos do movimento podem ser bastante complicadas, já que tem suas origens tanto nas causas orgânicas quanto psicogênicas. Sendo, portanto, um desafio para a anestesiologia, o manejo dos pacientes portadores destes transtornos. **Objetivo:** apresentar relato de caso sobre o manejo perioperatório em paciente com Doença de Parkinson. **Métodos:** estudo de caso através de análise de dados do prontuário, com o consentimento do paciente, disponibilizados pelo HCTCO – Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano. **Resultado:** paciente J.R.M. evoluiu com rigidez durante o pós-operatório imediato. A primeira opção terapêutica é a Levodopa, via sonda nasogástrica, cujo benefício se mostra ainda maior quando em associação com a Carbidopa, reduzindo a conversão periférica da levodopa e, conseqüentemente, seus indesejáveis efeitos colaterais. Considerando que não houvesse necessidade inicial de instalação de sonda nasogástrica no pré-operatório, com o risco de induzir o reflexo de vômito e subsequente broncoaspiração, neste momento, a opção de conduta expectante e suporte constitui um importante alternativa. **Conclusão:** portadores de Doença de Parkinson apresentam difícil manejo perioperatório, sob a ótica da anestesiologia. A suspensão dos antiparkinsonianos é contraditória, sendo recomendada, sempre que possível, a manutenção destes fármacos ainda que por via nasogástrica, bem como a utilização de alternativas farmacológicas para a adequada anestesia desta população. É necessária a realização de maiores

¹ Acadêmica de Medicina do 11º período do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. vicsmarinho@gmail.com;

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

estudos sobre as interações medicamentosas na anestesia geral nos pacientes em tratamento regular com antiparkinsonianos com o intuito de apresentar menos riscos e maiores benefícios para população-alvo.

ABSTRACT

Background: The pathologies of movement disorders can be quite complicated, since their origins are causes are both organic and psychological. Therefore, it is a challenge for anesthesiology, or for the treatment of patients with these disorders. **Objectives:** To present a case report on perioperative management in a patient with Parkinson's disease. **Methods:** Case study through data analysis of medical records, with the patient's consent, made available by HCTCO - Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano. **Results:** patient J.R.M. evolved with rigidity during the immediate postoperative period. The first therapeutic option is Levodopa, via a nasogastric tube, whose benefit is even greater when combined with Carbidopa, reducing the peripheral conversion of levodopa and, consequently, its undesirable side effects. Considering that there was no initial need to install a nasogastric tube in the preoperative period, with the risk of inducing the vomiting reflex and subsequent bronchoaspiration, at this moment, the option of expectant conduct and support is an important alternative. **Conclusions:** Parkinson's disease patients have difficult perioperative management, from the perspective of anesthesiology. The suspension of antiparkinsonian drugs is contradictory, and it is recommended, whenever possible, the maintenance of these drugs even through nasogastric, as well as the use of pharmacological alternatives for the adequate anesthesia of this population. It is necessary to carry out further studies on drug interactions in general anesthesia in patients undergoing regular treatment with antiparkinsonians in order to present less risks and greater benefits to the target population.

INTRODUÇÃO

Distúrbios do movimento trazem um dos diagnósticos mais difíceis da neurologia, já que suas origens podem ser tanto orgânicas quanto psicogênicas. A Doença de Parkinson (DP), nomeada em homenagem a James Parkinson que descreveu suas características clínicas em 1817, tem incidência na população

acima de 65 anos de 1 a 2% em todo o mundo e prevalência estimada no Brasil de 3,3%, tornando-se um problema cada vez maior no País. (1,2,3)

A senescência do sistema nervoso central é uma das consequências fisiológicas mais comprometedoras, sendo responsável por diversas funções como sensações de movimentos, psíquicas e biológicas internas, que alteradas interferem diretamente no funcionamento do sistema nervoso central. Basicamente, alterações dos gânglios da base, cada um com sua apresentação clínica. A DP é uma afecção do sistema nervoso central, a qual é expressa de forma crônica e progressiva, caracterizada pela presença de disfunções monoaminérgicas múltiplas, incluindo déficits dos sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. (4,5)

Tal patologia advém da perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra que apresentam inclusões intracitoplasmáticas conhecidas com corpúsculos de Lewy, que quando o efeito da dopamina é diminuído, a DP tende a manifestar-se, pois a falta dela resulta no aumento global da acetilcolina levando a um desequilíbrio entre estes neurotransmissores e ativando o processo de contração muscular, que ocorre quando há uma redução de 25% da atividade dos neurônios dopaminérgicos. (6) O sistema dopaminérgico junto com os neurônios de melanina sofre despigmentação. Ou seja, quanto mais clara a substância negra, maior é a perda de dopamina. (4)

No entanto, as alterações não são restritas à substância nigra e podem estar presentes em outros núcleos do tronco cerebral (por exemplo, núcleo motor dorsal do vago), córtex cerebral e mesmo neurônios periféricos, como os do plexo mioentérico. Com o processo degenerativo podendo se localizar em outros lugares além do sistema nigroestriatal, pode haver uma série de sintomas e sinais não motores, tais como alterações do olfato, distúrbios do sono, hipotensão postural, constipação, mudanças emocionais, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos e demência, dentre outros. (7,8)

Possui duas formas: primária, de início unilateral, tremores em 40% dos casos, bradicinesia, rigidez e alterações de equilíbrio; e secundária, medicamentosa ou originária de outras doenças. Medicamentos antiparkinsonianos podem causar aumento dos movimentos involuntários através de sua influência nos gânglios da base. (9)

Pessoas com DP, bem como pessoas com outros distúrbios cerebrais,

são mais propensas a efeitos colaterais da anestesia e a efeitos negativos do estresse da própria cirurgia. Por isso todo paciente deve ser examinado quanto às condições específicas que possam interferir na anestesia e na cirurgia. Cada condição deve ser avaliada e tratada conforme a necessidade. (10). É importante lembrar que nem todos são afetados da mesma maneira, e isso não significa que os indivíduos com tal patologia não possam ter as cirurgias e os procedimentos de que precisam. No entanto, é importante estar ciente sobre os possíveis riscos, durante o manejo perioperatório e na administração anestésica, que podem surgir para que o médico esteja preparado. (11,12,13)

Os fármacos utilizados para manejo da dopamina em pacientes com DP são considerados o tratamento padrão-ouro, tendo uma meia-vida curta. Quando pacientes com DP são colocados no status de NPO (nada por via oral) para cirurgia, eles podem perder várias doses de dessa terapêutica, possivelmente resultando em exacerbação dos sintomas da doença de Parkinson. (14). Dentre esses riscos, o parkinsonismo foi a complicação do relato de caso. Parkinsonismo é um termo geral que se refere a um grupo de distúrbios neurológicos que causam problemas de movimento semelhantes aos observados na doença, como: Tremores, movimentos lentos e rigidez. (15)

Este episódio de parkinsonismo relatado poderia apresentar forte relação com a retirada do fármaco utilizado de forma terapêutica na DP, levando a uma síndrome neuroléptica maligna, associada a febre, confusão mental, aumento de enzimas musculares. Essa síndrome é mais comum em pessoas com sintomas severos de DP ou em pacientes que utilizam de doses altas de levodopa. (12). Com uma etiologia ainda a ser compreendida, acredita-se que ocorra devido à redução da atividade dopaminérgica pelo bloqueio dos receptores D2 ou falta de dopamina no sistema nervoso central, causando hiperatividade colinérgica relativa. (16). É uma reação idiossincrásica que também pode estar relacionada com fatores genéticos. (17)

A fisiopatologia da DP e da discinesia induzida por L-DOPA está associada a atividade neuronal aberrante e altos níveis anormais de atividade oscilatória e sincronização em vários núcleos dos gânglios da base e no córtex. Anteriormente, mostramos que a atividade de disparo de neurônios na substância negra reticulata é relevante na discinesia e pode ser impulsionada pela hiperatividade do núcleo subtalâmico. (18,19)

A falta de um manejo adequado aos pacientes com doença de Parkinson (DP) no contexto perioperatório poderá levar a possíveis riscos que podem surgir quando pacientes com DP são submetidos a uma operação. Por isso deve-se tomar extremo cuidado para garantir a administração apropriada de medicamentos, a transição para agentes não orais, se indicado, e a mobilização precoce para obter uma rápida recuperação após a cirurgia. (20,21,22). Para melhor gerenciamento dos sintomas, deve-se considerar cuidadosamente o agendamento da cirurgia o mais rápido possível, administrar os medicamentos o mais próximo do esquema posológico do paciente e fornecer preparo a enfermagem sobre o manuseio ideal de medicamentos para esses pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Apresentar relato de caso sobre o manejo perioperatório em paciente com Doença de Parkinson.

Objetivos secundários

Revisar o manejo perioperatório levando em consideração o planejamento dos fármacos para estabilização da Doença de Parkinson com relação a anestesia geral e as possíveis exacerbações que esse tipo de paciente pode apresentar diante de um episódio cirúrgico.

MÉTODOS

Para a confecção deste artigo foi realizado relato de caso presenciado no Centro Cirúrgico do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO) e breve revisão literária com discussão, tendo sido pesquisados artigos nas seguintes bases de dados: SciELO, PubMed e LiLACS. Com descritores: “(Parkinson’s disease) AND perioperative care”; “(Parkinson’s disease) AND surgery”; “(Parkinson’s disease) AND dopamine”; “(Parkinson’s disease) AND perioperative AND drugs”. Sendo incluídos os artigos que abordassem estudos em humanos, publicados em até 11 anos, nas línguas portuguesa, inglesa, espanhol, alemão e francês, excluindo os artigos que abordassem técnicas operatórias específicas. O relato foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, aguardando a aprovação e apresenta o número de identificação CAAE: 34112020.7.0000.5247.

DESCRIÇÃO DO CASO

J. R. M., 70 anos, sexo feminino, portadora de doença Parkinson, em uso de Prolopa (suspenso três dias antes da cirurgia), e Hipertensa em uso de Hidroclorotiazida e Losartana, P-2. Cirurgia proposta de Colecistectomia Videolaparoscópica. Após ser levado à sala de operação, foi realizada monitorização, venóclise em membro superior esquerdo com jelco 18G, ministrado antibiótico profilático (Cefazolina 2g), e drogas para analgesia preemptiva (Dipirona 2g e Tilatil 20mg) e prevenção de náuseas e vômito (Dexametasona 10mg e Ondasentrona 4mg).

Foi induzida para anestesia geral multimodal com Clonidina 75mcg, Sulfato de Magnésio 2g, Cetamina 10mg, Fentanil 200mcg, Propofol 150mg, Rocurônio 50mg, Lidocaína 2% 5ml na região periglótica; realizado IOT com TOT 7.0 com Cuff. A cirurgia ocorreu sem intercorrência. Mesmo privando o uso de medicamentos anti-dopaminérgicos que pudesse precipitar uma reação extrapiramidal, a paciente cursou com parkinsonismo no pós-operatório imediato, apresentando rigidez generalizada, durando média de uma hora e meia. A conduta optada no momento foi a expectante e de suporte, devido ao receio de administrar algum medicamento pela sonda nasointestinal (SNI) e levar ao episódio de vômito e broncoaspiração.

DISCUSSÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença degenerativa e progressiva, de fundo genético, que destrói as células dopaminérgicas da substância negra no sistema nervoso central (5,9), o que ocasiona uma interrupção na regulação dos circuitos agonistas e antagonistas dos gânglios da base, sendo mais eminente a diminuição da influência antagonista (9), levando aos clássicos sintomas de tremor em repouso, bradicinesia, rigidez, instabilidade postural, marcha típica, micrografia e expressão facial reduzida. (14) Além destes sintomas, chamados motores, a DP apresenta ainda os sintomas não-motores, a saber: disfunção autonômica, distúrbios do sono, depressão, psicose e mudanças cognitivas. (20,23)

Dados epidemiológicos apontam que a DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo, atrás apenas da Doença de Alzheimer (9,17). A maioria da população atingida pela DP tem mais de 65 anos,

sendo importante, considerar as implicações desta entidade clínica sobre o manejo perioperatório dos pacientes, dado que nesta população específica, são comuns as situações cujo manejo cirúrgico é importante, tais como patologias prostáticas, cirurgias ginecológicas e ortopédicas (8). No que tange à anestesiologia, a grosso modo, há uma tendência pela escolha da anestesia geral nestes pacientes, partindo do princípio de serem portadores de uma doença neurológica (24). Todavia, deve-se considerar um fato importante: a anestesia geral pode mascarar os sintomas neurológicos no intraoperatório e causar uma exacerbação de rebote no pós-operatório, o que pode sugerir um benefício maior em escolher a anestesia intraespinhal sempre que possível (13).

No intuito de evitar as complicações possíveis no perioperatório dos portadores de DP, faz-se mister um bom planejamento, considerando opções como a não interrupção do uso de medicamentos orais destes pacientes ao optar, por exemplo, pela marcação da cirurgia em um horário intermediário onde não haja tanta implicação o fato de não estar em jejum completo (25) ou, nos casos de cirurgia que não sejam em sítio abdominal pode ser realizada a administração de Levodopa via sonda nasogástrica com uma quantidade mínima de água. (17)

Os sintomas da DP podem ser revertidos pelo uso de fármacos que restaurem a neurotransmissão dopaminérgica estriatal, como a levodopa e alguns agentes como inibidores da L-aminoácido aromático descarboxilase, inibidores da (DOPA) descarboxilase, inibidores da catecol-O-metil transferase (COMT) e inibidores da monoaminoxidase tipo B (MAO-B), bem como agonistas sintéticos da dopamina e, finalmente, drogas como amantadina e anticolinérgicos outrora usados regularmente no tratamento da DP e hoje usados com menor frequência (9). Os fármacos utilizados no manejo dos portadores de DP são majoritariamente administrados por via oral, e sua retirada súbita antes da cirurgia pode ocasionar piora severa dos sintomas. (17)

Entre as diversas opções terapêuticas, a Levodopa ocupa o primeiro lugar de escolha para os portadores de DP, tendo como característica uma curta meia-vida (cerca de 90 minutos); se interrompida subitamente por um período maior do que 6 a 12 horas, pode ocasionar uma piora clínica considerável dos sintomas da DP, além de poder ainda causar a chamada síndrome de hiperpirexia-parkinsonismo, que engloba rigidez, hiperpirexia, desautonomia e

aumento da creatinocinase, sendo, deste modo, indistinguível da síndrome neuroléptica maligna (17).

As medicações utilizadas pelos portadores de DP apresentam inúmeras interações medicamentosas com drogas e técnicas anestésicas; os que fazem uso de Levodopa, por exemplo, tendem a apresentar mais episódios de náuseas e vômitos e, conseqüentemente, tendem a maior desidratação, sendo importante uma adequada fluidoterapia durante o perioperatório (8). Nestes pacientes é mister um adequado manejo dos antieméticos, sendo os antagonistas dopaminérgicos derivados da fenotiazina, tioxanteno e butirofenona absolutamente contraindicados por exacerbar os sintomas da DP; para a paciente em questão, foi administrada Ondansetrona, considerada segura para uso em pacientes portadores de DP. (20)

No tangente à anestesia geral nos portadores de DP, uma droga que consta normalmente no arsenal é o Propofol, tanto para a indução quanto para a manutenção da anestesia geral; deve-se ter cuidado, entretanto, com seus efeitos colaterais motores tanto em pacientes que apresentam quanto naqueles que não apresentam desordens de movimento, uma vez que há casos de discinesia relatados nesta população após o uso do Propofol. (20,26)

Entre as outras drogas de uso corrente na anestesia, deve-se ressaltar que a Cetamina está contraindicada devido ao risco de desencadear uma resposta simpática exacerbada. (17) Opióides, tais como Fentanil, Alfentanil e Morfina têm relatados efeitos adversos motores, sobretudo rigidez muscular resultante da modulação de receptores dopaminérgicos nos gânglios da base, notadamente de uma inibição da liberação pré-sináptica de dopamina (9). Quanto aos anestésicos inalatórios, é importante destacar o Halotano é desaconselhado, sobretudo em pacientes em tratamento com levodopa, por aumentar a sensibilidade do miocárdio às catecolaminas, podendo desencadear eventos arritmogênicos, assim como o Isoflurano e o Sevoflurano, que embora menos arritmogênicos, podem induzir hipotensão, que pode ter efeitos graves em pacientes com parkinsonismo (17).

Finalmente, não há evidências de que os usos de bloqueadores neuromusculares não despolarizantes piorem os sintomas da DP, sendo o Rocurônio uma boa opção para estes pacientes; em contrapartida, há relatos

de que a Succinilcolina, um bloqueador neuromuscular despolarizante, possa causar hipercalemia severa em portadores de DP, embora já tenha sido usada em alguns casos sem mais problemas. (9)

Os problemas relacionados à DP e que devem ser considerados no perioperatório são divididos entre os de ordem motora, como, por exemplo, a acinesia, decorrente da exacerbação da bradicinesia e rigidez, que pode levar a problemas respiratórios, de broncoaspiração, trombóticos, infecções e lesões por pressão, e os de ordem não motora, tipicamente as manifestações desautonômicas, englobando hipotensão ortostática, sialorreia, disfagia, retenção urinária aguda e as manifestações neuropsicológicas, como ansiedade, depressão e perda cognitiva (17). Nos pacientes que deverão ser submetidos a cirurgia e que reportem exacerbação dos sintomas quando perdem uma dose da medicação habitual, recomenda-se a instalação de uma sonda naso ou orogástrica para a administração intraoperatória da medicação regular antiparkinsoniana. (20,27,28)

Embora não tenha apresentado exacerbação dos sintomas da DP durante os períodos pré e intraoperatório, mesmo estando sem a medicação habitual por cerca de 72h, J.R.M. evoluiu com rigidez durante o pós-operatório imediato; diante deste cenário, a primeira opção terapêutica, via sonda nasogástrica, é a Levodopa, precursora dopaminérgica capaz de restaurar a neurotransmissão dos gânglios da base, e cujo benefício se mostra ainda maior quando em associação com a Carbidopa, cuja ação é de inibição da dopa-descarboxilase, reduzindo a conversão periférica da levodopa e, conseqüentemente, seus indesejáveis efeitos colaterais (19). Considerando que a paciente não apresentava necessidade inicial de instalação de sonda nasogástrica no pré-operatório e o risco de induzir o reflexo de vômito e subsequente broncoaspiração neste momento, a opção de conduta expectante e suporte constitui uma importante alternativa.

CONCLUSÃO

A doença de Parkinson é uma entidade clínica cuja fisiopatologia se explica pela destruição de vias dopaminérgicas do Sistema Nervoso Central, notadamente na substância negra, ocasionando distúrbios majoritariamente motores na população acometida. O tratamento da DP é feito sobretudo com

precursores dopaminérgicos, como a Levodopa, por via oral.

Pacientes portadores de DP apresentam difícil manejo perioperatório, sob a ótica da anestesiologia, tendo em consideração não somente a interação medicamentosa entre os fármacos de uso habitual da DP e os fármacos regulares da anestesia, sobretudo da anestesia geral, mas também as complicações oriundas da necessária suspensão pré-operatória devido ao jejum preconizado.

A paciente apresentada no caso acima, a despeito da estabilidade clínica pré e intraoperatória, evoluiu com rigidez no período pós-operatório imediato, que pode ter sido causada tanto pela suspensão prolongada do fármaco antiparkinsoniano quanto por efeito colateral das medicações utilizadas na anestesia da paciente. Entre as opções possíveis para a reversão da rigidez constam a administração nasogástrica de Levodopa ou a conduta expectante, tendo sido esta última a mais adequada considerando o risco aumentado de vômito e broncoaspiração induzidos pela instalação da sonda nasogástrica no pós-operatório imediato.

Tendo em vista a evolução da paciente, entende-se que a suspensão dos antiparkinsonianos é contraditória, sendo recomendada, sempre que possível, a manutenção destes fármacos ainda que por via nasogástrica nos portadores de DP, bem como a utilização de alternativas farmacológicas para a adequada anestesia desta população. Finalmente, entende-se que a instalação de sonda nasogástrica diante do quadro de rigidez pós-anestésica em portador de DP apresenta risco importante para o paciente, uma vez que pode deflagrar o reflexo de vômito e conseqüente broncoaspiração, sendo recomendada, portanto, a conduta expectante e de suporte nestes casos.

É necessária a realização de maiores estudos sobre as interações medicamentosas dos medicamentos utilizados na anestesia geral nos pacientes em tratamento regular com antiparkinsonianos com o intuito de elencar as melhores opções, isto é, as que apresentem menos riscos e maiores benefícios nesta população-alvo.

REFERÊNCIAS

1. Alves GKJ, Barcelos LB, Borges V, Centeno RS, Ferraz HB, Marinho MM. Impacto da estimulação cerebral profunda na qualidade de vida e humor em pacientes com doença de Parkinson. Rev Bras Neurol. 2018; 54(1): 5-9.

2. Rodrigues RBM. Avaliação quantitativa dos efeitos da levodopa e da estimulação do núcleo subtalâmico sobre o equilíbrio em pacientes com doença de Parkinson. [Tese doutorado em Ciências], Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo: 2015.
3. Rieder CRM, Tumas V, Borges V, Krug BC, Amaral KM. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença de Parkinson. Portaria SAS/MS no 228, de 10 de maio de 2010.
4. Souza CFM, Almeida HCP, Sousa JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JCL, et al. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. *Rev Neurocienc.* 2011; 19(4): 718-723.
5. Alves GKJ, Ferraz HB, Barcelos LB, Marinho MM. Impacto da Estimulação cerebral profunda em pacientes com doença de parkinson. *Rev Bras Neurol Psiq.* 2018 Jan - Abr; 22(1): 20-29.
6. Quinn R. How should Parkinson's disease be managed perioperatively? *Hospitalist.* 2010 June; 2010 (6): 1-10.
7. Shaikh SI, Verma H. Parkinson's disease and anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2011; 55: 228-34.
8. Okun M. Parkinson's Treatment Tips on the Worst Drugs for Parkinson's Disease. *Mov dis neurorest prog norman fixel instit neurol dis.* 22-Sep-2011.
9. Mueller MC, Jüptner U, Wuellner U, et al. Parkinson's disease influences the perioperative risk profile in surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394(3): 511-515.
10. De Hert S, Staender S, Fritsch G, hinekelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Avaliação pré-operatória de adultos submetidos a cirurgia não-cardíaca eletiva Guideline atualizado da Sociedade Europeia de Anestesiologia (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 407-465.
11. Mastrangelo G, Comiati V, dell'Aquila M, Zamprogno E. Exposure to anesthetic gases and Parkinson's disease: a case report. *BMC Neurol.* 2013; 13: 194.
12. Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery *BMJ.* 2010; 341: c5718.
13. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Perioperative management of patients with genetic multisystem diseases associated with pre excitation. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019; 51(2): 133-146.
14. Fagerlund K, Anderson L, Gurvich O. Perioperative medication withholding in patients with Parkinson's disease: a retrospective electronic health records review. *AJN.* 2013; 113(1): 26–35.
15. Shin HW, Chung SJ. Drug-Induced Parkinsonism. *J Clin Neurol.* 2012 Mar; 8(1): 15–21.
16. Mattos JP, Cechela C, Adams JG, Lima JMB. Aspectos neuroquímicos do parkinsonismo. *Arq neuro-psiquiatria.* 1982; 40(3): 289-295.
17. Fink H. Perioperatives Management und Anästhesie bei Parkinson-Krankheit: Interdisziplinäre Herausforderung [Perioperative management and anesthesia in Parkinson's disease : interdisciplinary challenge]. *Anaesthesist.* 2012; 61(2): 93-539

94.

18. Aristieta A, Ortega AR, Herreras TM, Miguelez C, Ugedo L. Acute L-DOPA administration reverses changes in firing pattern and low T frequency oscillatory activity in the entopeduncular nucleus from long term L-DOPA treated 6-OHDA-lesioned rats. *Exp Neurol*. 2019 Dec; 322: 113036.

19. Chhor V, Karachi C, Bonnet AM, Puybasset L, Lescot T. Anesthésie et maladie de Parkinson [Anaesthesia and Parkinson's disease]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011; 30(7-8): 559-568.

20. Akbar U, Kurkchubasche AG, Friedman JH. Perioperative management of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2017 Mar; 17(3): 301-308.

21. Gandhi R, Chawla R. Anaesthetic management of shoulder arthroscopic repair in Parkinson's disease with deep brain stimulator. *Indian J Anaesth*. 2014 May-Jun; 58(3): 309–311.

22. Wüllner U, Standop J, Kaut O, Coenen V, Kalenka A, Wappler F. Morbus Parkinson. Perioperatives Management und Anästhesie [Parkinson's disease. Perioperative management and anaesthesia]. *Anaesthesist*. 2012; 61(2): 97-105.

23. Mariscal A, Medrano IH, Cánovas AA, et al. Manejo perioperatorio de la enfermedad de Parkinson [Perioperative management of Parkinson's disease]. *Neurologia*. 2012; 27(1): 46-50.

24. Hani DAB, Aleshawi AJ, Shalakhti MHA, Alhowary A, Jararahih OA, Mistarehi AHA, et al. Spinal versus General Anesthesia for Patients with Parkinson's Disease. *Int J Gen Med*. 2020; 13: 9–15.

25. Katus L, Shtilbans A. Perioperative management of patients with Parkinson's disease. *Am J Med*. 2014 Apr; 127(4): 275-80.

26. Lange M, Zech N, Seemann M, Janzen A, Halbing D, Zeman F, et al. Anesthesiologic regimen and intraoperative delirium in deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2015 Aug 15; 355(1-2): 168-73.

27. Teixeira Jr AL, Cardoso F. Tratamento inicial da doença de Parkinson. *Pasteur* 89/1107. *Rev Neuroc*. 2004; 12(3): 141-146.

28. Stagg P, Grice T. Nasogastric medication for perioperative Parkinson's rigidity during anaesthesia emergence. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39(6): 1128-1130.

INGESTÃO DE CORPO ESTRANHO E PICANISMO

FOREIGN BODY INGESTION AND PICANISM

Jéssica de C. Haddad¹; Carla Eliane C. de Sousa²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Ingestão de Corpo Estranho. Acidentes na Infância. Síndrome de Pica. Picanismo. Transtornos alimentares na infância e adolescência; **Keywords:** *Foreign Body Ingestion; Childhood accidents; Pica Syndrome; Picanism; Eating disorders in childhood and adolescence*

RESUMO:

Introdução: A ingestão de corpos estranhos – entendidos como qualquer objeto ou substância que inadvertidamente penetre o corpo ou suas cavidades – é um tema importante em pediatria. A sufocação ou obstrução é a primeira causa de morte por causa externa em bebês com até um ano de idade e, quando os eventos de ingestão se tornam recorrentes para uma mesma criança, pode-se suspeitar da Síndrome de Pica. **Objetivo:** Elucidar medidas básicas de prevenção contra ingestão de corpo estranho por crianças e a importância da identificação de casos recorrentes correlacionando-os com o picanismo. **Metodologia:** Para a pesquisa as bases de dados consultadas foram: *Lilacs* e *PubMed*, usando os descritores: “Foreign Body Ingestion”, “Pica”, “Picanismo”. Sendo selecionados artigos de 2012 a 2019. **Resultado:** A ingestão de corpo estranho resulta em um grave problema de saúde na população pediátrica, sendo um dos principais acidentes ocasionados na infância com taxas de morbimortalidade elevadas. A relação da frequência dos eventos no público infantil com a Síndrome de Pica ainda não é um tema amplamente estudado, não havendo estudos verticalizados correlacionando os dois assuntos. **Conclusão:** O pediatra exerce um papel de suma importância na prevenção da ingestão de corpo estranho, em especial quando fornece orientação aos pais e/ou responsáveis de que as medidas básicas de precaução são a melhor proteção que podem oferecer às crianças. Ademais, não somente necessitam atuar de forma incisiva no tratamento imediato, como também precisam, por meio de uma visão amplificada do acontecimento – e desde que seja recorrente

¹ Acadêmica de medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. jessica-haddad@hotmail.com;

² Cirurgiã Pediátrica – professora adjunta da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

–, identificar um possível transtorno alimentar como o picanismo.

ABSTRACT

Background: The ingestion of foreign bodies – understood as any object or substance that inadvertently penetrates the body or its cavities – is an important topic in pediatrics. Suffocation or obstruction is the leading cause of death from external causes in babies up to one year of age, and when ingestion events become recurrent for the same child, Pica Syndrome should be suspected.

Objectives: To elucidate basic preventive measures against foreign body ingestion by children and the importance of identifying recurrent cases and correlating them with pica. **Methods:** For the research the databases consulted were: LILACS and PubMed, using the descriptors: "Foreign Body Ingestion", "Pica", "Picanismo". Articles being selected from 2012 to 2019. **Results:**

Ingestion of a foreign body leads to a serious health problem in the pediatric population, being one of the main accidents caused in childhood with high morbimortality rates. The relation between the frequency of events in children and the pica syndrome is still not a widely studied topic, with only a few vertical studies correlating the two subjects. **Conclusions:** Pediatricians play an extremely important role in preventing foreign body ingestion, especially when providing guidance to parents and / or guardians that basic precautionary measures are the best protection they can offer their children. Furthermore, not only do they need to act decisively in the immediate treatment, but they also need, through an amplified view of the event - and since it is recurrent -, to identify a possible eating disorder such as pica.

INTRODUÇÃO:

Uma das questões mais recorrentes e corriqueiras que os pediatras enfrentam no dia-a-dia da profissão nas emergências, diz respeito ao atendimento a crianças que ingerem corpos estranhos (CE), problema este que apresenta uma taxa elevada de morbidade¹, em especial quando há a reiteração do ato, o que, a seu turno, pode significar a existência de um distúrbio psiquiátrico conhecido como Síndrome de Pica, ou picanismo – daí a relevância do presente estudo que, por meio de uma revisão bibliográfica, terá como escopo a análise e a apresentação das condutas comumente utilizadas no tratamento

das aludidas questões.

O conceito de corpo estranho compreende qualquer objeto ou substância que inadvertidamente penetre no corpo ou em suas cavidades². Apesar de os CE mais associados a esses acidentes serem as moedas, são os objetos pontiagudos, perfurocortantes, ímãs e baterias – que estão presentes nas maiorias dos brinquedos, controles e aparelhos eletrônicos aos quais a criança tem contato direto – que acabam restando mais relacionados a maior morbimortalidade¹.

Na primeira infância, mais especificamente nos três primeiros anos de vida, encontra-se a maioria dos casos atendidos, com prevalência dos meninos em relação às meninas, em uma proporção de 2:1³. O desenvolvimento neuropsicomotor e a anatomia encontrados nessa fase estão intimamente ligados às causas que levam a ocorrência desse tipo de evento³.

Quando impactados, os objetos ingeridos podem ser encontrados no trato digestório em locais de constrições fisiológicas, sendo o esôfago o órgão onde ocorre mais comumente as complicações. Em torno de 80% dos CE são eliminados espontaneamente, sendo que apenas 20% necessitam de retiradas endoscópicas e, destes, menos de 1% resultam em cirurgia¹.

Para o sucesso do tratamento em tempo recorde, é necessário que se tenha um diagnóstico precoce, que somente pode ser estabelecido em conjunto com a família ou responsáveis e pediatras quando da suspeita de ingestão de CE pela criança, já que os sintomas apresentados são extremamente inespecíficos e qualquer atraso pode ocasionar em complicações severas e/ou óbito¹.

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Discorrer sobre as formas atuais de tratamento emergencial de crianças que ingerem corpos estranhos, bem como elucidar a importância do papel do pediatra em insistir com os pais, responsáveis ou cuidadores acerca da necessidade da adoção de medidas básicas de prevenção, uma vez que são essas as principais maneiras de se proteger a criança.

Objetivo secundário:

Correlacionar a recorrência de casos de ingestão de corpo estranho por

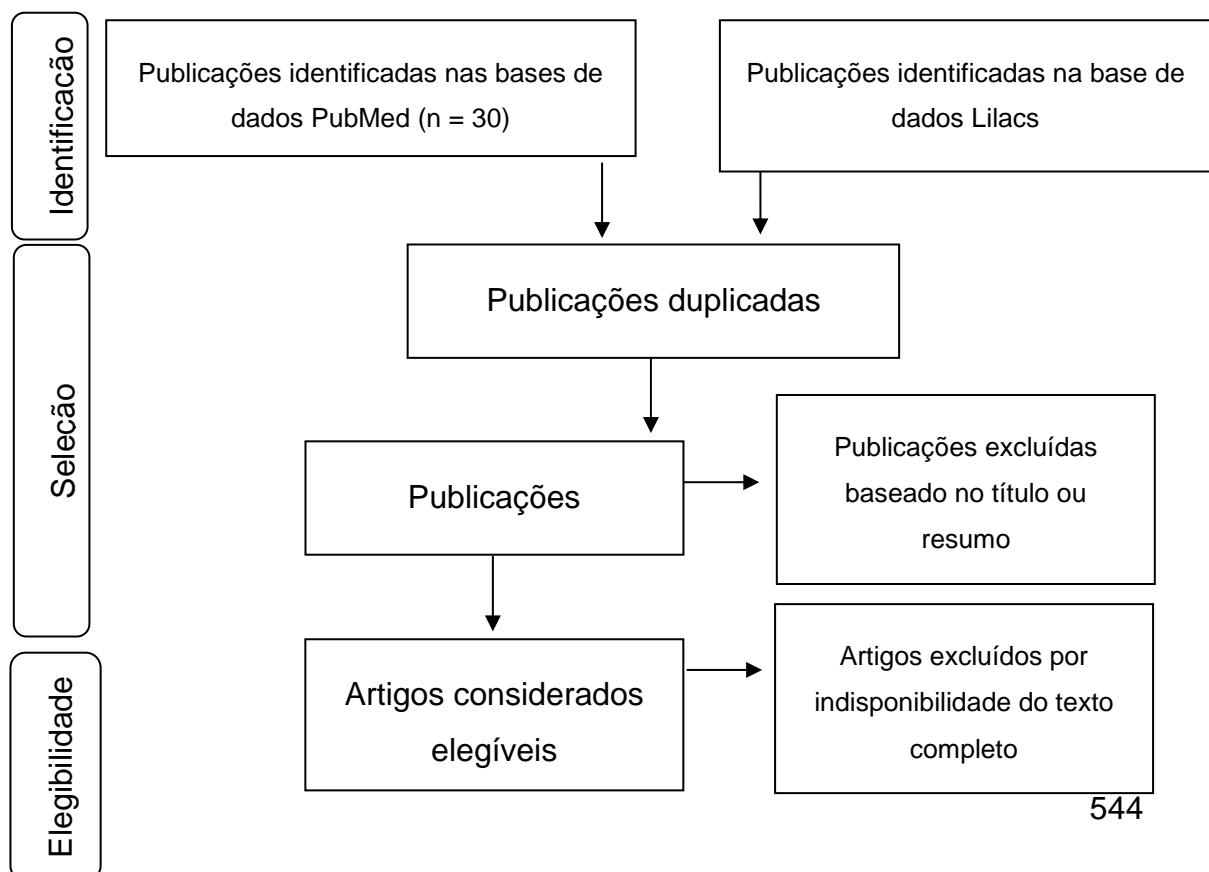
crianças e a possibilidade do aludido comportamento estar relacionado com a Síndrome de Pica – tratar da importância do desenvolvimento de um trabalho em conjunto com uma equipe multidisciplinar, a fim de tratar não somente os casos críticos, mas também, prevenir a ocorrência de novos casos.

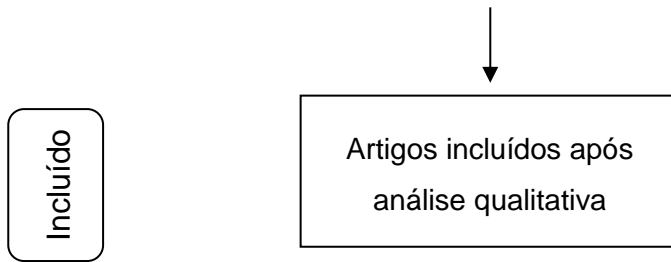
METODOLOGIA:

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Para a pesquisa, as bases de dados consultadas foram: *Lilacs* e *PubMed*, usando os descritores “*Foreign Body Ingestion*”, “*Pica*”, “*Picanismo*”. Empregando o operador booleano “AND” na formação da chave de pesquisa.

Foram incluídos artigos de 2012 a 2019 escritos na língua portuguesa e inglesa e que tinham como foco o acidente por ingestão de corpo estranho em crianças e a Síndrome de Pica. O filtro utilizado foi de textos completos grátis. Foram excluídos todos os artigos que não incluíram a população pediátrica tanto nos acidentes por ingestão de corpo estranho, quanto correlacionando-os com a síndrome, bem como os que possuíam um baixo grau de evidência. Dos 42 artigos encontrados, foram selecionados 21 para a construção do trabalho, que abrangiam o tema e as descrições necessárias, seguindo a metodologia de seleção do fluxograma abaixo:

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (*PRISMA Flow Diagram*).





Fonte: elaborada pelo autor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Ingestão de Corpo Estranho na Pediatria:

Para o grupo pediátrico, uma grande dificuldade com que lidam constantemente são os acidentes relacionados à ingestão de corpo estranho, pois a sufocação ou obstrução das vias aéreas é um desfecho bastante comum – esta constitui a primeira razão de morte por causa externa em bebês em seu primeiro ano de vida. De acordo com o Ministério da Saúde, em 2012, 756 crianças de até 14 anos foram a óbito vítimas de sufocação³.

Por essa razão, com o objetivo de se quantificar tais eventos e traçar uma linha de prevenção, criou-se o Susy Safe Project, um projeto de origem europeia – nascido na Itália – e no qual o Brasil tem participação. Esse projeto europeu busca, primordialmente, integrar diversos dados dos países de todos os continentes na luta contra as aspirações/ingestões de corpos estranhos em crianças de 0 a 14 anos³. O próprio site do programa define que:

“Susy Safe é um registro de vigilância de lesões causadas pela ingestão, aspiração, inalação ou inserção de corpos estranhos alimentares ou não alimentares (correspondendo aos códigos 930 a 939 da CID9), que reúne dados de todos os países da UE e outros, para:

1. fornecer um perfil de análise de risco para cada um dos produtos que causam a lesão, com o objetivo de:
 - criar sistemas de vigilância para lesões causadas por asfixia em jovens consumidores em razão de *design* ou embalagem inadequada de produto;
 - ajudar a garantir a segurança dos consumidores, indicando produtos cujo perfil de risco é claramente incompatível com uma fruição segura do próprio produto;
 - fornecer à Comissão da UE dados comparativos sobre o risco/benefício de cada um dos produtos que causam as lesões, a fim

de ponderar os riscos aceitáveis *versus* o impacto econômico previsto com a retirada do mercado do produto envolvido;

2. fornecer uma avaliação de como as disparidades socioeconômicas entre os cidadãos da UE podem afetar a probabilidade de serem feridos pela ingestão de CE, com o objetivo de implementar atividades educacionais específicas sobre comportamento seguro e proteção parental ativa em relação aos produtos específicos que causam as lesões;

3. envolver, conforme apropriado, associações de consumidores e/ou autoridades nacionais de fiscalização do mercado na coleta de dados e na educação adequada dos consumidores, permitindo uma estimativa precisa dos perfis de risco para os produtos que de fato estejam causando as lesões, mas que, devido ao baixo impacto em termos de saúde infantil (ingestão de CE auto-resolvida), geralmente são subnotificados e desconhecidos nos dados oficiais da alta clínica.”

(Tradução livre)⁴

Com a atenção voltada para a diminuição desse tipo de acidente, bem como com o foco voltado para a sua prevenção, muitos estudos epidemiológicos têm como principal objetivo estabelecer fatores de risco e traçar uma linha de raciocínio que expliquem por qual razão esses acidentes na infância ocorrem com tamanha incidência⁵. Como resultado, essas pesquisas demonstram como resultado que a alta probabilidade de acidentes dessa natureza decorre da interação entre o agente etiológico (forma de energia que lesa tecidos orgânicos), o hospedeiro (criança com estado de desenvolvimento neuromotor que propicia indenizar maiores riscos) e o ambiente (situação física e psicossocial no qual ocorre o acidente)⁶.

Com o reconhecimento da aludida tríade, muitos acidentes na infância deixam de ser mera casualidade, o que também ajuda a identificar os grupos que estão em uma linha de risco elevado, assim como a relacionar os tipos de acidentes com a fase de desenvolvimento em que a criança se encontra. Como consequência, tem-se material suficiente para promover ações específicas de prevenção dos acidentes⁷.

Por que ingerem?

A anatomia e o próprio desenvolvimento neuropsicomotor de cada fase em que a criança se encontra – especialmente nas mais novas – são fatores que

propiciam a ingestão de CE com maior facilidade³.

Até o primeiro ano de idade, a boca da criança apresenta uma curta distância entre os dentes incisivos e a base da língua – com o decorrer do desenvolvimento da face, a distância aumenta progressivamente. Além disso, a frequência respiratória fisiológica é mais elevada, o que faz com que alimentos lisos e escorregadios como milho, uvas ou azeitonas, deslizem pela laringe com grande facilidade, o que, em havendo aspiração, pode encaminhar os corpos estranhos aos brônquios ou até causar asfixia em razão do pequeno calibre da via aérea³.

Nos primeiros três anos de vida, a criança passa pela fase oral, na qual explora o mundo basicamente inserindo em sua boca todo e qualquer objeto com que venha a se deparar. Além disso, com o avançar da idade desenvolvem coordenação motora fina, movimento em pinça capaz de captar os menores objetos que inevitavelmente serão colocados na boca. Entretanto, a ausência dos molares faz com que a mastigação ocorra de forma incompleta, predispondo ainda mais a aspiração ou ingestão de corpos estranhos³.

O que Ingerem?

No Brasil, alimentos como milho, amendoim e feijão são os principais causadores desse tipo de injúria, principalmente em crianças em idade pré-escolar. Já nos mais velhos e adolescentes, os objetos que compõem o material escolar são os mais predominantes, assim como outros materiais sintéticos como balões de borrachas, estrutura esféricas e brinquedos^{2, 3}.

Sinais e Sintomas:

A grande maioria dos CE que passam pelo esôfago são assintomáticos e sua conduta é expectante, podendo aguardar até três semanas no estômago para a sua eliminação – desde que não sejam perfurantes³. Porém, quando ocorre perfuração ou obstrução tanto no estômago quanto no intestino por conta desse corpo estranho, podem se manifestar sinais e sintomas da peritonite, como reação de defesa a palpação, dor abdominal, sensibilidade a descompressão. Quando o evento ocorre no intestino, a clínica além da dor abdominal, manifesta com distensão e/ou presença de vômito².

A impactação do corpo no esôfago pode provocar sintomas que são pobres ou ausentes. Todavia, quando há sintomas, eles podem se manifestar em vômitos, dor para engolir e sialorreia³.

Em situações em que ocorre o deslocamento do objeto para as vias aéreas ou uma compressão da mesma, surgem sintomas respiratórios decorrentes da própria aspiração – e isso pode causar asfixia e, até mesmo, uma parada respiratória. A clássica manifestação é a tosse incessante e incontrolável, usada como um mecanismo de defesa do próprio organismo para expelir o corpo estranho⁸.

Corpos estranhos que estão localizados na laringe e na traqueia são potencialmente perigosos e fatais, principalmente para aquelas crianças com menos de um ano de idade, em razão do pequeno calibre da via aérea que possuem – fator que eleva o risco de obstrução completa do trato respiratório, levando à asfixia³.

Abordagem Diagnóstica:

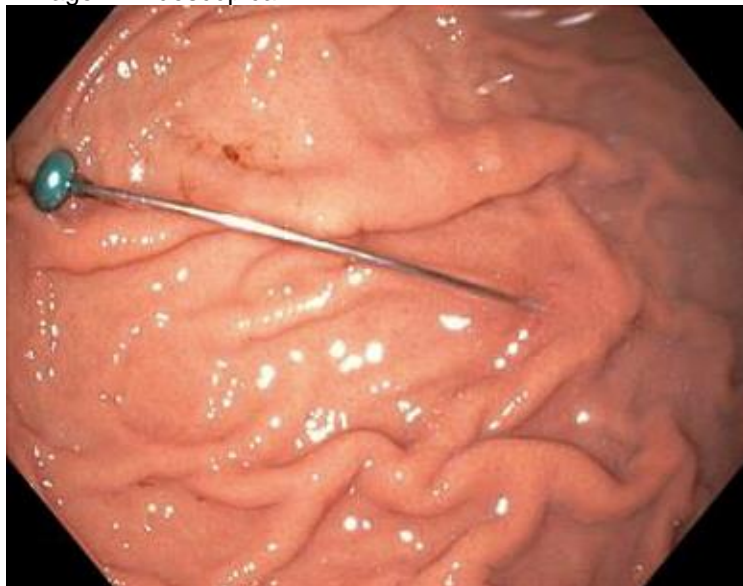
Recebida no atendimento de emergência, é o papel do pediatra colher uma anamnese rica em detalhes que o ajudará em sua conduta e terapêutica. Em crianças maiores ou nas situações em que o acidente tenha sido presenciado pelos pais ou responsáveis, os corpos estranhos podem ser relatados descrevendo o seu tipo, formato, presença ou ausência de pontas, o tempo da ingestão e os sintomas apresentados desde então. Todavia, nos casos de crianças mais novas ou cuja ingestão não tenha sido presenciada, pode-se questionar as manifestações clínicas que sugerem o provável diagnóstico, como: engasgo, presença de vômitos, sialorreia ou com presença de sangue, hematêmese, disfagia, odinofagia, dor retroesternal ou torácica, recusa alimentar¹.

Após o exame físico com foco na ausculta do aparelho respiratório e exame do abdome à procura de sinais de peritonite, parte-se para os exames de imagem. Radiografias simples de cervical, torácica e abdome total em AP e perfil são capazes de identificar o objeto estranho e auxiliar no acompanhamento da sua progressão ao longo do trato gastrointestinal (GI), por serem radiopacos e poderem mostrar sinais de mediastinite ou perfuração^{1, 9}.

A tomografia computadorizada não é um exame necessário no primeiro momento, sendo indicada quando: (i) a ingestão foi de um corpo estranho radiotransparente, em casos selecionados; (ii) há suspeita de complicações como perfurações, peritonite e mediastinite; (iii) se busca afastar diagnóstico diferencial¹.

A endoscopia digestiva alta (EAD) é um exame muito útil para o diagnóstico principalmente em CE não radiopacos ou não relatados e, ao mesmo tempo, terapêutico, podendo ocorrer a retirada do objeto durante a realização do exame. A sua indicação e o tempo gasto durante a realização desse exame endoscópico irá depender da idade e do quadro clínico da criança, se está em jejum, onde está localizado o CE, o tempo decorrido da ingestão até a realização da EAD, além de ponderar se os riscos relativos de aspiração, perfuração ou obstrução de esôfago ou intestino contra-indicariam o exame. Assim que ocorrer a retirada do objeto, deve-se examinar minuciosamente a mucosa do trato digestório para excluir qualquer tipo de lesão¹.

Figura 01: Imagem Endoscópica



A imagem endoscópica mostra um corpo pontiagudo no estômago. Fonte: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-gastrointestinais/bezoares-e-corpos-estranhos/corpos>

Figura 02: Diferenças entre moedas e baterias nas imagens radiológicas



Fonte: http://www.hcb.org.br/arquivos/downloads/hcb2016_manual_12_cadernohospital_vdigital.pdf

Estratificação de risco e conduta:

A avaliação inicial do pequeno paciente deverá ser realizada pelo médico do hospital de origem e precisa incluir a idade da criança, o quadro clínico, o tempo decorrido da ingestão até o atendimento, o tipo de corpo estranho ingerido, o tamanho, a sua forma, a localização do objeto e o estabelecimento da gravidade do caso. Baseando-se nesses dados colhidos, traçar-se-á a conduta mais adequada designando como uma urgência para a remoção mais precoce possível do corpo ou indicando uma conduta expectante, com orientações aos pais ou responsáveis caso surja manifestações de complicação¹.

Sendo indicada a remoção através da EAD, o endoscopista irá avaliar a mucosa subjacente, complicações ou o potencial risco de desenvolvê-las. A intercessão das características do CE com a gravidade das lesões encontradas no exame endoscópico estabelecerá o risco¹.

Pacientes com a classificação de risco 1 serão inseridos na Abordagem Terapêutica Risco 1 (ATR1); os de risco 2 serão na Abordagem Terapêutica Risco 2 (ATR2) e para os incluídos como risco 3 deve seguir a Abordagem Terapêutica Risco 3 (ATR3)¹.

Tabela 01: Estratificação de risco para ingestão de corpo estranho.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	DESCRIÇÃO	RISCO DE COMPLICAÇÕES
Risco 1	CE localizados abaixo do esôfago, rombos, que não eliminam substâncias tóxicas, menores de 2,5cm em diâmetro e 6cm em comprimento, em paciente sem fator de risco para impactação, em paciente assintomático. Ex.: moedas.	Baixo
Risco 2	CE no esôfago; baterias, 2 ímãs ou mais, perfurocortantes ou pontiagudos; CE maiores que 2,5cm em diâmetro e 6cm em comprimento; com fator de risco para impactação, mas sem complicação.	Moderado
Risco 3	Pacientes já com complicações	Alto

Fonte: http://www.hcb.org.br/arquivos/downloads/hcb2016_manual_12_cadernohospital_vdigital.pdf

Abordagem Terapêutica:

A linha terapêutica a ser adotada deverá levar alguns critérios em conta, como: o quadro clínico em que se encontra o paciente, o tempo decorrente da ingestão e de jejum, as características e o tipo de CE ingerido e as possíveis complicações¹.

Os corpos do tipo rombo, menores que 2,5cm de diâmetro ou 6cm de

comprimento, que não têm risco de eliminar substâncias tóxicas, em crianças que não possuem estenoses ou cirurgias prévias do trato gastrointestinal e que estejam localizados abaixo no esôfago (risco 1), esses devem ser incluídos na abordagem terapêutica da categoria 1, ou seja, sua conduta é expectante, sem abordagem endoscópica quando o paciente permanecer assintomático¹.

Objetos limitados ao esôfago, independentemente de suas características, pontiagudos, perfurocortantes, baterias, mais que dois ímãs, ou objetos maiores que 2,5cm de diâmetro ou 6cm de comprimento, ou se a história clínica contiver estenose ou cirurgia prévia do trato digestório, mas não havendo sinais ou lesões que elevem o risco de complicações, essas crianças apresentam risco moderado e serão inseridas na Abordagem Terapêutica Risco 2. As mesmas serão submetidas à remoção endoscópica imediata (até no máximo duas horas) ou urgente (em até 24 horas). Após o procedimento, o paciente deverá retornar ao hospital de origem recebendo a alta com as devidas orientações aos pais ou responsáveis¹.

Nos casos em que há complicações, tais como lesões no trato GI apresentando manifestações clínicas ou radiológicas de perfuração – como pneumomediastino ou pneumoperitônio –, ou havendo extravasamento de material tóxico para o mediastino, a abordagem será a Abordagem Terapêutica Risco 3. Ao exame de EDA que apresentarem lesões de mucosa, os pacientes deverão receber tratamento individualizado de acordo com o tipo de lesão, contemplando restrição de dieta oral, dieta por sonda, hidratação venosa, sintomáticos, antibióticos e bloqueadores de H₂ ou inibidores de bomba de prótons. No caso de a complicação ser uma perfuração, deverá ser solicitada avaliação pela cirurgia pediátrica¹.

Em relação à localização dos CE, quando os mesmos se encontram na porção gástrica e são pontiagudos, devem ser removidos por risco de perfuração. Objetos redondos e pequenos (ex: moedas) devem ser observados durante um período de tempo. Os adultos devem observar nas fezes da criança a eliminação espontânea do objeto. Se o mesmo não aparecer nas fezes, a criança deverá retornar ao hospital de origem para a realização de radiografias em intervalos de 48 a 72 horas e, então, semanalmente, para acompanhar o percurso do corpo no trato digestório¹⁰.

A maioria dos CE que alcançam o intestino delgado atravessam

normalmente o trato e são eliminados espontaneamente sem problema algum, mesmo que o processo completo leve semanas. No entanto, quando ficam retidos, estão localizados na curvatura da primeira porção do duodeno (varredura duodenal) e no estreitamento fisiológico antes da válvula ileocecal. Alguns objetos como palito de dente ou espinhas de peixes podem permanecer no trato digestório por muitos anos, sendo descobertos quando resultam na formação de granulomas ou abscessos⁴.

Para de acessar, então, o intestino delgado, pode-se realizar uma enteroscopia por *push* ou enteroscopia assistida por balão. A remoção cirúrgica é considerada nos casos em que se trate de objetos curtos e rombos que estejam localizados no intestino delgado distalmente ao duodeno, cuja localização não tenha se alterado há mais de uma semana – e desde que o tratamento via endoscópica não seja uma opção¹¹.

Quando se observa uma reiteração da ingestão de corpo estranho por uma mesma criança, isso pode significar um transtorno psiquiátrico denominado Síndrome de Pica – cuja identificação e correto diagnóstico podem vir a ser determinantes na prevenção de casos futuros, em especial naqueles que apresentem situações mais agravadas que não possam ser tratadas.

Síndrome de Pica:

A palavra pica deriva do nome em latim do pássaro pega (*magpie*, em inglês), por seu hábito de colher os mais diversos objetos levando para o seu ninho para se alimentar, não fazendo diferenciação, contudo, de alimentos nutritivos e não nutritivos. Acredita-se que Hipócrates já teria descrito a síndrome no ano V a.C, quando observou a mania de algumas pessoas de comer gelo¹².

Pica ou picanismo é a ingestão persistente de substâncias não nutritivas, podendo expandir o conceito descrevendo tal distúrbio não apenas pela ingestão inusual, mas abrangendo concomitantemente a ingestão em quantidade excessiva¹³. Para que uma pessoa seja diagnosticada como portadora de picanismo, é necessário que a ingestão persista por no mínimo três meses¹⁴.

O estudo da síndrome ainda permanece turvo ao longo da história – por ser pouco relatado nas consultas, a sua etiologia não é totalmente estabelecida mesmo tendo ciência de que fatores sociais, culturais, psicológicos, biológicos, comportamentais e principalmente ambiental têm sua importância. Teorias apontam a íntima ligação entre picanismo, aspectos emocionais e deficiências

nutricionais de ferro e zinco¹². A despeito disso, há algumas teorias ou aspectos que se prestam a elucubrar, embora com base em dados empiricamente observados, as causas da síndrome.

Aspectos Nutricionais

Acredita-se que um dos fatores que contribuem para a ingestão reiterada de substâncias não nutritivas encontre esteio na teoria de aspecto nutricional, segundo a qual a deficiência de ferro e zinco sejam determinantes para a ocorrência da geofagia - relacionado ao apetite nutriente-específico. A corroboração da aludida teoria se solidificou após ter sido observada a remissão do hábito alimentar bizarro com a suplementação de tais nutrientes¹².

Apesar de a fisiologia dessa síndrome ainda estar em discussão, acredita-se que essas substâncias ingeridas quelam o ferro, reduzindo sua biodisponibilidade. Em contrapartida, outro braço da teoria estuda a possibilidade de que com a ingestão incessante de substâncias não nutritivas, a pessoa diminuiria o consumo de fontes de alguns tipos de nutrientes como ferro, zinco e manganês – tendo como consequência, portanto, a deficiência dos mesmos¹².

Alguns pesquisadores sugerem que o picanismo poderia ser uma manifestação da deficiência de zinco, mineral intimamente ligado ao crescimento infantil e que, quando deficiente, poderia levar à alteração do paladar. Como resultado dessa alteração, surge a falta de discriminação alimentar, porém não se tem evidências que ratifiquem essa teoria¹³.

Aspectos Culturais:

O picanismo pode ser relacionado a uma doença “folclórica”, sendo frequentemente denominada como um belo exemplo de *culture bound syndrome*, com uma limitação cultural etnocêntrica. Mesmo tendo em vista que experiências consideradas como inusuais seja uma concepção que se altera de acordo com o costume de cada região, algumas características da doença podem ser visualizadas repetidamente em diferentes localidades do mundo e em épocas distintas como prática comum - a exemplo da ingestão de terra ou argila, como costume alimentar ou superstição para cura¹⁵.

De fato, os aspectos culturais de determinada sociedade contribuem para que as pessoas nela inseridas possam realizar a prática reiterada de geofagia, sem que isso lhes cause qualquer constrangimento - o hábito de toda

uma comunidade não é considerado, ao menos internamente, como uma anormalidade que tenha que ser enfrentada do ponto de vista patológico¹².

Aspectos Sociais:

A falta de supervisão ou negligência familiar fazem com que alguns hábitos adquiridos na infância em sua fase de desenvolvimento oral se perpetuem. O ato de ingerir substâncias estranhas é banalizada, pois muitos acreditam que isso tende a ajudar na dentição da criança, sendo que corpos estranhos são muitas vezes oferecidos pelos próprios pais¹³.

Além disso, a pica está intrinsecamente correlacionada à situação econômica desfavorável na qual o indivíduo está inserido, havendo maior incidência do fenômeno em núcleos familiares ou meios sociais em que inexista uma rede de suporte e apoio - das autoridades públicas, quanto ao fornecimento de informações - ou em que persista uma desorganização familiar¹⁶. Não somente isso, mas também desde quando foi descrita pela primeira vez até nos tempos atuais, a geofagia está associada a períodos e regiões com predominância da fome, em virtude do seu efeito na sociedade¹².

Por fim, leva-se em consideração o recrudescimento da ingestão de substâncias não nutritivas por crianças órfãs, justamente nos locais responsáveis pelo seu acolhimento, principalmente por aquelas que possuem um atraso no desenvolvimento - como, por exemplo aquelas que apresentam alguma deficiência mental, baixo índice de cognição e de capacidade de comunicação se comparada a outras crianças - e que, então demandariam atenção especial¹⁷.

Aspectos Psicodinâmicos:

Presume-se que o hábito de pica está intimamente correlacionado a conflitos emocionais não resolvidos – em se tratando de crianças e adolescentes, fatores como separação dos pais e abuso sexual são os mais relatados.

O assunto, no entanto, ainda é pouco estudado e ainda há muitas lacunas a se preencher sobre os aspectos psicodinâmicos da etiologia da pica.

Aspectos Psiquiátricos:

A relação entre pica e a influência cultural ainda é o viés mais forte a ser considerado, porém com a globalização amplamente instaurada no planeta, a cultura vem se dissipando e comportamentos antes ligados a ela hoje não se fazem mais tão presentes. Dessa forma, a linha de raciocínio que relaciona pica

com transtornos psiquiátricos vem ganhando espaço no cenário atual¹².

Um dos exemplos é a teoria baseada na dependência de substâncias não nutritivas, na medida em que pacientes apresentavam necessidades cada vez mais exacerbadas da ingestão da substância, que se seguiam por períodos de abstinência, manifestando sintomas como suor, queda de pressão, nervosismo e sensação de gosto da terra na boca, por exemplo¹².

No estudo descrito por Nicoletti¹⁹, a autora relata em seu trabalho o caso de uma adolescente que ingeria pastilhas de Vick Vaporub® com a intenção de não ganhar peso, um exemplo da Síndrome de Pica e transtornos alimentares. Através desse estudo, estabeleceu-se uma vertente de que o picanismo poderia vir a ser um transtorno alimentar.

A partir dessa hipótese, a síndrome foi proposta como pertencente ao espectro obsessivo-compulsivo, levando a crer que a tal ato seria um ritual que levaria ao alívio do estresse e da ansiedade²⁰.

Aspectos Epidemiológicos:

Apesar dos mais diversos estudos voltados para estabelecer uma prevalência da Síndrome de Pica, a dificuldade para obter dados epidemiológicos concretos deve-se ao fato de os diagnósticos dependerem, primordialmente, de aquela prática não ser considerada comum em determinada sociedade. Ademais, outra grande dificuldade decorre da própria omissão dos pacientes, que, por vezes, deixam de relatar tal transtorno em virtude da vergonha que sentem¹².

Porém, com a realização de tantas pesquisas nesse campo pode-se notar que em crianças a prevalência de pica é mais alta em meninos e que 80% das ocorrências de corpos estranhos no trato GI ocorrem em indivíduos com menos de 10 anos¹³.

Uma pesquisa realizada em Pittsburgh relatou a prevalência de pica entre crianças de 1 a 6 anos e comprovou que dessas 71% tinham picanismo. As elevadas taxas de parasitoses pertencente a essa faixa está relacionada à ingestão de fezes ou grama, assim como à ingestão de tinta e plástico relacionada com exponenciais níveis séricos de chumbo. Os autores desse trabalho concluíram, por sua vez, a relação entre a síndrome e a condição socioeconômica baixa dessas crianças²¹.

Crianças institucionalizadas são mais propensas a desenvolver

problemas comportamentais e têm menor capacidade de entendimento. Por essa razão, Tarren-Sweeney¹⁷ avaliou 274 crianças que pertenciam a orfanatos com idade entre 6 e 11 anos e constatou que 15% consumiam substâncias não nutritivas como objetos encontrados no lixo e água do vaso sanitário. Já estudos relacionados a indivíduos com retardo mental, a incidência estimada está entre 4% e 26%. Dentro desse aspecto, os casos mais relacionados têm a ver com crianças institucionalizadas, do gênero masculino, na primeira infância, com autismo e com dificuldades de interação, hiperatividade, depressão e tendência a automutilação¹⁶.

Diagnóstico:

O diagnóstico da Síndrome de Pica é extremamente complicado, pois depende do relato do próprio paciente que, por vezes, oculta o problema por vergonha e medo do julgamento, principalmente quando as substâncias ingeridas não são de origem alimentar (cinzas, fezes, terra, papel, etc.). Portanto, consultas periódicas com anamneses repetidas são necessárias para se estabelecer um vínculo profissional-paciente que seja suficiente para transpor a barreira da vergonha¹².

O médico deve se atentar para aqueles pacientes trazidos com queixa de problemas gastrointestinais recorrentes, com anemia ferropriva, crianças institucionalizadas e com desenvolvimento mental incompleto¹².

Em casos em que haja suspeita, a família deve ser entrevistada e exames laboratoriais sugestivos devem ser solicitados, incluindo hemograma completo, ferro sérico, ferritina, eletrólitos, chumbo sérico, função hepática e parasitoses, radiografia abdominal e endoscopia¹².

As consequências clínicas do picanismo diferem de acordo com o tipo de substância que foi ingerida e a sua quantidade. Os efeitos adversos podem ser: obstrução intestinal, obesidade pelo valor energético, infecções e desnutrição. A toxicidade é bastante comum, apresentando sintomatologia neurológica como irritabilidade, letargia, descoordenação, dores de cabeça, além de sintomas gastrointestinais (obstipação ou diarreias, dores abdominais, cólicas, vômitos e anorexia)¹².

Tratamento:

Teoricamente, dada a sua etiologia multideterminada, o tratamento para pica deve contemplar – quando não se trata de uma emergência, como uma

perfuração ou obstrução intestinal por corpos estranhos – uma equipe multidisciplinar para suas diferentes facetas, incluindo tratamento psiquiátrico, psicológico e nutricional¹².

CONCLUSÃO:

Corpo estranho (CE) é qualquer objeto ou substância que penetre no organismo, ou em suas cavidades, de maneira indevida, sendo que, na infância, as vias mais comuns são a aspiração através das narinas, inserção através do conduto auditivo ou por meio da ingestão. Inicialmente, há grande suspeita de existência do aludido corpo estranho no sistema respiratório quando o acidente decorre de uma situação de engasgo, que, a seu turno, pode se agravar quando ele se encontra no pulmão. Por outro lado, a ingestão do corpo estranho pode também levar a uma perfuração do trato intestinal ou a sua obstrução.

Portanto, na suspeita de ingestão ou aspiração de C.E. orienta-se levar a criança para o serviço de emergência mais próximo, a fim de que seja feita uma avaliação clínica, bem como sejam realizados exames de imagem, como o raio-x. Em razão de a maioria dos objetos serem radiopacos, por decisão médica podem ser solicitadas uma endoscopia (ingestão) ou broncoscopia (aspiração) – sendo estas justificadas através da anamnese e de alterações físicas encontradas durante o exame físico. Vale ressaltar que os exames de imagem podem servir, na maioria dos casos, tanto como diagnóstico quanto como tratamento. Mas nem sempre o melhor tratamento é apenas o controle do episódio isolado.

Os transtornos alimentares são condições que interferem no comportamento e na alimentação, ocasionando distúrbios com natureza do consumo em excesso ou à carência nutricional. Um desses transtornos que é pouco relatado é a Síndrome de Pica ou a picamalácia, que é uma séria condição psiquiátrica, com desfechos potencialmente graves e muitas vezes fatais. Por ser rara em seres humanos, e por se tratar do consumo de substâncias não nutritivas, é singular o indivíduo que assume tal hábito. O picanismo é pobremente mencionado no público infantil, sendo necessário uma abrangência nos estudos e pesquisas neste grupo específico abordando diagnóstico, complicações e tratamentos.

O intuito do presente estudo era elucidar a importância do papel do

pediatra em insistir com os pais, responsáveis ou cuidadores acerca da importância de adotar medidas básicas de prevenção, uma vez que são essas as principais maneiras de se proteger a criança. A abrangência e a magnitude dos acidentes infantis conclamam a adoção de ações preventivas junto aos profissionais de saúde, criança, família, comunidade e sociedade em geral, com o intuito de alertar para os riscos e para a indispensabilidade da adoção de comportamentos seguros em relação ao ambiente doméstico e à fase de desenvolvimento da criança.

Há grande importância no desenvolvimento de um trabalho em conjunto, com uma equipe multidisciplinar, quando se identifica a recorrência de ingestão de corpo estranho por uma mesma criança, pois essa recorrência pode ser ocasionada pela Síndrome de Pica – assim, com auxílio de um psiquiatra, um psicólogo e um nutricionista, é possível traçar um plano de tratamento que seja mais completo e contundente, ampliando o tratamento para além dos episódios pontuais, atingindo, conseqüentemente, a própria causa e evitando conseqüências futuras.

REFERÊNCIAS

Silva AAR, Rezende ALF, Silva MJO, Passos RS, Falluh Filho R, Gois WAF. Diretriz Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Ingestão de Corpos Estranhos. Brasília: HCB, 2016.

SBP Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage na internet]. Aspiração de corpo estranho. 2014. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/aspiracao-de-corpo-estranho/>. (Acesso em: 21/05/2020).

Gikas RMC. Recomendações. Atualização de condutas em pediatria. Aspiração/ingestão de corpos estranhos. SBP, São Paulo, 2016.

SUSYSAFE [homepage na internet]. The Susy Safe project. Surveillance System on Foreign Body Injuries in Children. Disponível em: <https://www.susysafe.org/index.php?lang=br>. (Acesso em:21/05/2020).

Souza LJEX, Barroso MGT. Revisão bibliográfica sobre acidentes com crianças. Rev Esc Enf USP. 1999; 33(2): 107-112.

Martins CBG. Acidentes na infância e adolescência: umarevisão bibliográfica. Rev Bras Enferm. 2006 maio-jun; 59(3): 344-8.

Filócomo FRF, Harada MJS, Silva CV, Pedreira MLG. Estudo dos acidentes na infância em um pronto-socorro pediátrico. Rev Latino-am Enf. 2002; 10: 41-7.

Chaves D.M, Ishioka S, Cheng S, Martins BC. Corpos estranhos de esôfago. In: Sakai P, Ishioka S, Maluf Filho F, Moura EGH, Martins BC. Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. São Paulo, SP: 2014. Pgs. 215-

223.

MSDMANUALS [homepage na internet]. Corpos estranhos intestinais e gástricos. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-gastrointestinais/bezoares-e-corpos-estranhos/corpos-estranhos-intestinais-e-gástricos?query=Corpos%20estranhos%20no%20trato%20digestivo>. (Acesso em: 21/05/2020).

ASGE Standards of Practice Committee, Ikenberry SO, Jue TL, et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(6):1085-1091.

MSDMANUALS [homepage na internet]. Endoscopia. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/procedimentos-diagn%C3%B3sticos-e-terap%C3%AAuticos-gastrointestinais/endoscopia>. (Acesso em: 02/06/2020).

Kachani AT, Cordás TA. Da ópera-bufa ao caos nosológico: pica. *Rev Psiq Clín.* 2009; 36(4): 162-9.

Walker ARP, Walker BF, Sookaria FI, Cannan RJ. Pica. *R Soc Promot Health.* 1997; 117: 280-4.

Nascimento IS, Alves MAL. Picamalácia infantil: um estudo de caso. *Nut Brasil.* 2018; 17(3).

Boyle JS, Mackey MC. Pica: sorting it out! *J Transcult Nurs.* 1999; 10: 65-8.

Gravestock S. Eating disorders in adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 2000; 44: 625-37.

Tarren-Sweeney M. Patterns of aberrant eating among pre-adolescent children in foster care. *J Abnorm Child Psychol.* 2006; 34: 623-34.

Singhi S, Singhi P, Adwani GB. Role of psycho social stress in the cause of pica. *Clinical Pediatrics.* 1981; 20: 783-5.

Nicoletti A. Pica when you least expectit. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003; 16: 173-4.

Gurenlian JR. Eating disorders. *J Dent Hyg.* 2002; 76: 219-38.

Glickman LT, Chaudry IH, Constantino J, Clack FB, Cypress RH, Winslow L. Pica patterns, toxocariosis, and elevated blood lead in children. *Am J Trop Med Hyg.* 1981; 30: 77-80.

ARTROPLASTIA DE QUADRIL E SUAS COMPLICAÇÕES

HIP ARTHROPLASTY AND ITS COMPLICATIONS

Pedro M C Neto¹; Simone Rodrigues²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Artroplastia; Quadril; Complicações Pós-Operatórias; **Keywords:** *Arthroplasty; Hip; Postoperative Complications.*

RESUMO

Introdução: A artroplastia total de quadril (ATQ), pode gerar complicações que envolvem infecções, tromboembolismos, anemias, dentre outras advindas da técnica cirúrgica. **Objetivo:** Conduzir uma revisão de literatura para analisar as possíveis complicações relacionadas as técnicas cirúrgicas e ao procedimento da artroplastia total de quadril. **Métodos:** Realizar busca de artigos indexados no MedLine. A escolha dos descritores e termos utilizados foi efetuada mediante consulta ao DeCS e ao MeSH. Os descritores utilizados foram: *arthroplasty; hip; postoperative Complications.* Foram encontrados 526 artigos diretamente relacionados ao título e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 15 artigos. **Resultados:** Os estudos incluídos analisaram um total de 53.779 pacientes submetidos a artroplastias de quadril relatadas em nove ensaios clínicos. As complicações mais frequentes entre esses estudos foram: luxação, infecção, tromboembolismo, punção ou laceração acidental, anemia e complicações de caráter neurológico como perda de força. **Discussão:** A artroplastia total de quadril é uma intervenção altamente bem-sucedida e econômica, sendo geralmente aceito que o risco de mortalidade é maior imediatamente após a cirurgia, mas a taxa geral de mortalidade em 90 dias foi menor do que a relatada anteriormente para pacientes com mesmo parâmetros utilizados que não foram submetidos a substituição total do quadril. Porém, as complicações ainda são descritas na literatura e abordagens minimamente invasivas trazem benefícios ao paciente. **Conclusões:** As diversas técnicas empregadas durante a realização da ATQ visam melhorar os resultados

¹ Acadêmico do curso de graduação em medicina do UNIFESO;

² Professora do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

cirúrgicos e diminuir as complicações envolvidas ao procedimento, tais como: luxação, infecção, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, perfuração vascular, lesões neurológicas e outras complicações em menor grau, entretanto a maioria dos estudos corroboram que o índice de sucesso está diretamente relacionado à maior experiência sobre cada técnica. É necessário associar uma padronização da técnica cirúrgica e suas possíveis complicações, para em seguida buscar medidas preventivas que tenham maior acurácia.

ABSTRACT

Introduction: *Total hip arthroplasty (THA) can generate complications involving infections, thromboembolisms, anemias, among others related to surgical technique.* **Objective:** *To conduct a literature review to analyze the possible complications related to surgical techniques and the procedure of total hip arthroplasty.* **Methods:** *Search for articles indexed in MedLine. The choice of the descriptors and keywords used was made using DeCS and MeSH at BVS site. The descriptors used were arthroplasty; hip; postoperative Complications. 526 articles were found directly related to the title and after applying the inclusion and exclusion criteria, 15 articles remained.* **Results:** *The included studies analyzed a total of 53,779 patients that undergone hip arthroplasties reported in nine clinical trials. The most frequent complications among these studies were: dislocation, infection, thromboembolism, accidental puncture or laceration, anemia and neurological complications such as loss of strength.* **Discussion:** *Total hip arthroplasty is a highly successful and economical intervention, and it is known that the risk of mortality is greater immediately after surgery, but the overall 90-day mortality rate was lower than that previously reported for patients with the same parameters used that have not undergone total hip replacement. However, complications are still described in the literature and minimally invasive approaches bring benefits to the patient.* **Conclusions:** *Various techniques used during the performance of THA aim to improve the surgical results and decrease the complications involved in the procedure, such as: dislocation, infection, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, vascular perforation, neurological injuries and other complications to a lesser extent however, most studies corroborate that the success rate is directly related to the greater experience on each technique. It is necessary to associate a standardization of*

the surgical technique and its possible complications and look for preventive and more accurate measures.

INTRODUÇÃO

A artroplastia total de quadril (ATQ), procedimento de substituição da articulação do quadril por uma prótese, é uma intervenção segura e o aumento da expectativa de vida tem elevado o número de procedimentos realizados.^{1,2} Nos Estados Unidos, são mais de 168.000 ATQ e 30.000 trocas de implantes por ano.¹

A coxartrose é a indicação mais comum da ATQ. Outras indicações são artrite reumatoide, fraturas e necrose do fêmur. Dessa forma, a ATQ visa alívio da dor e melhorar a capacidade funcional, sendo realizada desde a década de 60 após divulgação por Sir John Charnley.^{1,3,4} Complicações dessa cirurgia envolvem infecções, tromboembolismos, anemias, além daquelas advindas da própria técnica, dentre as quais, a luxação pode ser considerada peculiar; as outras complicações são frequentes em todos os tipos de cirurgia. Além dessas, é importante salientar o sofrimento que acarreta ao paciente a possibilidade de nova intervenção cirúrgica.^{1,4}

A artroplastia total do quadril é um procedimento cirúrgico em constante evolução. A escolha entre diferentes técnicas e implantes deve ser baseada no conjunto de evidências mais confiável, que é o resultado clínico e radiográfico a longo prazo e na habilidade de realização das diferentes técnicas de procedimentos de cada cirurgião, tendendo a adequar suas habilidades para o tipo de procedimento com menos complicações.³ Porém, estudos recentes de maior evidência clínica através de revisão sistemática são inconclusivos quanto à influência do acesso cirúrgico sobre as luxações e demais complicações.^{3,4,5}

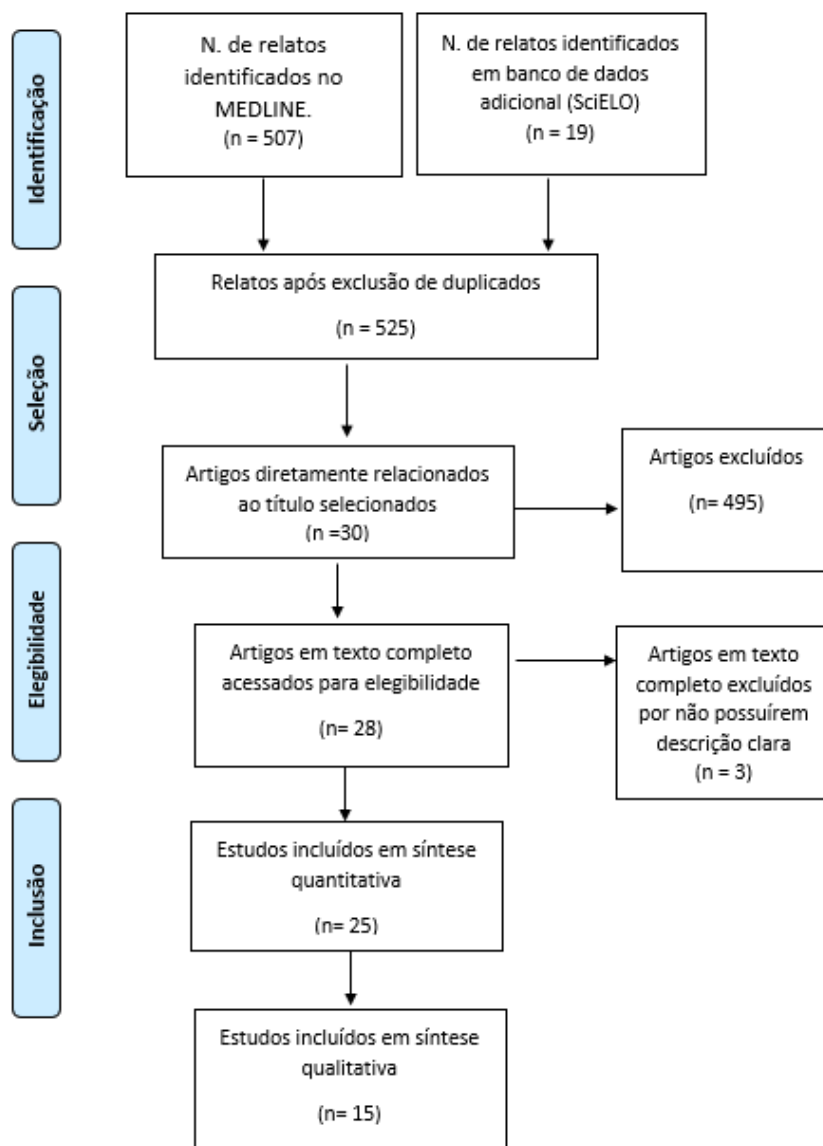
OBJETIVO

Conduzir uma revisão de literatura para analisar as possíveis complicações relacionadas as técnicas cirúrgicas da artroplastia total de quadril.

MÉTODOS

Para esta revisão foram realizadas consultas ao DeCS e ao MeSH a fim de encontrar os descritores em inglês para realizar busca nas plataformas indexadoras PUBMED e SciELO. A seguinte estratégia de busca foi empregada:

(“Hip Arthroplasty” OR “Arthroplasty Hip Replacement” OR “Hip Prosthesis Implantation” OR “Total Hip Replacements”) AND (Complications OR “Associated Disease” OR Sequelae OR Sequels OR “Coexistent Disease” OR “Concomitant Disease” OR “Associated Conditions” OR “Coexistent Conditions”). Apenas estudos realizados em humanos foram incluídos. Para melhor contemplação do tema foram selecionados somente artigos diretamente relacionados ao título com a aplicação booleano [ti], dessa forma, encontraram-se 526 artigos e após aplicação dos critérios de exclusão que descartaram estudos que não eram ensaios clínicos, revisões de literatura e meta-análises restaram 30 artigos. Desses artigos apenas 2 não foram realizados em humanos. Após leitura na íntegra dos resumos, 13 artigos foram excluídos, por não possuírem resumos em consonância com o objetivo do atual estudo, sendo utilizados um total de 15 artigos nessa revisão.



RESULTAI

Foram analisados um total de 53.779 pacientes submetidos a artroplastias de quadril relatadas em 9 Ensaios Clínicos. Diferentes complicações foram apontadas nesses estudos, entretanto Sibia US, et al. 2017 destaca a importância da técnica cirúrgica e a experiência de cada equipe na realização da técnica e posteriores cuidados para obtenção de diferentes desfechos e intercorrências.⁵

Negreiros VJR, et al. 2015, realizaram análise em um estudo comparativo prospectivo de 224 adultos submetidos à artroplastia total do quadril em caráter eletivo, por diagnóstico de osteoartrose primária ou secundária, e se comparou o grupo acesso minimamente invasivo (MIS) posterior (103 pacientes) com o grupo acesso lateral direto (LD) tradicional (121). A média de tempo de seguimento dos pacientes da amostra foi 7,2 anos. Avaliaram os resultados clínico-funcionais e radiográficos e a ocorrência de solturas, assim como complicações ocorridas com um seguimento mínimo de seis anos. A análise clínico-funcional antes e seis anos após o procedimento cirúrgico foi semelhante nos dois grupos. Um paciente do grupo MIS foi submetido à revisão do componente acetabular e dois do grupo controle foram submetidos ao mesmo procedimento. O teste clínico de Trendelenburg, que evidenciou uma fraqueza da musculatura abduutora do quadril, estava presente em cinco pacientes operados pela via lateral tradicional e ausente em todos os submetidos ao MIS. Não houve diferença quanto aos parâmetros radiográficos obtidos tanto do posicionamento acetabular quanto do femoral.⁴

Em outro estudo Negreiros VJR, et al. 2009 verificaram a ocorrência de luxação, posicionamento acetabular e componentes utilizados em um Estudo retrospectivo comparativo com 232 pacientes submetidos à artroplastia total do quadril não cimentada, por diagnóstico de osteoartrose primária e secundária, sendo 105 submetidos ao acesso posterior e 127 ao acesso lateral. Utilizou-se um modelo protético único, assim como o protocolo de reabilitação e cuidados pós-operatórios. Nos resultados obteve um caso isolado de luxação no grupo do acesso lateral direto (0,8%) contra 0% no grupo de pacientes submetidos ao acesso posterior, sem diferença significativa. A luxação ocorreu em uma paciente de 47 anos de idade, que foi tratada com redução incruenta sem recidiva da luxação após três anos e um mês de seguimento. O tempo de seguimento dos dois grupos variou entre seis e 42 meses, com média de 23,7

meses.⁶

Horta DGM, 2019 avaliou os resultados de 441 artroplastias totais do quadril (ATQ) cimentada, com a utilização da técnica e prótese da escola Exeter. O seguimento médio de 441 cirurgias (87,5%) foi de 7,2 (1,0-16,6) anos, com mediana de 7,1 anos. A incidência de complicações foi: luxação, 3,2%; infecção, 2,2%; tromboembolismo, 2,1%; disfunção de nervos periféricos, 1,1%; hipertrofia diafisária, 1,5%; soltura do componente acetabular, 1,8%; migração distal do componente femoral entre 2,0 mm e 2,9 mm, 0,45%; 1 caso de soltura asséptica do componente femoral; e 1 caso de fratura da haste femoral.³

Tavares, et al. 2018. e Sá RA, et al. 2017 Relataram casos de lesão vascular. Sá RA relata que um dos parafusos acetabulares perfurou a cortical interna com extensão intrapélvica após.^{7,8}

Campos FFR, et al., 2016 procuraram avaliar a associação entre complicações da ATQ e DM controlado durante o período de hospitalização. Entretanto, pacientes com DM controlado não apresentaram mais complicações do que aqueles sem DM durante a internação no pós-ATQ. Dessa forma, constaram as complicações mais comuns alterações no sistema hemolinfopoiético, dentre as quais a anemia foi a complicação mais frequente. As complicações cardiovasculares, nervosas e de glicose no sangue foram associadas positivamente ao DM controlado. Por sua vez, complicações hemolinfopoiéticas, geniturinárias, digestivas, eletrolíticas e infecciosas não foram associadas ao DM.¹

De Vries LM, et al. 2011 realizaram um estudo retrospectivo incluindo 50080 artroplastias de quadril. A taxa de mortalidade durante a admissão no índice foi de 0,2% (n = 114) e 2,2% (n = 1,115) dos pacientes tiveram uma ou mais complicações, incluindo reinternações durante os 3 meses após a cirurgia, 5,8% (n = 2.880) dos pacientes tiveram uma complicação - durante a admissão no índice ou após a reinternação por esse motivo. Quase 9% (n = 4.364) dos pacientes foram readmitidos pelo menos uma vez dentro de 3 meses da cirurgia. Cerca de 40% (n = 1.756) foram readmitidos com uma complicação do procedimento, a maioria envolvendo uma complicação mecânica do dispositivo (51%, n = 892), infecção (30%, n = 526), luxação (3%, n = 47), Embolia pulmonar (3%, n = 58), trombose venosa profunda (3,5%, n = 61). A segunda e terceira readmissões no mesmo período mostraram uma imagem semelhante. Desses

4.364 pacientes, cerca de 10% foram admitidos para uma segunda substituição da anca.⁹

Sibia US, et al. 2017 relatam a realização de 2698 substituições totais de quadril examinando medidas de desfecho relatadas por pacientes e cirurgiões, complicações durante a admissão do índice, tempo de permanência (LOS) e disposição da alta em uma série de substituições totais do quadril (THR) realizadas por via direta anterior (DA) (1475 pacientes) ou posterolateral (PL) (1241 pacientes). Como resultado obteve o seguinte quadro comparativo entre os grupos (Tabela 01).

Tabela 01: Comparação de complicações cirúrgicas e médicas entre grupos:

	DA (%)	PL (%)	P Valor
Complicações cirúrgicas	0,75	0,73	.961
Complicações médicas	8.4	8.1	.766
Hipotensão iatrogênica	6.1	5.5	.487
Febre pós-procedimento	1.2	1.7	.322
Complicações pulmonares	0,3	0,5	.569
Complicações cardiovasculares	0,5	0,4	.585
Complicações urinárias	0,4	0,1	.133
Complicações gastrointestinais	0,2	0,2	1.000

Fonte: Sibia US, et al. 2017.⁵

Entre as complicações cirúrgicas o estudo inclui: punção ou laceração acidental durante procedimento, luxação de articulação protética, hematoma, hemorragia, fratura periprotética em torno da articulação protética. Por complicações pulmonares o estudo inclui embolia pulmonar iatrogênica, pneumonia por aspiração e insuficiência pulmonar após cirurgia. As complicações cardiovasculares incluídas foram inespecíficas. Já as urinárias eram em relação a cateter urinário de demora. Por fim as gastrointestinais eram relacionadas a má absorção intestinal pós cirúrgicos.⁵

Aderinto J, et al. 2012 descrevem 18 conversões de fusão de quadril em ATQ objetivando determinar os resultados funcionais precoces e as complicações em pacientes submetidos à esse procedimento que foi realizado ou supervisionado por um único cirurgião, utilizando uma abordagem padronizada e principalmente implantes não cimentados. Não houve casos de infecção protética, luxação ou união de trocânter maior. Um paciente desenvolveu Trombose Venosa Profunda (TVP) envolvendo veia poplítea, dois

pacientes sofreram lesão neurológica (fraqueza acentuada na dorsiflexão do tornozelo e parestesia no nervo fibular), sete quadris desenvolveram ossificação heterotópica.¹⁰

Tabela 02: Complicações mais prevalentes entre os estudos encontrados:

ARTIGO	PACIENTES	COMPLICAÇÕES
Horta DGM, 2019.	441	luxação, 3,2%; infecção ,2,2%; tromboembolismo, 2,1%; disfunção de nervos periféricos 1,1%; hipertrofia diafisária, 1,5%; soltura do componente acetabular, 1,8%; migração distal do componente femoral entre 2,0mm e 2,9 mm, 0,45%; 1 caso de soltura asséptica do componente femoral; e 1 caso de fratura da haste femoral.
Tavares, et al. 2018	1	Lesão vascular pélvica
Sá RA, et al. 2017	1	Um dos parafusos acetabulares perfurou a cortical interna com extensão intrapélvica
Sibas US, et al. 2017	2698	1,48% complicações cirúrgicas (punção ou laceração acidental durante procedimento, luxação de articulação protética, hematoma, hemorragia, fratura periprotética em torno da articulação protética); 11,6% Hipotensão iatrogênica; 2,9% Febre pós procedimento; 0,8% complicações pulmonares; 0,9% complicações cardiovasculares
Campos FFR,et al., 2016.	84	O sistema hemolinfopoiético apresentou 21,5% das complicações (anemia secundária a sangramento importante, plaquetopenia e leucocitose). No trato genitourinário, 45 complicações (19,7%), (retenção vesical, infecção do trato urinário, anúria, insuficiência renal aguda, polaciúria e fístula retrovesical). O ACV teve 18,3% das complicações (42), ocorreram hipotensão (43%), pico hipertensivo (17%), choque hipovolêmico (14%), taquicardia (7%), parada cardiorrespiratória (5%), choque séptico (2%), infarto agudo do miocárdio (2%), fibrilação atrial (2%), taquiarritmia (2%), bradicardia (2%) e instabilidade hemodinâmica (2%). O aparelho digestório apresentou 10,9% das complicações (obstipação, epigastralgia, disfagia, vômitos e diarreia). Infecções sucederam 10 vezes (4,5%) (infecção da ferida operatória, infecção do cateter, osteomielite, infecção de

		<p>orofaringe e sepse). Alterações eletrolíticas aconteceram nove vezes (3,9%) (hiponatremia e hipomagnesemia). No Aparelho respiratório houve nove complicações (3,9%) (dessaturação, dispnéia, insuficiência respiratória aguda, broncoaspiração, pneumonia, espessamento pleural com paquipleuris, atelectasia, nódulo apical e derrame pleural bilateral). No sistema nervoso houve 3,5% de complicações (oito) (rebaixamento do nível de consciência, doença encefalovascular isquêmica, delírium, encefalopatia, hipotímia e hipoatividade. Distúrbios da pele ocorreram seis vezes (2,6%) (escara, equimose, fístula, coleção hemática, sangramento na ferida operatória e lesão em bolsa escrotal). A dor também só foi descrita em prontuário por duas vezes (0,9%), ambas no membro operado. E dentre as complicações de extremidades aconteceu um único caso de edema de membros inferiores (0,4%).</p>
Negreiros VJR, et al. 2015	224	5 pacientes apresentaram fraqueza da musculatura do quadril
Anderinto J, et al.	18	1 TVP, 2 lesões neurológicas, 7 ossificações heterotópicas
Negreiros VJR, et al. 2009	232	1 luxação
De Vries LM, et al.2011	50.080	9% (n = 4.364) dos pacientes foram readmitidos pelo menos uma vez dentro de 3 meses da cirurgia. Cerca de 40% (n = 1.756) foram readmitidos com uma complicação do procedimento, a maioria envolvendo uma complicação mecânica do dispositivo (51%, n = 892), infecção (30%, n = 526), luxação (3%, n = 47), Embolia pulmonar (3%, n = 58), trombose venosa profunda (3,5%, n = 61)

Fonte: Autor.

Apesar de existirem algumas complicações, a artroplastia total do quadril é uma intervenção altamente bem-sucedida e econômica, com um número crescente de procedimentos sendo realizados. Patridge T, et al. 2018 realizou um trabalho que descreve a compreensão de como e por que o desempenho da

cirurgia de substituição do quadril varia e as influências nos resultados cirúrgicos e dos pacientes. É geralmente aceito que o risco de mortalidade é maior imediatamente após a cirurgia, mas a taxa geral de mortalidade em 90 dias foi menor do que a relatada anteriormente para pacientes com idade, sexo e paridade com comorbidade que não foram submetidos à substituição total do quadril.¹³ Há uma queda consistente na mortalidade após a substituição total do quadril com o passar dos anos, demonstrando avanços progressivos na prática cirúrgica e na assistência médica.

Patridge T, et al. 2018 ainda afirma que a taxa de mortalidade 90 dias após a substituição do quadril caiu consistentemente nos últimos anos, de 0,56% em 2003 para 0,29% em 2011. Observa que as principais complicações ocorrem em 2% dos procedimentos, sendo a maioria nos 4 primeiros dias de pós-operatório. Após comparação entre idade, sexo e comorbidades, observamos uma associação entre mortalidade hospitalar em 90 dias e cardiopatia isquêmica pré-existente (OR = 2,3; IC95% = 2,1 a 2,7; p <0,001), fibrilação atrial (OR = 2,5; IC95% = 2,2 a 2,8; p <0,001), diabetes mellitus dependente de insulina (OR = 2,8; IC95% = 1,7 a 4,5; p <0,001), diabetes mellitus não dependente de insulina (OR = 1,4; 95% IC = 1,2 a 1,6; p <0,001) e DPOC (OR = 2,8; IC95% = 2,4 a 3,3; p <0,001), mas não hipertensão (OR = 0,9; IC95% = 0,9 a 1,0; p = 0,265).¹³ Dessa forma, fica evidente que o desenvolvimento de novas técnicas, tecnologias e atualização médicas trazem benefícios diretos para diminuição de taxas de complicações, sendo estudadas sempre novas técnicas para realização da ATQ.¹³

Abordagens minimamente invasivas trazem alguns benefícios, como redução do sangramento operatório, analgesia, tempo de recuperação funcional e permanência hospitalar, entretanto acarretam um risco aumentado de mal posicionamento e complicações peri operatórias.^{12,14} A abordagem anterolateral minimamente invasiva (MIS-AL) descrita por Bertin e Röttinger em 2004 é uma modificação da abordagem padrão de Watson-Jones descrita em 1936. Utiliza o espaço entre o glúteo medial e o tensor da fáscia lata (TFL), sem corte muscular, diferentemente das abordagens minimamente invasivas posteriores ou de duas incisões. A abordagem MIS-AL implica uma curva de aprendizado e evita a perfuração no estágio femoral. Ele fornece recuperação funcional rápida, sem aumento da taxa de complicações. O posicionamento do implante parece

confiável e reproduzível no lado acetabular, enquanto o lado femoral mostra uma anteversão bastante variável.¹²

Na artroplastia total do quadril cimentada (THA), a interposição de um polímero acrílico, polimetilmetacrilato (PMMA), entre os componentes protéticos e o osso forma um compósito. A fixação definitiva resulta do crescimento e remodelação do tecido ósseo ao redor de sulcos e porosidades criados no cimento durante a técnica de cimentação, que reflete o tecido ósseo corretamente preparado. Como tal, o sucesso da ATQ cimentada é altamente dependente da técnica e do tipo de implante. O monitoramento clínico e radiográfico periódico após um ATQ é necessário para detectar alterações precoces na interface de fixação osso / cimento nos lados acetabular e femoral. Como os pacientes podem permanecer assintomáticos por anos, mesmo durante períodos de perda óssea significativa, a revisão cirúrgica precoce é essencial para a preservação do estoque ósseo. Os fatores mais importantes para uma longa durabilidade de um ATQ cimentado, com manutenção da integridade das interfaces de fixação, são a observação meticulosa dos detalhes da técnica cirúrgica, a qualidade do implante e a adesão dos pacientes aos protocolos pós-operatórios. Boa técnica significa bons resultados.³

Além dessas técnicas supracitadas, Sibia US, et al. 2016 estudam duas abordagens cirúrgicas comuns: as técnicas Direita Anterior (DA) e posterolateral (PL). A abordagem DA facilita o uso de fluroscopia para permitir um posicionamento mais preciso dos componentes, sendo o posicionamento impreciso associado ao aumento do desgaste, impacto e diminuição da expectativa de vida.⁵ Por outro lado a técnica PL chama atenção para taxas mais altas de complicações e revisões relatadas durante as primeiras experiências de cirurgiões em transição da técnica PL para DA.⁵

Outra complicação descrita na literatura como sendo uma complicação incomum, mas que a prevenção está associada à técnica cuidadosa e ao profundo conhecimento anatômico da região durante a realização da cirurgia envolvendo cautela durante a dissecação é a paralisia nervosa periférica, com incidência de 0,17 a 1%. Geralmente ocorre devido a compressão, contusão ou isquemia. Entretanto a melhor maneira de trata-la é a evitando. Deve-se evitar o uso de afastadores com pontas finas ou cortantes. Os auxiliares devem ser

orientados para afastar com elegância e sem usar força excessiva. Evitar torções extremas do membro inferior. Manter sempre que possível o joelho em flexão porque reduz a tensão sobre o nervo ciático. Evitar colocação de parafusos nos quadrantes de risco. Nas próteses cimentadas, evitar perfurações acetabulares e extravasamento do cimento. Na ocorrência de perfuração acidental, é necessário tamponar o pertuito com enxerto ósseo da cabeça e atenção na manipulação das suturas profundas para não envolver nervos.¹¹

Por fim, Schrader P, et al. 2007 faz uma correlação geral entre alto volume de realização de cirurgias e baixa taxa de complicações, sendo apontada como um dos parâmetros que levem a diminuição da ocorrência de complicações, mais uma vez sobressaltando a importância da experiência cirúrgica à técnica empregada durante a ATQ.¹⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, as taxas de complicações pós-cirúrgicas ainda são uma preocupação. As diversas técnicas empregadas durante a realização da ATQ visam a diminuição das complicações e os melhores resultados, entretanto a maioria dos estudos corroboram que o índice de sucesso está diretamente relacionado ao número de cirurgias empregando um tipo de técnica específico, dessa forma ficam atreladas a experiência cirúrgica ao desfecho final. Além disso, o desenvolvimento de protocolos mais atualizados para evitar complicações habituais de qualquer tipo de cirurgia também foram importantes para a diminuição ao longo dos anos de intercorrências.

Entretanto, apesar da ATQ ser um procedimento com baixos índices de complicações, após análise de diversos estudos e um número considerável de procedimentos, algumas complicações são apontadas, como: luxação, infecção, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, perfuração vascular, lesões neurológicas e outras complicações em menor grau. Dessa forma, para procurar uma correlação mais assertiva das complicações cirúrgicas e a ATQ é necessário associar uma melhor padronização da técnica cirúrgica e suas conseqüentes complicações, para em seguida buscar medidas preventivas que tenham maior acurácia.

CONFLITO DE INTERESSE

Este trabalho não possui conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

Campos FFR, Gomes DBA, Araujo WL. Total hip arthroplasty complications in patients with or without controlled diabetes mellitus during hospitalization. *Rev. bras. Ortop.* 2016; 51 (5): 589-96.

Mears SC, Bawa M, Pietryak P, et al. Coding of diagnoses, comorbidities, and complications of total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 402:164-70.

Horta DGM, Ronaldo AL. Evaluation of Clinical and Radiographic Results of Cemented Total Hip Arthroplasty in 477 Patients. *Rev. bras. ortop.* 2019; 54 (4): 459-64.

Negreiros VJR, Fernandes PA, Takasaki LB, et al. The influence of the surgical approach concerning dislocation in total hip arthroplasty. *Rev. bras. ortop.* 2009; 44 (6): 507.

Sibia US, Turner TR, MacDonald JH, et al. The Impact of Surgical Technique on Patient Reported Outcome Measures and Early Complications After Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017;32(4):1171-5.

Negreiros VJR, Souza MH, Malheiros LC, et al. Total hip. Arthroplasty using a posterior minimally invasive approach – results after six years. *Rev. bras. ortop.* 2015; 50 (1): 77-82.

Tavares RLP, Arcenio Neto E, Walter T. Total hip revision arthroplasty of high-risk pelvic vascular injury associated with an endovascular approach: a case report. *Rev. Bras. de Ortop.* 2018; 53 (5), 626-31.

Sá RA, Joana F, Pinto I, et al. Late screw perforation of external iliac artery following acetabular revision. A simple solution for a rare complication. *Rev. bras. ortop.* 2017; 52 (3): 359-62.

de Vries LM, Sturkenboom MC, Verhaar JA, et al.. Complications after hip arthroplasty and the association with hospital procedure volume. *Acta Orthop.* 2011; 82(5):545-52.

Aderinto J, Lulu OB, Safir O, et al. Functional results and complications following conversion of hip fusion to total hip replacement. *The Journ. Of Bone and Joint Surg.* 2012; 92 (11).

Schwartzmann CR, Yopez AK. Nerve palsy in total hip replacement. *Rev. Bras. Ortop.* 2008; 43:1-6.

Mandereau C, Matsoukis J, Brzakala V. Functional recovery, complications and TC positioning of total hip replacement performed through a Rottinger anterolateral mini-incision. Review of a continuous series of 103 cases. *Orthop. Traumat.: Surg. Research.* 2012; 98 (1):8-16.

Patridge T, Jameson S, Baker P, et al. Ten-Year trends in medical complications following 540.623 primary total hip replacements from a National database. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100 (5): 360-367.

Bal SB, Haltom D, Aleto T, et al. Early complications of primary total hip

replacement performed with a two-incision minimally invasive technique. Surgical technique. J Bone Joint Surg Am. 2006;88 (1) :221-33.

Schrader P, Rath T. Volume-outcome-relationship in total hip replacement – Literature Review and model calculation of the health care situation. Z Orthop Unfall 2007; 145(3): 281-90.

DIAGNÓSTICO E TERAPIA DOS DISTÚRBIOS ALIMENTARES

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH TO FOOD DISORDERS

Daniel T. Braga¹; Daniel P. Hernandez²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Palavras-chave: Transtornos da Alimentação, Diagnóstico, Atenção Primária à Saúde e Terapêutica; **Keywords:** *Feeding and eating disorders; Diagnosis; Primary health care; Treatment.*

RESUMO:

Introdução: os transtornos alimentares são distúrbios no comportamento da alimentação, que estão associados a fatores socioambientais e culturais. Podem ser enquadrados dentre os distúrbios psiquiátricos e, portanto, demandam de tratamento multidisciplinar e integrado, no qual a recuperação do indivíduo depende de sua aceitação em ser tratado. Uma abordagem diversificada, incluindo o apoio da família no tratamento desses pacientes, surte em melhores efeitos do tratamento. **Objetivo:** este estudo tem como propósito apresentar a abordagem diagnóstica e terapêutica dos principais distúrbios alimentares. **Métodos:** trabalho realizado através de revisão bibliográfica, utilizando o banco de dados PubMed, onde foram empregados os descritores “Feeding and eating disorders”, “Primary health care” e “Treatment” que, através de métodos de inclusão e exclusão, restaram 28 artigos para realização do estudo. O principal critério utilizado na busca dos artigos foi baseado no diagnóstico e tratamento dos principais transtornos da alimentação: Anorexia, Bulimia e Transtorno Compulsivo Alimentar Periódico. **Discussão:** uma abordagem ampla, envolvendo a psicoterapia, farmacoterapia e planejamento alimentar, constituem o pilar para o tratamento desses distúrbios na atenção primária. **Conclusão:** o manejo terapêutico deve ser realizado de maneira contínua, e com uma equipe interdisciplinar, não devendo ser baseado apenas em fármacos, mas tendo,

¹ Estudante do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). danielturlb@gmail.com;

² Orientador e Professor do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

também, as necessárias participações da psicoterapia e planejamento alimentar.

ABSTRACT

Background: Eating disorders are disarrangements in eating behavior, which are associated with socio-environmental and cultural factors. They can be classified among psychiatric disorders and, therefore, require multidisciplinary and integrated treatment, on what the individual's recovery depends on his acceptance in the treatment. A diversified approach, including family support in treating these patients, has the best therapeutic effects. **Objectives:** This study aims to present a diagnostic and therapeutic approach to the main eating disorders. **Methods:** Work carried through bibliographic review, used the PubMed database, upon which the keywords “Feeding and eating disorders”, “Primary health care” and “Treatment” were used, in which, through inclusion and exclusion methods, 28 articles remained for the study. The benchmark used in the search for articles based on the diagnosis and treatment of the main eating disorders: Anorexia, Bulimia and Periodic Binge Eating Disorder. **Discussion:** Broad approach, involving psychotherapy, pharmacotherapy, and food planning, represents the groundwork for the treatment of these disorders in primary care. **Conclusion:** Therapeutic management should be carried out continuously, and with an interdisciplinary team, not only based on drugs, but also with psychotherapy and food planning.

INTRODUÇÃO

No decorrer da história da humanidade, ocorreram mudanças sociais dos padrões enaltecidos de corpo. Antigamente, a beleza era associada ao status de riqueza, marcada por um corpo mais volumoso e curvilíneo. Com o passar dos séculos esse ideal de modelo mais avantajado foi se tornando menos comum e, a partir do século XIX, a predileção pelo modelo corporal emagrecido passou a ser a referência.¹

No século XXI, com o advento da internet e das redes sociais, houve uma intensificação pela busca incessante do corpo “perfeito”. O aumento contínuo do número de jovens que apresentam insatisfações com suas respectivas imagens corporais pode se correlacionar com a divulgação da beleza física como sendo aquela em que o corpo seja magro.²

Esse descontentamento físico também se associa ao aumento na prevalência de transtornos alimentares (TA) na população mundial.² Pessoas com excesso de peso possuem predisposição a ter insegurança com o próprio corpo, porém, de acordo com o estudo realizado pelos autores Martins, Pelegrini e Petroski (2010), observou-se um aumento da incidência dos distúrbios em adolescentes com percentuais de gordura dentro da normalidade para peso e idade.³

Os Transtornos Alimentares (TA) são alterações comportamentais persistentes da alimentação, que repercutem em emagrecimento (Anorexia e Bulimia) ou ganho ponderal (Transtorno Compulsivo Alimentar). Esses distúrbios têm estreita relação com fatores socioambientais, podendo estar ou não associados com a ansiedade e a depressão.⁴ Sabe-se que a prevalência dos TA tem aumentado nas últimas décadas e é mais evidente no sexo feminino (90%).⁵

O estudo em questão teve, como fator motivacional, a história familiar do autor com a presença de anorexia e bulimia em sua família, além do próprio interesse pelo assunto. Outros motivos para o estudo residem na gravidade potencial de tais distúrbios e no aumento do número de casos.

OBJETIVO

Apresentar a abordagem diagnóstica e terapêutica dos principais distúrbios alimentares.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica através do banco de dados PubMed. Com base no Medical Subject Headings (MESH) Terms, definimos os três seguintes descritores: “Feeding and eating disorders”, “Primary health care” e “treatment”, que foram empregados com o operador booleano “AND”, sendo encontradas 463 publicações, das quais 31 foram selecionadas.

Para tanto, foram utilizados como critérios de inclusão, publicações em inglês dos últimos 20 anos que discorriam sobre o tratamento e diagnóstico da anorexia nervosa, bulimia nervosa e transtorno compulsivo alimentar periódico. Como critérios de exclusão, foram desprezados todos os textos escritos em espanhol, Relatos de Casos e artigos que versavam sobre outros distúrbios alimentares, como a Ortorexia, Vigorexia, Alotriofagia, entre outros.

DISCUSSÃO

A anorexia nervosa (AN) caracteriza-se por uma alteração na percepção da imagem corporal com supervalorização do corpo magro, idealizando-o como belo. O início do quadro tende a aparecer na adolescência e na fase inicial da vida adulta. As práticas voltadas para a perda de peso costumam ocorrer em sigilo, havendo na maioria das vezes, a recusa do indivíduo em se alimentar em locais públicos.^{6,7}

Em geral, está presente o medo excessivo de engordar, o que justifica a constante recusa em se manter com o Índice de Massa Corporal (IMC) adequado ($\geq 18,5$ e < 25 kg/m²).⁶ O emagrecimento decorre da diminuição do consumo de calorias devido ao controle voluntário da alimentação. Acredita-se que o apetite está presente nesses pacientes, o que pode explicar o entusiasmo que alguns apresentam em cozinhar e elaborar refeições para outras pessoas.^{4,7}

A AN pode ser classificada em níveis de gravidade conforme o IMC que o paciente apresenta.⁶

Tabela 1- Classificação de gravidade da anorexia nervosa

Leve	IMC* ≥ 17 kg/m ²
Moderado	IMC* 16-16,99 kg/m ²
Grave	IMC* 15-15,99 kg/m ²
Severo	IMC* < 15 kg/m ²

*IMC: Índice de Massa Corporal
 Fonte: Sangvai D.⁶

Comparando-se com a AN, a bulimia nervosa (BN) é mais prevalente na população mundial. Também costuma ser mais frequente no sexo feminino e a se manifestar no final da adolescência. Pesquisas demonstraram associação da BN com a história de obesidade prévia. Também, foi evidenciada uma correlação, desta entidade, com conflitos familiares e relatos de negligência por parte dos pais.^{5,8} Logo abaixo está listado as principais diferenças entre a AN e BN.⁹

Tabela 2: Diferenciação (Anorexia versus Bulimia)

ANOREXIA	BULIMIA
Baixo peso	Peso normal ou baixo peso
Início precoce na adolescência	Início tardio na adolescência
Paciente raramente procura ajuda	Paciente pode procurar ajuda
Aguda ou crônica	Curso flutuante
Nenhuma doença anterior	Anorexia nervosa prévia
Associada à ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, depressão	Associada à depressão, autoagressão, abuso de substâncias
Prognóstico ruim sem intervenção precoce	Até 60% respondem aos tratamentos específicos

Fonte: Nicholls D⁹

A BN é definida pela presença de, pelo menos, dois episódios semanais de compulsão alimentar com comportamentos purgativos, devendo ocorrer em um período mínimo de três meses. Esses comportamentos são mecanismos compensatórios de culpa, pela ideia, que a pessoa faz, de ter se alimentado de maneira abusiva. Os vômitos provocados constituem os relatos mais comuns. A prática de exercícios físicos extenuantes e o uso de laxativos e diuréticos são alguns outros mecanismos de compensação utilizados.^{8,10,11}

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5.^a edição (DSM-5) um episódio de compulsão alimentar é definido como ingestão descontrolada de quantidade excessiva de alimentos dentro de um período relativo de duas horas e está associado com três (ou mais) dos seguintes conceitos¹²:

- Comer rapidamente;
- Comer até apresentar a sensação de desconforto;
- Comer em grande escala sem apresentar fome;
- Apresentar constrangimento da quantidade de comida ingerida, tendo preferência em se alimentar sozinho;
- Apresentar sentimento de culpa e desgosto em relação a si próprio.¹²

No transtorno compulsivo alimentar periódico (TCA), os pacientes não costumam apresentar interesse por sua aparência e peso, tendem a ser obesos e a possuir complicações da obesidade. Os episódios de compulsão propendem a ocorrer por pelo menos dois dias em uma semana durante seis meses e não há a presença de comportamentos purgativos compensatórios.^{8,10}

Diagnósticos dos Transtornos Alimentares

A detecção precoce dos distúrbios alimentares é ideal para um tratamento mais eficaz, porém muitas vezes o diagnóstico passa despercebido. Foi demonstrado que na comunidade médica o assunto relacionado aos transtornos alimentares não é amplamente divulgado, isso reflete na dificuldade de diagnosticar e tratar os pacientes com essas condições na atenção básica.¹³

O clínico deve ter em mente as práticas cotidianas adotadas pelos indivíduos com transtornos alimentares (TA). Pensa-se na possibilidade do diagnóstico quando se encontra presente alterações alimentares ditas “anormais” que preocupam o próprio paciente e as pessoas ao seu redor. Deve-se atentar também a presença da “corpolatria”, idolatria ao corpo ideal e magro.⁸

Tabela 3: Fatores de risco para desenvolvimento de transtornos alimentares

Sexo feminino
Puberdade precoce
Perfeccionismo
Baixa autoestima
Perda de eventos importantes da vida
Problemas na relação familiar

Fonte: Nicholls D⁹

Uma pesquisa, realizada com 53 mulheres caucasianas e 56 mulheres afrodescendentes, concluiu que não há diferença entre esses grupos no quesito do desenvolvimento de alterações psicossociais, sintomas depressivos e transtornos alimentares, sendo a condição distribuída de maneira igual.¹⁴

Os pacientes com TA queixam-se frequentemente de tontura, fraqueza muscular, adinamia (por hipoglicemia); amenorreia (três meses consecutivos

sem menstruar devido ao baixo peso); alterações gastrointestinais (diarreia, constipação e pirose); dor de garganta (acidez dos vômitos recorrentes com irritação da mucosa); alterações comportamentais (dificuldade de concentração, déficit de memória, depressão e ansiedade); polidipsia e poliúria (desidratação pelo uso de diuréticos).^{7,10,15}

Durante a consulta inicial, principalmente pensando-se na BN, é preciso considerar os mecanismos purgatórios pós-alimentação excessiva. A prática de exercícios extenuantes, muitas vezes realizados em segredo e o uso abusivo de substâncias e drogas que auxiliam na perda de peso sem a orientação médica, como por exemplo, a sibutramina (moderador de apetite sacietógeno, que produz ação de saciedade), anfetaminas (anorexígeno), diuréticos e laxantes devem ser questionados em uma anamnese. No exame físico de pacientes com BN é importante observar se há alterações como a perda do esmalte dentário mediante a acidez dos recorrentes vômitos induzidos e o “sinal de Russel”, que seria a presença de calosidades e úlceras no dorso da mão por conta da prática de provocação manual de vômitos.^{4,10}

Em relação aos pacientes com AN, a ida ao médico só ocorre quando se torna evidente a perda de peso. Alguns sinais além do baixo peso, como o edema, lanugem e amenorreia (ausência de menstruação por três meses consecutivos) podem estar presentes. O aparecimento de sinais indicativos de maior gravidade como a bradicardia (menor que 40 bpm), hipotermia (menor que 35°C) e hipotensão (90x60 mmHg), são considerados critérios para a internação hospitalar. O médico também deve estar atento em relação à alcalose hipocalêmica, comum em pacientes com vômitos provocados ou que fazem uso abusivo de medicamentos como laxantes e diuréticos.^{15,16,17}

Tabela 4: Indicação de internação psiquiátrica

IMC* menor que 14 kg/m ²
Perda de peso semanal de 1 kg
Ingestão nutricional inapropriada e exagerada
Perda ponderal refratária ao tratamento
Pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg

Pressão arterial postural com queda maior que 10 mmHg
Hipotermia (temperatura corporal menor que 35,5°C) ou extremidades frias
Hipoglicemia (Redução dos níveis de glicose sanguínea)
Hiponatremia (Concentração de sódio menor que 130 mmol/L)
Hipoalbuminemia (Redução dos níveis de albumina)
Ideação suicida ou presença de automutilação, agitação ou extrema angústia

*IMC: Índice de Massa Corporal
 Fonte: Rowe E¹⁷

Com a finalidade de complementar o diagnóstico, podem ser realizados exames de acordo com as queixas do paciente. Em pacientes com baixo IMC, o jejum prolongado e a má alimentação repercutem em alterações laboratoriais. Geralmente a pessoa com AN apresenta hipoglicemia, diminuição de cálcio, magnésio, fosfato e outros elementos. Os comportamentos purgativos da bulimia, como vômitos e uso de diuréticos e laxativos alteram ainda mais a bioquímica do sangue, podendo predizer e auxiliar o médico no diagnóstico em questão.^{8,10,16}

Já os pacientes com TCA podem apresentar repercussões laboratoriais decorrentes da obesidade como hiperglicemia, colesterol total e triglicerídeos elevados e, portanto, deve ser solicitado perfil lipídico e glicemia de jejum.^{18,19}

Abordagens utilizadas para o tratamento dos Transtornos Alimentares

A terapia dos transtornos alimentares engloba a psicoterapia, a farmacoterapia e a reabilitação alimentar. Tem como finalidade quebrar o paradigma da falsa imagem corporal de beleza associada à magreza.^{8,11,20}

O manejo costuma ser individualizado e consiste em capacitar o doente e a família sobre as dificuldades psicológicas que terão de enfrentar. Objetiva-se no planejamento nutricional com renúncia de práticas alimentares impróprias, abstinência de hábitos purgativos (vômitos e uso de medicações para perda de peso) e mudança de pensamentos e convicções disfuncionais.²¹

A abordagem multidisciplinar, envolvendo psicólogos, psiquiatras, nutricionistas e outros especialistas, é fundamental para constituir um plano de conduta centrado no doente e não na doença. Também é necessária a inclusão

de familiares e pessoas próximas nesse manejo terapêutico, visto que a dinâmica social influencia diretamente no comportamento dos indivíduos com TA.^{20,21}

Algumas pesquisas atuais sugerem a implementação da telemedicina na atenção primária de distúrbios como a BN e o TCA, acreditando-se no princípio de que a consulta guiada pela internet otimiza o tempo de espera entre o profissional e o paciente, além de facilitar no quesito de não precisar se locomover para o local de atendimento face a face. Outro motivo seria o fato de que existem poucos profissionais e recursos para atender a todos os doentes com essas condições. Portanto, esses estudos referem a autoajuda guiada pela internet como tendo a função de ampliar o acesso ao tratamento para todos (universalização), visto que a internet quebra barreiras físicas através da globalização, permitindo que pessoas em locais onde não há profissionais habilitados sejam atendidas e acompanhadas.^{22,23}

Abordagem Psicoterapêutica

A dificuldade na comunicação e na demonstração de afeto e emoções são alguns dos aspectos psicossociais presentes que interferem no engajamento do paciente com o médico. A negação ou até mesmo a vergonha por parte dos doentes em relação aos seus comportamentos podem levar a omissão de informações essenciais durante uma consulta e por esse motivo, é importante que haja um acolhimento e construção de confiança médico-paciente, com reconhecimento de seus medos e ansiedades a fim de que haja uma melhor adesão ao tratamento.²⁰

O desejo do tratamento varia com o distúrbio alimentar em que o indivíduo apresenta. Nos casos de AN, não costumam haver um reconhecimento do transtorno como doença, visto que esses pacientes se inclinam a não se preocupar com o baixo IMC e com a perda de peso. Já nos casos de BN e de TCA, os indivíduos tendem a identificar seus sintomas como preocupantes, aceitando com maior facilidade a terapêutica proposta pelo profissional em questão.⁸

Com a psicoterapia, o indivíduo passa a entender a importância de ser tratado, além de ter o conhecimento sobre sua condição, o que o ajuda a permanecer no tratamento. Vale lembrar o quanto é necessário informar que toda a abordagem terapêutica será realizada de maneira gradual e que a

extinção súbita de seus sintomas nem sempre é a melhor conduta. Acalmar o paciente e seus familiares também facilita a aceitação da terapêutica.²⁰

Além de lidar com os pensamentos, a psicoterapia envolve aspectos afetivos e emocionais muitas vezes adjuntos ao transtorno, solucionado, por vezes, problemas psicossociais concomitantes, como a ansiedade e a depressão. Existem diversos tipos de psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC), terapia familiar (TF), grupos de autoajuda, entre outros. É importante salientar que cada tipo exerce um determinado papel no tratamento desses pacientes.^{7,24}

Abordagem Farmacológica

A psicoterapia e a restauração do planejamento alimentar é a abordagem de escolha para AN. Pesquisas demonstraram que a efetividade do uso de antidepressivos é restrita, não havendo uma melhora significativa dos sintomas psicossociais e do ganho de peso.^{8,25}

Tendo em vista que os pacientes anoréxicos podem apresentar transtorno de humor ou ansiedade antes de uma refeição, o emprego de fármacos como a olanzapina (2,5- 10 mg/dia) e ansiolíticos de baixa dosagem e curta duração (ex: lorazepam de 0,5 mg) podem ser administrados na tentativa de amenizar esses quadros.^{7,10,25}

O prognóstico da AN é incerto, podendo haver ganhos periódicos de peso seguido por emagrecimento (recaídas), melhora do quadro com ou sem a abordagem terapêutica ou perda progressiva e gradual de peso até a morte.^{4,26}

No que diz respeito a BN, a farmacoterapia costuma ser efetiva quando empregada em conjunto com a psicoterapia e o planejamento nutricional. Esse tripé é crucial para que haja redução significativa de episódios de compulsão alimentar e controle dos comportamentos purgativos. Foi evidenciado que o uso de antidepressivos em doses elevadas para o tratamento da compulsão alimentar surtiu em melhores efeitos, com redução significativa do hábito compulsivo.^{6,20,21}

Os antidepressivos de primeira linha são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), apresentando maior segurança e eficácia. No qual foi evidenciado por diversos estudos a diminuição da sintomatologia de forma superior a de placebos. A Fluoxetina - 60mg/dia segue como a primeira opção na terapêutica da BN. Como segunda opção encontram-se os ISRS

restantes como Escitalopram, Sertralina, e os antidepressivos tricíclicos como Nortriptilina, Imipramina. É importante ressaltar que outras classes de antidepressivos também foram eficazes na redução dos sintomas e que o uso da Bupropiona, apesar de ter demonstrado certa eficácia, está relacionado ao surgimento de crises convulsivas, sendo contraindicado.^{10, 27}

Tabela 05: Abordagem diagnóstica e Terapêutica da Anorexia e Bulimia

Transtorno alimentar	Características	Sintomas para monitorizar	Tratamento farmacológico	Tratamento psicoterápico
Anorexia nervosa	Mulher, entre 13-25 anos; IMC* menor que 18,5; Amenorreia; Restrição alimentar; Medo do ganho de peso	Hipocalemia; Hipofosfatemia; Hipomagnesemia; Função renal; ECG (bradicardia e arritmias); Alcalose metabólica; Osteopenia/ Osteoporose	Utilizado para amenizar os quadros de ansiedade, depressão e transtornos de humor associados à AN	Terapia familiar; Grupos de autoajuda; Terapia Cognitivo-comportamental e outras
Bulimia Nervosa	Mulher, 16-35 anos; IMC* entre 18,5 e 25 kg/m ² ; Compulsão alimentar; Comportamentos compensatórios pós-alimentação abusiva	Hipocalemia; Hipomagnesemia; Alcalose metabólica; Sinal de Russel; Cárie dentária; Erosão do esmalte dentário	Pode utilizar ISRS §, para aliviar os sintomas e para comorbidades como depressão e ansiedade	Terapia comportamental cognitiva tem bastante evidência. Pode-se realizar terapia interpessoal e outras

*IMC: Índice de Massa Corporal § ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina Fontes: Sangvai D⁶ / Shapiro JR²⁸

Diversas pesquisas demonstraram que uma abordagem terapêutica ampla do Transtorno Compulsivo Alimentar (TCA) traz resultados mais eficazes do que o uso de medicamentos de maneira isolada.²⁸A United States Food and Drug Administration (FDA) ainda não aprovou um tratamento específico. Sabe-se que o uso de antidepressivos e anticonvulsivantes também reduzem os episódios de compulsão alimentar, porém não exercem de forma expressiva o efeito de abstinência. São necessários mais estudos sobre o emprego da

farmacoterapia no TCA. O uso de Sertralina, Topiramato e Lisdexanfetamina demonstraram resultados expressivos na diminuição de eventos alimentares compulsivos.²⁹

Abordagem Nutricional

O nutricionista deve elaborar juntamente com o médico uma reabilitação alimentar gradativa e não radical, tendo em vista que uma dieta rígida pode ocasionar compulsão alimentar por efeito rebote. A discussão médico-nutricionista-paciente é fundamental para construção de um plano alimentar com aspectos mais flexíveis, visando a maior aderência pelo doente. Em relação aos indivíduos obesos com TCA, a implementação de dietas com baixas calorias juntamente com o estabelecimento de metas e realização de atividades físicas podem diminuir o peso e com isso reduzir os sintomas de compulsão alimentar.^{30,31}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na sociedade atual, com a imposição de padrões de beleza cada vez mais inatingíveis e de difícil aquisição para a maioria das pessoas, o sentimento de angústia e desconforto em relação ao físico pode desencadear os transtornos alimentares. O olhar ao físico, e não para a essência das pessoas, acabou estimulando a corpolatria (ato de idolatrar o corpo) que gera medidas para alcançar tal almejo, uma vez que é associado à felicidade e sucesso.

Visto isso, prevenir o desenvolvimento desses distúrbios seria a melhor conduta a ser adotada. Mudanças mais abrangentes, envolvendo a modificação cultural demandam de estratégias governamentais a fim de quebrar esse paradigma de que ser magro é ser bem-sucedido e feliz. As escolas devem abranger mais sobre esse tema, já que a chave para romper com esses padrões de beleza específicos seria através de uma inquisição cultural de que o belo está presente na diversidade, variando em diversos formatos, etnias e cores.

Quando o indivíduo já apresenta o distúrbio alimentar, sendo este a AN, BN ou TCA, a conduta torna mais complexa, exigindo um tratamento interdisciplinar que envolva psicólogos, psiquiatras, médicos de família, nutricionistas, entre outros profissionais capacitados. Essa abordagem deve ser contínua e baseada no tripé terapêutico: farmacoterapia, psicoterapia e planejamento alimentar. Em razão disso, conclui-se que a integralidade no

tratamento desses pacientes, juntamente com o apoio familiar seria o molde ideal de condução a fim de que haja sucesso na terapia.

REFERÊNCIAS

Costa AS. O padrão de beleza corporal sobre o corpo feminino mediante o IMC. *Rev Bras Educ Física Esporte*. 2010; 24(3): 389-404.

Lira AG, Ganen ADP, Lodi AS. Uso de redes sociais, influência da mídia e insatisfação com a imagem corporal de adolescentes brasileiras. *J Bras Psiquiatr*. 2017; 66(11):164-71.

Martins CR, Pelegrini A, Petroski EL. Insatisfação com a imagem corporal e relação com estado nutricional, adiposidade corporal e sintomas de anorexia e bulimia em adolescentes. *Rev Psiquiatr RS*. 2010; 32(48): 19-23.

Douglas GK, Mae SS. Eating disorders in primary care. *Postgraduate Medicine*. 2006; 119(3): 59-65.

Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(6): 543-8.

Sangvai D. Eating Disorders in the Primary Care Setting Eating disorder Anorexia nervosa Bulimia nervosa Binge eating disorder. *Eat Disord Prim Care Setting*. 2016; 43: 301-12.

Lock J. Family-based treatment for anorexia nervosa: evolution, evidence base, and treatment approach. In: Le Grange D, Lock J, editors. *Eating disorders in children and adolescents: a clinical handbook*. New York: Guilford; 2011. p. 223-42.

Jasik CB. Body Image and Health Eating Disorders and Obesity. *Prim Care Clin Pract*. 2014; 41(3): 519-37.

Nicholls D, Viner R. Eating disorders and weight problems. *BMJ*. 2005; 330(7497): 950-3.

Buchholz LJ, King PR, Wray LO. Identification and Management of Eating Disorders in Integrated Primary Care: Recommendations for Psychologists in Integrated Care Settings. *J Clin Psychol Med Settings*. 2017 Jun; 24 (2): 163-177.

Sim LA, Mcalpine DE, Grothe KB, et al. Identification and Treatment of Eating Disorders in the Primary Care Setting. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(8): 746-51.

Castellini G, Lo Sauro C, Mannucci E, et al. Diagnostic crossover and outcome predictors in eating disorders according to DSM-IV and DSM V proposed criteria: a 6-year follow-up study. *Psychosom Med*. 2011; 73(3): 270-9.

Currin L, Waller G, Schmidt U. Primary Care Physicians' Knowledge of and Attitudes Toward the Eating Disorders: Do They Affect Clinical Actions? *Int J Eat Disord*. 2009; 42: 453-8.

Udo T, White MA, Lydecker JL, et al. Biopsychosocial Correlates of Binge Eating Disorder in Caucasian and African American Women with Obesity in Primary Care Settings. *Eur Eat Disord Rev*. 2016; 24: 181-6.

Higgins A, Cahn S. Detection of anorexia nervosa in primary care. *Eat Disord*.

2018; 26 (3): 213-28.

Allen S, Iii WTD. Treatment of eating disorders in primary care: A systematic review. *J Health Psychol.* 2011; 16(8): 1165-76.

Rowe E. Early detection of eating disorders in general practice. *Aust Fam Physician.* 2017; 46(11): 833-8.

Dor LM, Ruser CB, Masheb RM. Eating Behaviors A brief screening measure for binge eating in primary care. *Eating.* 2017; 26: 163-6.

Wever MCM, Dingemans AE, Geerets T, Danner UN. Screening for Binge Eating Disorder in people with obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2018; 12(3): 299-306.

Williams PM, Goodie J, Motsinger CD. Treating eating disorders in primary care. *Am Fam Physician.* 2008; 77(2): 187-95.

National Institute for Health and Care Excellence. Eating disorders: recognition and treatment [homepage na Internet]. London; 2017 [acessado em 06 fev. 2020]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng69>.

Vollert B, Beintner I, Musiat P, et al. Using Internet-based self-help to bridge waiting time for face-to-face outpatient treatment for Bulimia Nervosa, Binge Eating Disorder and related disorders: Study protocol of a randomized controlled trial. *Internet Intervent.* 2019; 16: 26-34.

Munsch S, Wyssen A, Vanhulst P, Lalanne D, Steinemann ST, Tuch A. Binge-eating disorder treatment goes online – feasibility, usability , and treatment outcome of an Internet-based treatment for binge-eating disorder : study protocol for a three-arm randomized controlled trial including an immediate treatment , a waitli. *Trials.* 2019; 20(128): 1-11.

Couturier J, Kimber M, Szatmari P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord.* 2013; 46(1): 3-11.

Attia E. In the clinic. Eating disorders. *Ann Intern Med.* 2012; 156(7): ITC4-1.

Watson HJ, Bulik CM. Update on the treatment of anorexia nervosa: review of clinical trials, practice guidelines and emerging interventions. *Psychol Med.* 2013; 43(12): 2477-500.

Shapiro JR, Berkman ND, Brownley KA, Sedway JA, Lohr KN, Bulik CM. Bulimia nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord.* 2007; 40(2): 321-36.

Barnes RD, Barber JA. Eating Behaviors Preliminary examination of metabolic syndrome response to motivational interviewing for weight loss as compared to an attentional control and usual care in primary care for individuals with and without binge-eating disorder. *Eat Behav.* 2017; 26: 108-13.

Brownley KA, Peat CM, La Via M, Bulik CM. Pharmacological approaches to the management of binge eating disorder. *Drugs.* 2015; 75(1): 9-32.

Amy D. Ozier BWH. Position of the American Dietetic Association: Nutrition Intervention in the Treatment of Eating Disorders. *J Am Diet Assoc.* 2011; 111: 1236-41.

Hart S, Russell J, Abraham S. Nutrition and dietetic practice in eating disorder management. *J Hum Nutr Diet.* 2011; 24(2): 144-53.

EXERCÍCIOS DE ALTA INTENSIDADE E EFEITOS CARDIOVASCULARES

HIGH INTENSITY PHYSICAL EXERCISE AND CARDIOVASCULAR EFFECTS

Igor da S. T. Paula¹; Mario C. A. Perez²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Exercício físico, Doenças cardiovasculares, Exercício intermitente de alta intensidade, Esforço físico, Morte súbita; **Keywords:** *Exercise; Cardiovascular diseases; High intensity interval training; Physical exertion; Sudden death*

RESUMO

Introdução: O exercício físico de alta intensidade se popularizou na atualidade, sendo importante elucidar seus efeitos, benefícios e possíveis malefícios à saúde cardiovascular. **Objetivos:** Identificar os principais efeitos do exercício de alta intensidade sobre o sistema cardiovascular e recomendações de sua prática. **Métodos:** Revisão de literatura realizada nas bases eletrônicas PubMed, BVS/LILACS e Google Acadêmico, utilizando 33 artigos. **Resultados:** A prática de exercício físico de alta intensidade resulta em aumento das câmaras cardíacas e melhor eficiência cardíaca, mas também em variáveis graus de fibrose miocárdica, incidência de fibrilação atrial aguda e risco de morte súbita. **Conclusão:** Embora a realização de exercício físico em alta intensidade favoreça melhor saúde cardiovascular, sua realização em doses elevadas e por tempo prolongado deve ser precedida por orientação médica adequada, para evitarem-se possíveis efeitos adversos associados à sua prática.

ABSTRACT

Background: *High-intensity physical exercise has become popular nowadays, so it is important to elucidate the effects, benefits and possible harm to cardiovascular health. Objectives:* *To identify the main effects of high-intensity exercise on the cardiovascular system and recommendations for its practice. Methods:* *Literature review based on electronic databases PubMed,*

¹ Acadêmico do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. igoor.teixeira@hotmail.com;

² Professor Titular do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Ciências Médicas/UERJ;

*BVS/LILACS and Google Scholar. Thirty-three papers were analyzed. **Results:** High-intensity physical exercise leads to enlargement in cardiac chambers and better efficiency, but also to variable degrees of myocardial fibrosis, incidence of cardiac events such as atrial fibrillation, and even sudden cardiac death. **Conclusion:** Although the practice of high intensity physical exercise supports better cardiovascular health, high doses for a long period of time should be preceded by comprehensive medical advice to avoid its possible adverse effects.*

INTRODUÇÃO

A prática de exercícios físicos tem comprovados benefícios para a saúde cardiovascular, tendo sido observada uma relação inversa entre a quantidade de exercícios praticados e a taxa de mortalidade cardiovascular.¹ Pequenos períodos de atividade física já garantem benefícios à saúde, que são maiores quanto maior a carga e tempo despendido, até se atingir um platô, para além do qual os riscos supostamente suplantariam os benefícios.¹

Exercícios físicos vigorosos, como em maratonas e provas de triátlon, ocasionam alterações cardíacas agudas que indicam sobrecarga no sistema cardiovascular, como aumento de biomarcadores, que podem significar dano cardíaco agudo.^{2,3} Quando praticados de forma regular e contínua, geram alterações nas câmaras cardíacas como mecanismo de adaptação do organismo à nova carga de trabalho cardiovascular; tais alterações incluem hipertrofia ventricular e atrial, diminuição da frequência cardíaca em repouso e maior deposição de colágeno no interstício miocárdico.^{2,3} Esses achados alertam sobre os possíveis efeitos negativos que os exercícios físicos exacerbados podem gerar no organismo dos praticantes a longo prazo.

Na sociedade moderna, em que a prática de exercícios de alta intensidade tem aumentado nos últimos anos, sendo mesmo observado que mais indivíduos passam a participar de provas de corrida e cruzar a linha de chegada em maratonas, parece ser de suma importância elucidar as alterações cardíacas envolvidas, os possíveis riscos e malefícios advindos, mas também os potenciais benefícios associados ao exercício físico de elevada intensidade.^{2,4} Desse modo, esclarecer o que há de bom ou ruim na atividade física vigorosa é importante para orientar, com base em estudos e evidências recentes, a prática de tal modalidade.

OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho é, primariamente, elucidar as alterações cardiovasculares, agudas e crônicas, relacionadas ao exercício físico de alta intensidade, segundo estudos e revisões mais recentes disponíveis. Secundariamente, busca-se definir os possíveis benefícios e malefícios relacionados, evocando conclusões e orientações mais atualizadas acerca da prática de tal carga de atividade.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, BVS/LILACS e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores (e seus equivalente em inglês): exercício físico; doenças cardiovasculares; exercício intermitente de alta intensidade; esforço físico e morte súbita. Tais descritores foram somados ao operador booleano “AND”, para formar as chaves de pesquisa. Essas terminologias se encontram cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde (DECS) e *Medical Subject Headings* (MESH). Também foram realizadas consultas a livros existentes na Biblioteca Central Giorgio Mazzantini, no *Campus* Sede do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), em Teresópolis-RJ.

Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, escritos nas línguas portuguesa e inglesa, e que tinham como foco a atividade física de alta intensidade e seus efeitos no sistema cardiovascular. Da leitura dos títulos, foram encontrados 53 artigos compatíveis com a temática, dos quais, após criteriosa leitura, foram eleitos 33 para compor o presente trabalho.

DISCUSSÃO

Exercício Físico de Alta Intensidade - Significado?

A classificação da intensidade de exercício não ocorre de forma consensual na literatura. Algumas referências utilizam como parâmetro a quantidade de equivalentes metabólicos (MET's), enquanto outras admitem que o exercício de alta intensidade deva ser assim classificado de acordo com parâmetros subjetivos do praticante, como frequência cardíaca máxima ($FC_{MÁX}$) e aplicação de certos questionários.^{2,5} Outros estudos não chegam a delimitar

um parâmetro específico para a definição da intensidade do exercício físico; ao invés disso, agregam tipos de atividade que são, por consenso, vigorosas, como maratonas, triátlon e corrida profissional de bicicleta, entre outros.^{2,3}

De modo geral, contudo, as fontes do presente trabalho utilizam como delimitadores do que seja definido como exercício de alta intensidade o alcance de METs ≥ 6 , $FC_{Máx} \geq 85\%$ e/ou consumo de O_2 de pico (VO_2 pico) $\geq 75-85\%$, bem como a prática de atividades vigorosas, como maratona.^{2,6-8} Cabe destacar que a Organização Mundial da Saúde (OMS) e outros órgãos dedicados à saúde recomendam que se devam praticar ao menos 150 minutos de exercício de moderada intensidade (3-5,9 METs) ou 75 minutos de alta intensidade (≥ 6 METs) por semana, metas que a maior parte da população não cumpre.⁷

Em termos de tipo, os exercícios podem ser classificados de acordo com os tipos de movimento e o modo como a energia física é utilizada. Basicamente são dois: o exercício aeróbico (ou de resistência), aquele tipo de exercício mais dinâmico, com movimentos repetidos das articulações e extremidades, como a corrida, caminhada, natação, entre outros exemplos; e o exercício resistido, conhecido como exercício de força, em que são empregados movimentos menos extensos contra resistência, como pesos e cargas, com o intuito de desenvolver grupamentos musculares específicos através da promoção de hipertrofia, com alta demanda de energia durante curtos períodos de tempo.^{9,10} Vale ressaltar que, durante a prática de exercícios, diversos sistemas orgânicos são utilizados; os sistemas músculo esquelético, cardiovascular e respiratório são os de maior demanda, sendo o cardiovascular o mais requisitado.¹¹

Biomarcadores de Dano Cardíaco

Miocárdio é uma das três camadas componentes do tecido cardíaco. Composto por miofilamentos de musculatura estriada em forma de sincício, em seu interior celular abrange determinadas estruturas e componentes bioquímicos, que podem se exteriorizar no plasma em situações de insulto cardíaco.^{12,13} Entre os últimos, as enzimas cardíacas têm importante significado nas afecções cardíacas, servindo para diagnóstico e prognóstico nas síndromes coronarianas agudas.¹³ Porém, a elevação de enzimas cardíacas não ocorre apenas nos quadros isquêmicos patológicos, tendo sido relatado aumento de tais marcadores em participantes de eventos esportivos de alta intensidade.¹

A creatino quinase (CK) é uma enzima encontrada na mitocôndria e

citossol de células musculares, sendo responsável por catalisar de forma reversível a formação de creatina em creatina fosfato.¹³ A fração MB da CK (CK-MB) é a isoenzima mais específica do miocárdio, sendo encontrada geralmente em menos de 1% da musculatura esquelética;^{2,13} quando elevada na circulação periférica, indica com precisão a ocorrência prévia de dano ao cardiomiócito.^{12,13} Porém, seus níveis podem chegar a até 8% na musculatura esquelética de atletas de resistência, sendo o motivo hipotético a alta taxa de dano e reparação de miofilamentos periféricos observada nesses indivíduos.² Já foi descrito aumento de seus níveis séricos em atletas após maratonas e provas de natação.² Por esses motivos, a elevação da CK-MB em atletas não indica com acurácia dano ao cardiomiócito, mas provavelmente à musculatura esquelética.

Já a troponina é uma enzima mais específica do miocárdio, mais especificamente ainda a subunidade T.¹³ Ela está presente em maiores concentrações nos filamentos finos dos cardiomiócitos e em menor concentração no citossol dessas células.¹³ De forma análoga ao observado com a enzima miocárdica anteriormente discutida, durante um insulto isquêmico ao miocárdio ocorre liberação dessa enzima.¹³ Da mesma forma, também foi comprovado sua elevação no plasma após provas de resistência, como maratonas e triatlão. Porém, diferentemente do que ocorre em quadros patológicos, no contexto pós-exercício físico extenuante, seus níveis se elevam apenas moderadamente e voltam à dosagem negativa entre 24 e 72 horas – bem diferente do que ocorre em decorrência de necrose miocárdica por infarto, em que a normalização dos níveis séricos demora entre 10 e 14 dias.^{2,14} Desse modo, a liberação de troponina associada ao esforço físico parece ocorrer a partir de sua pequena concentração no citossol miocárdico, e não por dano direto aos filamentos. Embora tais achados indiquem benignidade da elevação de tal biomarcador, ainda não há certeza quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.¹⁴

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e sua fração n-terminal inativa (NT-proBNP), é um hormônio liberado constantemente pela parede ventricular em resposta à sobrecarga de volume e pressão, tem a função de reduzir o estresse miocárdico por mecanismos como diminuição do tônus simpático, diminuição da náutremia e vasodilatação.² Marcador agudo de estresse cardíaco, seus níveis não estão diretamente relacionados à intensidade, mas sim, à duração da

atividade física.² Após exposição a exercício agudo, atinge maiores concentrações séricas em indivíduos não treinados, em comparação com seus pares mais bem preparados.² Em estudo prospectivo realizado por Sengupta *et al*, 50 indivíduos não atletas foram treinados durante 4 meses para participarem de uma maratona. Ecocardiografias e dosagem de BNP foram realizadas antes do início do estudo e em até 10 dias após a maratona.¹⁵ Foram constatados níveis elevados de BNP e diminuição da contratilidade da parede ventricular, apesar de a fração de ejeção (FE) estar preservada às custas de um aumento do volume sistólico (VS).¹⁵ Tais achados indicam que o BNP pode ser um marcador de fadiga cardíaca e que o exercício intenso prolongado torna o coração remodelado, mesmo em período de poucos meses de condicionamento físico.

Impacto sobre as Câmaras Cardíacas – o “Coração do Atleta”

A elevada demanda corpórea de O₂ durante o exercício físico exige da bomba cardíaca maior esforço para suprir o tecido periférico com sangue oxigenado.¹¹ O trabalho cardíaco se eleva para aumentar o débito cardíaco (DC) com elevação do VS, do inotropismo e da frequência cardíaca (FC).¹¹ Em repouso, o DC está em torno de 5 litros/minuto, elevando-se em aproximadamente 4 a 5 vezes durante o exercício físico em indivíduos não treinados e até 8 vezes, em atletas de elite, o que ocorre devido a um maior volume diastólico final (VDF) e inotropismo.¹¹ O VS de VE, que em repouso é de aproximadamente 50 ml, se eleva com o aumento do inotropismo, atingindo um valor máximo constante quando se alcança a metade do consumo máximo de oxigênio (VO_{2 Máx}); a partir desse ponto (50% da VO_{2 Máx}), o aumento da FC passa a ser o maior responsável por elevar o DC de acordo com a demanda periférica de O₂.¹¹

De acordo com o tipo de exercício desenvolvido, o organismo sofrerá alterações agudas e crônicas (em longo prazo) para suprir tal aumento de demanda. Ocorre, de forma geral, como assinalado acima, elevação dos batimentos cardíacos (FC) e do VS, mas também da pressão arterial sistólica.⁹ Entretanto, dependendo do tipo de exercício realizado, as repercussões agudas e crônicas variam. Durante o exercício de força, a necessidade de aumento do fluxo sanguíneo ocorre de forma aguda e intermitente, associada a elevação da resistência vascular periférica (RVP) e do DC.⁹ Em longo prazo, ocorre aumento

da espessura da parede do VE, sem alterações importantes do volume intracavitário, além de possíveis efeitos deletérios que tal carga volêmica pode ocasionar aos vasos periféricos.^{9,16} Já no exercício de resistência, como a demanda é constante, ocorre aumento do DC de forma sustentada com diminuição da RVP, ocasionando, em longo prazo, aumento do volume intracavitário e espessamento menos marcante da parede do VE (hipertrofia excêntrica).^{9,16} Tais alterações, após anos de exposição, alteram a estrutura e a dinâmica cardiovascular, a eletrofisiologia e a função cardíaca, gerando o que é conhecido como “coração do atleta”.^{9,16} Ainda não há um consenso sobre quanto há de benéfico ou deletério em relação a essas alterações.

Exercício vigoroso de resistência, praticado por longo período de tempo, acarreta em aumento dos diâmetros do VE e AE, acompanhado de aumento de sua espessura muscular.¹⁶ Também ocorre aumento da complacência ventricular, proporcionando maior VDF.¹⁶ Além disso, há elevação da capacidade elástica ventricular, o que proporciona retorno mais rápido do ventrículo à arquitetura inicial após o fim de cada sístole, com efeito de sucção do sangue atrial, conferindo um enchimento diastólico mais rápido, importante para manter volumes sistólicos elevados mesmo diante de frequências cardíacas elevadas.^{2,9,16} Dessa forma, o exercício físico de alta intensidade, realizado em longo prazo, remodela o coração para maior eficiência, bombeando mais volume a cada sístole.

A FE após 3 horas de exercício intenso não sofre grande variação em atletas preparados, mas em seus pares sem preparo físico, ocorre uma diminuição da mesma de até 5,5%.² Tal achado sugere que o coração remodelado, além de conferir maior eficiência durante a prática de exercício intenso, também é mais resistente ao estresse.

É reconhecido que as quatro câmaras cardíacas aumentam de volume com o exercício de alta intensidade crônico.^{2,3} As câmaras da direita, porém, parecem sofrer mais estresse durante o exercício agudo, em razão do aumento transitório de pressão arterial pulmonar que o esforço produz.^{2,3} De fato, durante o repouso, o esforço do VD é pequeno em comparação ao do VE, pois ele tem de vencer apenas a resistência arterial pulmonar, que é baixa.^{2,3} Nesse sentido, estudos ecocardiográficos já demonstraram aumento do volume de VD e AD em maratonistas de longa data, alterações essas que poderiam estar relacionadas

a maior risco de ocorrência de arritmias.¹⁷⁻²⁰ Em revisão sistemática realizada por D'Ascenzi *et al*, os autores buscaram esclarecer a teoricamente provável relação entre a cardiomiopatia arritmogênica do VD (CAVD), uma cardiomiopatia relacionada à instalação de arritmias possivelmente fatais, com o coração de atleta, concluindo que os critérios diagnósticos nessa população devem ser diferenciados da população geral, pois as alterações cardíacas apresentadas pelos atletas tendem a não apresentar defeito patológico.¹⁹ Além disso, em estudo de coorte prospectiva realizado por Pagourelas *et al*, onde foram comparadas ecocardiografias de atletas de resistência vs. controles praticantes de exercício de moderada intensidade, foi evidenciado ser a função sistólica de VD preservada a despeito das alterações anatômicas sofridas pelas câmaras direitas, sugerindo que, apesar de tal câmara ser mais afetada pela carga de exercício, sua função permanece preservada.²⁰

Fibrose miocárdica, com acúmulo de colágeno extracelular, pode ser gerada por diversas patologias, como a hipertensão arterial sistêmica e cardiopatia isquêmica, estando relacionada a enrijecimento da parede muscular.²¹ O exame utilizado em estudos para avaliação do grau de fibrose miocárdica é a ressonância magnética com gadolínio (RMG), sendo o achado patológico compatível com fibrose miocárdica o realce tardio com gadolínio (RTG). Em atletas competidores de resistência, há maior taxa de RTG – 12% *versus* 1,5% nos indivíduos que praticam atividade física nos padrões da OMS.²¹ Tal achado tem uma correlação direta com o tempo (em anos) e carga das atividades.²¹ O local de maior RTG é na interseção entre a parede do VD com o septo interventricular, indicando que o VD, como já proposto, sofre mais estresse pelo exercício.^{2,21} Porém, o realce pelo gadolínio pode representar apenas edema ou desarranjo tecidual, não sendo conclusivo quanto à presença de fibrose.²¹ De todo modo, estudos utilizando tomografia computadorizada comprovam os achados anteriores, sugerindo que o grau de fibrose que acompanha o remodelamento cardíaco é realmente maior entre atletas de resistência. O significado desse achado ainda não é, contudo, completamente conhecido.²²

Em estudos analisados por O'Keefe *et al*, foi constatado aumento de tecido fibrótico no miocárdio à RMG em maratonistas com ≥ 50 anos.³ O RTG foi três vezes mais frequente nessa população do que em seus pares de idade

semelhante. Há que ressaltar, todavia, que, de modo geral, a detecção de fibrose em atletas veteranos tem significado exato desconhecido, pois, apesar de o RTG aumentar proporcionalmente à carga de atividades e tempo de prática, também se eleva com o envelhecimento.²

O aumento atrial também ocorre em decorrência da prática de exercício físico vigoroso.^{3,9} O átrio esquerdo (AE) apresenta alargamento documentado de até 20%, tendo essa alteração relação direta com a carga e tempo de atividade física vigorosa. Deve-se destacar ainda que esse aumento do AE pode ser um preditor da instalação de fibrilação atrial.^{3,9}

Artérias Coronarianas e Síndrome Coronariana Aguda (SCA)

A atividade física habitual é reconhecidamente uma causa de diminuição do risco cardiovascular, com redução das prevalências da doença arterial coronariana (DAC) e hipertensão arterial sistêmica (HAS).^{2,10} O efeito de cisalhamento ocasionado pelo alto fluxo sanguíneo arterial aumenta a atividade da enzima óxido nítrico sintase (NO sintase), melhorando a saúde endotelial.²³ Além disso, atletas apresentam reserva coronariana aumentada em comparação a indivíduos sedentários.²³

A prevenção contra a ocorrência de SCA conferida pelo exercício pode ser explicada pelo aumento da densidade das placas ateroscleróticas promovida pelo alto fluxo local.² Em ex-atletas maratonistas com 50 anos ou mais, foi constatado aumento do escore de calcificação arterial coronariana (SCAC) às custas da presença de placas de alta densidade, também chamadas de placas estáveis.² Tais placas diminuem as chances de instalação de quadro agudo de DAC, por protegerem o núcleo lipídico do contato com o sangue.^{2,24,25} Em estudos comparando atletas veteranos praticantes de atividade física de elevada intensidade, houve maior SCAC que em pessoas menos ativas/sedentárias, além de ser documentada, nesse segundo grupo, maior prevalência de placas mistas (com conteúdo lipídico), fato que comprovadamente está correlacionado à ocorrência de eventos cardiovasculares.^{2,24,25} Apesar de haver tanto placas mistas quanto calcificadas em atletas mais experientes, há predomínio do segundo tipo, o que, segundo se postula, possibilita maior proteção contra ruptura aguda durante atividade física.^{2,24,25}

Embora o prognóstico exato ainda seja incerto, há indicação de que um alto SCAC em atletas veteranos deve ser interpretado como estágio pré-clínico

de DAC.²⁴ Por isso, há a hipótese de que o exercício físico vigoroso, a longo prazo, pode exercer efeito predominantemente protetor em relação a desfechos coronarianos.

Morte Súbita Cardíaca (MSC)

Há reconhecida correlação entre a realização de atividade física e a ocorrência de morte súbita cardíaca, com maior risco durante e no período entre 30 e 60 minutos após o exercício.²¹ O perigo se dá principalmente em indivíduos não preparados fisicamente quanto expostos a altas cargas de exercício intenso. Porém, mesmo em indivíduos com bom preparo físico, o risco é maior entre os submetidos a altas cargas de esforço do que entre aqueles praticantes de atividade física de moderada ou pequena intensidade.²¹ De qualquer forma, é importante destacar que a prática regular de exercícios físicos leva a um achatamento da curva de risco, conferindo certo grau de proteção cardiovascular.²

A *causa mortis* da morte súbita varia de acordo com a idade, geralmente sendo utilizado como marco discriminatório a faixa etária de 40 anos. Considerando esse limiar, indivíduos mais jovens falecem geralmente devido a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), CAVD e alterações congênitas, sendo a taxa inferior a 1 para 100.000 atletas por ano.²² Por outro lado, a causa principal de morte em pessoas mais velhas (não atletas ou sem preparo físico adequado) é a DAC, em decorrência de instabilização por erosão de placa.² O provável mecanismo fisiopatológico envolvido nesse último grupo é a distensão que elevadas FC's associadas à distorção ventricular exercem sobre as placas ateroscleróticas coronarianas existentes, favorecendo seu rompimento e exposição do núcleo lipídico subendotelial e desencadeando, assim, a trombogênese.² Franklin *et al*, contudo, discordam dessa hipótese etiológica, advogando que a doença coronariana não aguda com sobreposta isquemia induzida pelo exercício seja a fisiopatologia básica mais provável da MSC durante e após a realização de exercício em indivíduos de meia idade, ficando a ruptura de placa em segundo lugar.²¹

Lopez *et al* avaliaram 11 estudos de coorte analisando o impacto da prática de exercícios de moderada a alta intensidade sobre a mortalidade cardiovascular e de causas neoplásicas.⁷ Os autores afirmam que os achados de seu estudo fortalecem a visão de outro trabalho de que exercícios vigorosos

diminuem a mortalidade por todas causas em até 16%.⁷ Porém, concluem não haver aumento de efeito protetor sobre o sistema cardiovascular em comparação ao exercício regular de acordo com o proposto pela OMS.⁷ Por outro lado, os autores discordam da hipótese de que exercício vigoroso aumente a incidência de doenças cardiovasculares.⁷ De toda forma, a maioria das citações deste trabalho parecem concordar que o exercício intenso aumenta a incidência de MSC, geralmente em indivíduos com doenças de base conhecidas, mas mesmo naqueles com doença desconhecida.

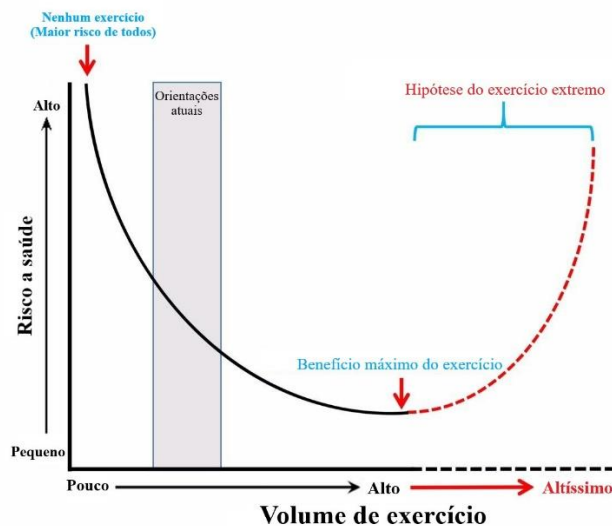
Sistema de Condução Cardíaco e Incidência de Arritmias

Em repouso, após prática de exercício físico, predomina o tônus parassimpático, apresentando relativa bradicardia sinusal sem alteração do débito cardíaco. Alguns indivíduos podem até mesmo apresentar graus variáveis de bloqueio de condução atrioventricular (BAV).² Tais achados não comprometem o equilíbrio hemodinâmico, refletindo as consequências benéficas que o remodelamento proporcionado pelo exercício regular confere à bomba cardíaca.

O intervalo QT é identificado no eletrocardiograma como todo o intervalo de tempo destinado à despolarização e repolarização ventricular. Quando ele se encontra alargado, predispõe à instalação de arritmias e MSC.² Em indivíduos com a síndrome do QT longo (SQTL) do tipo 1 (SQTL-1), há defeito no gene responsável pela função dos canais de potássio sensíveis à resposta adrenérgica.^{2,21} Dessa forma, durante o exercício físico, a elevação da frequência cardíaca mediada por catecolaminas não é acompanhada pela diminuição fisiológica esperada do intervalo de despolarização ventricular, predispondo a arritmias malignas e MSC.^{2,21} Até 75% dos eventos cardíacos apresentados por essa população ocorrem durante a prática de exercício físico e o aumento do tônus vagal propiciado pela prática crônica de exercício físico exerce efeito sinérgico sobre o risco de taquicardia ventricular e MSC nesses indivíduos.^{2,21} Em maratonistas, também se constatou aumento do intervalo QT nas 24 horas seguintes à prova, assim como em pacientes obesos submetidos a exercício intermitente de alta intensidade (EIAI), o que indica maior predisposição a arritmogênese pelo exercício físico intenso.^{26,27} Tais achados alertam sobre o risco transitório de arritmias ventriculares precipitadas pelo exercício de elevada intensidade.

A fibrilação atrial (FA), definida como a presença de ritmo não sinusal e caótico nos átrios, tem sua incidência diminuída com a prática regular de exercícios físicos de moderada intensidade.²¹ Porém, atletas veteranos, que praticaram exercícios de alta intensidade por muito tempo no passado, como ex-maratonistas ou ciclistas de corridas profissionais de bicicleta, apresentam risco até cinco vezes maior de FA.³ É postulado que a elevada sobrecarga de volume, padrão autonômico predominantemente parassimpático e a presença de inflamação ocasionada pelo exercício de resistência de alta intensidade ocasionam, cronicamente, estresse e rearranjo da arquitetura dos átrios, predispondo a FA.²² Tanto baixa frequência e intensidade de exercício físico (≤ 6 METs.hora/semana) quanto alta intensidade (≥ 20 METs.hora/semana) estão correlacionados a maiores taxas de incidência de FA.²¹ Esses achados indicam que há possibilidade de que a hipótese da curva em “J-reverso” (figura 1) – segundo a qual o benefício máximo em termos da redução do risco de adoecimento é alcançado em faixas intermediárias da carga de exercícios – seja compatível com o risco aumentado de FA; porém, mais estudos são necessários para confirmar tal teoria.

Figura 3 – Hipótese da curva em “J-reverso” dos benefícios e riscos à saúde relacionados à intensidade de atividade física.



Fonte: adaptado de Eijsvogels et al (2018).²²

Efeitos Vasculares

A prática regular de exercícios aumenta a produção de NO endotelial, um marcador importante da saúde vascular. Níveis séricos de NO se elevam

com o aumento do fluxo sanguíneo e do estresse de cisalhamento causado pelo exercício físico.^{6,28} Quanto maior a intensidade, maior a resposta fisiológica da NO sintase, e, conseqüentemente, maior benefício para saúde vascular.^{6,28}

O sedentarismo está relacionado a maior atividade reativa endotelial, que causa dano à vasculatura.⁶ Por outro lado, com a realização de exercício físico prolongado e de alta intensidade ($\geq 70\%$ da $VO_{2\text{ MÁX}}$), há maior produção de radicais livres, praticamente anulando o efeito positivo da elevada produção de NO que tal regime de atividade física regular proporciona.⁶ Em metanálise realizada por Ashor *et al*, foi averiguado um aumento da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD) – indicador de boa saúde endotelial – de 1% para cada 2 METs de elevação da intensidade de exercício aeróbico, ao passo que, frente ao exercício isométrico (anaeróbico), o aumento da FMD esteve mais relacionado à frequência da prática do que à intensidade da mesma.²⁸ Esse dado mais uma vez sustenta haver uma relação diretamente proporcional entre dose de atividade física e melhora da saúde cardiovascular.

Treino Intervalado de Alta Intensidade

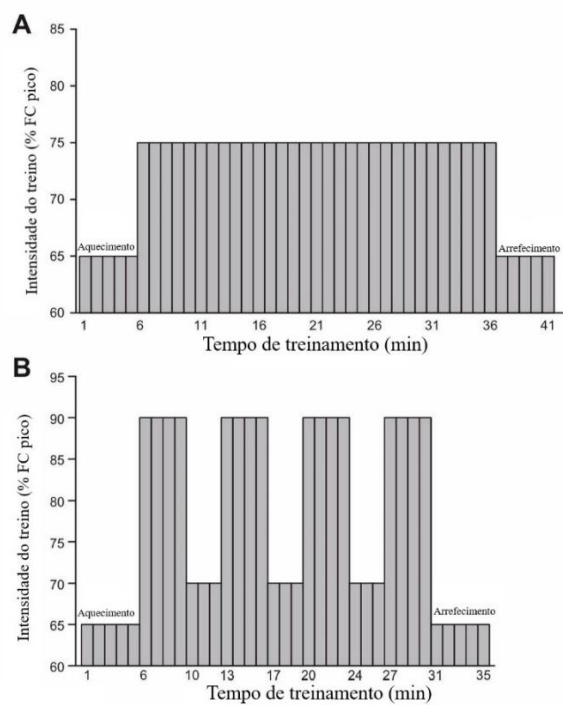
O exercício intermitente de alta intensidade (EIAI) tem se popularizado bastante nos últimos tempos.⁴ Esse tipo de exercício se caracteriza pela realização alternada de intervalos curtos de alta intensidade mesclados com períodos de baixa intensidade de esforço ou inatividade (Figura 2).⁸ Sua prática garante um condicionamento cardiovascular maior ou semelhante ao exercício aeróbico contínuo, a despeito de sua realização em períodos de atividade mais curtos (menor duração).^{8,29} Dessa forma, favorece a saúde cardiovascular com treinos que podem ser realizados mesmo por indivíduos com pouco tempo livre.

O EIAI demonstrou ser mais eficaz em curto prazo para a reabilitação cardíaca em pacientes cardiopatas (DAC) em comparação com o exercício aeróbico contínuo de moderada intensidade, pois favorece uma VO_2 de pico (que indica capacidade aeróbica) até duas vezes maior em pouco tempo de prática, além de produzir impacto positivo sobre a função ventricular esquerda e reduzir a rigidez arterial, com melhora da saúde endotelial.^{5,8,10,30}

A possível justificativa para a escolha do EIAI em detrimento ao exercício contínuo na população de pacientes cardiopatas é que, por possibilitar intervalos de descanso, é melhor tolerada por esse perfil de pacientes, além de ser relativamente segura em sua condição clínica.^{8,31} A incidência de eventos

cardiovasculares observada por Wewege *et al*, em revisão sistemática sobre EIAI na reabilitação cardíaca, foi de 1 evento não fatal para cada 11.333 horas de exercício.³² Porém, pelo fato de os estudos realizados conterem um pequeno número de participantes, apresentarem elevada heterogeneidade e excluírem pacientes sob alto risco cardiovascular, a recomendação atual é que o EIAI seja praticado somente por pacientes selecionados e sob supervisão médica.³²

Figura 4 – Exercício aeróbico contínuo vs. treinamento intervalado de alta intensidade.



Fonte: adaptado de Adams et al (2017).³³

CONCLUSÃO

O exercício físico em elevada intensidade possibilita um maior condicionamento físico e cardiovascular em menor tempo de prática, com benefícios diretamente proporcionais à dose. As adaptações ocasionadas geram melhorias na eficiência cardíaca, reserva coronariana, saúde vascular periférica e qualidade de vida. A literatura centrada na área tem evoluído bastante nos últimos anos, com aumento do número de estudos que buscam entender melhor os efeitos e indicações dessa elevada carga de atividade.

O maior risco relacionado à sua prática aguda é a ocorrência de morte súbita em decorrência de doenças de base conhecidas ou desconhecidas, como DAC em indivíduos mais velhos ou cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada em

jovens. Porém, apesar desse aumento de risco, seus benefícios parecem suplantar os potenciais malefícios, principalmente se sua instituição se torna uma prática regular, contexto em que a probabilidade de eventos fatais diminui consideravelmente e os benefícios a longo prazo prevalecem.

Em relação a seus efeitos crônicos, os riscos relacionados à incidência de FA parecem ser uma realidade da prática prolongada do exercício de alta intensidade, sendo ideal ponderar sobre os malefícios associados, principalmente em indivíduos que foram expostos a fatores como HAS durante a vida. Além disso, o risco de eventos súbitos possivelmente fatais, em pacientes com doença de base desconhecida, indica que o rastreio pormenorizado quanto à existência de doenças ocultas deve ser realizado em pessoas que pretendem se expor a essa carga de intensidade de atividade física de forma rotineira e por longos períodos, como jovens atletas.

Dessa forma, antes da incorporação prática e cotidiana dessa modalidade de esforço físico, é importante a realização de avaliação médica adequada, identificando a presença de fatores de risco ou doenças de base que possam colocar a vida do indivíduo em risco. No contexto de dúvida quanto à segurança de sua prática, é prudente evitar o exercício extremo devido aos potenciais efeitos deletérios a longo prazo, como a ocorrência de FA.

AGRADECIMENTOS

A Giovanna Alves Peruzini, por ser sempre solícita e, também, paciente ao ler meus textos e criticá-los em busca do melhor resultado. Seu carinho e atenção dão força e sempre ajudam em momentos decisivos. Obrigado.

REFERÊNCIAS

Garcia TG, Ghorayeb N. Exercícios físicos de alta intensidade: risco cardiovascular. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(1):61-65

Eijsvogels TMH, Fernandez AB, Thompson PD. Are there deleterious cardiac effects of acute and chronic endurance exercise? Physiol Rev. 2016;96:99-125.

O'Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. Mayo Clin Proc. 2012;87(6):587-95.

Lichtenstein MB, Jensen TT. Exercise addiction in CrossFit: Prevalence and psychometric properties of the Exercise Addiction Inventory. Addictive Behaviors Reports. 2016;3:33-37.

Rognmo Ø et al. Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic

- exercise in coronary heart disease patients. *Circulation*. 2012;126(12):1436-40.
- Durand MJ, Gutterman DD. Exercise and vascular function: how much is too much? *Can J Physiol Pharmacol*. 2014;92(7):551-7
- Lopez JPR, Gebel K, Chia D, Stamatakis E. Associations of vigorous physical activity with all-cause, cardiovascular and cancer mortality among 64 913 adults. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine* 2019;5:e000596.
- Ito S, Mizoguchi T, Saeki T. Review of High-intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation. *Intern Med*. 2016;55(17):2329-36.
- Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol*. 2015.15;6(1):1-32.
- Boutcher YN, Boutcher SH. Exercise intensity and hypertension: what's new? *Journal of Human Hypertension*. 2017;31:157-164.
- Lavie CJ et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res*. 2013;117(2):207-19.
- Moore K, Dalley A, Agur A. Anatomia orientada para a clínica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
- Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2053-2064.
- Vaz, HA; Guimarães, RB; DUTRA, O. Desafios na interpretação dos ensaios de troponina ultrasensível em terapia intensiva. *Rev. bras. ter. intensiva*, São Paulo , v. 31, n. 1, p. 93-105, Mar. 2019.
- Sengupta SP, Mahure C, Mungulmare K, Grewal HK, Bansal M. Myocardial fatigue in recreational marathon runners: A speckle-tracking echocardiography study. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 3(Suppl 3):S229-S234.
- Baumgartner L, Schulz T, Oberhoffer R, Weberru H. Influence of Vigorous Physical Activity on Structure and Function of the Cardiovascular System in Young Athletes—The MuCAYA-Study. *Front. Cardiovasc. Med*. 2019;6:1-8.
- Oxborough D et al. The right ventricle of the endurance athlete: the relationship between morphology and deformation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(3):263-71.
- D'Andrea A, Riegler L, Golia E, et al. Range of right heart measurements in top-level athletes: the training impact. *Int J Cardiol*. 2013;164(1):48-57.
- D'Ascenzi F et al. Normative Reference Values of Right Heart in Competitive Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(9):845-858.
- Pagourelias ED, Kouidi E, Efthimiadis GK, Deligiannis A, Geleris P, Vassilikos V. Right atrial and ventricular adaptations to training in male Caucasian athletes: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(11):1344-1352.
- Franklin BA, Thompson PD, Al-Zaiti SS, et al. Exercise-Related Acute Cardiovascular Events and Potential Deleterious Adaptations Following Long-Term Exercise Training: Placing the Risks Into Perspective—An Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(13):e705-e736.

Eijsvogels TMH, Thompson PD, Franklin BA. The "Extreme Exercise Hypothesis": Recent Findings and Cardiovascular Health Implications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(10):84. Published 2018 Aug 28.

Green DJ, Smith KJ. Effects of Exercise on Vascular Function, Structure, and Health in Humans. *Cold Spring Harb Perspect*. 2018;8(4):a029819.

Fernandez AB, Chaudhry W, Thompson PD. Coronary Atherosclerosis in Masters Athletes: Mechanisms and Implications for Cardiovascular Disease Risk. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(12):87

Lippi G, Favalaro EJ, Sanchis-Gomar F. Sudden Cardiac and Noncardiac Death in Sports: Epidemiology, Causes, Pathogenesis, and Prevention. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(8):780-786.

Scherr J et al. Repolarization perturbation and hypomagnesemia after extreme exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(9):1637-43.

Nie J, Shi Q, Kong Z, Lao CK, Zhang H, Tong TK. QTc interval prolongation during recovery from brief high-intensity intermittent exercise in obese adults. *Herz*. 2019.

Ashor AW et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2014;45(2):279-96.

Quindry JC, Franklin BA, Chapman M, Humphrey R, Mathis S. Benefits and Risks of High-Intensity Interval Training in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2019;123(8):1370-77.

Trachsel LD, David LP, Gayda M, et al. The impact of high-intensity interval training on ventricular remodeling in patients with a recent acute myocardial infarction-A randomized training intervention pilot study. *Clin Cardiol*. 2019;42(12):1222-1231.

Boidin M et al. Effects of interval training on risk markers for arrhythmic death: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2019;33(8):1320-30

Wewege MA, Ahn D, Yu J, Liou K, Keech A. High-Intensity Interval Training for Patients With Cardiovascular Disease-Is It Safe? A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e009305.

Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(1):H72-H88.

ENVOLVIMENTO SISTÊMICO NA SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

SYSTEMIC INVOLVEMENT IN CHURG-STRAUSS SYNDROME

Lívia B. Gomes¹; Isabella C. V. Antunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Vasculite; eosinofilia; asma; **Keywords:** Vasculitis; Eosinophilia; Asthma

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Churg-Strauss, ou mais recentemente conhecida como Granulomatose eosinofílica com poliangiite, é uma vasculite sistêmica auto-imune predominantemente de pequenos vasos relacionada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Seu diagnóstico é difícil e o tratamento ainda não está bem estabelecido. **Objetivo:** Relatar um caso da Síndrome de Churg-Strauss diagnosticada no Hospital das Clínicas de Teresópolis. **Métodos:** Foram elegidos 20 artigos a partir de pesquisa na base de dados Scielo, MedLine e Lilacs. **Relato de caso:** Paciente masculino, idoso, asma brônquica diagnosticado aos 67 anos, apresenta mialgia, prostração, fraqueza, febre baixa e adinamia. É internado no Hospital das Clínicas de Teresópolis, evoluindo com injúria renal aguda e insuficiência respiratória aguda. É transferido para o Centro de Terapia Intensiva onde foi feita a hipótese de vasculite de pequenos vasos e iniciado corticoterapia com imunossupressão. Devido ao quadro clínico grave, o paciente evolui para óbito. **Discussão:** De acordo com o *American College of Rheumatology* paciente possui 5 dos 6 critérios diagnósticos para Síndrome de Churg-Strauss. O quadro teve desfecho com prognóstico ruim pelo acometimento de sistema nervoso central, cardíaco e renal. **Conclusão:** É imprescindível o reconhecimento da doença em suas fases precoces a fim de evitar complicações fatais.

ABSTRACT

Background: Churg-Strauss Syndrome, or more recently known as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, is an autoimmune systemic vasculitis

¹ Acadêmica do 11º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO;

² Preceptora do CTI do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano.

predominantly of small vessels related to the anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA). The diagnosis is difficult, and the treatment is not yet well established.

Objectives: *Report a Churg-Strauss Syndrome case diagnosed at Hospital das Clínicas de Teresópolis Constatino Otaviano (HCTCO). **Methods:** Twenty articles were chosen from a search in the databases SciELO, MEDLINE and LILACS. **Case report:** Male, elderly patient, bronchial asthma diagnosed at 67 years old, presents with myalgia, prostration, weakness, low fever and adynamia. He is admitted to HCTCO, developing acute kidney injury and acute respiratory failure. He is transferred to the Intensive Care Center where the hypothesis of small vessel vasculitis was made, and corticosteroid therapy started with immunosuppression. Due to the severe clinical condition, the patient progresses to death. **Discussion:** According to the American College of Rheumatology the patient has 5 of the 6 diagnostic criteria for Churg-Strauss syndrome. The condition had an outcome with a poor prognosis due to the involvement of the central nervous system, cardiac and renal systems. **Conclusions:** It is essential to recognize the disease in the phases before the end to avoid fatal complications*

INTRODUÇÃO

As vasculites sistêmicas primárias caracterizam-se pela inflamação e lesão da parede dos vasos sanguíneos por intensa formação de infiltrado que culmina em necrose fibrinoide do vaso.^{1,2} Elas são classificadas quanto ao tipo celular predominante no infiltrado inflamatório e, mais recente, de acordo com o consenso de Chapel Hill, pelo calibre do vaso acometido.^{1,2} Dentre as manifestações clínicas observadas estão sinais e sintomas de inflamação sistêmica como febre, adinamia, perda ponderal, fadiga, mialgias, artralgias, além de manifestações locais de isquemia.³ Os mecanismos imunopatológicos envolvidos nas vasculites são invasão direta por agentes infecciosos, deposição de imunocomplexos, presença de anticorpos com especificidade para antígenos da parede vascular ou de anticorpos específicos para os leucócitos.³

Em 1951, Jacob Churg e Lotte Strauss observaram quadro de asma severa associado à febre, hipereosinofilia, vasculite necrotizante em vasos de pequeno calibre e lesões granulomatosas em diversos órgãos, em 13 casos de autópsia de pacientes que possuíam diagnóstico anterior de poliarterite nodosa (PAN)^{4, 5, 21}. A partir disso, os patologistas descreveram pela primeira vez a

Síndrome de Churg-Strauss (SCS), Angiite Granulomatosa Alérgica, e mais recentemente chamada de Granulomatose Eosinofílica com poliangiite (GEPA)⁴. Trata-se de uma vasculite sistêmica auto-imune predominantemente de pequenos vasos relacionada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), rara, com ocorrência igual entre os sexos e idade média de diagnóstico entre a quarta e quinta décadas de vida.^{6, 7, 16, 20} Apesar de pertencer ao grupo das vasculites relacionadas ao ANCA, a GEPA se diferencia da Granulomatose com Poliangiite (GPA) e da Poliangiite Microscópica (PAM) pela sua natureza alérgica com sintomas asmáticos e pela presença de hipereosinofilia.¹⁴

A etiologia da GEPA ainda é desconhecida, porém sabe-se que há um importante componente alérgico e imune-mediado, além de estar ligado, possivelmente à exposições recorrentes ao *Staphylococcus aureus*, ao uso de antileucotrienos em tratamento de asma grave em substituição aos corticóides orais e por alteração da apoptose de linfócitos e eosinófilos mediada pela molécula ligante CD95.^{3, 4, 9}

A doença possui três fases clínicas que podem ocorrer sobrepostas, sugerindo um mau prognóstico nesse caso⁴ A primeira fase é chamada de prodrômica, a mais longa, marcada por asma, rinosinusites de repetição e presença de polipose nasal; a segunda é a fase eosinofílica que pode se manifestar anos após a fase prodrômica, é caracterizada por infiltrados de eosinófilos teciduais – Pneumonia eosinofílica e gastroenterite eosinofílica crônicas, por exemplo; e a terceira fase é a vasculítica, que pode ser fatal com acometimento sistêmico.^{9, 10, 11} Devido à alta variabilidade de possibilidades de quadros clínicos em cada fase, a GEPA torna-se uma doença de difícil diagnóstico.¹⁰

Os pacientes apresentam sintomas constitucionais como febre, mialgia, adinamia, perda ponderal e artralguas.¹² Embora seja reconhecidamente uma doença sistêmica, a GEPA tem preferência pelos sistemas nervoso periférico, respiratório e pele, cursando principalmente com mononeurite múltipla ou polineurite, asma grave, púrpura palpável e capilarite alveolar podendo culminar em hemorragia alveolar.¹¹ O acometimento cardiovascular por infiltração eosinofílica é a principal causa de óbito na GEPA, apresentando-se na forma de insuficiência cardíaca.¹³ Envolvimento renal e do sistema nervoso central são menos freqüentes na GEPA quando comparado às outras vasculites

relacionadas ao ANCA.³

O diagnóstico constitui o grande desafio dessa patologia.^{17, 18, 19} O diagnóstico pode ser baseado nos critérios do *American College of Rheumatology* definidos em 1990, que possuem 99% de especificidade e 85% de sensibilidade, o qual determina que pelo menos quatro dos seis deva estar presentes: asma moderada a grave, eosinofilia > 10% ou > 1500cél/L, mono ou polineuropatia, infiltrados pulmonares transitórios, acometimento de seios paranasais e exame anatomopatológico demonstrando vasos sanguíneos com eosinófilos extravasculares.^{1, 6, 10, 15} A GEPA está associada a 48-66% de positividade para o ANCA, mais precisamente o padrão perinuclear, sendo associado a uma maior prevalência de capilarite alveolar.^{3, 4, 8, 15} Dentre outras alterações laboratoriais estão anemia normocrômica e normocítica, leucocitose, elevação de VHS e PCR, níveis elevados de IgE, hipergamaglobulinemia e possível positividade para fator reumatóide em títulos baixos.³ As manifestações radiológicas pulmonares revelam consolidações algodonodas periféricas, multifocais e bilaterais que podem anteceder vasculite sistêmica em 40% dos casos, além de outros achados como aumento hilar, derrame pleural bilateral, cavitações em menor número, espessamento brônquico.⁹ Na tomografia as alterações mais comuns são infiltrados intersticiais algodonosos difusos em vidro fosco circundados com nódulos centro-lobulares, espessamento brônquico, achados de comprometimento cardíaco e consolidação pleural pulmonar.^{3, 9} Provas de função pulmonar são importantes para avaliação da gravidade da asma do paciente.³

Embora não exista consenso sobre o tratamento da GEPA, a conduta é baseada na gravidade do quadro.¹¹ Pacientes com acometimento gastrointestinal, com proteinúria 24h > 1g/d por 3 dias, creatinina >1,5mg/dl, alterações do sistema nervoso central e cardiopatia são considerados graves e, além de pulsoterapia de metilprednisolona e prednisona 1mg/kg, devem receber terapia com ciclofosfamida se apresentarem mais de uma dessas alterações.^{9, 12, 14, 15} A remissão ocorre em 80% dos pacientes e a taxa de sobrevivência em dez anos é de 79,4%.⁹ Após a remissão, o paciente deve fazer o desmame total da prednisona e manter a ciclofosfamida 2mg/kg por um ano.⁹

O prognóstico depende diretamente dos órgãos acometidos, em um estudo prospectivo realizado com 342 pacientes com proteinúria, insuficiência

renal, alterações cardiovasculares, alterações de sistema nervoso central e de trato gastrointestinal, a mortalidade foi maior nos pacientes com sintomas gastrointestinais (54,2%) e proteinúria (48%).⁹ Pacientes com pouco envolvimento orgânico respondem bem ao tratamento isolado com corticóides sistêmicos e, os que necessitam de agentes imunossupressores são os com envolvimento orgânico e respondem mal aos corticóides isolados.³

O objetivo deste trabalho é relatar um caso da síndrome, embora rara, diagnosticada no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO) em um paciente que evoluiu para forma grave da doença e, posteriormente, óbito durante o uso de ciclofosfamida. Além disso, será discutida a questão da dificuldade de identificação da Síndrome de Churg-Strauss muitas vezes tratada como asma de difícil controle, atopia, pneumonia bacteriana e outras patologias reumatológicas, tornando-a uma doença subdiagnosticada.

OBJETIVOS

Primário:

Relatar um caso da Síndrome de Churg-Strauss ou Granulomatose eosinofílica com poliangiite diagnosticada no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano.

Secundário:

Enfatizar a importância no reconhecimento precoce da doença a fim de evitar complicações fatais.

MÉTODOS

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Serra dos Órgãos com número do CAAE 33553820.2.0000.5247. Além disso, foi feita uma revisão de literatura através das bases de dados Scielo, Medline e Lilacs. Foram usados os descritores “vasculitis”, “eosinophilia” e “asthma” com operador booleano “AND” entre os anos de 2005 e 2019, com filtro de linguagem em português, inglês e espanhol. Foram achados 124 artigos e a partir da leitura do resumo, foram escolhidos 20 artigos. Para conceituar o tema foi utilizado um livro de reumatologia.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 69 anos, casado, natural do Rio de Janeiro e morador de Teresópolis, católico e caucasiano deu entrada no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO) queixando-se de mialgia em membros inferiores associado à dificuldade para deambular a um mês. Há 15 dias referiu início de artralgia de caráter migratório e assimétrico que acometia grandes articulações – cotovelos e ombros, além de articulação têmporo-mandibular. Ainda relatou sintomas constitucionais como febre baixa, perda ponderal, fadiga e adinamia. Paciente diagnosticado com asma brônquica após os 60 anos de vida, em acompanhamento com pneumologista. Fazia uso regular de medicação inalatória e, durante crises, prednisolona. Sem outras comorbidades. Negou história familiar de doenças crônicas. Negou tabagismo e etilismo. Realizada atividade física regular e apresentava alimentação saudável.

Ao exame físico da admissão apresentava-se com abertura ocular espontânea, sonolento, sem responder aos questionamentos, consumido, afebril, normocorado e hidratado, eupneico em ar ambiente, eucárdico, queixando-se de dor em articulação têmporo-mandibular além dificuldade para deambular. À ausculta cardiovascular apresentava ritmo cardíaco regular em dois tempos com bulhas normofonéticas, à ausculta pulmonar, murmúrio vesicular universalmente audível sem ruídos adventícios. O exame do abdome não evidenciou alterações, massas palpáveis ou visceromegalias. Nos membros inferiores não havia alterações. Foi internado no setor de Clínica Médica do HCTCO onde permaneceu durante 12 dias a fim de esclarecer etiologia da mialgia.

Nesse período o paciente apresentou febre baixa, fraqueza, adinamia e evoluiu com diminuição da diurese, além de piora progressiva das escórias nitrogenadas. Pela injúria renal aguda, a nefrologia optou pela realização de sessões de diálise durante a internação na enfermaria. Dentre os exames solicitados para investigação diagnóstica durante esse período estão sorologias para hepatite A, B e C negativas, anti –HIV negativo, VDRL não reagente, sorologias para leptospirose negativas assim como para as arboviroses. O paciente apresentou leucocitose, elevação de VHS e PCR, EAS com hematúria, piócitos e celularidade aumentada e, anemia progressiva. A tabela 1 apresenta os resultados mais relevantes ao caso durante sua estadia na

enfermaria.

Tabela 1 Exames laboratoriais durante internação na enfermaria do HCTCO

	17/04	19/04	20/04	24/04	25/04
Leucócitos (cel/mm ³)	20.500	21.490	19.990	20.330	19.770
Eosinófilos (%)	4%	4%	4%	2%	10%
Bastões (%)	2	5	7	6	9
Segmentados (%)	81	76	79	80	60
Hemácias (cel/mm ³)	-	4,30	3,68	3,29	3,20
Hemoglobina (g/dL)	-	12	10,7	9,6	9,2
Hematócrito (%)	-	35	32,6	28	27,6
Ureia (mg/dL)	-	54	83	179	206
Creatinina (mg/dL)	-	0,9	2,0	4,0	4,8
VHS (mm)	91	100	110	-	-
PCR (mg/L)	244,4	-	-	-	-
CPK (U/L)	746	182	152	69	-

Fonte: elaborado pelo autor.

A radiografia de tórax mostrou opacidades nodulares e alveolares difusas, principalmente em lobos inferiores. O Ecocardiograma evidenciou função diastólica com diminuição do relaxamento com discreto refluxo mitral e tricúspide, veia cava inferior com 1,1 centímetro de diâmetro e pressão na artéria pulmonar estimada de 23mmHg, sem mais alterações. O ultrassom de abdome total revelou intenso meteorismo intestinal.

No sétimo dia de internação apresentou-se hipocorado ++/4+ taquipneico, taquicárdio, com saturação de 87% em ar ambiente e com temperatura axilar de 37.9°. Foram adotadas medidas de controle clínico para estabilização do paciente. Tomografia computadorizada de tórax realizada após esse evento evidenciou derrame pleural pequeno bilateral com atelectasias compressivas, espessamento da interface pleuroparenquimatosa do ápice pulmonar direito com nódulo espiculado em permeio, opacidade em vidro fosco e em aspecto fibrocicatricial bem evidentes em lobos inferiores. Com base nessa conjuntura clínica e laboratorial foram interrogadas síndrome paraneoplásica e vasculites sistêmicas. Na noite posterior o paciente evoluiu com dispnéia, hemoptise e tosse persistente. Ao exame físico o paciente encontrava-se diaforético, instável apesar do uso de dobutamina a 5mcg/kg/minuto, taquidispneico em macro 12L/minuto com intenso esforço respiratório, taquicárdico (134bpm), hipotenso (85x51mmHg), descorado (3+/4+), cianose central, hipotérmico ao toque, com dificuldade de atender às solicitações mais simples. Ao exame cardiovascular o ritmo era irregular com sopros mais audível em foco mitral, ausculta pulmonar com estertorações difusas, abdome distendido com peristalse inaudível e perfusão periférica acentuadamente lentificada. Foi optado pela intubação orotraqueal e transferência do paciente para o Centro de Terapia Intensiva (CTI) do HCTCO.

No CTI o paciente permaneceu por 18 dias, mantido em sedação com Fentanil e Midazolam com adaptação adequada à ventilação mecânica. De acordo com as conclusões feitas após análise clínica e complementar foi levantada a hipótese de vasculite de pequenos vasos e iniciada a pulsoterapia com metilprednisolona, ciclofosfamida e imunoglobulina humana, além de antibioticoterapia com meropénem associado à vancomicina e antifúngico com fluconazol. A tabela 2 apresenta os exames mais expressivos durante a internação no CTI. A dosagem do ANCA evidenciou padrão perinuclear com diluição 1:80 o que fortaleceu o diagnóstico de vasculite de pequenos vasos. Uma nova tomografia de tórax evidenciou piora pulmonar com áreas extensas de consolidação associadas à broncogramas aéreos difusamente, além de áreas de espessamento do interstício interlobular e dos septos interlobulares. E na parte abdominal havia calcificações granulomatosas residuais no parênquima esplênico. O paciente foi submetido a inúmeras sessões de diálise devido à

insuficiência renal aguda progressiva e, necessitou transfundir concentrados de hemácias e plasma fresco congelado durante a sua internação.

Tabela 2 Exames laboratoriais relevantes realizados no CTI

	01/05	02/05	03/05	08/05	09/05	12/05
Leucócitos (cel/mm ³)	35.130	21.130	26.390	12.300	32.670	4.920
Eosinófilos (%)	0%	1%	0%	0%	0%	0%
Bastões (%)	-	9	10	7	10	3
Segmentados (%)	-	75	82	87	85	91
Hemácias (cel/mm ³)	2,97	2,64	2,80	2,98	3,50	2,83
Hemoglobina (g/dL)	8,7	7,7	8,2	8,7	10,2	8,1
Hematócrito (%)	25,9	23,8	25,1	27,5	33,0	26,3
Ureia (mg/dL)	229	288	161	255	168	300
Creatinina (mg/dL)	5,9	6,4	3,3	1,8	1,7	1,4
VHS (mm)	125	80	115	-	-	135
PCR (mg/L)	-	-	-	-	-	-
CPK (U/L)	1119	676	563	170	206	378
CKMB (ng/mL)	52	24	38	15	10	16
Troponina I	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
ANCA			1:80 padrão p- ANCA			

Fonte: elaborado pelo autor.

No nono dia de internação paciente apresentava pupilas mióticas e não

fotorreagentes ao exame físico, sendo submetido à tomografia de crânio que revelou hemorragia subaracnoide. Nessa mesma tomografia havia achado de sinusopatia esfenoidal bilateral, o que contribuiu ainda mais com a suspeita de vasculite relacionada ao ANCA. Foi realizado traqueostomia por não haver previsão de extubação do paciente pela sua clínica enriquecida. No décimo quarto dia apresentou enfisema subcutâneo extenso à direita associado a pequeno pneumotórax o qual foi drenado através de toracostomia em selo d'água.

O paciente permaneceu em estado gravíssimo mesmo com as apropriadas medidas adotadas durante sua permanência no hospital. Ao longo da internação no CTI por muitas vezes apresentou instabilidade hemodinâmica, permaneceu mal distribuído, dependeu da infusão de altas doses de aminas e de altas porcentagens de FiO₂ para manter saturação adequada. O quadro teve desfecho com óbito após 20 minutos de parada cardiorrespiratória em assistolia mesmo com infusão de adrenalina. Foram adotadas as devidas condutas baseadas no ACLS, porém sem sucesso.

DISCUSSÃO

Este relato expõe um caso de Síndrome de Churg-Strauss ou, mais recentemente chamada de Granulomatose eosinofílica com poliangiite (GPEA), que é a vasculite sistêmica associada ao ANCA menos comum e mais mal caracterizada em termos de descrições patológicas e achados de imagem. Seu diagnóstico é difícil nas fases precoces da doença, pois a asma brônquica por si só pode ser de difícil controle, dependente de corticoterapia, pode estar associada à eosinofilia, rinosinusite e infiltrados pulmonares ocasionais. O acometimento de órgãos permite o levantamento de hipóteses diagnósticas que incluam as vasculites ligadas ao ANCA. Entretanto tal acometimento orgânico pode muitas vezes ser fatal, principalmente se atingir os sistemas nervoso central e cardiovascular. Por isso, o diagnóstico da Síndrome de Churg-Strauss deve ser questionado sempre que houver desenvolvimento inédito de asma brônquica de difícil controle na fase adulta e eosinofilia periférica marcada. A GPEA tem preferência pelo acometimento pulmonar, de vasos nervorum e de pele. Dentre as vasculites de pequenos vasos é a que menos atinge glomérulos. O exame que auxilia o diagnóstico é a dosagem do ANCA que é positivo em 50%

dos casos, sendo padrão perinuclear em sua maioria. Porém, é importante salientar que ANCA negativo não exclui o diagnóstico de GEPA. Além disso, para avaliação de acometimento cardiopulmonar devem ser solicitados tomografia de tórax, ecocardiograma, eletrocardiograma e prova de função pulmonar. Na tomografia de tórax os achados que nos fazem suspeitar da patologia estudada são padrão de opacidades em vidro fosco e presença de consolidações em ambos os pulmões. O sucesso do tratamento depende da determinação da severidade da doença para a escolha terapêutica imunossupressora adequada.

No caso reportado podemos destacar asma brônquica apresentada pelo paciente que, apesar de não haver história de agudizações e difícil controle, foi diagnosticada na sexta década de vida do mesmo. Ademais, apresentava um quadro arrastado de perda ponderal, mialgia, artralguas de caráter migratório e assimétrico, associado à fadiga e febre baixa. Tais sintomas são constitucionais, indicando que há envolvimento inflamatório sistêmico. Para pensarmos em vasculites de pequenos vasos, o paciente pode apresentar neurite, púrpura palpável, glomerulonefrite e/ou capilarite pulmonar. No caso em questão o indivíduo evoluiu com hemoptise, dispnéia súbita e ausculta pulmonar com estertores, indicando infiltrado sanguinolento nos alvéolos, e acometimento glomerular grave e progressivo, apesar de não ser comum na GEPA. A tomografia de tórax evidenciou opacidades em vidro fosco e presença de nódulos espiculados, fibrocicatríciaise consolidações difusas, sendo achados radiográficos muito comuns na GEPA. Em hemogramas realizados foi evidenciado eosinofilia constante e prontamente reduzida após início da corticoterapia. A dosagem do ANCA determinou padrão perinuclear. Em casos em que a biópsia não estiver disponível, o ANCA positivo, especialmente o tipo antimieloperoxidase, pode reforçar o diagnóstico. Outros achados laboratoriais foram as provas de atividade inflamatória elevadas durante toda a internação. E, é importante lembrar que a tomografia de crânio revelou acometimento de seis paranasais. Portanto, de acordo com *American College of Rheumatology*, o diagnóstico de GEPA pode ser feito através da presença de quatro de seis critérios e o paciente apresentava pelo menos cinco: asma brônquica, eosinofilia > 10% ou > 1500 células/L, poliartralgia, infiltrados pulmonares transitórios e acometimento de seios paranasais.

As altas taxas de CKMB, CPK e a positividade da troponina indicam acometimento cardíaco e muscular importante no paciente em questão. Na GEPA a maior taxa de mortalidade se dá com envolvimento cardíaco através de infiltrados eosinofílicos no músculo cardíaco gerando insuficiência do órgão. A rápida progressão da piora da função renal em um paciente que não possuía comorbidades é, com certeza, o que chama mais atenção no caso, visto que a GEPA não tem preferência pelos capilares glomerulares. Para somar a esse prognóstico ruim, o paciente evoluiu com hemorragia subaracnoide. Indivíduos com GEPA e acometimento cardíaco, renal e/ou do sistema nervoso central apresentam prognóstico pior, tendo o paciente estudado envolvimento dos três sistemas.

Apesar de tratamento agressivo com pulsoterapia de metilprednisolona e uso de ciclofosfamida, o paciente manteve-se em estado grave com prognóstico péssimo, evoluindo para óbito por choque distributivo. Isso demonstra a importância do reconhecimento precoce da doença para evitar as fases tardias que sem tratamento têm prognóstico reservado e sombrio.

O diagnóstico diferencial da Síndrome de Churg-Strauss deve ser feito com pneumonia eosinofílica crônica na qual o acometimento é exclusivamente pulmonar e com síndromes hipereosinofílicas.

O presente estudo mostrou-se desafiador e estimulante na busca por dados em prontuário, na leitura de artigos através da revisão de literatura e na associação da teoria com um caso real.

CONCLUSÃO

A Síndrome de Churg-Strauss é uma entidade rara, de difícil diagnóstico, de tratamento ainda sem consenso e prognóstico sombrio se não tratado.

Nesse contexto torna-se imprescindível a suspeita em estágios precoces da doença em pacientes que apresentem asma de difícil controle diagnosticada na fase adulta acompanhado de rinossinusites de repetição, presença de pólipos nasais, pneumonia eosinofílica recorrentes e eosinofilia periférica marcada.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Todo e qualquer trabalho envolvendo seres humanos possui riscos variados. No caso em questão, por ser revisão de prontuário, apresenta riscos

considerados mínimos pela Resolução 466/2012 do Sistema CEP/CONEP. Dentre eles estariam quebra do sigilo, quebra do anonimato, constrangimento, estresse e desconforto por parte dos familiares do paciente relatado e, alterações na autoestima desses pela evocação de memórias do caso em questão. O caso permitiu o estudo teórico profundo da doença a partir da prática, provocando em seus pesquisadores uma precoce suspeita diagnóstica em casos futuros.

REFERÊNCIAS

- Barros, M. T., & Barros, R. T. (1998). Vasculites: classificação, patogênese e tratamento. *Rev. bras. alergologia imunopatol*, 128-38.
- Brandt, H. R. C., Arnone, M., Valente, N. Y. S., Criado, P. R., & Sotto, M. N. (2007). Vasculite cutânea de pequenos vasos: etiologia, patogênese, classificação e critérios diagnósticos-Parte I. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 82(5), 387-406.
- Alto, R. V. M. (2008). *Síndrome de Churg-Strauss e discussão de um caso clínico* (Doctoral dissertation, Universidade da Beira Interior).
- Betancourt, A. S., & Cole, M. G. (2015). Poliangeítis granulomatosa con eosinofilia. Revisión y reporte de caso de una paciente con eosinofilia, mononeuropatía de miembro inferior, rinosinusitis y asma. *Revista Colombiana de Reumatología*, 22(3), 180-185.
- Vega, J., & Duclós, J. (2006). Hemorragia pulmonar secundaria a una reactivación tardía de un síndrome de Churg-Strauss en un paciente en hemodiálisis crónica: Report of one case. *Revista médica de Chile*, 134(1), 79-84.
- Maraschin Haggsträm, F., Walker Zettler, E., & Braun, C. (2008). Síndrome de Churg-Strauss: relato de caso. *Sci. med.*
- Fernandes, G. L., Teixeira, A. A., Antón, A. G. S., Reis, A. T. R., Freitas, A. C. R. D., & Basílio, D. B. (2014). Churg-Strauss syndrome: a case report. *Radiologia brasileira*, 47(4), 259-261.
- Rodríguez-Armendáriz, R., Hernández-Saldaña, R., Hinojos-Gallardo, L. C., Ramos-Martínez, E., & Soto-Ramos, M. (2017). Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neumología y cirugía de tórax*, 76(1), 36-43.
- Barros, J. M. D., Antunes, T., & Barbas, C. S. V. (2005). Síndrome de Churg-Strauss. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 31, s27-s31.
- Betancourt, A. S., & Cole, M. G. (2015). Poliangeítis granulomatosa con eosinofilia. Revisión y reporte de caso de una paciente con eosinofilia, mononeuropatía de miembro inferior, rinosinusitis y asma. *Revista Colombiana de Reumatología*, 22(3), 180-185.
- López Rengifo, D. M., Contreras Zúñiga, E., & Osio, L. F. (2007). Síndrome de Churg Strauss. *Rev. colomb. reumatol*, 237-240.
- Mardegan, L. C., Soledade, C., Sachetto, Z., Bertolo, M. B., Amstalden, E. M. I.,

Sâmara, A. M., & Fernandes, S. R. M. (2004). Síndrome de Churg Strauss: uma vasculite rara. *Revista Brasileira de Reumatologia*.

Imboden, J. B., & Stone, J. H. (2014). *CURRENT: Reumatologia-: Diagnóstico e Tratamento*. AMGH Editora.

Rodríguez-Armendáriz, R., Hernández-Saldaña, R., Hinojos-Gallardo, L. C., Ramos-Martínez, E., & Soto-Ramos, M. (2017). Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neumología y cirugía de tórax*, 76(1), 36-43.

da Costa Pinto, F. P., da Silva, H. C., Bruno, L. P., Jr, M. L. C. A., Pozzobon, C. R., & de Oliveira, J. G. P. (2006). Asma grave e eosinofilia persistente. *Pulmão RJ*, 15(4), 277-280.

Marques, C. C., Fernandes, E. L., Miquelin, G. M., & Colferai, M. M. T. (2017). Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: key to diagnosis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 92(5), 56-58.

Forero Illera, E., & Lechuga Ortiz, J. (2018). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a challenge for differential diagnosis. *Revista Salud Uninorte*, 34(2), 527-530.

Giesen, L., Navajas, L., Andino, R., Vera, C., & González, S. (2015). Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev. chil. dermatol*, 31(2), 151-154.

Restrepo, M., González, L. A., Vásquez, G., Londoño, D., Correa, L. A., & Ramírez, L. A. (2009). Síndrome de Churg-Strauss: a propósito de un caso con manifestaciones poco usuales. *Revista Colombiana de Reumatología*, 16(1), 112-119.

Landín, I., Barbería, E., Dasi, C., & Arimany-Manso, J. (2019, April). Muerte inesperada debida a granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss). In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 42, No. 1, pp. 83-87). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.

Santos, Yuri Albuquerque Pessoa, et al. "Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Churg-Strauss syndrome) as a differential diagnosis of hypereosinophilic syndromes." *Respiratory medicine case reports* 21 (2017): 1-6.

GASTRECTOMIA VERTICAL LAPAROSCÓPICA E BY-PASS EM Y DE ROUX

LAPAROSCOPIC VERTICAL GASTRECTOMY AND ROUX Y BYPASS

Carolina V. Frazilí¹; Carlos P. Nunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: obesidade, cirurgia bariátrica, tipos; **Keywords:** Obesity; Bariatric surgery; Types

RESUMO:

Introdução: A cirurgia bariátrica é sabidamente o tratamento mais efetivo para obesidade e suas comorbidades. As 2 principais cirurgias realizadas no mundo atualmente é a gastrectomia vertical laparoscópica (GVL) e by-pass em Y de Roux (BPYR). Ambas cirurgias parecem promover intensa perda de peso e melhora das comorbidades, entretanto apresentam risco a qualidade de vida a curto e longo prazo. Não existe consenso quanto a superioridade de uma em relação a outra. **Objetivos:** avaliar as consequências positivas e negativas de ambas técnicas bariátricas, e elucidar seus benefícios de forma individualizada. **Métodos:** Trata-se de um artigo de revisão baseado em artigos das plataformas PUBMED e LILACS com os seguintes descritores: “obesity”, “bariatric surgery”, “types”. Foram selecionados 24 artigos a partir da leitura dos seus resumos, e 2 referências na literatura (Guyton e Harisson). **Resultados:** BPYR e GVL promovem alterações anatômicas e metabólicas distintas no individuo. Não há consenso entre os artigos quanto a superioridade de uma técnica sobre a outra em relação a remissão do diabetes mellitus tipo 2 e redução no IMC. Contudo, é possível observar uma melhora mais extensa no perfil lipídico e na sensibilidade hepática a insulina após BPYR. Em relação as complicações, apesar de ambos procedimentos demonstrarem semelhante morbidade, foi observado que cada técnica apresenta aumento do risco para uma complicação diferente. Foi observado na GVL maior incidência de vômitos e diarreias durante o seguimento, enquanto que o BPYR foi associado a maior necessidade de suplementação ao

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

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.
tccmed@unifeso.edu.br.

longo da vida. **Conclusões:** os dois tipos de cirurgia apresentam eficácia semelhante e demonstram-se igualmente seguros. Contudo, a escolha do procedimento deve ser individualizada.

ABSTRACT

Background: *Bariatric surgery is known to be the most effective treatment for obesity and its comorbidities. The 2 main surgeries performed in the world today are laparoscopic vertical gastrectomy (GVL) and Roux-en-Y bypass (BPYR). Both surgeries seem to promote intense weight loss and improvement of comorbidities, however they present a risk to quality of life in the short and long term. There is no consensus on the superiority of one in relation to the other.*

Objectives: *To evaluate the positive and negative consequences of both bariatric techniques, and to elucidate their benefits individually.*

Methods: *This is a review article based on articles from the PubMed and LILACS databases with the following descriptors: “obesity”, “bariatric surgery”, “types”. 24 articles were selected from the reading of their abstracts, and 2 references in the literature (Guyton and Harisson).*

Discussion: *BPYR and GVL promote distinct anatomical and metabolic changes in the individual. There is no consensus among the articles regarding the superiority of one technique over the other in relation to the remission of type 2 diabetes mellitus and a reduction in the body mass index (BMI). However, it is possible to observe a more extensive improvement in the lipid profile and in the hepatic sensitivity to insulin after BPYR. Regarding complications, although both procedures demonstrate similar morbidity, it was observed that each technique presents an increased risk for a different complication. A higher incidence of vomiting and diarrhea was observed in GVL during follow-up, while BPYR was associated with a greater need for supplementation throughout life.*

Conclusions: *Both types of surgery have similar efficacy and are equally safe. However, the choice of procedure must be individualized.*

INTRODUÇÃO

A obesidade mórbida é uma epidemia que emergiu como uma das principais ameaças a saúde pública nas últimas três décadas.^{1,2} Em adultos, sua prevalência mais que dobrou desde 1980.³ Estima-se que nos EUA dois terços

dos adultos apresentam sobrepeso e um terço obesidade.³

A obesidade é um estado definido pela presença de tecido adiposo compondo 20% do peso corporal total em homens e 25% em mulheres. O índice de massa corpórea (IMC) $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ também é utilizado para definir a doença.^{2,3}

Sabe-se que o tecido adiposo, além de função endócrina apresenta função imunológica, fazendo com que a obesidade seja uma doença inflamatória crônica, contribuindo para surgimento de diversas comorbidades, como resistência insulínica e aterosclerose.⁴ As consequências da obesidade são bem reconhecidas e incluem varias comorbidades como hipertensão, apneia do sono, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), esteatose hepática não alcoólica e dislipidemia.⁵ Dessa forma, a obesidade é associada a altas taxas de morbimortalidade.⁶

O tratamento básico para obesidade é a introdução e manutenção de uma dieta restritiva, associada a atividade física. Contudo, é um processo demorado e, por vezes, ineficaz.²

O tratamento mais eficaz para alcançar e manter perda de peso em pacientes obesos é a cirurgia bariátrica.⁷ No entanto é um método que apresenta complicações a curto e longo prazo que afetam o bem-estar dos pacientes, acometendo 10-40 % dos casos.^{2,8} Entre as complicações observam-se as inerentes a cirurgia como hemorragia interna, abscessos, vazamentos e trombose venosa, e as relacionadas a deficiências nutricionais a longo prazo, como osteoporose e anemias, que requerem suplementação ao longo da vida.²

É indicada cirurgia bariátrica para pacientes obesos com índice de massa corpórea (IMC) $> 40 \text{ kg} / \text{m}^2$ (obesidade grau III) ou $> 35 \text{ kg} / \text{m}^2$ (obesidade grau II) associado ao menos a 1 comorbidade.⁷

Atualmente, os procedimentos mais usados são gastrectomia vertical laparoscópica (GVL) e by-pass gástrico em Y de Roux (BPYR).^{6,9} No momento, discute-se qual o método mais eficaz para o tratamento das doenças metabólicas associadas a obesidade, contudo as opiniões são fortemente divididas.²

Ambas técnicas levam a uma perda de peso significativa, mas a eleição da melhor cirurgia é discutível.⁹ Sendo assim, existe uma contradição entre os riscos e benefícios de uma cirurgia em relação a outra.⁵

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Avaliar as repercussões positivas e negativas na qualidade de vida de pacientes após as duas cirurgias bariátricas mais realizadas no mundo: gastrectomia vertical laparoscópica e by-pass gástrico em Y de Roux.

Objetivo secundário:

Elucidar o melhor tipo de cirurgia para cada paciente.

MÉTODOS

Esse artigo de revisão foi realizado a partir de pesquisa nas plataformas PUBMED e LILACS com a utilização dos seguintes descritores pesquisados no DECS: “obesity”, “bariatric surgery”, “types”.

Inicialmente, foram encontrados 295 artigos no PUBMED, depois foi filtrado as publicações dos últimos 5 anos e foram encontrados 250 resultados.

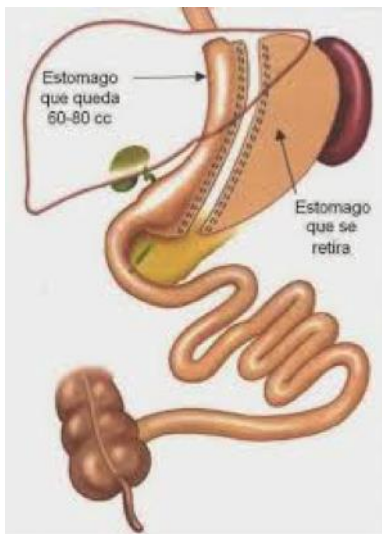
A partir da busca inicial foram incluídos 24 artigos, além de 2 referências na literatura (Guyton e Harisson). Os artigos foram selecionados a partir da leitura dos resumos e em conformidade com o tema abordado na revisão. A partir da pesquisa bibliográfica, os artigos foram lidos, interpretados e utilizados para a confecção desta revisão de literatura.

DISCUSSÃO

A perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica é nitidamente mais pronunciada nos primeiros 3 meses de pós-operatório e, em seguida, torna-se mais lenta. Esse fato é explicado, inicialmente, pela redução radical de quantidade de alimento consumido, jejum prolongado, alterações metabólicas de resposta ao trauma, modificações neuro-hormonais e mudanças na flora intestinal.²

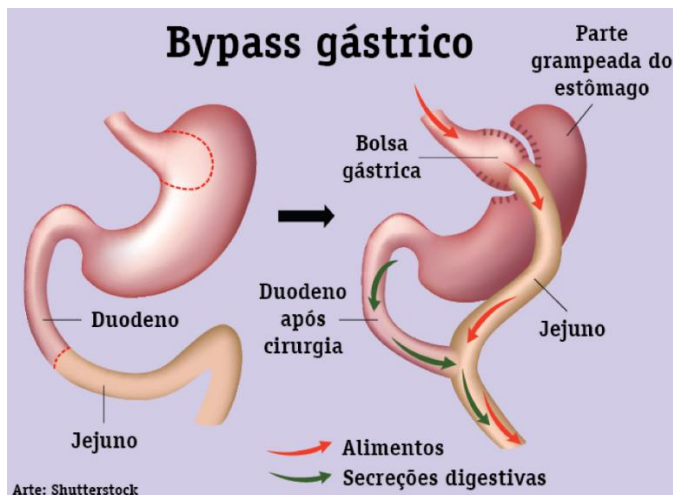
A GVL (Figura 01) é um procedimento puramente restritivo onde há remoção cirúrgica de 70-80% do estômago ao longo da curvatura maior. O BPYR (Figura 02) é um procedimento misto, que envolve confecção de pequena bolsa gástrica (20- 30 ml), seguida de uma gastroenteroanastomose, e desvio da maior parte do estomago, duodeno e parte do jejuno proximal, que são anastomosadas ao jejuno distal (jejunojejunoanastomose). Desse modo, exclue-se parte do estomago, duodeno e parte do jejuno do trânsito alimentar, porém permitindo o transporte de enzimas biliares e digestivas.^{2,8,10}

Figura 01: gastrectomia vertical



Disponível em: <https://www.sallet.com.br/sleeve-gastrectomia-ou-gastrectomia-vertical/>

Figura 02: Bypass gástrico em Y de Roux



Disponível em: <https://www.sallet.com.br/gastroplastia-com-derivacao-intestinal-ou-bypass-gastrico-ou-capella/>

Estudos demonstraram que o grau de redução do IMC não diferiu significativamente entre os dois tipos de cirurgia bariátrica.^{2,11-13} Contudo, outros estudos observaram redução significativamente maior no IMC em pacientes submetidos ao BPYR.^{4,9,14} Adicionalmente, foi observado em outro estudo que o BPYR teve maior percentual de perda de peso, em 4 anos de acompanhamento, e propiciou mais resultados efetivos sobre as comorbidades.⁵

A intensa perda de peso inicial se dá pela resposta metabólica ao trauma proporcionada por ambas cirurgias, que leva a um estado hipercatabólico ocorrendo menor retenção de sódio e água, aumento da concentração de glicose (glicólise, glicogenólise e gliconeogênese) com degradação de proteínas e

aumento de corpos cetônicos, além de perda de nitrogênio pela urina. Dessa forma, a perda de peso se torna menos acentuada em torno de 3 meses após o procedimento.²

A cirurgia bariátrica leva a remissão do DM2 em 30-80% dos casos.¹⁵ Estudos demonstraram uma chance 18 vezes maior de remissão após cirurgia bariátrica em comparação aos pacientes em tratamento conservador.¹⁶

Não existe consenso quanto a superioridade na melhora glicêmica entre os 2 procedimentos. Alguns estudos observaram uma melhora glicêmica mais extensa após BPYR do que após GVL, e um deles foi analisada a atenuação dessa vantagem durante 5 anos.^{14,15,17} Entretanto, dados sugerem mudanças semelhantes no controle glicêmico e na remissão do DM2 entre os dois tipos de cirurgia.^{2,12,13}

É relatado que a cirurgia bariátrica melhora a sensibilidade à insulina de forma proporcional a perda de peso.¹⁷ Foi observada uma melhora na sensibilidade a insulina periférica a longo prazo após ambas cirurgias bariátricas, provavelmente pela injeta muito baixa em calorias no pós-cirúrgico.¹⁸ Complementarmente, um dos artigos relatou que a perda de peso é o principal preditor para melhora da sensibilidade à insulina, e não o tipo de cirurgia.¹⁵

Em geral, é relatado que há intensa melhora na sensibilidade insulínica nas primeiras seis semanas após cirurgia bariátrica, mesmo com pequena redução no IMC (até 10%), e que essa melhora se torna menos acentuada nos próximos 4 meses apesar da maior redução no IMC (30%). Isto avanta que o aumento da sensibilidade insulínica está fortemente associado à intensa restrição calórica após as cirurgias em questão. Uma vez estabilizada a perda de peso, a relação entre IMC e sensibilidade insulínica se torna mais evidente.¹⁷

Há unanimidade entre os artigos que a BPYR apresenta efeitos mais acentuados e precoces em relação a sensibilidade insulínica hepática, antes mesmo de qualquer perda de peso significativa; contudo, não há explicação para este fato na literatura.¹⁸ Estudos sugerem benefício adicional no controle glicêmico através da cirurgia BPYR devido aos seus efeitos sobre as incretinas.¹⁵ Com relação à GVL, outro estudo observou uma superioridade na redução da insulina plasmática após este tipo de cirurgia, em relação ao BPYR. Apesar dos diferentes mecanismos, a sensibilidade à insulina estimada pelo HOMAR IR (calculado baseado na glicemia em jejum e insulina plasmática) foi semelhante em

ambos os grupos.¹⁷

O aumento da taxa de secreção de insulina é sabidamente o método menos sustentável para alcançar o controle glicêmico, pois aumenta o risco de exaustão das células beta.¹⁷ Observa-se que o excesso de ácidos graxos não esterificados (AGNE) contribui para a resistência insulínica hepática e periférica, além de contribuir para o disfuncionamento das células beta em pacientes DM2, sugerindo que a redução dos níveis de AGNE é o método mais sustentável para atingir o controle da glicemia.^{2,17}

Um estudo tentou encontrar associação entre a alteração da microbiota intestinal característica de cada procedimento e remissão do DM2. Apesar da diferença significativa entre os tipos de microbiota induzida por ambos procedimentos, está alteração não pareceu influenciar a remissão de DM2.¹²

Levando em consideração o que foi dito, é possível afirmar que ambas cirurgias bariátricas são consideradas uma opção realista para tratamento e remissão do DM2 em pacientes com IMC igual ou superior a 35 kg/m².¹⁶

O excesso de tecido adiposo está associado a inflamação de baixo grau e síndrome da resistência a insulina gerada por disfunção endotelial. Foi visto uma diminuição de agentes pró-inflamatórios e aumento de agentes anti-inflamatórios induzido pela perda ponderal após cirurgia bariátrica.⁶

Devido a esse estado pró inflamatório, a contagem de leucócitos está aumentada na obesidade e diminui com a perda de peso. Foi relatado que ambas cirurgias bariátricas diminuíram a contagem total de leucócitos e neutrófilos em 1 ano, sendo a redução do IMC e grau de resistência insulínica os principais preditores para essa variação. Tanto BPYR quanto GVL observou uma diminuição na contagem de monócitos de 77 / μ L e 62 / μ L, respectivamente.⁴

Foi observado ainda uma redução nos níveis de leptina e aumento de adiponectina.⁶ A leptina tem sido demonstrada como um estimulador da diferenciação mieloide e linfóide das células progenitoras da medula óssea.⁴

A leptina é um importante hormônio peptídico produzido pelos adipócitos que regula o armazenamento de gordura. Age no hipotálamo reduzindo a produção de estimuladores do apetite, ativa neurônios pró opiomelanocortina (POMC) no hipotálamo promovendo redução da ingestão alimentar e aumento no gasto energético, aumenta atividade nervosa simpática e reduz liberação de insulina pelas células beta.¹⁹

A adiponectina é uma proteína produzida pelo tecido adiposo que age aumentando a sensibilidade insulínica e a oxidação lipídica, além de apresentar papel protetor sobre o tecido vascular.²⁰

A grelina é um hormônio produzido sobretudo pelo fundo gástrico que atua como supressora da adiponectina, dificultando a sinalização hepática de insulina e reduzindo sua secreção, além de agir como fator diabetogênico estimulando adrenalina, hormônio do crescimento (GH) e cortisol. Dessa forma, teoricamente a remoção do fundo gástrico reduz os níveis de grelina e melhora a sensibilidade insulínica.¹⁸ Contudo, dados sugerem que a perda de peso e melhora no metabolismo dos carboidratos após cirurgia bariátrica são independentes da grelina, e que sua redução não é estatisticamente significativa.^{6,11}

Segundo estudos, a melhora do perfil lipídico basal foi semelhante em ambas técnicas bariátricas e teve redução de triglicerídeos na mesma extensão.^{1,21} Contudo, o BPYR ocasionou maior redução nos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol total (CT) que a GVL, atingindo resultados abaixo do limiar de dislipidemia.^{1,2,21} Em procedimentos puramente restritivos, como GVL, não há redução significativa do LDL, já que a diminuição de sua síntese causada pela perda de peso é compensada pela absorção intestinal não afetada.²¹ Foi demonstrado um aumento mais acentuado do lipoproteína de alta densidade (HDL) na GVL, contudo outros estudos observaram melhora comparável em ambas técnicas.^{1,2,21} Observa-se também que o efeito da cirurgia bariátrica sobre os lipídios parece ser independente da perda de peso.¹ Apenas um dos artigos não observou uma diferença na melhora do perfil lipídico entre as duas cirurgias.⁵ Assim, pode-se dizer que a BPYR é o principal procedimento metabólico relacionado a melhora do perfil lipídico.¹

O jejum pós-operatório promove níveis mais baixos de insulina induzindo a queima de gordura e estimulando a secreção de ácidos graxos e glicerol. A redução nas frações lipídicas nos 3 meses de seguimento após a bariátrica é acompanhada de uma redução na síntese de apolipoproteínas. Observa-se que a produção reduzida de apolipoproteínas e fosfolipídios é causada pela baixa de colina, devido a limitação do consumo de carne na dieta e produção endógena reduzida por alterações na flora intestinal, e pela deficiência de ácidos graxos essenciais. Além disso, há aumento considerável de aminotransferases e

concentração muito baixa de HDL em ambas técnicas. Finalmente, o fígado se torna sobrecarregado após a cirurgia bariátrica, sendo aconselhável a suplementação da dieta com fosfato piridoxal e ácido orótico.²

Estudos sugerem taxa de mortalidade de 0,5-1,5% nos 30 dias após cirurgia bariátrica.² Foi observado um número de óbitos maior entre a população não cirúrgica do que cirúrgica (2,3% vs 1,3%) sendo discretamente maior na BPYR que na GVL, em um tempo médio de 3,7 anos. Foi visto que pacientes submetidos à cirurgia bariátrica apresentaram estatísticas menores de mortalidade por todas as causas, ao longo de 11 anos de seguimento, comparado à pacientes não cirúrgicos.²² A grande melhoria na tolerância a glicose após bariátrica parece reduzir significativamente a mortalidade cardiovascular nesses pacientes.²

No entanto, estudos atuais demonstraram um aumento inexplicável de outras causas de morte em pacientes bariátricos, como acidentes, abuso de álcool ou suicídio. Uma possível explicação é hipoglicemia pós bariátrica (HPB), fenômeno recorrente que na maioria das vezes não envolve sintomas neuroglicopênicos, levando a um sub reconhecimento. Grandes estudos retrospectivos demonstraram sintomas clássicos de hipoglicemia em menos 1%, enquanto que estudos envolvendo questionários e testes de glicose descobriram uma prevalência maior de HPB (10-75%). Essa atenuação dos sintomas hipoglicêmicos após cirurgia bariátrica parece ter associação com a redução acentuada de glucagon, cortisol, catecolaminas e na resposta simpática à hipoglicemia.⁷

Foi relatado que 86% dos pacientes apresentaram queixas relacionadas a HPB, contudo, os sintomas mais comuns foram os inespecíficos (como fraqueza, tontura e dor de cabeça). Além disso, durante teste de tolerância refeição mista, 79% dos pacientes apresentaram hipoglicemia e 29% hipoglicemia grave (glicose plasmática <40mg/dl), enquanto que apenas 24% relataram sintomas de hipoglicemia durante o teste. Em relação ao tipo de cirurgia, os pacientes submetidos a BPYR apresentaram maior prevalência de hipoglicemia (\leq 54mg/dl) que os submetidos a GVL, em especial durante o jejum (59% vs 16,7%). Estudos evidenciaram que os pacientes sujeitos ao BPYR apresentaram alta secreção de insulina por tempo prolongado, fenômeno explicado pelo esvaziamento gástrico acelerado (pico hiperglicêmico pós-

prandial), alteração do metabolismo de ácidos biliares e menor depuração da insulina.⁷

As principais complicações a curto prazo relacionadas ao excesso de perda de peso proporcionada pela cirurgia bariátrica são associadas a deiscências, eventos tromboembólicos adversos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose portomesentérica) e sangramentos. Um estudo observou taxas totais de complicações de 3,8% para GVL e 4,3% para BPYR, durante período de um mês. Deiscências e sangramentos tiveram uma maior proporção após GVL do que após BPYR (20 vs 12,5 % e 60 vs 54%, respectivamente), e eventos tromboembólicos predominaram no grupo pós BPYR (4,2 vs 3,6%). O tempo de internação e a taxa de readmissão também foram similares entre elas.⁸

A GVL é expressivamente menos complexa que o BPYR e teoricamente o método mais seguro. Contudo, estudos demonstram que as taxas de complicações são estatisticamente semelhantes e BPYR e GVL são igualmente seguros a curto prazo.⁸

Pacientes com sintomas dispépticos no pré-operatório de ambas cirurgias apresentaram maior incidência de complicações graves, como deiscências, infecções, sangramentos e reoperações.²³ Foi descrito maior incidência de complicações pós-operatórias como vômito, constipação e diarreia nos pacientes submetidos à GVL (78,12%) em comparação com o grupo BPYR (37,5%).²

Estima-se que mais de 90% dos pacientes encaminhados para cirurgia bariátrica apresentem doença hepática não alcoólica (DHNA).³ Estudos demonstraram que sua remissão pode ser observada com perda de 7-10% do peso e que seis semanas de dieta hipocalórica induz perda de deposição de gordura hepática, com diminuição de 11% no volume hepático e redução de 40% na produção de glicose hepática.^{3,18}

Entretanto, estudos demonstram que pacientes com escore MELD (modelo de doença hepática terminal) >8 apresentam aumento nas taxas de morbimortalidade após cirurgia bariátrica. Foi comparada a taxa de complicações iniciais (até 1 mês após cirurgia) posteriormente a GLV e BPYR em pacientes MELD>8 (9,5 vs 14,7%), MELD entre 15 e 19 (15,7 vs 30,7%) e MELD >20 (semelhante).³ Além disso, é descrito um aumento nas concentrações

de aminotransferases (AST e ALT) mais acentuado após BPYR em comparação a GVL.² Dessa forma, é possível sugerir que a GVL é mais segura em pacientes hepatopatas com escore MELD mais altos, sobretudo os acima de 15.³

Sintomas dispépticos, frequente em obesos, reduzem após BPYR e podem aumentar na GVL. Observou-se redução notável de sintomas de acidez em 2 anos após BPYR enquanto que na GVL a prevalência mais que dobrou em 2 e 5 anos.²³

Em relação a diarreia crônica pós-operatória, o mesmo estudo constatou maior prevalência entre os pacientes submetidos a GVL do que BPYR (2,1 vs 1,2%), fato explicado pelo rápido esvaziamento gástrico devido a vagotomia, aumento da ingestão de fluidos ou alterações da microbiota intestinal. Outra explicação para este resultado é a unanimidade entre os cirurgiões pela preferência à GVL em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.²³

A perda de peso reduz o risco de câncer. A GVL é provavelmente o tipo mais seguro em relação a cânceres do trato gastrointestinal (TGI), com apenas 4 casos relatados na literatura. O BPRY causa uma redução acentuada nos cânceres esofágicos e gástricos, explicado pelo seu caráter anti-refluxo (altas taxas de resolução de metaplasia de Barret), redução de agentes cancerígenos no estômago, produção mínima de ácido gástrico, refluxo biliar mínimo na bolsa gástrica ou esôfago distal e pela baixa concentração de bactérias no conteúdo gástrico. Contudo, 29 casos de câncer gastrointestinal são relatados na literatura, possivelmente associados a refluxo biliar crônico, metaplasia intestinal e infecção pelo *Helicobacter pylori*. Além disso, 97% dos pacientes apresentam gastrite superficial e 94% pan gastrite no estômago remanescente.²⁴

Apesar da redução na incidência de câncer de TGI, a cirurgia bariátrica dificulta o diagnóstico devido às mudanças anatômicas proporcionadas por ambas cirurgias. Dessa forma, especialistas indicam a ressecção do remanescente gástrico em pacientes alto risco.²⁴

A rápida perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica aumenta a mobilização de colesterol pelo organismo gerando um aumento da saturação de colesterol na bile resultando em formação de cálculos biliares em até um ano após a cirurgia. Um estudo relatou que 6,2% dos pacientes desenvolveram colelitíase sintomática no pós-operatório, com significativa diferença entre as técnicas: 14,5% após BPYR e 4,4% após GVL. A maior incidência de cálculos

após BPYR é explicada pela interferência nos mecanismos de contração biliar propiciada por esta cirurgia.²⁵

Alguns especialistas sugerem o uso de colecistectomia profilática de forma sincrônica a bariátrica, entretanto essa proposta não é sustentada devido à baixa incidência de complicações biliares, ao aumento do tempo de cirurgia e ao maior risco de complicações pós-operatórias. O tratamento com ácido ursodesoxicólico por 6 meses após a cirurgia deve ser considerado.²⁵

Os distúrbios nutricionais são frequentes no seguimento pós-operatório das cirurgias bariátricas, sendo observados síndrome de dumping, intolerância alimentar, anemia nutricional, alopecia, desnutrição proteica (Kwashiorkor), deficiência vitaminas e minerais, reganho de peso e transtornos alimentares.²⁶

Ambos procedimentos bariátricos geram deficiências nutricionais, contudo de forma relativamente distinta. Foi observado que anemia associada à deficiência de B12 é mais comum após BPYR, provavelmente pela redução da ligação desta vitamina com fator intrínseco, pela redução da superfície de absorção e pelo crescimento bacteriano excessivo induzido por esta técnica. A deficiência de ferro foi observada em ambos grupos na mesma proporção. O grupo GVL desenvolveu uma redução anormal nos níveis plasmáticos de ácido fólico. Em geral, os pacientes que apresentaram deficiência de um dos parâmetros (hemoglobina, proteína sérica, albumina, ferro, ferritina, transferrina, vitamina B12, ácido fólico e cálcio sérico) foram de 11,8% para o grupo GVL e 17% no BPYR. Dessa forma, possíveis ajustes na suplementação pós-operatória incluem um aumento nas doses de vitamina B12 para pacientes pós BPYR e suplementação com ácido fólico em pacientes submetidos a GVL.⁹

Evidências sugerem que a bariátrica pode ocasionar distúrbios no metabolismo ósseo sobretudo intensificação do remodelamento ósseo com redução da densidade mineral óssea (DMO), promovendo aumento na incidência de fraturas, osteoporose, osteomalácia, entre outros distúrbios ósseos. Teorias são propostas para explicar este fato, como redução nas cargas mecânicas seguida de uma diminuição da massa óssea, alterações hormonais pós-operatórias (leptina, adiponectina, insulina, GLP-1 e grelina), e as modificações anatômicas no TGI levando a deficiência de vitamina D e cálcio.¹³

Um artigo comparou ambas cirurgias bariátricas e observou uma deficiência mais intensa de 25-hidroxivitamina D nos pacientes pós BPYR, além

de níveis mais baixos de cálcio e níveis mais altos de fósforo do que os submetidos a GVL. Diversos estudos relataram que a explicação para esse resultado é, ao menos em parte, devido à má absorção de cálcio, fósforo e vitamina D induzida pelo BPYR. Outros estudos sugerem que os níveis de vitamina D são semelhantes nos dois grupos. Os níveis de paratormônio (PTH) e DMO foram semelhantes.¹³

Enquanto a Endocrine Society sugere ingestão diária de 1000 Ui de vitamina D e até 2.000 mg de cálcio nos pacientes pós bariátrica, outras sociedades indicam doses de 800 Ui de vitamina D e 1.200 mg de cálcio básico. No entanto, a suplementação de vitamina D e cálcio preconizado pós cirurgia bariátrica parece ser insuficiente para prevenção de distúrbios do metabolismo ósseo.¹³

Em geral, a principal desvantagem da GVL é a maior incidência (duas vezes maior) de complicações pós-operatórias como vômitos, constipação ou diarreia. O BPYR tem como desvantagens a acentuada necessidade de suplementação (vitaminas e minerais) ao longo da vida com controle regular de seus níveis plasmáticos, além da maior invasividade com consequente aumento na frequência de complicações pós-operatórias que levam à morte.²

CONCLUSÕES

Conclui-se que há muitas divergências na literatura quanto a superioridade entre estes 2 procedimentos bariátricos. Nada obstante, este estudo demonstrou que a escolha do procedimento deve ser individualizada a atender as necessidades de cada paciente e que os resultados benéficos e maléficos de ambas técnicas cirúrgicas são semelhantes.

REFERÊNCIAS:

Spivak H, Sakran N, Dicker D, Rubin M, Raz I, Shohat T, et al. Different effects of bariatric surgical procedures on dyslipidemia: a registry-based analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13(7):1189–1194.

Szczuko M, Komorniak N, Hoffmann M, Walczak J, Jaroszek A, Kowalewski B, et al. Body Weight Reduction and Biochemical Parameters of the Patients After RYGB and SG Bariatric Procedures in 12-Month Observation. *Obes Surg.* 2017;27(4):940-947.

Minhem MA, Sarkis SF, Safadi BY, Fares SA, Alami RS. Comparison of Early Morbidity and Mortality Between Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass in High-Risk Patients for Liver Disease: Analysis of American College of Surgeons

National Surgical Quality Improvement Program. *Obes Surg.* 2018; 28(9):2844-2851.

Cunha FM, Saavedra A, Barbosa J, Freitas P, Carvalho D, Varela A. Effect of different bariatric surgery type on the leukocyte formula. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(7):1418-1423.

Guerreiro V, Neves JS, Salazar D, Ferreira MJ, Oliveira SC, Souteiro P, et al. Long-Term Weight Loss and Metabolic Syndrome Remission after Bariatric Surgery: The Effect of Sex, Age, Metabolic Parameters and Surgical Technique – A 4-Year Follow-Up Study. *Obes facts.* 2019;12(6):639-652.

Khosravi-Largani M, Nojomi M, Aghili R, Otaghvar HA, Tanha K, Seyedi SHS, et al. Evaluation of all Types of Metabolic Bariatric Surgery and its Consequences: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2019 Feb;29(2):651-690.

Lazar LO, Sapojnikov S, Pines G, Mavor E, Ostrovsky V, Schiller T, et al. SYMPTOMATIC AND ASYMPTOMATIC HYPOGLYCEMIA POST THREE DIFFERENT BARIATRIC PROCEDURES: A COMMON AND SEVERE COMPLICATION. *Endocr Pract.* 2019; DOI:10.4158/EP-2019-0185.

Goitein D, Raziel A, Szold A, Sakran N. Assessment of perioperative complications following primary bariatric surgery according to the Clavien–Dindo classification: comparison of sleeve gastrectomy and Roux-Y gastric bypass. *Surg Endosc.* 2016; 30(1):273-8.

Antoniewicz A, Kalinowski P, Kotulecka KJ, Kocoń P, Paluszkiewicz R, Remiszewski P, et al. Nutritional Deficiencies in Patients after Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy during 12-Month Follow-Up. *Obes Surg.* 2019;29(10):3277-3284.

Kayser BD, Lhomme M, Dao MC, Ichou F, Bouillot JL, Prifti E, et al. Serum lipidomics reveals early differential effects of gastric bypass compared with banding on phospholipids and sphingolipids independent of differences in weight loss. *Int J Obes.* 2017;41(6):917-925.

Dardzińska JA, Kaska Ł, Proczko-Stepaniak M, Szymańska-Gnacińska M, Aleksandrowicz-Wrona E, Małgorzewicz S. Fasting and postprandial acyl and desacyl ghrelin and the acyl/desacyl ratio in obese patients before and after different types of bariatric surgery. *Endokrinol Pol.* 2014;65(5):377-81.

Murphy R, Tsai P, Jüllig M, Liu A, Plank L, Booth M. Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission. *Obes Surg.* 2017;27(4):917-925

Tian Z, Fan X-T, Li SZ, Zhai T, Dong J. Changes in Bone Metabolism After Sleeve Gastrectomy Versus Gastric Bypass: a Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2020;30(1):77-86.

Dicker D, Yahalom R, Comaneshter DS, Vinker S. Long-Term Outcomes of Three Types of Bariatric Surgery on Obesity and Type 2 Diabetes Control and Remission. *Obes Surg.* 2016;26(8):1814-20.

Holter MM, Dutia R, Stano SM, Prigeon RL, Homel P, McGinty JJ, et al. Glucose Metabolism After Gastric Banding and Gastric Bypass in Individuals With Type 2 Diabetes: Weight Loss Effect. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):7-15.

Yska JP, van Roon EN, de Boer A, Leufkens HG, Wilffert B, de Heide LJ, et al. Remission of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients After Different Types of Bariatric Surgery: A Population-Based Cohort Study in the United Kingdom. *JAMA Surg.* 2015;150(12):1126-33.

Thomas F, Smith GC, Lu J, Babor R, Booth M, Beban G, et al. Differential Acute Impacts of Sleeve Gastrectomy, Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery and Matched Caloric Restriction Diet on Insulin Secretion, Insulin Effectiveness and Non-Esterified Fatty Acid Levels Among Patients with Type 2 Diabetes. *Obes Surg.* 2016;26(8):1924-31.

Mingrone G, Cummings DE. Changes of insulin sensitivity and secretion after bariatric/metabolic surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(6):1199-205.

Guyton AC, Hall JE. Balanços Dietéticos; Regulação da Alimentação; Obesidade e Inanição; Vitaminas e Minerais. In: Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 12^a ed. Rio de Janeiro. Elsevier; 2011. 894.

Flier JS, Flier EM. *Biologia da Obesidade.* In: Kasper LF, Loscalzo HJ. *Medicina Interna de Harisson.* Porto Alegre. AMGH; 2013. 624.

Cunha FM, Oliveira J, Preto J, Saavedra A, Costa MM, Magalhães D, et al. The Effect of Bariatric Surgery Type on Lipid Profile: An Age, Sex, Body Mass Index and Excess Weight Loss Matched Study. *Obes Surg.* 2016;26(5):1041-7.

Reges O, Greenland P, Dicker D, Leibowitz M, Hoshen M, Gofer I, et al. Association of Bariatric Surgery Using Laparoscopic Banding, Roux-en-Y Gastric Bypass, or Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Usual Care Obesity Management With All-Cause Mortality. *JAMA.* 2018;319(3):279-290.

Elias K, Hedberg J, Sundbom M. Prevalence and impact of acid-related symptoms and diarrhea in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass, Sleeve gastrectomy and Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16(4):520-527.

Ebrahimi R, Kermansaravi M, Khalaj A, Eghbali F, Mousavi A, Pazouki A. Gastro-Intestinal Tract Cancers Following Bariatric Surgery: a Narrative Review. *Obes Surg.* 2019 Aug;29(8):2678-2694.

Sneineh MA, Harel L, Elnasara A, Razin H, Rotmensch A, Moscovici S, et al. Increased Incidence of Symptomatic Cholelithiasis After Bariatric Roux-En-Y Gastric Bypass and Previous Bariatric Surgery: a Single Center Experience. *Obes Surg.* 2020;30(3):846-850.

Dias JS, Lima IS, Figueira MS, Costa VVL, Nogueira AAC. Sinais e sintomas de pacientes durante um ano pós-cirurgia bariátrica. *Braspen J.* 2017; 32 (4): 394-402.

RETINOPATIA DIABÉTICA E TERAPÊUTICA COM ANTI-VEGF

DIABETIC THERAPEUTIC RETINOPATHY WITH ANTI-VEGF

Jeniffer B. Costa¹; Carlos P. Nunes²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Retinopatia, Diabetes, Tratamento, Retinopatia diabética; **Keywords:** Retinopathy; Diabetes; Treatment; Diabetic retinopathy

RESUMO

Introdução: A retinopatia diabética (RD) é uma doença crônica, progressiva, ameaçadora da microvasculatura da retina que se desenvolve como resultado de diabetes tipo 1 ou tipo 2. **Objetivo:** Investigar a retinopatia diabética e a terapêutica anti-VEGF empregada. **Métodos:** Foram incluídos nessa revisão, estudos acerca do assunto nos últimos 10 anos, utilizando a plataforma indexadora Medline, selecionando filtros como: Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados (ECCR), Metanálises e Revisões Sistemáticas produzidos na língua inglesa. As seguintes palavras chave foram empregadas: Retinopatia, Diabetes, Tratamento. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, quinze estudos foram escolhidos. **Resultados:** Na análise dos ECCR, que envolveram 971 pacientes, os resultados mais relevantes apontavam que a terapia com ranibizumabe trazia benefícios consideráveis para os grupos controle, como diminuição da gravidade e prevenção para progressão dos quadros provenientes da RD. **Discussão:** Com base em novas ideias sobre a patogênese da RD, surgiram novos tratamentos químicos e biológicos, como terapia anti-VEGF que mostram uma grande eficácia em diversos parâmetros da RD. No entanto, limitações e efeitos adversos da também são motivo de grande preocupação. **Conclusões:** Após análise dos diversos estudos expostos nessa revisão percebe-se a importância da terapia anti-VEGF e a realização de mais estudos controlados com um maior número de amostragem para que se construam evidências científicas mais consolidadas para empregar de maneira mais eficaz

¹ Acadêmica do Curso de graduação em medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos;

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. tccmed@unifeso.edu.br

essa ferramenta medicamentosa.

ABSTRACT

Background: Diabetic retinopathy (DR) is a chronic, progressive, threatening disease of the retinal microvasculature that develops as a result of type 1 or type 2 diabetes. **Objectives:** To investigate diabetic retinopathy and the anti-VEGF therapy employed. **Methods:** Studies on the subject in the last 10 years were included in this review, using the MEDLINE indexing platform, selecting filters such as: Controlled and Randomized Clinical Trials (ECCR), Meta-analyzes and Systematic Reviews produced in English. The following keywords were used: “Retinopathy”, “Diabetes”, “Treatment”. After applying the inclusion and exclusion criteria, fifteen studies were chosen. **Results:** In the analysis of the RCTs, which involved 971 patients, the most relevant results indicated that therapy with ranibizumab brought considerable benefits to the control groups, such as decreasing the severity and preventing the progression of conditions arising from DR. **Discussion:** Based on new ideas about the pathogenesis of DR, new chemical and biological treatments have emerged, such as anti-VEGF therapy that show great efficacy in several parameters of DR. However, limitations and adverse effects of are also of great concern. **Conclusions:** After analyzing the various studies exposed in this review, the importance of anti-VEGF therapy and the carrying out of more controlled studies with a larger number of samples is evident in order to build more consolidated scientific evidence to use this drug tool more effectively.

INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma doença crônica, progressiva, ameaçadora da microvasculatura da retina que se desenvolve como resultado de diabetes tipo 1 ou tipo 2. A RD afeta aproximadamente um terço das pessoas com diabetes, é uma doença associada à neovascularização da retina e representa a principal causa de perda da visão na população adulta, contribuindo com 4,8% de 37 milhões de casos de cegueira em todo mundo.^{1,2,3} Além disso, é uma doença que pode causar microaneurismas, hemorragias, exsudatos e espessamento da retina.^{2,4,5}

A RD pode ser classificada como retinopatia diabética não proliferativa

(NPDR) e proliferativa (PDR). Os primeiros sinais visíveis na NPDR são microaneurismas e hemorragias retinianas. Isquemia crescente, manchas de algodão, miçangas venosas e anormalidades microvasculares intra-retinianas se desenvolvem na NPDR moderado / grave. A perda de visão é consequência, principalmente, do desenvolvimento de novos vasos retinianos anormais na PDR, que podem levar a hemorragia, fibrose, tração e descolamento de retina.⁴ O edema macular diabético, que pode ocorrer em qualquer estágio da retinopatia diabética, é caracterizado pelo aumento da permeabilidade vascular, espessamento central da retina e deposição de exsudatos duros. Quando presente perto ou na mácula central, é denominado edema macular clinicamente significativo, sendo, dessa forma, o edema macular diabético a principal causa de perda de visão em pessoas com diabetes.^{4,5}

Apesar dos esforços de pesquisa, a natureza dos processos patogênicos que levam a RD ainda é desconhecida, dificultando o desenvolvimento de novos tratamentos eficazes. Os avanços nas tecnologias oferecem uma visão sem precedentes das alterações moleculares globais na RD, mas a identificação de novos tratamentos com base em grandes quantidades de dados gerados em estudos ainda representa um desafio considerável.^{2,6}

OBJETIVO

Investigar a fisiopatologia da retinopatia diabética e a terapêutica anti-VEGF empregada nas suas complicações.

MÉTODOS

Nessa revisão sistemática de literatura foram realizadas consultas ao DeCS e ao MeSH para busca dos descritores em saúde em inglês em seguida foi elaborada a seguinte frase de pesquisa (“Diabetic Retinopathy” OR “Diabetic Retinopathies”) AND (Therapeutic OR Therapy OR Therapies OR Treatment OR Treatments) para pesquisa na base de dados indexadora MEDLINE (National Library of Medicine) sendo incluídos artigos de 2011 a 2019. Foram encontrados 18.851 artigos e após aplicação do critério de associação direta ao título foi reduzido para 1.261 artigos.

Os critérios de exclusão se basearam em estudos realizados apenas em

humanos, publicados na língua inglesa no período referente aos últimos 10 anos. Para diminuição de possíveis vieses foi selecionado apenas o filtro “Randomized clinical trial” para compor os resultados dessa revisão encontrando um total de 25 estudos. Em seguida foram incluídos também “Meta-analyses” e “Sistematic reviews” totalizando 31 artigos. Após leitura na íntegra dos resumos foram selecionados 15 artigos. Figura 01.

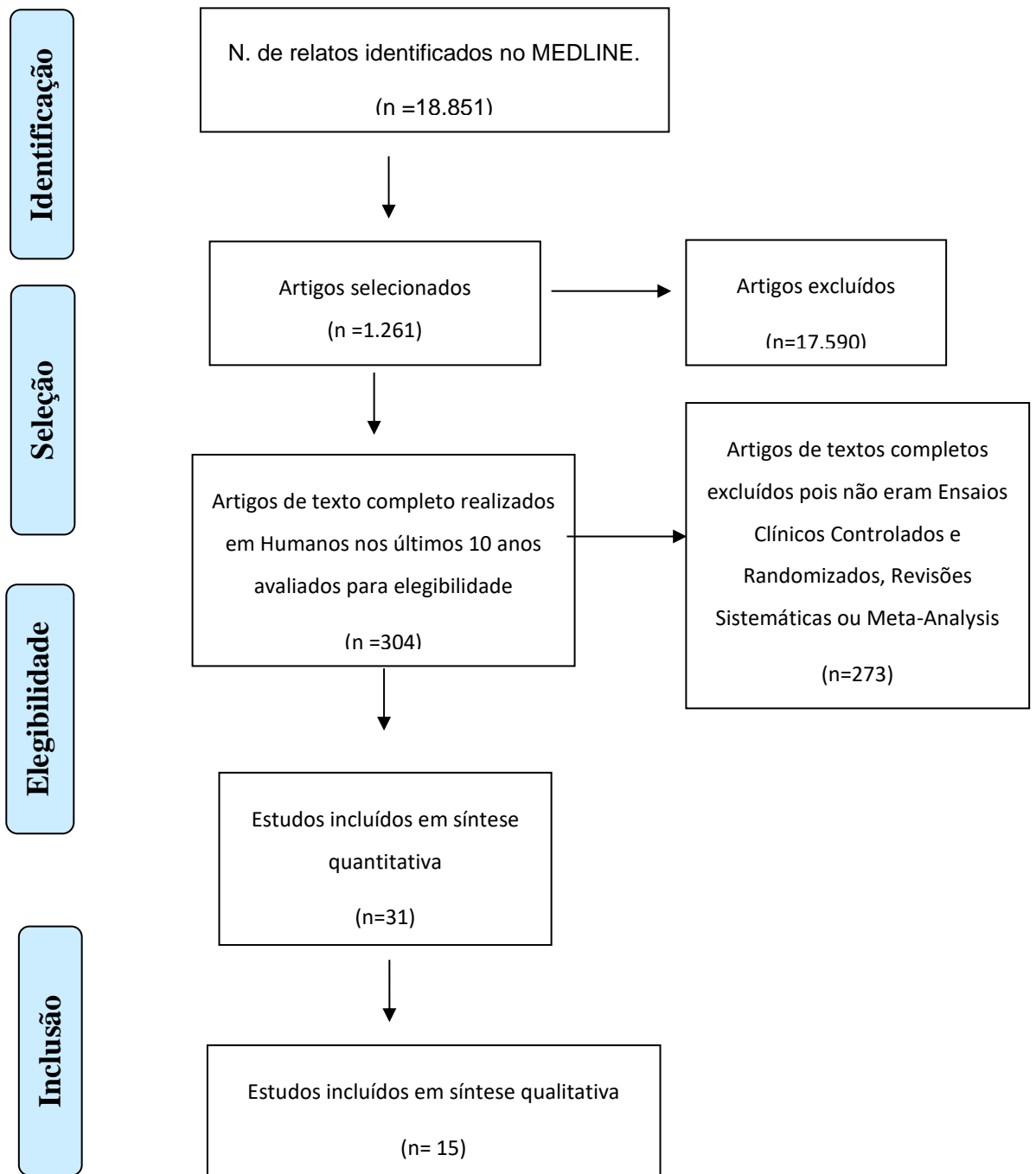


Figura 01: Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

RESULTADOS

Os estudos analisados envolveram 971 pacientes submetidos às pesquisas relacionadas a tratamentos envolvendo RD não proliferativa (NPDR), proliferativa (PDR) e as principais doenças conseqüentes a complicações dessa condição visual. Na análise dos estudos, os resultados mais relevantes apontavam que a utilização do ranibizumabe trazia benefícios consideráveis para os grupos controle, como diminuição da gravidade e prevenção para progressão dos quadros.

Foi avaliada alterações nos achados eletrorretinográficos (ERG) após fotocoagulação panretiniana (PRP) em comparação com o PRP mais a injeção intravítrea de ranibizumabe (IVR) em olhos com retinopatia diabética proliferativa de alto risco (PDR). Pacientes com PDR de alto risco e sem tratamento prévio com laser foram designados aleatoriamente para receber PRP (grupo PRP; n = 9) ou PRP mais IVR (grupo PRPplus; n = 11). O PRP foi administrado em duas sessões (semanas 0 e 2) e a IVR foi administrada no final da primeira sessão de laser (semana 0) no grupo PRPplus. Avaliações oftalmológicas padronizadas, incluindo a acuidade visual melhor corrigida (ETDRS) (BCVA) e angiografia com fluoresceína para medir a área de vazamento de fluoresceína (FLA), foram realizadas na linha de base e nas semanas 16 (± 2), 32 (± 2) e 48 (± 2). Comparado à linha de base, houve uma redução estatisticamente significativa ($P < 0,05$) de FLA observada em todas as visitas do estudo em ambos os grupos, com a redução observada no grupo PRPplus significativamente maior do que no grupo PRP na semana 48. Esses resultados sugerem que o tratamento de PDR de alto risco com PRP mais IVR é eficaz para o controle de PDR e permite o uso de PRP menos extenso que, por sua vez, induz menos perda funcional da retina.⁷

Outro estudo buscou comparar o bevacizumabe intravítreo versus o ranibizumabe como tratamento neoadjuvante antes da vitrectomia pars plana (PPV) na retinopatia diabética proliferativa (PDR) em relação aos parâmetros de complexidade cirúrgica. Foram recrutados 29 pacientes para um estudo piloto prospectivo randomizado duplo cego que necessitam de PPV para hemorragia vítrea não clara ou descolamento de retina tracional (TRD) secundário à PDR. Os pacientes foram randomizados para receber bevacizumabe intravítreo ou ranibizumabe em doses padrão 1 semana no pré-operatório. Os parâmetros medidos incluíram tempo cirúrgico total, presença de TRD, sangramento

intraoperatório, rupturas iatrogênicas da retina e uso de endolaser e endodiatérmica ou óleo de silicone. Para os parâmetros cirúrgicos, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos nas análises univariadas. A análise multivariável não mostrou diferença estatisticamente significativa para o tempo cirúrgico total. O estudo sugeriu que o bevacizumabe e o ranibizumabe intravítreos são equivalentes como adjuvantes cirúrgicos quando utilizados como pré-tratamento em pacientes com RDP submetidos a PPV.⁸

A eficácia da fotocoagulação panretiniana (PRP) e da injeção intravítrea de ranibizumabe com PRP isoladamente em pacientes com retinopatia diabética proliferativa bilateral sem risco elevado ao tratamento foi estudada da seguinte forma: sessenta olhos de 30 pacientes foram randomizados para o grupo de estudo (GE) recebendo PRP mais 2 injeções de ranibizumab ou para o grupo controle (GC) recebendo PRP sozinho. A mudança média na acuidade visual melhor corrigida e na tomografia de coerência óptica foram comparadas no início e 1, 3 e 6 meses. A acuidade visual obteve resultados significativamente melhores aos 6 meses no GE, e houve diminuição da acuidade visual no GC. A espessura da mácula central diminuiu significativamente aos 6 meses no GE. Nos olhos com edema macular diabético, a acuidade visual melhor corrigida aumentou 3,6 letras ($P = 0,06$) no GE e diminuiu 4,4 letras no GC ($P = 0,003$). A espessura da mácula central diminuiu 69,3 μm ($P = 0,001$) no GE e 45,5 μm ($P = 0,11$) no GC. O ranibizumabe intravítreo em combinação com o PRP pode ser um tratamento eficaz em olhos com retinopatia diabética proliferativa de alto risco e edema macular diabético.⁹

Foi avaliado os efeitos do ranibizumabe intravítreo na gravidade da retinopatia diabética (RD) quando administrado por até 3 anos, avaliando os efeitos do início tardio da terapia com ranibizumabe na gravidade da RD e identificar as características basais do paciente associadas ao desenvolvimento de RD proliferativa (PDR). Selecionaram adultos com edema macular diabético (DME) ($N = 759$), acuidade visual melhor corrigida basal 20/40 a 20/320 equivalente de Snellen e espessura foveal central $\geq 275 \mu\text{m}$. Os pacientes foram randomizados para receber mensalmente 0,3 ou 0,5 mg de ranibizumabe ou injeções simuladas. Os fatores de risco da linha de base foram avaliados para explorar possíveis associações com o desenvolvimento de PDR. A presença de

não perfusão capilar macular na linha de base parece estar associada à progressão para PDR nos olhos tratados com ranibizumabe, mas não influenciou significativamente a melhora da acuidade visual nos olhos com DME após o tratamento com ranibizumabe. Ranibizumabe, administrado a pacientes com DME por 12 a 36 meses nesses estudos, pode melhorar a gravidade da RD e prevenir o agravamento. Atrasos prolongados no início da terapia com ranibizumabe podem limitar esse efeito terapêutico. Embora incomum, o desenvolvimento de PDR ainda ocorre em uma pequena porcentagem de olhos submetidos à terapia com fator de crescimento endotelial anti-vascular e pode estar relacionado à presença de não perfusão macular.¹⁰

Além disso outro artigo buscou investigar a eficácia das injeções intravítreas de ranibizumabe na retinopatia diabética proliferativa associada à hemorragia vítrea (VH) em pacientes com retinopatia diabética proliferativa que apresentaram HV persistente. A hemorragia vítrea foi classificada em leve, moderada e grave. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: o grupo ranibizumabe foi tratado com injeções intravítreas de ranibizumabe e o grupo controle foi designado apenas para observação. A vitrectomia foi realizada quando houve agravamento da HV em pacientes com HV leve, moderada e grave ou na ausência de melhora por 16 semanas em pacientes com HV moderada e grave. O grupo ranibizumabe incluiu 71 pacientes e o grupo controle incluiu 62 pacientes. Houve diferença estatisticamente significativa na taxa de vitrectomia em pacientes com HV leve a moderada (5 pacientes [7,04%] e 12 pacientes [19,35%], respectivamente; $P = 0,04$). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na taxa geral de vitrectomia e na taxa de vitrectomia em pacientes com VH grave (17 [23,94%] e 12 [16,90%] no grupo ranibizumabe vs. 22 [35,48%] e 10 [16,13 %] pacientes no grupo controle ($P = 0,14$ e $P = 0,83$, respectivamente). A recorrência do VH ocorreu em 22 pacientes no grupo ranibizumabe e em 29 pacientes no grupo controle ($P = 0,06$). Melhores medições da acuidade visual foram registradas em todas as visitas de acompanhamento no grupo ranibizumabe ($P \leq 0,04$).¹¹

DISCUSSÃO

A RD é uma doença que pode levar a cegueira, e essa ameaça à visão ocorre por duas vias principais: crescimento de novos vasos levando a

hemorragia intra-ocular e possível descolamento de retina com perda global profunda da visão e dano localizado na mácula ocular com perda da acuidade visual central.^{2,5} Devido aos níveis elevados de glicose no sangue algumas alterações ocorrem: primeiramente os capilares tendem a se dilatar, mas logo em seguida alguns se fecham levando a perda do fluxo sanguíneo para parte da retina, causando áreas de palidez, quando essas partes são pequenas áreas de isquemia só conseguem ser detectadas através da angiografia com fluoresceína (FA). A oclusão de capilares é uma das características mais importantes da RD, pois leva a outras alterações, como: manchas de algodão e hemorragias.⁵

A retinopatia pode passar por vários estágios. O primeiro estágio é chamado retinopatia diabética não proliferativa (NPDR), anteriormente conhecida como RD de segundo plano. É muito comum e a maioria das pessoas com diabetes de longa data o tem. As características incluem microaneurismas, hemorragias, exsudatos duros e manchas ocasionais de algodão. A progressão é variável e as alterações podem regredir. O prognóstico para NPDR leve é bom, mas alguns pacientes evoluem para formas mais graves de NPDR, edema macular (MO) (maculopatia) e retinopatia proliferativa. A presença de múltiplas manchas de algodão e hemorragias retinianas generalizadas podem indicar que a retinopatia proliferativa está se desenvolvendo. Hemorragias de grandes manchas são geralmente seguidas por novos vasos dentro de alguns meses.^{3,5}

No diabetes tipo 1, cada redução de 1% na HbA1c (por exemplo, 9% para 8%) reduz o risco de retinopatia em 39%, e esse efeito benéfico persiste muito depois do período de controle intensivo em que ocorre essa redução. Já na diabetes tipo 2, a cada diminuição de 10% na HbA1c reduz o risco de eventos microvasculares, incluindo retinopatia, em 25%. Além disso, também há fortes evidências de que um controle rígido da pressão arterial em pacientes com diabetes hipertensos é benéfico na redução da perda visual da retinopatia diabética, cada diminuição de 10 mmHg na pressão arterial sistólica reduz o risco de complicações microvasculares em 13%, independentemente do controle glicêmico. O benefício do tratamento da pressão arterial em pacientes diabéticos normotensos é menos claro, porém há evidências emergentes de que a normalização dos níveis de lipídios no sangue pode reduzir o risco de retinopatia.⁴

O tratamento clássico com fotocoagulação a laser continua sendo a

modalidade de escolha para prevenção de perda visual grave. Essa abordagem, no entanto, só é bem-sucedida em cerca de 50% dos casos, além de resultar em restrição da visão periférica e diminuição da acuidade da cor e da visão noturna. Com base em novas ideias sobre a patogênese da RD, surgiram novos tratamentos químicos e biológicos, mas ainda estão nos estágios iniciais de utilização clínica ou estão atualmente em fase de testes clínicos. As principais direções da pesquisa clínica atual sobre novos tratamentos medicamentosos para RD estão focadas no uso de moduladores de angiogênese, anti-inflamatórios não esteróides e tratamentos com agentes esteróides.^{2,12} Os avanços técnicos no campo da biologia molecular e genética molecular, dominados pelos avanços nas tecnologias genômicas, agora oferecem uma visão sem precedentes da etiologia, mecanismos patogênicos e progressão da RD. O desenvolvimento de tecnologias altamente paralelas agora permite a investigação de um perfil global de alterações no RD no nível da sequência gênica, expressão, alterações proteicas e outros níveis moleculares.² Dessa maneira, novos mecanismos contribuintes podem ser descobertos, oferecendo a base para o desenvolvimento de novos tratamentos que atuem sobre processos celulares. Embora as abordagens genômicas ofereçam uma visão sem precedentes da etiologia, patogênese e respostas homeostáticas na doença, é desafiador interpretar a grande quantidade de dados gerados dessa maneira e destilar as informações biologicamente significativas, incluindo possíveis alvos terapêuticos. Por esses motivos, novas soluções para a interpretação desses resultados são necessárias para facilitar a descoberta de mecanismos passíveis de intervenção terapêutica.⁶

Na década passada observaram mudanças drásticas no manejo da retina vascular através da introdução de agentes injetáveis anti Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF). A primeira droga anti-VEGF é o pegaptanib, um aptâmero de 28 nucleotídeos de comprimento, que se liga a isômero A165 de VEGF. Os novos agentes são ativos contra todas as isoformas do VEGF: são o cizumabe e ranibizumabe, existindo ainda o bevacizumabe, um medicamento anticorpo monoclonal, enquanto o ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal padronizado, que carece de domínio Fc. Agentes VEGF causam regressão de RD pré-proliferativa e proliferativa e aceleraram a resolução de hemorragia vítrea diabética.^{6,13} Alguns eventos adversos

associados à injeção intravítrea específica para seu uso na retinopatia diabética proliferativa (PDR) podem incluir precipitação, agravamento da retina, descolamento e isquemia foveal (a incidência de endoftalmite, um raro efeito adverso da injeção intravítrea, pode ser aumentada por injeções frequentes).¹⁵ Embora o uso de agentes anti-VEGF como auxiliares no gerenciamento de PDR e suas complicações seja comum, nenhum grande ensaio clínico randomizado (ECR) confirmou sua eficácia. No entanto, vários ECRs de pequeno a médio porte exploraram o papel de agentes anti-VEGF no PDR como terapia autônoma ou como adjuvante da vitrectomia a laser ou pars-plana.⁶

O (VEGF) é uma molécula chave na patogênese do PDR e utilizar um agente inibitório da atividade biológica do VEGF é um meio que teoricamente seria atraente para gerenciar pacientes com PDR ou NPDR grave e suas complicações, além de ser uma alternativa ao tratamento com pan-retina fotocoagulação.⁶ Simunovic *et al* 2015 encontraram evidências que sugerem que a terapia anti-VEGF intravítrea seja associada a melhorias estruturais (espessura) e regressão da neovascularização em relação a fotocoagulação pan-retiniana (PRP).⁶ Esta constatação está mais alinhada com a observação de que a RD é mais provável estabilizar ou regredir em pacientes submetidos a injeções intravítreas de bevacizumab (IVB) para edema macular diabético, porque os agentes anti-VEGF mais usados têm meia-vida vítrea de dias no olho humano não vitrectomizado e devido à natureza crônica das doenças oculares diabéticas, a desvantagem óbvia do tratamento anti-VEGF como terapia autônoma é o requisito para terapia em curso naqueles com doença avançada, havendo lacunas sobre usar terapia anti-VEGF como um complemento para evitar a exigência para realização de PRP enquanto o controle sistêmico não é otimizado.^{6,14}

Entre os medicamentos anti-VEGF que foram testados em ensaios clínicos para tratamento da RD o ranibizumabe é o mais abrangente avaliado. Os resultados dos estudos mostraram que os maiores ganhos de acuidade visual foram obtidos após a utilização do medicamento intravítreo quando comparado a monoterapia a laser. No entanto, limitações e efeitos adversos da terapia anti-VEGF também são motivo de grande preocupação. Devido ao curto tempo de meia-vida dos agentes anti-VEGF, são necessárias injeções mensais ou

bimestrais para garantir a eficácia.¹⁵

Além disso Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular intravítreo além de melhorar a acuidade visual, reduzem a espessura macular nos olhos com edema macular que levaria ao envolvimento da perda de visão, concordando também com a desvantagem da necessidade de repetidas injeções intravitreas para manter esse benefício.⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS.

A cronicidade do diabetes é o fator de maior relevância que influencia o desenvolvimento da retinopatia. Há vários fatores de risco sistêmicos modificáveis que estão fortemente associados a essa doença, incluindo o controle glicêmico. Além disso, existem diversos estudos que junto a prática clínica indicam e mostram que o controle glicêmico rígido associado ao controle pressórico reduzem a incidência e a progressão da retinopatia. Entretanto, os tratamentos que envolvem mudança de hábitos e esses controles por meio de medicamentos não se mostram suficientes e possuem pouca adesão ou má execução dos pacientes quando são oferecidos, dessa forma a necessidade de outros tratamentos fica evidente.

Após análise dos diversos estudos expostos nessa revisão ficou demonstrada a importância da terapia anti-VEGF e da realização de mais estudos controlados com um maior número de amostragem para que se construam evidências científicas mais consolidadas para empregar de maneira mais eficaz essa ferramenta medicamentosa. Apesar dos resultados apontarem melhoras significativas das conseqüentes patologias da RD após utilização do anti-VEGF, ranibizumabe intravítreo, alguns colaterais também são citados, como precipitação, descolamento e isquemia foveal, inclusive associando a frequência da utilização desse medicamento ao aumento do aparecimento dos efeitos colaterais. Dessa forma, é necessário um maior emprego da biologia molecular para desenvolvimento desses medicamentos a fim de conseguir alcançar maiores benefícios a pacientes que sofrem com essa moléstia.

CONFLITO DE INTERESSE

Não houve conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

Miniadakis N, Konstantakopoulou E. Cost Effectiveness of Treatments for diabetic Retinopathy: A systematic literature review. *Pharmacoeconomics*. 2019; 37(9): 995-1010.

Maver A, Hristovski D, Rindfleisch TC, et al. Integration of data from omic studies with the literature-based Discovery towards identification of novel treatments for neovascularization in diabetic retinopathy. *Biomed Res Int*. 2013: 848952.

Ren YB, Su XJ, Qi, YX, et al. Efficacy of ranibizumab for the treatment of diabetic retinopathy: A protocol for systematic review of randomized controlled trial. *Medicine*. 2019; 98(17):15409.

Mohamed QA, Ross A, Chu AJ. Diabetic retinopathy (treatment). *BMJ Clin Evid*. 2011: 0702.

Royle P, Mistry H, Auguste P, et al. Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015. (Health Technology Assessment, No. 19.51).

Simunovic MP, Maberley DA. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Retina*. 2015; 35(10): 1931-42.

Messias A, Filho Ramos JÁ, Messias K, et al. Electroretinographic findings associated with panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab treatment for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Doc. Ophthalmol*. 2012; 124 (2): 225-36.

Vaezi KP, Albani DA, Kirker AW, et al. A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45 (6): 521-4.

Ferraz DA, Vasquez LM, Preti RC, et al. A randomized controlled trial of panretinal photocoagulation with and without intravitreal ranibizumab in treatment – naive eyes with non- high- risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2015; 35 (2): 280-7.

Ip S M, Domalpally A, Sun JK, et al. Long- term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*. 2015; 122(2):367-74.

Chelala E, Nehme J, Rami HE, et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab injections in the treatment of vitreous hemorrhage related to proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2018; 38(6): 1127-33.

Gabrielle PH, Massin P, Kodjikian. Central retinal Thickness following panretinal photocoagulation using a multispot semi-automated pattern scanning laser to treat ischaemic diabetic retinopathy: treatment in one session compared with four monthly sessions. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(5): 680-7.

Ernst B, Aguirre GG, Oliver SCN, et al. Intravitreal bevacizumab versus panretinal photocoagulation for treatment-naive proliferative diabetic retinopathy. *Acta. Ophthalmol*. 2012; 90(7): 573-4.

Tillin T, Orchard T, Malm A, et al. The role of antihypertensive therapy in reducing

vascular complications of type 2 diabetes, Findings from the diabetic retinopathy candesartan trials- protect 2 study. J Hypertens. 2011; 29(7): 1457-62.

Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and treatments. Int J Mol Sci. 2018; 19(6): 1816.

INIBIDORES DE SGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDIACA

SGLT2 INHIBITOR IN HEART INSUFFICIENCY TREATMENT

Adriel Pereira de Oliveira¹; Flavio Morgado²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Insuficiência Cardíaca; Inibidores do transportador 2 de Sódio-Glicose; Diabetes Mellitus; **Keywords:** Heart Failure; Sodium-Glucose transporter 2 Inhibitors; Diabetes Mellitus

RESUMO

Introdução: A temática abordada busca conhecer as terapias utilizadas no tratamento da diabetes mellitus que agem reduzindo a chance de o indivíduo desenvolver doenças de origem cardiovasculares, visto que a diabetes é um importante fator de risco para essa complicação, o que justifica a crescente preocupação sobre esse tema. **Objetivo:** Conhecer os novos tratamentos utilizados na prevenção da insuficiência cardíaca, dando ênfase aos inibidores de SGLT-2, seu mecanismo de ação, benefícios e possíveis complicações, além de abordar conceito, epidemiologia, classificação e fisiopatologia da diabetes levando ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca. **Metódos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada, sendo consultados artigos científicos selecionados através da busca do banco de dados PubMed, Scielo e Lilacs. **Desenvolvimento:** A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue para atender as necessidades metabólicas do organismo, manifesta-se tanto de forma crônica como aguda. A diabetes mellitus é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Atualmente, novos estudos afirmam os benefícios do uso de inibidores de SGLT-2 no tratamento da diabetes para prevenção de risco cardiovasculares. **Conclusão:** A terapia com inibidores SGLT-2 apresentou diversos benefícios cardiovasculares, diminuição do peso, dos níveis pressóricos, além de apresentar menos efeitos colaterais.

ABSTRACT

¹ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos

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

Background: *The topic addressed seeks to know the therapies used in the treatment of diabetes mellitus that act by reducing the individual's chance of developing cardiovascular diseases, since diabetes is an important risk factor for this complication, which justifies the growing concern about this condition theme.*

Objectives: *To know the new treatments used in the prevention of heart failure, emphasizing SGLT-2 inhibitors, their mechanism of action, benefits and possible complications, in addition to addressing the concept, epidemiology, classification and pathophysiology of diabetes leading to the development of heart failure.*

Methods: *This is a bibliographic review based on specialized literature, with scientific articles selected through the search of the PubMed, SciELO and LILACS databases.* **Development:** *Heart failure is a complex clinical syndrome, in which the heart is unable to pump blood to meet the metabolic needs of the body, it manifests itself both in a chronic and acute form. Diabetes mellitus is an important risk factor for the development of cardiovascular diseases. Currently, new studies claim the benefits of using SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetes to prevent cardiovascular risk.* **Conclusions:** *Therapy with SGLT-2 inhibitors showed several cardiovascular benefits, decreased weight, pressure levels, in addition to having fewer side effects.*

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) representa um importante e crescente problema de saúde pública na sociedade atual, afetando 2%-3% da população adulta dos países desenvolvidos, diversos fármacos são utilizados no seu tratamento. Estudos recentes analisam a eficácia de medicamentos utilizados na diabetes mellitus para prevenção da insuficiência cardíaca. Sabe-se que as doenças cardiovasculares ainda são a maior causa de mortalidade e morbidade em pacientes com diabetes tipo 2.^{1,2}

Uma nova classe de medicamentos antihiperlipemiantes orais tem ganhado destaque no tratamento do diabetes, sendo esses os agentes inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2). No Brasil, aparecem no mercado apenas dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina.³ Estudos recentes demonstraram uma redução significativa de eventos cardiovasculares graves com o uso dessa medicação.²

A insuficiência cardíaca é uma síndrome resultante de uma lesão

estrutural ou funcional do miocárdio. É caracterizada pela incapacidade do coração de propiciar suprimento adequado de sangue para atender às necessidades metabólicas tissulares. É, também, uma doença multissistêmica em que está presente anormalidade da função cardíaca, muscular esquelética, renal e metabólica, associada a elevada estimulação do sistema nervoso simpático e a alterações neuro-humorais e inflamatórias. ²

Os doentes com IC são classicamente divididos em dois grupos: os que apresentam IC com fração de ejeção preservada, também chamada IC diastólica, e aqueles com IC e redução da fração de ejeção, mais conhecida como IC sistólica. ¹

O manejo dos pacientes com insuficiência cardíaca ainda é um desafio, pois apesar dos avanços terapêuticos alcançados, essa síndrome continua a produzir impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, além de ser responsável por altas taxas de morbimortalidade. Os principais objetivos do tratamento dos doentes com insuficiência cardíaca são reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida, prevenir a progressão da doença e diminuir a hospitalização e a mortalidade. ²

O tratamento da insuficiência cardíaca se resume em não medicamentoso, que inclui mudança de hábitos de vida, nutrição e reabilitação, e tratamento farmacológico.² Os inibidores de SGLT-2 são utilizados em pacientes com diabetes mellitus e tem mostrado diversos benefícios desses medicamentos na prevenção secundária de eventos cardiovasculares.⁴ A inibição farmacológica do cotransportador renal de sódio e glicose do tipo 2 induz a glicosúria, reduz a taxa de glicemia e de mortalidade, o risco cardiovascular e a possibilidade de internação por insuficiência cardíaca no diabetes melito do tipo 2. ⁴

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

Explorar na literatura o tratamento preventivo da insuficiência cardíaca com uso dos inibidores de SGLT-2.

Objetivos Secundários:

Buscar nas bases de dados eletrônicos a definição de insuficiência cardíaca, epidemiologia, classificação, fisiopatologia da diabetes mellitus

causando a lesão cardiovascular e tratamento atual, dando ênfase principalmente no uso dos inibidores SGLT-2 e seu mecanismo de ação.

MÉTODOS

O estudo em questão foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica sobre uso de inibidores SGLT-2 no tratamento da insuficiência cardíaca, focando no mecanismo de ação, benefícios desses medicamentos e possíveis complicações. A busca por artigos científicos foi feita na plataforma PubMed, SCIELO, LILACS, com os seguintes descritores "*Heart Failure*", "*Sodium-glucose transporter 2 Inhibitors*", "*Diabetes Mellitus*".

Foram utilizados os seguintes filtros: estudos feitos em humanos, artigos com menos de dez anos desde a data da publicação, nas línguas Português, Inglês e Espanhol e textos completos e gratuitos. Os critérios de exclusão foram artigos com data de publicação superior aos 10 últimos anos e artigos que não respondessem o tema. Dessa pesquisa foram encontrados 75 (setenta e cinco) artigos, sendo selecionados 15 artigos que respondem ao tema proposto.

DESENVOLVIMENTO

Conceito

A Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Tal síndrome pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço.⁵

Manifesta-se tanto de forma crônica como descompensada, levando a sintomas incapacitantes, frequentes hospitalizações, redução da qualidade de vida, aumento do risco de mortalidade, além de complexo regime terapêutico.⁶

É uma síndrome clínica caracterizada por sintomas clássicos (como fadiga e dispneia) que podem ser acompanhados por sinais clínicos (ingurgitamento jugular, fevres pulmonares e edemas periféricos).⁷

Epidemiologia

A insuficiência cardíaca é extremamente prevalente e apresenta impacto

considerável na mortalidade e qualidade de vida. Afeta cerca de 1-3% da população adulta nos países desenvolvidos, aumentando exponencialmente com a idade e atingindo mais de 10% acima dos 70 anos. Atendendo ao aumento da esperança média de vida, melhores métodos de diagnóstico e aumento de comorbidades é uma provável prevalência crescente.⁷

Aproximadamente 23 milhões de pessoas são portadoras de IC, e 2 milhões de novos casos são diagnosticados a cada ano no mundo, constituindo a primeira causa de internação hospitalar em pacientes acima de 60 anos de idade no Brasil.⁸

Um estudo conduzido no Brasil publicado recentemente demonstrou que, de 263 pacientes internados por descompensação da IC, 25,8% foram a óbito após um ano de seguimento e 51,2% procuraram o atendimento de emergência de 1 a 12 vezes durante esse período.⁶

A despeito de avanços na terapêutica da IC, a síndrome mantém-se como patologia grave, afetando, no mundo, mais de 23 milhões de pessoas.⁹ A sobrevida após 5 anos de diagnóstico pode ser de apenas 35%, com prevalência que aumenta conforme a faixa etária (aproximadamente de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos).⁵

A diabetes mellitus é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças de origem cardiovascular, aumentando cerca de 2 a 4 vezes a probabilidade de eventos cardiovasculares em diabéticos, quando comparado à não diabéticos.⁹

Dados publicados em 2015 na revista *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, apontam que 30% dos pacientes diabéticos desenvolverão insuficiência cardíaca ao longo da vida. Isso ratifica a relação entre a diabetes mellitus e a lesão cardiovascular.⁹

Classificação

O desenvolvimento da classificação da insuficiência cardíaca em estágios e da classificação funcional dos pacientes foi muito importante para o manejo da síndrome. A quantificação dos sintomas de insuficiência cardíaca é útil para avaliar e melhorar a terapêutica utilizada, além de determinar o prognóstico.²

O grau da limitação imposta pela insuficiência cardíaca pode ser

quantificado pela classificação funcional da New York Heart Association, segundo a qual os pacientes são classificados de acordo com os sintomas apresentados: sintomas de insuficiência cardíaca em repouso (Classe IV), aos pequenos esforços (Classe III), aos grandes esforços (Classe II) ou sem sintomas atribuíveis à doença cardíaca (Classe I).⁵

Outra classificação, que enfatiza tanto o desenvolvimento como a progressão da doença, é a da American Heart Association, que consiste em quatro estágios: A, B, C e D. Pacientes no estágio A são definidos como aqueles com fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca; aqueles assintomáticos, mas que apresentam doença cardíaca estrutural, são incluídos no estágio B; o estágio C indica pacientes com sintomas atuais ou passados de insuficiência cardíaca associados a doença cardíaca estrutural subjacente; e o estágio D indica pacientes com insuficiência cardíaca refratária.

2,5

Fisiopatologia

No início do curso da insuficiência cardíaca, ocorre a ativação do sistema nervoso simpático. Os níveis plasmáticos elevados de noradrenalina desempenham papel primário na progressão da disfunção ventricular esquerda e no prognóstico desfavorável da insuficiência cardíaca. A estimulação simpática generalizada causa elevação da frequência cardíaca, aumento do consumo de oxigênio, apoptose de miócitos cardíacos, além do potencial efeito arritmogênico e de sua ação em outros órgãos, como ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com consequente retenção de sódio, vasoconstrição sistêmica e aumento da resistência vascular periférica. Para reduzir o efeito prejudicial da estimulação simpática, os betabloqueadores passaram a ser usados no tratamento da insuficiência cardíaca.²

A atenção aos riscos e complicações de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus, especialmente tipo 2, tradicionalmente se concentra nas síndromes vascular-oclusivas e ateroscleróticas, como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e isquemia dos membros inferiores. Entretanto, uma das alterações cardiovasculares mais frequentes em pacientes com diabetes é a insuficiência cardíaca.¹⁰

O mecanismo para o desenvolvimento da cardiomiopatia diabética envolve a hiperglicemia, secundária à redução na captação e utilização da

glicose devido à resistência à insulina e oxidação dos ácidos graxos como mecanismo compensatório. No entanto, a captação miocárdica excessiva de ácidos graxos provoca lipotoxicidade cardíaca e aumento do estresse oxidativo. Disso resulta a cardiomiopatia diabética, caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, função diastólica anormal e débito reduzido. Ocorre também a regulação positiva do receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR-alfa), que aumenta a oxidação de ácidos graxos. Portanto, o metabolismo cardíaco torna-se altamente alterado. ¹¹

Além disso, outro mecanismo fisiopatológico proposto para a disfunção miocárdica no diabetes, que leva ao desenvolvimento de cardiomiopatia diabética, é a rigidez miocárdica, resultante do espessamento da matriz celular e da extracelular, bem como das interações célula-matriz. A rigidez dos cardiomiócitos intrínsecos, o principal contribuinte, resulta do comprometimento do seu citoesqueleto. Vários outros mecanismos também estão envolvidos, ou seja, inflamação, estresse oxidativo e efeitos mediados pelo cotransportador de sódio-glicose do tipo 2, razão pela qual os inibidores deste agente oferecem uma opção potencial de tratamento. ³

Tratamento

Com o aumento do risco cardiovascular devido à diabetes e devido estudos que constaram que hipoglicemiantes utilizados no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 como a glitazonas, sulfoniluréias e insulinas aumentavam o risco cardiovascular, a Food and Drugs Administration (FDA) tornou obrigatório no ano de 2008 o desenvolvimento de estudos para constatação do não agravamento do risco cardiovascular induzido por hipoglicemiantes. ³

Os inibidores da SGLT2 obtiveram grande destaque mundial com resultados surpreendentes no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2. Através de estudos foi demonstrado a capacidade dos inibidores da SGLT2 em diminuir o risco cardiovascular de pacientes com diabetes tipo 2, reduzindo a probabilidade de infarto agudo do miocárdio, mortalidade geral e cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. Além dos parâmetros cardiovasculares, os inibidores da SGLT2 também se mostraram eficazes na redução da pressão arterial, do peso e outros parâmetros. ^{3,12}

As principais drogas representantes desta classe com estudos conduzidos para avaliação da influência sobre o risco cardiovascular, atendendo

as normas da FDA foram a empaglifozina, dapaglifozina e canaglifozina.¹²

Para o desenvolvimento de terapêuticas hipoglicemiantes mais modernas é necessário conhecimento do metabolismo e mecanismo regulatórios da glicose. Os rins e seu funcionamento adequado são fundamentais para a homeostase do metabolismo da glicose. Além de exercerem papel importante na gliconeogênese, evitam a excreção de glicose na urina. Diariamente, 160 a 180 gramas de glicose passam pelo processo de filtração renal e, conquanto não excedam esses valores, têm 100% do filtrado reabsorvido à circulação.¹³

Em indivíduos que ultrapassam os valores limítrofes de reabsorção, como em diabéticos, há perda de glicose na urina, a glicosúria. Para possibilitar o mecanismo de reabsorção da glicose, o néfron conta com estruturas específicas transportadoras de glicose, os SGLT1 e os SGLT2. Tais transportadores, foram descobertos na década de 1970, localizados na membrana apical do túbulo renal e com a função de possibilitar a reabsorção de glicose através de um processo mediado pela bomba de trifosfato adenosina (ATP) e do transporte ativo de sódio para o meio extracelular.³

O túbulo proximal é responsável pela reabsorção de 90% da glicose filtrada pelo glomérulo. Esta porção do néfron é a que contém a maior concentração de SGLT2, que apesar de possuírem baixa afinidade possuem grande capacidade transportadora de glicose.¹³ O restante da glicose não reabsorvida na porção proximal será reabsorvido pela porção distal do néfron, mediado pelos SGLT1, receptores de alta afinidade e baixa capacidade de transporte da glicose.⁹

Os SGLT1 estão presentes ainda nas microvilosidades intestinais possibilitando a reabsorção intestinal de glicose. Após a reabsorção, a glicose encontra-se no espaço intracelular, em contato com a membrana basolateral da célula tubular, e mediada pelo transportador de glicose 2 (GLUT2), sofre um processo de difusão passiva, sendo reabsorvido para o sangue.¹⁴

Os mecanismos de ação de cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 consistem na diminuição do limiar de reabsorção renal de glicose, diminuição do limiar da glicosúria ou aumento da excreção urinária de glicose. Mesmo em doentes com glicemia sérica de 150 mg/dL (hemoglobina glicada 6,5%) há resposta, com diminuição da taxa máxima de reabsorção de glicose, exemplo de que sua ação não está concentrada apenas na glicosúria com hiperglicemia, uma

vez que há aumento da glicosúria em diabéticos com bom controle e mesmo na ausência de hiperglicemia.³

Desta forma, desenvolveu-se os hipoglicemiantes inibidores da SGLT2, com mecanismo de ação independente da insulina e atua bloqueando de maneira parcial à moderada os receptores SGLT2 no néfron, impedindo 30-50% da reabsorção de glicose por essas estruturas. Estima-se com isso a excreção de 60-100 gramas/dia de glicose, equivalente à 240-400kcal/dia, fato que além do controle glicêmico favorece à perda de peso corpóreo.⁹

Observou-se ainda outros efeitos benéficos como redução da pressão arterial, ácido úrico e resistência insulínica. Seu uso também se mostrou seguro, com baixo risco de hipoglicemia e outros efeitos colaterais indesejáveis.¹⁴

As principais drogas representantes desta classe com estudos conduzidos para avaliação da influência sobre o risco cardiovascular, atendendo as normas da FDA, foram a empaglifozina, dapaglifozina e canaglifozina. Constatou-se diminuições da HbA1c entre 0,3% a 0,8. Valores pressóricos sofreram alterações discretas, com diminuição de 3-5mmHg na Pressão Arterial Sistólica (PAS) e 2-3mmHg na Pressão Arterial Diastólica (PAD) sem alterações na frequência cardíaca, mecanismo possivelmente explicado devido a natriurese osmótica induzida pela glicosúria.^{3,9} Os inibidores da SGLT2, através da glicosúria, estimulam a secreção de ácido úrico, causando depleção de 10-15% dos níveis plasmáticos.⁹

Em estudos randomizados, o tratamento com empaglifozina ou canaglifozina resultou em hospitalização reduzida por IC em comparação ao placebo. A empaglifozina reduziu a taxa de hospitalizações por IC em 35% e teve um efeito benéfico na mortalidade por IC. Tudo isso gerou um paradigma na mudança do tratamento dos pacientes que apresentavam diabetes tipo 2.³

A empaglifozina e a canaglifozina parecem diminuir a morbimortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular aberta (DCV). A dapaglifozina não parece reduzir a morbidade cardiovascular aterosclerótica ou a mortalidade cardiovascular, mas semelhante à empaglifozina e canaglifozina, a dapaglifozina reduz a hospitalização por insuficiência cardíaca. Os ensaios cardiovasculares realizados até o momento foram realizados em populações de risco muito alto para aumentar a taxa de risco para grandes eventos cardiovasculares e concluir os estudos em um

período de tempo relativamente curto. Portanto, existem poucos dados sobre segurança de DCV ou benefícios putativos em pacientes de baixo risco.¹⁵

Dessa forma os efeitos adversos mais comuns relacionados aos cotransportadores de sódio-glicose do tipo 2 é o aumento do risco de infecções genitais micóticas, alguns estudos também mostraram um pequeno aumento do risco de infecção do trato urinário inferior (cistites). Infecções do trato urinário superior, como pielonefrite e sepse urinária são complicações extremamente raras. Infecções genitais micóticas podem ser tratadas com dose única diária de medicamento antifúngico oral (fluconazol) ou aplicação tópica de cremes antifúngicos (miconazol ou clotrimazol) por uma semana.³

Quanto aos efeitos colaterais, foi elencado a hipótese de aumento na chance de Infecção do Trato Urinário (ITU), devido ao aumento do substrato para proliferação bacteriana possivelmente induzido pela glicosúria.⁹

O principal efeito adverso registrado foi o aumento de infecções genitais em homens e mulheres, sobretudo devido à *Cândida sp.* Outros efeitos colaterais descritos foram o aumento do hematócrito e dos valores do HDL e LDL, ambos sem complicações relatadas.⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final dessa revisão, é de suma importância reconhecer a relação da fisiopatologia da diabetes mellitus e insuficiência cardíaca, visto que a diabetes tipo 2 é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Essas patologias podem causar diversas consequências na qualidade de vida do indivíduo. Sendo um problema preocupante pois a insuficiência cardíaca é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração e representa importante problema de saúde pública.

A insuficiência cardíaca pode ser determinada de acordo com a fração de ejeção (preservada, intermediária e reduzida), a gravidade dos sintomas (classificação funcional da New York Heart Association – NYHA) e o tempo e progressão da doença (diferentes estágios).

É de extrema importância compreender a relação dessas patologias, na qual o paciente com diabetes apresenta maior resistência à insulina, hiperglicemia e oxidação dos ácidos graxos como mecanismo compensatórios, o consumo desses ácidos aumenta o estresse oxidativo cardíaco. Dessa forma

se inicia a lesão cardiovascular que evolui para o desenvolvimento final da insuficiência cardíaca.

O custo socioeconômico da síndrome cardíaca é elevado e envolve dispêndio com medicamentos, internações repetidas, perda de produtividade, aposentadorias precoces, eventuais cirurgias e transplante cardíaco.

É fato notório a evolução, nos últimos anos, da terapêutica utilizada na insuficiência cardíaca. Devemos esta evolução à pesquisa científica, que transforma nossa necessidade de informação em uma questão a ser respondida e que será testada, adequadamente, à luz da ciência. Sabemos que, por muito tempo, a medicina baseou-se para tomada de conduta apenas em experiências individuais, raciocínios dedutivos e teorias fisiopatológicas.

Através desse estudo foi possível analisar a capacidade dos inibidores da SGLT2 utilizados no tratamento da diabetes mellitus em reduzir o risco cardiovascular, promovendo diversas alterações, como diminuição dos níveis pressóricos, peso corpóreo, resistência insulínica, uremia e deposição de gordura visceral, além de reduzirem substancialmente as taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca, eventos isquêmicos, mortalidade geral e de origem cardiovascular. Desta maneira, os inibidores da SGLT2 mostram-se, atualmente, como uma das melhores opções terapêuticas disponíveis no mercado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e na redução do risco cardiovascular, devendo ter utilização cogitada e oferecida a todos os pacientes diabéticos tipo 2.

Além disso, poucos são os efeitos colaterais associados a essa medicação, entre eles destacam-se o aumento do número de infecções no trato geniturinário devido a glicosúria.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho RF, Moreira AL. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: combater equívocos para uma nova abordagem. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(6): 504-514.
2. Mizzaci CC, Rieira R, Martimbianco ALC. Tratamento farmacológico para insuficiência cardíaca sistólica crônica e as evidências disponíveis: uma revisão narrativa da literatura. *Diagn Tratamento.* 2017; 22(1): 8-20.
3. Silva DG, Rodrigues BFB, Brito JS, Afonso DM, Amato AA. Inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2: efeitos além da glicosúria. *Brasília Med.* 2015; 52(3/4): 116-125.

4. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Bianco HT, Chacra APM, Bertoluci MC, et al. Diretriz Brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109(6Supl.1): 1-31.
5. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3): 436-539.
6. Castro RA, Aliti GB, Linhares JC, Rabelo ER. Adesão ao tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca em um hospital universitário. *Rev Gaúcha Enferm.* 2010 jun; 31(2): 225-31.
7. Fernandes SL, Carvalho RR, Santos LG, Sá FM, Ruivo C, Mendes SL, et al. Fisiopatologia e tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: estado da arte e perspectivas para o futuro. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(1): 120-129.
8. Poffo MR, Assis AV, Fracasso M, Londero Filho OM, Alves SMM, Bald AP, et al. Perfil dos pacientes internados por insuficiência cardíaca em hospital terciário. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017; 30(3): 189-198.
9. Silva GA, Carreira RG, Garcia WF, Cavasini Filho AE. Inibidores da SGLT2 e suas influências no sistema cardiovascular: uma revisão sistemática. *REAS/EJCH.* 2020; Sup(44): 1-11.
10. CONITEC. Secretaria de ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Contribuição técnico-científica à consulta pública n 01/2020: Empagliflozina e Dapagliflozina para o Tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2. [2019]: 1-6.
11. Bachini JP, Lorenzo S, Guamán C, Noria S, Ache Y. Lo mejor del Congreso 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Urug Cardiol.* 2019; 34: 262-269.
12. Perel C. Insuficiencia cardíaca y diabetes Nuevos tratamientos para la diabetes. *Insuf Card* 2018; 13(4): 155-169.
13. FERRANNINI E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metabolism.* 2017; 26(1): 27-38.
14. PANCHOLIA AK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Indian Heart Journal.* 2018; 70(6): 915-921
15. [Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozina e resultados cardiovasculares no diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2019; 380: 347.](#)

TRIAGEM PRECOCE E LETALIDADE NO CÂNCER GÁSTRICO

EARLY SCREENING AND LETHALITY IN GASTRIC CANCER

Lucas T. Santos¹; Carolina C. Costa².

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Keywords: Screening; Gastric; Cancer

RESUMO:

Introdução: O Câncer gástrico (CG) é um grande problema de saúde pública no mundo, principalmente em países asiáticos, devido sua alta prevalência. No Brasil, o CG é o quinto mais frequente, sendo o terceiro entre os homens e o quinto entre as mulheres. É atribuído a esse tipo de câncer as características "três altas e três baixas", sendo as taxas de incidência, mortalidade e metástase, são altas, enquanto as taxas de diagnóstico precoce, ressecção radical e a sobrevida em 5 anos, são baixas. **Objetivo:** O presente artigo de revisão tem como objetivo primário: comparar o rastreamento de câncer gástrico realizado no Brasil, com o rastreamento realizado em países de alta incidência, como o Japão e Coreia do Sul. **Métodos:** Pesquisa na plataforma PUBMED com a utilização dos seguintes descritores pesquisados no DECS, estando esses em conformidade com o MESH: screening, gastric, câncer. Foram incluídos 15 artigos, os quais foram selecionados a partir da leitura dos resumos e em conformidade com o tema abordado na revisão. **Resultado:** Todos os estudos concordaram que há uma necessidade de diagnosticar o câncer gástrico o mais precocemente possível. O método mais eficaz de rastrear o CG é a endoscopia digestiva alta, mas por se tratar de um exame invasivo e de custo considerável, é necessário usar métodos que avaliem as pessoas que serão candidatas ao endoscópio e os que serão acompanhados clinicamente. **Conclusões:** Portanto, o Ministério da Saúde do Brasil deve considerar as mais novas evidências e tecnologias quando for formular novas diretrizes a respeito do CG.

¹ Discente do 11º Período do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. lucastrsantos@gmail.com;

² Cirurgiã Geral do Hospital Federal de Bonsucesso – HFB

ABSTRACT

Background: Gastric Cancer (GC) is a major public health problem in the world, especially in Asian countries, due to its high prevalence. In Brazil, GC is the fifth most frequent, being the third among men and the fifth among women. This type of cancer is attributed as "three high and three low" characteristics, with the rates of incidence, mortality and metastasis, high, while the rates of early diagnosis, radical resection and 5-year survival, are low. **Objectives:** This review article has as its primary objective: to compare gastric cancer screening performed in Brazil, with screening performed in high-incidence countries, such as Japan and South Korea. **Methods:** Research on the PubMed database using the following descriptors researched in the DECS, which are applied in accordance with the MESH: "screening", "gastric", "cancer". Fifteen articles were selected, from reading the abstracts and applying them to the topic addressed in the review. **Results:** All studies agreed that there is a need to diagnose gastric cancer as early as possible. Upper gastrointestinal endoscopy was found to be the most effective to diagnose GC, but because it is an invasive exam and due to its high cost, it is necessary to use methods that evaluate people who will be candidates for the endoscope and who will be followed up clinically. **Conclusions:** Therefore, the Ministry of Health of Brazil must consider the newest evidence and technologies when formulating new guidelines in relation to the GC.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico (CG) é um dos maiores problema oncológico em todo o mundo, sendo a quinta principal causa de câncer e a terceira causa mais comum de morte por câncer, totalizando um número estimado de 723.000 mortes anualmente¹. Sendo uma grande tribulação para a saúde pública no leste da Ásia, Europa oriental, América Central e do Sul, que apesar da recente melhora das técnicas diagnósticas e terapêuticas, ainda apresenta uma sobrevida em cinco anos baixa, inferior a 30%. É um tipo de câncer com elevadas taxas de recidiva e metástases, mesmo após a terapia cirúrgica, podendo acontecer em aproximadamente 50% dos pacientes².

No Brasil, o CG é o quinto tipo de câncer mais prevalente, sendo o terceiro mais frequente entre os homens e o quinto entre as mulheres. Relacionando a incidência nos dois gêneros, masculino e feminino, o surgimento

dele aumenta a partir de 35-40 anos com ímpetus diferentes. De todos os tipos histológicos de CG, o mais prevalente (90%) possui origem do epitélio glandular, denominado adenocarcinoma. No Brasil e no mundo as principais diretrizes se restringem a esse tipo específico histológico de tumor, logo o termo adenocarcinoma se tornou sinônimo de câncer gástrico, mesmo tendo outros representantes como: linfoma, tumor do estroma gastrointestinal (GIST)³.

Com relação a topografia de CG, o mais incidente é o de Antro gástrico, embora o aparecimento de carcinoma da junção esofagogástrica vem obtendo uma parcela importante de aumento. Outro fato que vem sendo observado atualmente, é o surgimento de CG em pacientes cada vez mais jovens⁴. Há uma subdivisão inerente ao adenocarcinoma de estômago, conforme ao tipo histológico, podendo ser classificado em difuso e intestinal. O subtipo difuso normalmente se relaciona com infiltração da mucosa e metástases precoces, acomete principalmente pacientes do sexo feminino, jovens e com o sangue A. Já o subtipo intestinal acomete mais homens, em especial os idosos e evolui especialmente de lesões pré-malignas, e por ser um tumor mais diferenciado, está relacionado a um melhor prognóstico que o tipo difuso³.

Além das características histológicas de classificação do tumor maligno de estômago, a infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) se destaca como fator de risco principal da carcinogênese gástrica⁵. Existem evidências fortes que correlacionam a agressão realizada pelo *H.pylori* e a gênese do câncer gástrico, uma delas é o isolamento desse agente em cerca de 89% dos portadores de neoplasias gástricas. A carcinogênese gástrica induzida, é um processo complexo, que tem o *H.pylori* como agente etiológico central, sendo uma evolução da gastrite crônica e alterações pré-neoplásicas (gastrite atrófica e metaplasia intestinal), gerando como consequência disto tudo o CG. Visto a sua importância na etiopatogenia, uma prevenção primária do CG é justamente a erradicação desse agente⁶.

Apesar do câncer gástrico ter conseguido um declínio de incidência nesses últimos anos, a sua taxa de letalidade continua alta, com baixa taxa de sobrevida em cinco anos, estimada em 10% para pacientes com câncer gástrico avançado. Em diversos países desenvolvidos, tomando como exemplo o Japão, local onde o adenocarcinoma gástrico tem o seu diagnóstico precoce em aproximadamente 50% das vezes, com taxa de sobrevida em cinco anos

atingindo 90% nos pacientes que conseguiram realizar o diagnóstico precoce⁷. Podemos assim, atribuir a característica de “três altas e três baixas” para o câncer gástrico, onde as taxas de incidência, metástases e a mortalidade, são altas, e as taxas de diagnóstico precoce, ressecção radical e a sobrevida em 5 anos, são baixas⁴.

Justamente pela agressividade do tumor maligno de estômago, pela clínica se manifestar muitas vezes na forma tardia e irreversível da doença, surgiu a necessidade de fazer o seu diagnóstico o mais precocemente possível, para melhorar o prognóstico dos pacientes atingidos por essa enfermidade. Visto isso, para reduzir a mortalidade desse tipo de câncer, além de identificar o portador em estágios iniciais, utilizando técnicas úteis de triagem, é necessário também um conjunto de terapia e monitoramento de recidiva eficazes. Com esta necessidade, deram-se início a pesquisa dos biomarcadores, que através de aferições sorológicas, poder-se-ia diagnosticar, traçar-se um plano terapêutico e se detectar recidivas de forma mais eficiente. Porém, a maioria dos marcadores identificados falharam nos estudos de validação⁸.

O Ministério da Saúde do Brasil, prevê o diagnóstico de câncer gástrico a partir de uma queixa clínica relacionada a sintomas gastrointestinais alto, como: sintomas dispépticos e sangramentos digestivos (alto ou baixo); associados ou não a sintomas constitucionais como: perda de peso, falta de apetite e astenia. Com base nesse quadro clínico, realiza-se um exame propedêutico direcionado, se ambos forem compatíveis, sugestionando acometimento gástrico por neoplasias, continua-se o prosseguimento da investigação. É válido lembrar que não há sintomas patognomônicos de CG e mesmo a doença mais avançada, metastática, pode ser assintomática³.

O governo japonês, sabendo da incidência e da morbimortalidade que o CG propiciava a sua população de forma geral, resolveu realizar investimentos maciços em estudos, que tiveram como objetivo o desenvolvimento de instrumentos e técnicas diagnósticas mais eficazes para o CG. Foi visto que o método de vigilância por endoscopia era um método que possibilitava o diagnóstico e tratamento precoce do câncer gástrico, mudando drasticamente o prognóstico dessas neoplasias⁹. Porém, existem controvérsias sobre estas evidências, na forma que fundamentam o rastreio neste país e da eficácia da triagem endoscópica, precisando estabelecer uma garantia de qualidade em

relação a este exame, para usá-lo como rastreio em massa. Debates que coloquem na balança os seus benefícios e malefícios são necessários para gerar evidências consistentes atuais e confiáveis¹⁰.

OBJETIVOS

Comparar o rastreio de câncer gástrico realizado no Brasil, com o rastreio realizado em países de alta incidência, como o Japão e Coreia do Sul.

Objetivo secundário, analisar os dados obtidos dos estudos levantados, visando identificar se a endoscopia como triagem e programa de saúde pública é eficaz na redução da mortalidade do câncer gástrico.

MÉTODOS

Esse artigo de revisão foi realizado a partir de pesquisa na plataforma PUBMED e com a utilização dos seguintes descritores pesquisados no DECS, estando esses em conformidade com o MESH: “gastric”, “cancer” e “screening”. Inicialmente foram encontrados 46.058 resultados no PUBMED, onde foram adicionados os filtros “free full text” e “in the last 5 years”.

A partir da busca inicial foram incluídos 15 artigos, os quais foram selecionados a partir da leitura dos resumos e em conformidade com o tema abordado na revisão.

Também foi utilizada a portaria conjunta do Ministério da Saúde do Brasil número 3, de 15 de janeiro de 2018, sobre diretrizes diagnósticas e terapêuticas do adenocarcinoma de estômago.

RESULTADO

Os artigos analisados possuem dados muito confluentes no que tange a necessidade de um diagnóstico precoce do CG. Os biomarcadores estudados como, CEA, CA19-9, CA 72-4, CA 50, citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral, interleucina-6 e 8), dentre outros, apresentam baixa sensibilidade e especificidade para fins de detecção do CG, sendo os exames invasivos, como a endoscopia digestiva alta, a melhor forma de diagnosticar o CG. Portanto, evidências importantes emergiam a esta análise⁷.

Foi realizado um estudo de coorte prospectiva comunitária, da Coorte Coreana de Câncer Multicêntrica, com mais de 10 anos de acompanhamento, para investigar a eficácia dos métodos de triagem do CG. Onde os sujeitos que

foram escolhidos para fazer a gastroendoscopia apresentaram quase metade do risco de morte específica do CG, do que os não selecionados (HR, 0,58; IC:95%, 0,36 a 0,94). Com relação a taxa de sobrevida, os pacientes que triaram o CG tiveram uma taxa de sobrevida 2,24 vezes maior que a dos que não triaram (IC 95%, 1,61 a 3,11). Quem se submeteu a dois ou mais episódios de triagem tiveram uma taxa de sobrevida mais alta do que a dos não triadores (HR, 13,11; IC 95%, 7,38 a 23,30). O grupo que encontrou maior impacto na redução da taxa de mortalidade por CG e maior aumento da sobrevida por usar gastroendoscopia, foi o grupo de idosos (idade maior ou igual a 65 anos) (HR, 8,84; IC 95%, 3,63 a 21,57, respectivamente), comparado a indivíduos mais jovens (idade menor que 65 anos) (HR, 0,66; IC 95%, 0,34 a 1,29 e HR, 1,83; IC 95%, 1,24 a 2,68, respectivamente)¹¹.

Um estudo de coorte realizado na cidade de Niigata, no Japão, forneceu três tipos de rastreamento do CG desde 2005: endoscopia, radiografia regular e fotofluorografia. Esse trabalho prospectivo foi realizado ao longo de 5 anos, as taxas de mortalidade padrão foram analisadas e denominadas taxa de mortalidade por câncer gástrico da população da cidade de Niigata. As taxas de mortalidade padrão por CG foram de 0,43 (IC 95% 0,30-0,57) para o grupo que realizou triagem endoscópica, 0,68 (IC95% 0,55-0,79) para o grupo que fez a triagem radiográfica regular e 0,85 (IC 95% 0,71-0,94) para o grupo de rastreio de fotofluorografia. No grupo que foi realizada a triagem endoscópica houve redução da mortalidade comparado ao grupo que fez triagem radiográfica regular. Pela endoscopia pode se detectar a neoplasia em estágios mais precoces, como consequência ela pode levar à melhores taxas de sobrevida. Em um outro estudo realizado no Japão, as taxas de sobrevida em 5 anos foram de 91,2% ± 1,5% (IC 95%: 87,5%-93,8) para o grupo de triagem endoscópica, 84,3% ± 2,9% (IC 95%: 87,5%-93,8%) e 66% ± 1,6% para o grupo ambulatorial¹⁰.

Esse estudo da cidade de Niigata relata alguns danos promovidos pela triagem endoscópica, são eles a infecção, efeitos adversos e resultados falsos-positivos. Já foram relatadas infecção por Hepatite B e por *H.pylori*. Durante 3 anos a Associação Japonesa de Triagem de Câncer Gastroenterológico registrou uma taxa de 78 para 100.000 participantes que sofreram efeitos adversos pela triagem endoscópica para o CG, os efeitos adversos mais comuns foram o sangramento nasal e laceração da mucosa gástrica, não havendo

nenhum caso que tenha ido a óbito. No entanto, em uma pesquisa realizada pela Sociedade Japonesa de Endoscopia gastrointestinal, foram relacionados casos de morte com a sedação utilizada para o exame endoscópico¹⁰.

Uma outra análise, só que essa do tipo retrospectiva, utilizando o banco de dados sobre esofagogastroduodenoscopia no Chiba Câncer Center, no Japão, visando comparar a capacidade de diagnóstico precoce do CG em relação a dois tipos de endoscópios, um endoscópio ultrafino carregado com uma fonte de luz a laser e o outro um endoscópio convencional. A capacidade de detectar o CG foi de 7,8% por parte dos endoscópios ultrafinos e 7% no grupo convencional, e o tempo médio de observação intragástrica foi de $4,1 \pm 1,7$ min no grupo do endoscópio ultrafino e de $4,1 \pm 1,9$ min no grupo do endoscópio convencional. Não existindo diferenças significativas entre os grupos. Comparando outras taxas como a de implementação da biópsia, o grupo do endoscópio ultrafino foi de 31,8% e o grupo do endoscópio convencional foi de 41,1%, já a taxa de previsão de biópsia foi de 17,9% e 13,2% respectivamente, não mostrando diferenças significativas entre os grupos¹².

Uma Diretriz da Sociedade Britânica de gastroenterologia do ano de 2019, relata sobre o uso do pepsinogênio (PG) como ferramenta útil para triagem populacional em áreas de alto risco para CG, porém em áreas de baixo risco CG (definida como uma taxa padronizada por idade (ASR) <10 por 100.000) como no Reino Unido, não haviam evidências científicas sobre a sua eficácia. Essa mesma diretriz relata ainda que associar o PG com o uso da sorologia para H.pylori torna essa triagem mais precisa, nas áreas de alto risco para o CG. Os britânicos citam ainda o GastroPanel®, que combina sorologia de Pepsinogênio I (PG 1), pepsinogênio II (PG 2), gastrina-17 e sorologia para o H.pylori. Onde uma metanálise fez a avaliação do desempenho deste teste (GastroPanel®) para o diagnóstico de gastrite atrófica crônica (GAC). A sensibilidade para GAC foi de 74,7% (IC95% 62% a 84,3%) e a especificidade foi de 95,6% (IC95% 92,6% a 97,4%), isso com uma prevalência de GAC de 27% (prevalência mediana dos estudos), o valor preditivo positivo foi de 86% e o valor preditivo negativo foi de 91%. Embora esses estudos realizados tenham mostrado ser promissores, existem poucas evidências para promover o seu uso como triagem de CG, existem dados conflitantes sobre sua eficácia¹³.

Ainda sobre a Diretriz britânica, ela recomenda em locais de baixa

incidência de CG (ASR < 10 por 100.000) não realizar triagem endoscópica para CG em pacientes sem fatores de risco. Só realizar essa triagem em pacientes com mais de 50 anos combinado a múltiplos fatores de risco, como: CG em parentes de primeiro grau, anemia perniciosa, idade avançada e etnias propensas (devido a maior prevalências de H.pylori em certas etnias)¹³.

Um estudo realizado no Japão, pela Associação Médica de Nishitokyo, na cidade de Nishitokyo, realizou um estudo prospectivo que visava avaliar o método ABC como triagem em massa eficaz para o CG, durante 3 anos 2011 a 2013, o número de pessoas que receberam esse método foi de 16.965, isto após excluir os que atenderam a certos critérios de exclusão¹⁴.

TABELA 1: Os resultados do estudo realizado em Nishitokyo sobre a eficácia do método ABC.

	Número de 3 anos
Casos rastreados	16,965(100%)
Grupo A*	9,843(58%)
Grupo B*	3,186(19%)
Grupo C*	3,288(19%)
Grupo D*	648(4%)
Endoscopias necessárias	8,083(48%)
Endoscopias que ocorreram	2,911(36%**)
Câncer gástricos detectados	
Câncer gástrico precoce	52
Câncer gástrico avançado	13
Total	65
Detecção de outras neoplasias	
Câncer de esôfago	4
Linfoma MALT	4
Câncer duodenal	1
Adenocarcinoma gástrico	14
Total	23

*Grupo A H.pylori (-) PG (-), grupo B H.pylori (+) PG (-), grupo C H.pylori (+) PG (+), grupo D H.pylori(-) PG(+)

**Porcentagens de submetidos a endoscopia na requisição de endoscopia.

Fonte: Yamaguchi Y. Gastric Cancer Screening by Combined Assay for Serum Anti-Helicobacter Pylori IgG Antibody and Serum Pepsinogen Levels – The ABC Method¹⁴.

Nesse mesmo estudo, realizado em Nishitokyo, além de ver a eficácia do método, eles avaliaram o custo de detecção do CG comparando, a triagem por Raio-X e pelo método ABC ¹⁴.

TABELA 2: O Resultado do estudo realizado em Nishitokyo, com foco no ônus e comparando o método ABC e o Raio-X.

	Raio X de 2011 a 2013	Método ABC de 2011 a 2013
Número de sujeitos rastreados	10,259	16,965
Custo total de cada rastreio	¥46,165,500	¥49,199,000
Custo total de endoscopia secundária	¥7,182,000	¥33,185,400
Números de cânceres gástricos	19	65
Custo para detecção de um caso de CG	¥2,807,763	¥1,267,000

Fonte: Yamaguchi Y. Gastric Cancer Screening by Combined Assay for Serum Anti-Helicobacter Pylori IgG Antibody and Serum Pepsinogen Levels – The ABC Method¹⁴.

DISCUSSÃO

É consenso que o adenocarcinoma de estômago tem um intervalo de tempo grande, desde o diagnóstico de lesões pré-malignas até a doença invasiva na sua história natural, e que o fator de risco principal é o *H.pylori*. No entanto, o Ministério da Saúde do Brasil se embasa em uma revisão sistemática da Cochrane de 2013, onde o objetivo dessa revisão era encontrar ensaios clínicos que mostrassem evidências, buscavam o benefício de acompanhar os pacientes com lesões precursoras de CG, mediante a endoscopia digestiva alta ou nível sérico de PG. Não obtendo resultado de estudos com esse delineamento, sendo encontrado apenas estudos observacionais. Tomando isto como base, o Ministério da Saúde enfatiza que esses métodos de triagem não são indicados no Brasil³.

Em concordância com a hipótese da cascata progressiva do CG, as lesões histológicas de gastrite atrófica e metaplasia intestinal são consideradas lesões gástricas pré-neoplásicas, que com o passar do tempo, espontaneamente, irão evoluir para displasia e adenocarcinoma. A colonização da mucosa gástrica pelo *H.pylori*, pode estimular uma série de reações inflamatórias levando a gastrite atrófica e ao comprometimento da função secretória gástrica. O GAC é considerado o primeiro degrau de escalada a

diversas alterações da mucosa do estômago. Em sua última etapa o resultado dessas alterações são um ambiente inóspito para o *H.pylori*. Logo, há uma associação indireta à carcinogênese gástrica, por meio da gastrite atrófica. Durante este processo, o nosso corpo produz anticorpos contra a *H.pylori* e a concentração sérica de PG 1 e PG 2 se relacionam diretamente com os graus de atrofia gástrica, podendo ser utilizados para estratificação do risco de câncer gástrico. É prudente realizar uma estratificação de risco para os pacientes, usando o PG e sorologia para *H.pylori*, antes de realizar os exames invasivos, como a endoscopia gástrica, independentemente do tipo de incidência da doença em uma determinada área¹⁵.

Sabendo disso, foi criado rastreamento em massa chamado de método ABC, justamente para estratificar o risco de CG no Japão. Porém, não chegando a um consenso no valor ideal de corte para o PG para determinar se o paciente tem ou não gastrite atrófica. Os critérios mais aceitos atualmente são os propostos por Miki, são ditos PG positivo quando: PG 1 menor ou igual a 70 ng / ml e razão de PG 1 / 2 de menor ou igual a 3,0. Há estudos que discordam de Miki, dos métodos utilizados por ele para chegar a esses número. O principal que diverge dele, alega que para fixar esses números, Miki, usou apenas dados endoscópicos para gastrite atrófica e não utilizou informações histológicas, visto que, alterações citológicas de menor atrofia gástrica possível aparecem antes das alterações morfológicas da mucosa estomacal endoscopicamente visível. Resumindo, o número de corte do PG para atrofia gástrica pode ser maior, se considerar o exame histológico. É imponte também, saber que a infecção pelo *H.pylori* tem impacto no nível de PG. Outros estudos, que incluíram a sorologia por *H.pylori*, concluíram que os valores de corte ideais da razão PG 1 / PG 2, de 3,1 para pacientes com sorologia negativa para *H.pylori* e de 4,1 para pacientes com sorologia positiva para *H.pylori*¹⁵.

Tomando como base o método ABC original, o risco de câncer gástrico avança de ordem crescente, sendo que o A possui o menor risco e o grupo D o mais alto. Quanto maior o risco, menor o intervalo de tempo entre uma endoscopia e outra. Logo, recomenda-se que pacientes do grupo B realizem a gastroscopia de 3 em 3 anos, o do grupo C de 2 em 2 anos e o grupo D de 1 em 1 ano. O único grupo que não necessita de vigilância endoscópica é o A. Estudiosos introduziram uma estratificação de risco adicional por sorologia,

usando os anticorpos contra o *H.pylori* (Anti-H), baseado no resultado desse anticorpo, o tempo entre uma vigilância endoscópica e outra deveria ser reduzida ou não. Entretanto, atualmente não se chegou a um número sobre os títulos de anticorpos¹⁵.

Há também, uma demonstração que avanços tecnológicos na produção de endoscópicos ultrafinos, este utilizando uma fonte de luz a laser, pode detectar o CG na mesma taxa que o endoscópio convencional. Antigamente, os problemas com esses endoscópicos ultrafinos eram devidos as suas imagens escuras, baixa qualidade de imagem e baixo poder de absorção, comprometendo o exame. Porém, essa geração nova de endoscópios ultrafinos que usa a fonte de luz de xenônio, a qualidade e o brilho da imagem foram notavelmente melhorados. O local e o tamanho da lesão não foram diferentes entre os dois grupos analisados ao detectar o CG. Além do mais, a realização de biópsia e as taxas de previsão de biópsia não tiveram uma significativa diferença entre os dois grupos. Esses endoscópios podem ser utilizados pela via transnasal e pela via transoral. Portanto, conforme a endoscopia gástrica torna o seu espaço cada vez maior, no cenário de diagnóstico do câncer gástrico, o endoscópio ultrafino se torna uma realidade como exame de primeira escolha na triagem de CG devido à sua baixa invasividade¹².

Os estudos sobre eficácia endoscópica foram obtidos principalmente na Coreia do Sul e no Japão. Como esses países já introduziram a triagem endoscópica para câncer gástrico, o desenho dos estudos é limitado a estudos observacionais. Os resultados positivos consistentes desses estudos sugerem evidências promissoras de redução da mortalidade de CG por triagem endoscópica. Porém, por ser uma tecnologia invasiva, os efeitos adversos não podem ser evitados. Um efeito adverso bem comum é o sangramento e que pode ocorrer independentemente de o paciente estar em uso de anticoagulante ou não. Além disso, quando a sedação é utilizada no exame o paciente pode apresentar uma depressão respiratória que pode leva-lo á óbito. Um outro problema sério com o uso generalizado dos endoscópios pode ser a infecção induzida por endoscopia, caso o endoscópio não estiver limpo e devidamente desinfectado. Esses efeitos podem ser minimizados após um manejo apropriado dos endoscópios, sendo esse o requisito mínimo para garantir a qualidade do rastreamento de câncer. A Coreia do Sul, a partir dos anos 2000, introduziu a

triagem endoscópica como um de seus programas nacionais de triagem de câncer, em conjunto a isso, para evitar-se os efeitos indesejados do rastreamento, foram desenvolvidas diretrizes para assegurar garantia de qualidade pelo serviço prestado. Já a sociedade acadêmica no Japão, para evitar esses problemas causados pela má manipulação dos endoscópios, desenvolveu um manual que garante a qualidade para o rastreamento endoscópico do CG¹⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em quaisquer tipos de câncer o prognóstico é inversamente proporcional ao tempo que ele demora a ser diagnosticado. Nos países como Japão e Coreia do Sul, há uma diminuição da morbimortalidade dos seus habitantes, isto devido ao rastreio de câncer gástrico por uso da endoscopia digestiva alta.

Como citado, para não usar ferramentas diagnósticas invasivas em pacientes que muito provável não vão ter benefícios, certas regiões utilizam métodos para selecionar os habitantes que tem uma maior probabilidade de desenvolver o CG, utilizando o endoscópio de forma coerente e reduzindo as taxas de efeitos adversos. Quando se fala sobre rastreio em massa, o fator custo pesa muito, um método que é bastante eficaz em termos de redução de danos e de custo-benefício é o Método ABC, utilizado no Japão.

Além do mais, com o avanço tecnológico, a própria ferramenta endoscópica vem sofrendo modificações, surgindo os endoscópios ultrafinos que podem ter sua via transoral e transnasal, com a mesma sensibilidade e especificidade para diagnosticar o câncer gástrico do que os endoscópios convencionais. Podendo se tornar uma realidade, como exame de primeira escolha na triagem de CG devido à sua baixa invasividade.

Portanto, o Ministério da Saúde do Brasil deve considerar as mais novas evidências e tecnologias quando for formular novas diretrizes a respeito do CG. Devendo ser levado em conta estudos, protocolos e diretrizes de países como Japão e Coreia do Sul, que são pioneiros e referência no que diz respeito a rastreio de CG em massa.

CONFLITO DE INTERESSE

O autor declara que não existem interesses concorrentes.

REFERÊNCIAS

1. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52(6):361-74.
2. Zhou J, Ma X, Bi F, Liu M. Clinical significance of circulating tumor cells in gastric cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(15):25713-720.
- 3- Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Portaria Conjunta Nº 03. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago. Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/17/Portaria-Conjunta-DDT-Adenocarcinoma-de-Estomago-17-07-2018.pdf>
4. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol.* 2017;39(7): 1-7.
5. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1042-53.
6. Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Weigt J, Roessner A, Wex T, et al. Combined Gastric and Colorectal Cancer Screening-A New Strategy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):3854.
7. Necula L, Matei L, Dragu D, Neagu AI, Mambet C, Nedeianu S, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(17):2029-44.
8. Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2818-32.
9. Shichijo S, Hirata Y. Characteristics and predictors of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(20):2163-72.
10. Hamashima C. Benefits and harms of endoscopic screening for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(28):6385-92.
11. Kim H, Hwang Y, Sung H, Jang J, Ahn C, Kim SG, et al. Effectiveness of Gastric Cancer Screening on Gastric Cancer Incidence and Mortality in a Community-Based Prospective Cohort. *Cancer Res Treat.* 2018;50(2):582-89.
12. Suzuki T, Kitagawa Y, Nankinzan R, Yamaguchi T. Early gastric cancer diagnostic ability of ultrathin endoscope loaded with laser light source. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(11):1378-86.
13. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019;68(9):1545-75.
14. Yamaguchi Y, Nagata Y, Hiratsuka R, et al. Gastric Cancer Screening by Combined Assay for Serum Anti-*Helicobacter pylori* IgG Antibody and Serum Pepsinogen Levels--The ABC Method. *Digestion.* 2016;93(1):13-8.
15. Chen XZ, Huang CZ, Hu WX, Liu Y, Yao XQ. Gastric Cancer Screening by Combined Determination of Serum *Helicobacter pylori* Antibody and Pepsinogen Concentrations: ABC Method for Gastric Cancer Screening. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(10):1232-39.

EFEITOS COLATERAIS DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

SIDE EFFECTS ASSOCIATED WITH PROTON PUMP INHIBITORS

Maria Beatriz J. Lavorato¹; Kelli Cristine M. S. Parrini²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Omeprazol; Inibidores da Bomba de Prótons; Acidez Gástrica; **Keywords:** Omeprazole; Proton Pump Inhibitors; Gastric Acidity

RESUMO:

Introdução: Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são fármacos responsáveis por bloquearem a secreção de ácido gástrico pelas células parietais do estômago, por isso são utilizados no tratamento de doenças dispépticas. São um dos medicamentos mais prescritos e utilizados de forma crônica no mundo e muitas vezes sua utilização ocorre de forma indiscriminada, acarretando alguns efeitos colaterais ao paciente. **Objetivo:** Explorar na literatura as principais complicações relacionadas ao uso contínuo dos inibidores da bomba de prótons. Além disso, abordar a farmacologia, as indicações de uso e seus efeitos a longo e curto prazo. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica sendo consultados artigos científicos dos últimos 15 anos através da busca de banco de dados nas plataformas PubMed, Lilacs e Scielo. **Resultados:** Os inibidores da bomba de prótons são responsáveis por reduzirem entre 80-95% a secreção de ácido gástrico estomacal, indicados para o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, doença ulcerosa péptica e outras. Quando utilizados no tratamento dessas patologias apresentam uma boa resposta terapêutica. No entanto, estudos recentes apontam alguns efeitos colaterais quando utilizados de forma indiscriminada e sem indicação clínica. Os efeitos primários e mais comuns são cefaleia, náuseas, diarreia e dor abdominal. Os efeitos secundários estão associados a má absorção de cálcio, vitamina B12, ferro e magnésio. Além disso, os IBPs atuam no sistema imunológico deixando o indivíduo mais susceptível a infecção e cursa com hiperplasia das células

¹ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos;

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

gástricas favorecendo o aparecimento de neoplasias, além de apresentarem interações medicamentosas. **Conclusão:** Através desse estudo foi possível concluir que a prescrição desses fármacos deve ser realizada por um profissional de saúde habilitado, capaz de identificar os riscos e benefícios da medicação. Além disso o paciente deve apresentar uma indicação específica e o mesmo deve ser aconselhado a realizar acompanhamento. Dessa forma, é possível reduzir as complicações do uso contínuo que interferem na qualidade de vida do paciente.

ABSTRACT

Background: Proton pump inhibitors (PPIs) are drugs responsible for blocking the secretion of gastric acid by the parietal cells of the stomach, so they are used to treat dyspeptic diseases. They are one of the most prescribed and chronically used drugs in the world and their use often occurs indiscriminately, causing some side effects to the patient. **Objectives:** Explore in the literature the main complications related to the continued use of proton pump inhibitors. In addition to addressing pharmacology, indications for its use and its long and short-term effects. **Methods:** This is a bibliographic review with scientific articles from the last 15 years being consulted by searching the databases PubMed, LILACS and SciELO. **Results:** Proton pump inhibitors are responsible for reducing gastric acid secretion by 80-95%, indicated for the treatment of gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease and others. When used in the treatment of these pathologies, they present a good therapeutic response. However, recent studies indicate some side effects when used indiscriminately and without clinical indication. The primary and most common effects are headache, nausea, diarrhea and abdominal pain. Side effects are associated with malabsorption of calcium, vitamin B12, iron and magnesium. In addition, PPIs act on the immune system leaving the individual more susceptible to infection and course with gastric cell hyperplasia favoring the appearance of neoplasms, in addition to presenting drug interactions. **Conclusions:** Through this study it was possible to conclude that the prescription of these drugs must be performed by a qualified health professional, capable of identifying the risks and benefits of the medication. In addition, the patient must present a specific indication and he should be advised to follow up. Thus, it is possible to reduce the complications of continuous use

that interfere with the patient's quality of life.

INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são responsáveis por reduzirem 80-95% a secreção de ácido gástrico, através da inibição da enzima H^+/K^+ ATPase localizada na superfície das células parietais. Estes medicamentos são usados no tratamento ao longo prazo de diversos distúrbios ácido-pépticos, melhorando a qualidade de vida do indivíduo com redução dos sintomas.^{1,2}

Na prática clínica, os IBPs são comumente usados como agentes supressores de ácido para tratar vários distúrbios gastrointestinais como: úlceras pépticas, infecção causada pelo *Helicobacter pylori*, doença do refluxo gastroesofágico, dispepsia. Além disso, eles também servem como agentes profiláticos entre usuários de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para prevenir úlceras gástricas e sangramentos.^{3,4} É importante salientar que os IBPs apresentam boa resposta terapêutica quando utilizados no tratamento dessas patologias.³

Existem vários subtipos de inibidores da bomba de prótons disponíveis no mercado, como omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, ilaprazol e dexlansoprazol. Embora esses IBPs tenham a mesma estrutura de base, diferem no perfil farmacocinético e farmacodinâmico.³ Esses fármacos agem através da supressão da secreção de ácido gástrico por meio da inibição específica da enzima H^+/K^+ ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica. Todos os representantes dessa classe são capazes de reduzir a produção diária de ácido gástrico.⁵

Estes medicamentos são encontrados entre os mais prescritos no mundo.¹ Essas drogas são bastante utilizadas na atualidade e demonstram excelente resultado no tratamento de doenças dispépticas. Há consenso de que eles podem ser prescritos de maneira segura e por longo período de tempo, quando existe uma indicação segura, sendo de suma importância a realização de acompanhamento médico.²

Os IBPs são usados de forma indiscriminada, através da prescrição sem indicação, período de uso além do recomendado e pela automedicação.⁶ Estudos atuais associam o uso crônico dessa medicação com danos à saúde

como infecções bacterianas, deficiência de vitaminas, cálcio, magnésio, aumento do risco de desenvolver osteoporose, fratura óssea, hipergastrinemia, câncer gástrico e lesão renal.³

É de suma importância reconhecer a relevância medicamentosa, assim como a eficácia e segurança na utilização dos IBPs. Além disso, é necessário que os profissionais de saúde expliquem ao paciente sobre o uso correto da medicação, seguindo as diretrizes terapêuticas e realizando análise precisa dos benefícios e riscos e que seja avaliado a necessidade de continuar ou interromper a medicação de cada indivíduo de forma isolada.⁶

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Explorar na literatura os efeitos colaterais relacionados ao uso contínuo dos inibidores da bomba de prótons.

Objetivos secundários:

Buscar na base de dados eletrônicos a farmacologia dessa classe medicamentosa, os seus efeitos colaterais a curto e longo prazo;

Compreender sua indicação clínica;

Entender a fisiologia da secreção gástrica.

MÉTODOS

Foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica sobre os efeitos colaterais do uso contínuo dos inibidores da bomba de prótons. Sendo consultado os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com intuito de definir as palavras chaves do artigo, chegando aos descritores: "Omeprazole", "Proton Pump Inhibitors" and "Gastric Acidity". Foi feita uma pesquisa no PubMed, Lilacs, Scielo, na qual foram utilizados os seguintes filtros: ter a presença dos descritores, conter o assunto principal, disponibilidade da versão completa do artigo e publicados nos últimos 15 anos, foram encontrados 82 artigos. Dos artigos encontrados foram selecionados 19 artigos. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra.

RESULTADOS

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica novos fármacos chegam ao mercado, como por exemplo os inibidores da bomba de prótons

utilizados de forma crônica no tratamento de sintomas gástricos.⁷

Inicialmente as patologias gástricas eram tratadas com os antagonistas dos receptores de H₂, sendo substituída pelos IBPs que se mostraram superiores na cura dessas patologias e no controle da secreção gástrica.⁸ A inibição da bomba de prótons gástrica feita pelos IBP's tem sido o tratamento de 1ª linha destas patologias desde a descoberta do Omeprazol, em 1979, que foi o primeiro composto pertencente a esta classe a ser aprovado para uso clínico.

9

Atualmente, existem sete representantes desta classe: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol, tenatoprazol e o dexlansoprazol, esse último ainda não foi comercializado no Brasil. Todos esses medicamentos agem reduzindo a secreção gástrica.¹⁰

Os IBPs são uma das classes de medicamentos mais utilizados mundialmente para o tratamento das doenças ácido-pépticas. São uma das drogas mais consumidas no mercado farmacêutico americano, sendo a terceira classe medicamentosa mais vendida, superada apenas pelos antipsicóticos e pelas estatinas.⁷ Na Austrália, esses estão na lista dos medicamentos mais prescritos pelos gastroenterologistas, sendo também um dos mais indiscriminadamente utilizados.⁸

A secreção de ácido gástrico é um processo contínuo do organismo que envolve diversos processos tendo como via final a secreção de H⁺ pelas células parietais. As células parietais são células altamente diferenciadas, responsáveis pela produção e secreção de HCl muito concentrado (pH abaixo de 1) no lúmen gástrico.⁴ O estímulo para secreção de ácido gástrico provém do sistema nervoso central e periférico desencadeado pela alimentação, desde a visualização do alimento até sua absorção. As principais estruturas do SNC são o núcleo motor dorsal do nervo vago, o hipotálamo e o núcleo do trato solitário. Essas estruturas estimulam as células G do antro gástrico a produzirem a gastrina, principal indutor da secreção gástrica, atuando sobre as células parietais.⁴

As células epiteliais gástricas secretam uma camada de muco com objetivo de proteger a mucosa do estômago e do esôfago contra a concentração elevada de ácido. O muco gástrico forma uma camada insolúvel que reveste a superfície da mucosa do estômago, impedindo sua lesão pela ação de

macromoléculas e retarda a difusão de íons. Como já foi descrito acima a fisiologia da secreção gástrica é bem complexa, envolvendo estímulos hormonais e neurológicos, os inibidores da bomba de prótons agem alterando esse padrão fisiológico.⁷

Os inibidores da bomba de prótons atuam suprimindo a secreção de ácido gástrico por meio da inibição específica da enzima H^+/K^+ -ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica. Todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo em até 95% a produção diária de ácido gástrico.^{7,11}

Os inibidores da bomba de prótons são "pró-fármacos" que precisam ser ativados em um ambiente ácido. Após a sua absorção na circulação sistêmica, o pró-fármaco difunde-se nas células parietais do estômago e acumula-se nos canálculos secretores ácidos, onde é ativado pela formação de uma sulfamida tetracíclica catalisada por prótons, retendo o fármaco de modo que ele não pode difundir-se novamente através da membrana canalicular. A seguir a forma ativada liga-se de modo covalente a grupos sulfidríla de cisteínas na H^+/K^+ ATPase, bloqueando irreversivelmente a molécula; como bloqueiam a etapa final na produção de ácido, os IBPs são efetivos na supressão ácida independentemente de outros fatores estimuladores.⁷

A secreção ácida só retorna ao normal após a formação de novas moléculas da enzima H^+/K^+ ATPase na membrana apical das células parietais. A inibição da secreção ácida persiste após eliminação plasmática das drogas, cuja meia-vida não é superior a 90 minutos. Com a interrupção de um tratamento adequado, o restabelecimento completo da secreção pode levar até cinco dias para ocorrer.⁷ A meia vida dos IBPs varia de uma a duas horas, mas devido a sua ligação covalente, seus efeitos inibitórios geralmente duram cerca de 24 horas, até que novas enzimas sejam sintetizadas. Contudo, esta ação inibitória pode ser mais duradoura quando aumenta a dosagem da medicação, permanecendo por 72 a 96 horas.¹⁰

Atualmente os IBPs são empregados no tratamento de patologias geradas pelo excesso de ácido gástrico, como: úlceras gástricas (especialmente as tipo II e III pela classificação de Johnson) e duodenais, no tratamento para erradicação da infecção por *Helicobacter pylori*, sangramento do trato gastrointestinal alto, entre outras patologias gástricas. Também pode ser utilizado

na prevenção e alívio dos sintomas causados pelo uso abusivo de anti-inflamatórios não-esteroidais.⁷ Além disso, verificou-se redução da dor e melhora da cicatrização das lesões e prevenção de recorrência em paciente que apresentam doença péptica.¹¹

Em relação a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), o seu tratamento almeja a cicatrização das feridas, prevenção de complicações e recidivas, bem como, o alívio de sintomas esofagianos. Existem comprovações da eficácia dos inibidores da bomba de prótons apenas no alívio dos sintomas dispépticos que se apresentam com regurgitação e pirose.¹¹

Os IBPs foram aprovados para uma ampla variedade de indicações relacionadas a doenças ácido-pépticas, por isso esses fármacos estão entre os mais prescritos nos Estados Unidos.⁸ Mas, a maior preocupação é com os efeitos a longo prazo como: neoplasias, alterações no sistema imunológico, maior chance de desenvolvimento de osteoporose, diminuição na absorção de vitaminas e sais minerais, devido à intensa supressão ácida que promove consequentemente a hipergastrinemia.⁶

Os inibidores da bomba de prótons são geralmente bem tolerados pelos pacientes. A incidência global de efeitos colaterais é inferior a 5% quando utilizado em terapia de curto prazo, no entanto a grande preocupação está relacionada aos impactos dessa medicação ao longo prazo. Os eventos adversos primários e mais comuns da medicação são: dor de cabeça, dor abdominal, náusea, diarreia, constipação, flatulências, erupções cutâneas e tonturas. A incidência de diarreia aumenta com a idade e dosagem.^{6,10}

Devido a potência dessa medicação, há dúvidas na segurança do seu uso em longo prazo. A utilização a longo prazo de omeprazol em humanos pode possivelmente produzir proliferação de células e tumores.¹⁰ A secreção do ácido gástrico inibe a secreção da gastrina pelas células G. Com a redução da acidez gástrica, as células G secretam quantidades aumentadas de gastrina, levando à hipergastrinemia. Como a gastrina é um hormônio trófico, ocorre proliferação e crescimento de células e tecidos, tudo isso pode ser ativado indiretamente pelos IBPs.⁷ Há também uma compensação pela baixa cloridria através da “aceleração da produção” de células parietais, com crescimento excessivo dessas células no estômago. Então, quando a produção do ácido deixa de ser bloqueada pelos IBPs, o mecanismo de produção de ácido funciona de modo ainda mais intenso.

Assim, a utilização em longo prazo de omeprazol em humanos pode então relacionar-se com a proliferação de células e tumores carcinóides.¹⁰

Alguns estudos relacionam o uso crônico dos IBPs com a diminuição de alguns nutrientes, como por exemplo o cálcio. A hipocloridria estomacal reduz a absorção de cálcio, o efeito parece ser relevante apenas para a absorção de cálcio insolúvel em água e pode ser superado pela ingestão de uma refeição levemente ácida.¹² Recentemente, também foi levantada a questão de que o uso de IBPs poderia induzir má absorção de cálcio pelos ossos e, dessa forma, levar à osteoporose e aumentar o risco da ocorrência de fraturas, principalmente no quadril.¹⁰ Além disso, foi observado que pacientes idosos apresentam um maior fator de risco para esse efeito colateral. No entanto, os dados apresentados não são concordantes.¹³

A redução da acidez estomacal pode gerar danos na absorção de nutrientes essenciais que o organismo obtém através da dieta, como, por exemplo, redução na absorção de vitamina B12, fato observado no uso crônico com omeprazol. A inibição da secreção do ácido gástrico pelos IBPs altera a extração de B12 das proteínas da dieta e alterando a microbiota intestinal. Além disso, pode predispor ao crescimento bacteriano do intestino delgado, aumentando o consumo bacteriano de vitamina B12 e aumentando o desenvolvimento de infecções bacterianas, pois essas se tornam mais resistentes devido a elevação do Ph intestinal.^{1,7} O crescimento excessivo de bactérias no intestino pode causar a peritonite bacteriana espontânea e a encefalopatia hepática em pacientes cirróticos.¹⁴

O ácido gástrico desempenha um papel na absorção de ferro não heme, e a utilização dos IBPs tem sido associado com a diminuição da absorção de ferro. No entanto, na maioria dos casos, a diminuição da absorção não parece ter significado clínico. Uma pequena fração de pacientes necessitam de suplementação oral de ferro.¹⁵ Os IBPs podem causar hipomagnesemia devido à absorção intestinal reduzida, o risco de desenvolver essa complicação é maior em pacientes que tomam IBP a longo prazo, por isso é importante monitorar os níveis séricos de magnésio.¹⁶

Existe relato recente de que os IBPs podem ser carcinogênicos e estariam relacionados com a colecistite. Contudo, nenhum estudo foi realizado para comprovar associação entre esse fármaco com câncer de vesícula biliar.¹⁷

O uso de IBP também foi associado a um risco aumentado de doença renal crônica. No entanto, a associação entre uso de IBP e risco de doença renal não é conhecido. Mais estudos são necessários para ajudar a definir melhor uma relação etiológica entre o uso de IBP e o desenvolvimento e agravamento dessa complicação.¹⁸

Relatos recentes têm chamado a atenção para potenciais efeitos secundários ou interações medicamentosas. O metabolismo é predominantemente hepático e ocorre interação medicamentosa com o citocromo P450. Algumas medicações como: varfarina, cetoconazol, fenitoína, claritromicina, ésteres de ampicilina e diazepam diminuem seu efeito quando associadas ao uso dos IBPs.⁷

Além disso, estudos recentes levantaram a questão de que, quando o clopidogrel é usado em terapia conjunta com os IBPs, apresenta uma redução na sua eficácia, diminuindo sua ação de antiagregante plaquetário. Dessa maneira, o sucesso do tratamento de eventos aterotrombóticos e cardiopatias estaria comprometido pelo uso dos IBPs. Em contrapartida, alguns autores mencionam que os estudos sobre essa temática apresentam conclusões contraditórias e inconsistentes, necessitando mais pesquisa sobre o tema. Apesar disso, o *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu um alerta aos profissionais de saúde, em novembro de 2009, sobre a interação entre o clopidogrel e omeprazol ou esomeprazol.¹⁰

Com o passar dos anos essa medicação passou a ser usada de forma indiscriminada, seja pela prescrição para tratamento de patologias que não apresentam indicação clínica, período de uso além do recomendado ou pela automedicação. Logo, observou os efeitos colaterais citados nos indivíduos que fizeram uso da medicação. Os profissionais de saúde precisam estar aptos a informar os pacientes sobre os riscos que essa medicação pode causar quando utilizadas de forma contínua.⁶

Há consenso de que os IBPs podem ser prescritos de forma segura, no entanto se faz necessário o acompanhamento por um profissional de saúde.^{1,2} É notável a preocupação ao longo do tempo com a segurança da terapia com os inibidores da bomba de prótons, novos estudos estão sendo publicados para abordar o risco e benefícios do uso inadequado ou prolongado dessa medicação.¹⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores de prótons são fármacos que possuem grande efetividade quando utilizados no tratamento de determinadas patologias. São uma das classes de medicamentos mais prescritos no mundo, pois apresentam um alto nível de eficácia juntamente com uma baixa toxicidade. No entanto, o uso de forma indiscriminada tem se tornado um grande problema de saúde.

Há evidências de sua eficácia no tratamento e prevenção de manifestações e complicações de doença péptica e doença do refluxo gastrointestinal. Atuam bloqueando a secreção de ácido gástrico ao se ligar e inibir irreversivelmente a bomba de ATPase hidrogênio-potássio que reside na superfície luminal da membrana celular parietal. São os inibidores mais potentes da secreção de ácido gástrico por ligação irreversível e inibição da bomba de hidrogênio-potássio ATPase.

Embora haja estudos comprovando que os IBPs são sem dúvida os mais potentes inibidores da secreção ácida gástrica disponíveis no mercado, indispensáveis para prevenção e tratamento de doenças ácido-relacionadas, a inibição da secreção ácida sem orientação e prescrição médica causa diversas complicações ao indivíduo. Foi possível constatar que o uso indiscriminado e sem indicação clínica é capaz de causar diversos efeitos colaterais, reduzindo de forma crônica a qualidade de vida do paciente.

Os efeitos colaterais são: hiperplasia ou a hipertrofia das células estomacais, aumentando a chance de o paciente desenvolver um tumor gástrico, diminuição da absorção de vitamina B12, magnésio, ferro e cálcio. Além disso, apresenta uma associação com fratura óssea cuja fisiopatologia ainda não foi estabelecida, aumenta o risco de o paciente desenvolver infecção entérica, pneumonia e outras, aumenta o risco de lesão renal. Novos estudos estão sendo realizados para comprovar a relação com câncer de vesícula biliar. Parece que alguns medicamentos, como por exemplo: clopidogrel, varfarina, cetoconazol, fenitoína e alguns antibióticos sofrem interação medicamentosa com IBPs, diminuindo sua ação.

Os pacientes devem ser informados sobre os possíveis efeitos adversos relacionados ao uso contínuo desses fármacos. O uso contínuo de IBP é relativamente seguro, mas requer que médicos e farmacêuticos monitorem os pacientes adequadamente e notifiquem a ocorrência de eventos adversos.

REFERÊNCIAS

1. Mindiola AL, Fernández HM, Arciniegas DR, Regino WO. Déficit de vitamina B12 asociado con el consumo de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017; 32(3): 197-201.
2. Menegassi VS, Czeczko LEA, Czeczko LSG, Ioshii SO, Pisani JC, Ramos Junior O. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2010; 23(3): 145-149.
3. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Inibidores da bomba de prótons e risco de fratura: uma revisão das evidências atuais e dos mecanismos envolvidos. 2019; 16 (9): 1571.
4. Hoefler R, Leite BF. Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. *Bol Farmacoter*. 2009; 14(1 e 2): 1-6.
5. Yanagihara GR, Paiva AG, Pacheco Neto M, Torres LH, Shimano AC, Louzada MJQ, et al. Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso. *Rev Bras Ortop*. 2015; 50(2): 232–238.
6. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. *Braz J Nephrol*. 2018; 40(3): 301-306.
7. Lima APV, Neto Filho MA. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. *Braz J Surg Clin Res*. 2014; 5(3): 45-49.
8. Arai AE, Gallerani SMC. Uso crônico de fármacos inibidores da bomba de prótons: eficácia clínica e efeitos adversos. 2011. [Monografia. Especialização em Farmacologia]. UniFil, Londrina, 2011.
9. Rocha ARA. Novos Inibidores da Bomba de Protões antagonistas competitivos com o potássio- Vonoprazan. [Mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017.
10. Braga MP, Silva CB, Inês A, Adams H. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. *Ahead of Print*. 2011; 37(2): 1932.
11. Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: Indicações racionais. *Med*. 2004; 2(1): 1-6.
12. [Recker RR. Absorção de cálcio e acloridria. *N. Engl J. Med* 1985; 313: 70.](#)
13. Rodrigues VS, Bethencourt ME, Hernández CLM, Hernández HD, Santana SP, Romero GTMJ, et al. Uso inadecuado de inibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2015; 7(4): 107-111.
14. Mak LY, Fung J. Proton pump inhibitors in chronic liver disease: accomplice or bystander? *Hepatal Int*. 2020 17 abr: s12072-020-10033-1.
15. [Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Juiz TA. Resposta subótima ao sulfato ferroso em pacientes com deficiência de ferro em uso de omeprazol. *Am J Ther* 2012; 19: 185.](#)
16. [Hoorn EJ, van der Hoek J., de Man RA, et al. Uma série de casos de hipomagnesemia induzida por inibidor da bomba de prótons. *Am J Kidney Dis*](#)

[2010; 56: 112.](#)

17. Xiong J, Wang Y, Chen G, Jin L. Proton pump inhibitors and the risk of gallbladder cancer: a hospital-based case-control study. *Gut*. 2020 Apr 9 2020; 321052.

18. [Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Inibidores da bomba de prótons e risco de DRC incidente e progressão para DRT. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3153.](#)

19. Zaterka S, Marion SB, Roveda F, Perrotti MA, Chinzon D. Historical perspective of gastroesophageal reflux disease clinical treatment. *Arq Gastroenterol*. 2019 Aug 13;56(2): 202-208.

GENITÁLIA AMBÍGUA: DESAFIOS E POSSIBILIDADES

AMBIGUOUS GENITALIA: CHALLENGES AND POSSIBILITIES

Antonio Carlos de Castro Junior¹; Ana Paula S. E. Esteves²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Genitália ambígua; Transtornos de desenvolvimento sexual; Cirurgia geral;
Keywords: Ambiguous genitalia; Sexual development disorders; General surgery

RESUMO:

Introdução: Os transtornos de desenvolvimento sexual (DDS) definem-se como um conjunto de condições médicas congênicas coletivamente raras, com grandes desafios diagnósticos e terapêuticos, bem como problemas psicológicos do paciente e da sua família. Estes aspectos devem ser considerados desde o início em conjunto para a tomada de decisão terapêutica de cada criança.

Objetivos: Compreender a necessidade e o momento correto de realizar as retificações do DDS pensando principalmente nas consequências cirúrgicas e psicossociais gerado sobre os pais do paciente e a si próprio. **Método:** Estudo com abordagem retrospectiva, na forma de revisão bibliográfica. Primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde para se definir as palavras-chave e realizar a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “Ambiguous Genitalia” and “Surgery” and “ Sexual development disorders”. Após foi realizado uma pesquisa na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED, com os seguintes filtros, ter a presença dos descritores, assunto principal, disponibilidade da versão completa do artigo, últimos 5 anos.

Resultados: Encontrados 156 artigos, que ao final após criteriosa análise, foram utilizados 15 artigos que abordavam a necessidade e o momento correto de realizar as retificações do indivíduo com DDS. **Conclusões:** Para se compreender a necessidade e o momento da abordagem para a mudança, compreendeu-se que não se trata apenas de uma questão cirúrgica, mas abrange o mais primordial da vida do ser humano que é a sua autonomia. Observou-se o grande risco do egocentrismo paternal e profissional quando

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO - juniorsamonte@hotmail.com

² Docente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO - anapaulaesteves@me.ufjf.br

transforma o protagonista da situação sua decisão e não do indivíduo.

ABSTRACT

Background: *Sexual development disorders (SDDs) are defined as a set of collectively rare congenital medical conditions, with major diagnostic and therapeutic challenges, as well as psychological problems of the patient and their family. These aspects should be considered from the beginning for the therapeutic decision-making of each child.* **Objectives:** *To understand the need and the correct moment to perform the corrections of the SDD, by thinking mainly about the surgical and psychosocial consequences generated on the patient and their parents.* **Methods:** *Study with retrospective approach, in the form of a bibliographic review. At first, a consultation was made to the Descriptors in Health Science to define the keywords and search for the articles, reaching the descriptors: "Ambiguous Genitalia" and "Surgery" and "Sexual development disorders". After a research was carried out in the Virtual Health Library (VHL) and PubMed platform, with the following filters, with the presence of descriptor: main subject, availability of the full version of the article, last 5 years.* **Results:** *We have found 156 articles, which at the end after a careful analysis, 15 articles were used. Which addressed the need and the correct time to perform the corrections of the individual with SSD.* **Conclusions:** *In order to understand the need and the moment of the approach to move, it was understood that it is not only a surgical issue, but covers the most primordial of human life, which is its autonomy. It was observed the great risk of paternal and professional egocentrism when they transform themselves into the protagonist of the situation and make it their decision, not the individual's.*

INTRODUÇÃO

Os transtornos do desenvolvimento sexual DDS são um conjunto de condições médicas congênitas coletivamente raras, com grandes desafios diagnósticos e terapêuticos, bem como problemas psicológicos do paciente e da sua família.¹ As taxas de prevalência combinadas variam de 1:100 a 1:5.000, enquanto as taxas de indivíduos com genitália atípica secundária são de aproximadamente 1:5000.^{1,2} Os distúrbios do desenvolvimento sexual DDS condições congênitas associadas ao desenvolvimento anormal das estruturas

genitais sejam elas internas e / ou externas.³ Os indivíduos afetados podem ser reconhecidos no útero, no nascimento ou mais tarde na vida com ambiguidade da genitália externa.³ Os DDS são classificados em três categorias baseadas principalmente no cariótipo, especificamente 46XYDDS, 46XXDDS e cromossomo sexual DDS.^{3,4}

Em 2005, cerca de 50 especialistas, de 10 países, se reuniram para criação do consenso de Chicago, que se tornou um marco na história das malformações genitais. Dentre as diversas discussões ali estabelecidas, duas obtiveram destaques. A primeira foi em relação à terminologia, sendo, algumas, julgada como algo pejorativo (intersexo, pseudo-hermafroditismo, hermafroditismo), genitália ambígua, por sua vez, não se mostrou algo tão negativo, sendo dito um termo preciso e com limites claros.⁵ A segunda discussão relevante foi quanto ao momento cirúrgico adequado.⁵

É de grande valia compreender o desenvolvimento do trato reprodutivo masculino e feminino, que possui grande complexidade, ambos dependem tanto da ativação quanto da supressão de vários fatores em um padrão exato no espaço e no tempo.³ As gônadas bi potenciais adquirem características morfológicas masculinas ou femininas, fato esse, que ocorre por volta da sexta semana de desenvolvimento embrionário.³ A gônada se diferencia em testículos sob a influência do sexo, região determinante no cromossomo Y, o gene SRY, que codifica o fator determinante dos testículos.³ A produção de testosterona pelas células de *Leydig* preserva os ductos de *Wolff*, permitindo a descida dos testículos para o escroto.³ Enquanto a produção de hormônio mulleriano (AMH), pelas células de Sertoli causam regressão dos ductos.³

Diante de todos esses diferentes aspectos anatômicos, de desenvolvimento, psicológicos e sociais devem ser considerados desde o início a escolha de uma equipe multidisciplinar para atuarem em conjunto na tomada de decisão terapêutica de cada criança com suas devidas particularidades; a equipe tem variabilidade a depender de cada país.⁵ É imperativo, que, desde o início, ambos os pais estejam envolvidos em todas as discussões.⁵ Outro fator importante se trata do cuidado a como se direcionar a criança perante os pais, tendo grande cuidado para não atuar de forma indelicada.⁵

Além desses cuidados outro fato importante e muito discutido em inúmeros artigos científicos se trata do momento em se estabelecer a

intervenção cirúrgica e/ou a necessidade dessa intervenção.^{5,6} Ativistas como *Zieselman* argumenta que, muitas vezes, essas cirurgias não são realmente necessárias por motivos médicos e têm apenas objetivos estéticos.⁶ Também afirmam que não há evidências suficientes de que, se não forem operadas quando crianças, pessoas intersexuais sofrerão problemas psicológicos no futuro.⁶ Portanto, somos confrontados com um paradoxo: estabelecer uma abordagem cautelosa e por que as operações não são realmente atrasadas? O objetivo do presente estudo é explorar esse paradoxo examinando as histórias de pais e profissionais que cuidam de crianças com DSD.⁷

OBJETIVO

Objetivo primário

Compreender a necessidade e o momento correto de realizar as retificações da DDS pensando principalmente nas consequências cirúrgicas e psicossociais gerado sobre os pais do paciente e a si próprio

Objetivos secundários:

Entender a escolha da forma como se referir ao paciente com genitália DDS;

Conhecer os principais cariótipos que determinam a genitália ambígua;

Entender as técnicas cirúrgicas abordadas no indivíduo que possui genitália ambígua;

Aprofundar no lado psicossocial da doença;

Apresentar um olhar crítico nas decisões dos pais e dos especialistas;

Avaliar como se fazer o diagnóstico precoce do indivíduo DDS.

REVISÃO TEÓRICA

Na investigação de genitália ambígua é de grande importância colher uma história obstétrica completa devem investigar qualquer exposição pré-natal a andrógenos e desreguladores endócrinos, como a fenitoína.³ A história ginecológica materna deve ser detalhada, pesquisando, oligomenorreia ou amenorreia que precede a concepção, o que pode sugerir hiperplasia adrenal congênita materna ou hiperandrogenemia subjacente. Uma história familiar completa deve investigar consanguinidade, infertilidade, aborto recorrente, mortes neonatais inexplicáveis e desenvolvimento puberal anormal em parentes próximos.³

Embora a história possa ser útil, a predominância da avaliação reside no exame físico, avaliação laboratorial e avaliação radiológica.³ O exame físico deve começar com uma avaliação de características dismórficas adicionais, incluindo anormalidades craniofaciais e cardíacas; atenção para avaliação da pressão arterial e da hidratação no intuito de avaliar a presença de deficiência adrenal congênita, perdedora de sal. A escala de *Prader* pode ser usada para descrever a aparência geral da genitália externa. A avaliação laboratorial envolve uma combinação de testes genéticos, hormonais e eletrolíticos.³ A tabela abaixo trata-se de como deve-se direcionar avaliação/investigação da genitália ambígua.

Tabela 1: Avaliação/investigação de genitais ambíguos

História	História obstétrica materna
História ginecológica materna	História de família
Exame físico	Sinais vitais
Características dismórficas	Genitália externa
Eletrólitos	a. Estrutura fálica (comprimento, largura)
Glicose	b. Pregas labioscrotais (fusão, agitação, 17-OHP hiperpigmentação)
DHEAS	c. Localização do meato uretral.
Androtenediona	d. Localização das gônadas
Testosterona	e Relação AG
DHT	f. Seio urogenital
FSH	g. Escala de Prader
LH	Avaliação laboratorial
AMH	Cariótipo
Teste adicional (conforme necessário)	Renina
Aldosterona	Eletrólitos na urina e creatinina
Proteína na urina: creatinina	Teste de estimulação ACTH
Teste de estimulação hCG	Estudos de imagem
	Ultrassom (abdômen, pelve, gônadas, adrenal)
	Genitograma

Fonte: Evaluation of ambiguous genitalia

O cariótipo e as causas de genitália ambígua devem ser entendidos para melhor compreender tal patologia.^{3,4} Diante dos artigos revisados as variações que cada indivíduo pode apresentar diante dessa doença, pode ser classificado em quatro grupos: deficiências enzimáticas, anormalidades no receptor androgênico, anormalidades no desenvolvimento da gônada e excesso de andrógenos maternos.^{3,4}

a) Deficiências enzimáticas: - de origem glandular (testículo e adrenal): como 46XY / 17 β-hidroxiestiróide-desidrogenase (17 β- HSD3) deficiência 4,6, XX / hiperplasia adrenal congênita (HAC) 46XY / deficiência StAR 46XY / β46, XX / βdesidrogenase hidroxisteróide (3 β- Deficiência HSD).⁴ Origens periféricas: como deficiência de 46XY / 5-alfa redutase (5-AR2) .⁴

b) Anormalidades no receptor de androgênio: como 46XY / Síndrome de Insensibilidade Andrógena Completa (CAIS) 46XY / Síndrome de Insensibilidade Andrógena Parcial (PAIS) .⁴

c) Anormalidades no desenvolvimento da gônada: como 46, XX ou 46, XX / XY ou 46, XY / Ovo-testis (historicamente chamado hermafroditismo verdadeiro) 45X / 46 XY / disgenesia gonadal mista 46XY / disgenesia gonadal pura. 46XY / Hipoplasia de células de Leydig tipo 1 e 2 45X / síndrome de Turner 47XXY / Síndrome de Leydig tipo 1 e 2 45X / síndrome de Turner 47XXY / Síndrome de klinefelter .⁴

d) Excesso de andrógenos maternos (muito raro) :46XX / Virilizado por tumor materno 46XX / Virilizado por andrógenos exógenos. ⁴

A avaliação genotípica comparativa a fenotípica pode se iniciar na vida intraútero, isso se deu com a crescente aceitação do teste pré-natal não invasivo (NIPT) entre gestantes de risco médio, a discordância entre genótipo e fenótipo no útero é um momento potencial para o diagnóstico de genitais ambíguos.³ A NIPT com DNA fetal livre de células (cffDNA) pode ser realizada após 10 semanas de idade gestacional.³ O ultrassom após 12 semanas de idade gestacional pode demonstrar uma discrepância entre os cromossomos fetais e a aparência fenotípica da genitália externa, embora seja necessário observar a ambiguidade genital no ultrassom entre 13 e 15 semanas de gestação.³ Se a amostra fetal original for verificada, o cariótipo fetal deve ser confirmado com amniocentese.^{3,15} Por fim, deve se realizar o cariótipo pós-natal para confirmar

o diagnóstico. ^{3,15}

Outra forma de se fazer o diagnóstico é no período neonatal. ³ A genitália ambígua pode apresentar uma série de achados, como micropênis, clitoromegalia com ou sem seio urogenital comum, genitália externa feminina com presença de massa labial ou inguinal, hipospádia com testículo não palpável e fusão labial posterior. A escala de Prader é um guia pictórico usado para descrever o grau de sub ou supervirilização da genitália externa. A razão anogenital é calculada medindo a distância entre o ânus e o quadrilátero posterior e dividindo esse número pela distância do ânus à base da estrutura fállica. Uma razão anogenital superior a 0,5 é sugestiva de virilização e merece avaliação adicional. ³

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de órgãos genitais ambíguos

46XX DDS sexuais	46XY DDS	DDS	Cromossomos
CAH	Síndrome de insensibilidade		Síndrome de Turner (45, X)
DDS testicular	Deficiência de 5-alfa-redutase	variantes (47, XXY) e Disgenesia gonadal	
	Síndrome persistente do ducto	mosaicismo	
Deficiência de aromatase Mulleriano			Disgenesia gonadal mista (45
Exposição ao androgênio	Falha das células de Leydig		, X/ 46, XY)
		Deficiência enzimática da	DDS quimérico (46, XX/
46,		biossíntese de testosterona	XY)
	CAH		
	Disgenesia gonadal completa		
	ou mista		
	Síndrome dos testículos em fuga		

Fonte: Evaluation of ambiguous genitalia-pagina

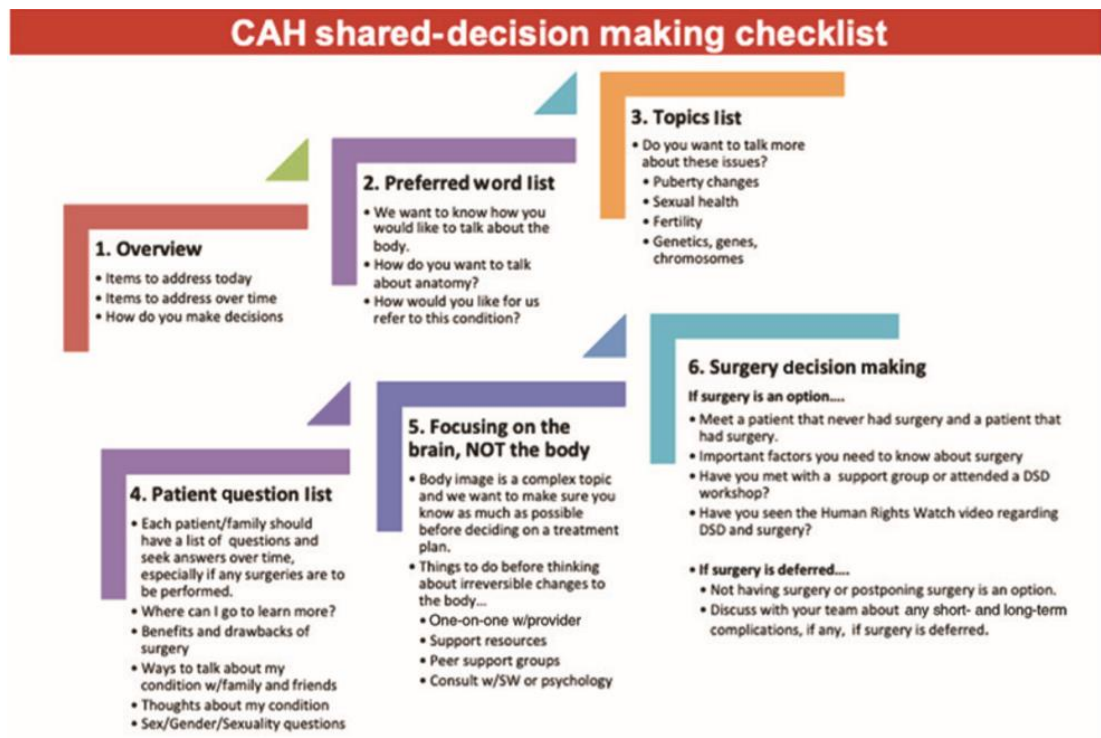
A abordagem de “gênero ideal” para o tratamento de crianças pequenas com DDS, desenvolvida e disseminada pelo Dr. *John Money* em meados do século 20, incluiu a suposição de que a anatomia genital da criança deveria corresponder ao seu gênero de criação para o desenvolvimento psicossocial ideal. ⁴ Todavia, mais recentemente, em resposta às controvérsias atuais em torno da genitoplastia precoce, alguns pais optaram por criar seus filhos afetados

sem intervenção cirúrgica precoce.⁴ São necessários estudos para determinar como essas crianças se desenvolvem ao longo da vida para testar se a concordância entre a aparência genital e o desenvolvimento de gênero é de fato necessária para uma saúde psicológica positiva.⁸

Dado que a genitoplastia geralmente ocorre para tipificar os órgãos genitais de uma criança, o impacto dessa cirurgia provavelmente é governado em parte por suas circunstâncias sociais.⁸ Um estigma mais alto pode estar associado a piores resultados, enquanto a normalização e aceitação de anatomia genital diversa pode ser protetora.⁸ Os opositores podem achar que é inapropriado para um pai tentar determinar uma identidade de gênero, defendendo uma cirurgia irreversível de 'atribuição de gênero' para seu bebê, antes que seus filhos possam expressar ou articular um gênero, porém dependendo da patologia de base, se pressupõe mais facilmente a tendência do gênero da criança, como acontece na Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC).^{3,4,8} Para alguns esse risco é aceitável, enquanto outros podem ver essa taxa de incongruência de gênero 5-10% como uma preocupação em avançar com a cirurgia precoce.⁸ Além de benefícios questionáveis e dos riscos elevados, os procedimentos de genitoplastia são frequentemente considerados desnecessários no início da vida.^{6,8}

Por fim, sabe-se que a decisão sobre a cirurgia de ambiguidade genital recaída sobre os pais é muito grande, todavia, cabe a uma equipe coletiva intervir e aconselhar.^{5,9} Diante disso, um dos artigos utilizados para tal estudo realizou uma abordagem muito interessante a respeito da tomada de decisão compartilhada (SDM), determinando-a como um processo pelo qual paciente / familiares e prestadores de cuidados tomam decisões em conjunto com a saúde.⁹ Nesse estudo foi formada uma equipe de distúrbios multidisciplinares do desenvolvimento sexual (DDS), que desenvolverem uma ferramenta SDM para pais e pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC) e atipia genital associada. Uma lista de verificação do SDM foi desenvolvida por uma equipe multidisciplinar com contribuições de médicos, coordenadores de clínicas, pacientes com HAC e grupos de defesa de direitos humanos.⁹ Formulando um cronograma de como tomar a decisão de forma multidisciplinar.

Figura 1: Lista de verificação da tomada de decisão compartilhada da CAH



Fonte: Utilization of a shared decision-making tool in a female infant with congenital adrenal hyperplasia and genital ambiguity

A Parte 1 da lista de verificação inclui uma visão geral do diagnóstico e os objetivos da lista de verificação.⁹ A parte 2 inclui a verificação da nomenclatura preferida do paciente / família quando se trata de anatomia e descrição da condição subjacente.⁹ A Parte 3 inclui uma lista de tópicos para revisão em várias visitas e uma avaliação de quando e quanta discussão o paciente / família gostaria sobre o assunto.⁹ A Parte 4 inclui um questionário que um paciente / família deve fazer ao seu médico durante o atendimento contínuo, incluindo as consequências da interrupção da medicação, como monitorar a adequação do tratamento e as consequências do tratamento inadequado; também são fornecidas informações sobre grupos de apoio e advocacia. A parte 5 abrange uma discussão sobre imagem corporal e aborda a importância das interações com profissionais de saúde mental com experiência em distúrbios do desenvolvimento sexual. A Parte 6 se concentra na cirurgia.⁹

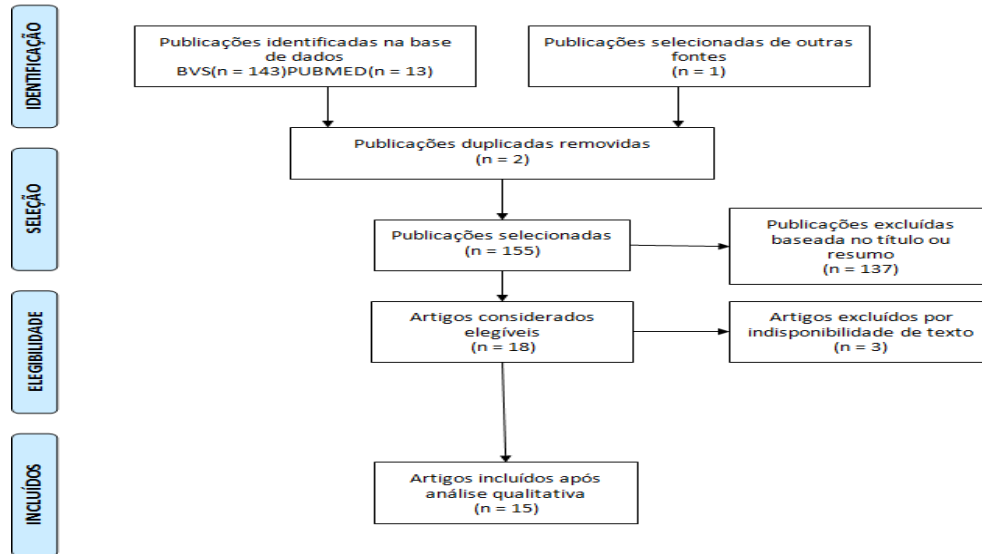
MÉTODOS

Estudo com abordagem quantitativa, com desenho de revisão bibliográfica. Onde primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “*Ambiguous Genitalia*” and 692

“Sexual development disorders” and “Surgery”. Após a definição dos descritores foi realizada pesquisa na plataforma do PUBMED encontrando 13 artigos, logo, foi selecionado o filtro dos últimos 5 anos, mostrando que nenhum dos artigos eram mais recentes. A segunda busca feita na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) contemplou os descritores “Ambiguous Genitalia” and “Surgery”. 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) artigos publicados nos últimos 5 anos. Após estabelecidos os filtros foram encontrados 143 artigos e selecionados 18 artigos.

Os estudos selecionados foram lidos na íntegra a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase realizou-se uma leitura exploratória (título mais resumo e introdução); na segunda fase realizou-se uma leitura eletiva escolhendo o material que atendia aos objetivos propostos pela pesquisa; e na terceira fase realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados. Para que ao final chegasse a um resultado satisfatório para a redação desse trabalho. A partir da Estratégia PRISMA *Flow Diagram* para a pesquisa desta revisão um total de 156 estudos foram encontrados e destes, 139 estudos foram excluídos por serem duplicados, ou por não ser possível o acesso ao estudo completo, ou por apresentar no título ou resumo abordagem diferente do objetivo desta revisão, ou até mesmo, por discutir sobre questões sem interesse para a revisão.

Figura 2: Protocolo de Pesquisa (PRISMA Flow Diagram2009): Fonte: elaborado pelo autor.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise quantitativa e qualitativa dos artigos encontrados por meio dos descritores “*Ambiguous Genitalia*” and “*Surgery*”. Observamos que a classificação padrão para indivíduos com distúrbios da diferenciação sexual obedece a morfologia gonodal.² Um indivíduo DDS possui tecido ovariano e testicular. Um ser 46XYDDS, possui testículos, mas a genitália externa e às vezes a interna assumem aspectos fenotípicos femininos.² Já um indivíduo 46XXDDS possui ovários, mas o desenvolvimento genital apresenta características masculinas.²

Em 2005 foi proposto em Chicago EUA, a fim de minimizar os estigmas e desconforto dessa classificação novas terminologias, substituindo o termo intersexo por Anomalias da Diferenciação Sexual (ADS) ou Desordens da Diferenciação Sexual (DDS), pseudohermafroditismo masculino por 46 XY, ADS, pseudohermafroditismo feminino por 46 XX,ADS, e o hermafroditismo verdadeiro por ADS ovotesticular.⁵

Os homens incompletamente masculinizados possuem sexo genético masculino XY e testículos, mas a genitália externa possui graus de diferenciação de acordo com a alteração de base.^{2,3}

A DDS 46XY pode se estabelecer decorrente de alteração de algum desses fatores: Insensibilidade a andrógenos; Síntese anormal de andrógenos; Ausência ou deficiência do fator inibidor mulleriano (MIF):Deficiência da enzima 5 a redutase.^{2,3,4}

A síndrome de insensibilidade a andrógenos é influenciada por: concentração intracelular de andrógenos, afinidade dos mesmos aos receptores nucleares, capacidade de ligação do receptor, conteúdo de receptores no núcleo, concentração celular de enzimas relacionadas ao catabolismo e/ou síntese (5 α redutase, aromatase, 17 β hidroxisteróide desidrogenase), adequação do locus receptor nuclear, adequação das moléculas regulatórias que controlam a leitura das mensagens androgênicas pela cromatina, processamento e tradução ao RNA, qualidade do produto genético proteico. A insensibilidade androgênica pode ser completa (feminilização testicular) ou incompleta.^{2,3,4}

Os andrógenos são fundamentais ao desenvolvimento sexual normal e as características masculinas só ocorrem se os mesmos estão disponíveis para atuar nos tecidos alvo de diferenciação.³ Os androgênios são responsáveis pelo desenvolvimento dos ductos de *Wolff*. Formação do epidídimo, canais deferentes, vesículas seminais, genitália externa masculina, incluindo o pênis e escroto. A produção, secreção de testosterona e a sua conversão em dihidrotestosterona começa no primeiro trimestre, por volta de 7 a 8 semanas.³ A gonadotrofina humana coriônica placentária (hCG) medeia a produção inicial de testosterona através das células de *Leydig*.³ Por volta da 16^a semana de gestação, o hCG placentário diminui seus níveis e a secreção de LH e fetal começa a controlar os andrógenos circulantes.^{2,3,4}

O fator inibidor mulleriano (MIF), e o fator like a insulina³ também são críticos ao desenvolvimento reprodutivo fetal. MIF é produzido pelas células de Sertoli dos testículos fetais e controla regressão dos ductos de Müller. Na ausência de MIF, desenvolve útero, trompas e parte superior da vagina. No entanto, na insensibilidade completa a andrógenos, o MIF é produzido normalmente pelos testículos, resultando em inibição de crescimento do útero e as trompas de Falópio. O fator *like* a insulina também produzido pelos testículos, controla a primeira fase de descida escrotal no período pós-natal, os andrógenos são MIF e produz útero e as trompas de Falópio.³ No sexo feminino os androgênios de origem suprarrenais e ovariana provoca o desenvolvimento de pelos pubianos e axilares e no sexo masculino, engrossamento da voz, aumento do falo, desenvolvimento de cabelo típico masculinizado.³

Embora reconhecida com advento das técnicas modernas, a

insensibilidade completa a andrógenos foi relatada no século XIX que descreveu o fenótipo clínico da "feminização testicular" depois de analisar 82 casos, que incluiu um corpo feminino com o desenvolvimento púbico mínimo, mamas normais, pelos axilares, genitália externa dentro dos limites da normalidade, vagina tipicamente ausente ou rudimentar, útero ausente, presença de gônadas em grandes lábios, anel inguinal ou intra-abdominal.³

A mudança na nomenclatura de feminização testicular para insensibilidade completa a andrógenos foi motivado pela constatação de níveis urinários de 17-cetosteroides normais, um metabólito de androgênio, bem como pela ausência de resposta ao tratamento com metil testosterona, sugerindo resistência androgênica ao invés de deficiência.⁴

A prevalência estimada da insensibilidade completa a andrógenos é de um a cada 20.000 nascidos do sexo masculino e um 1 em 99.000 dos homens geneticamente alterados.^{2,4} Embora transmitida por um gene materno ligado ao X, especificamente localizado na parte proximal do braço longo desse cromossomo, até 30% dos casos são resultantes de mutações esporádicas" sendo assim não ocorre a indução androgênica dos dutos de *Wolff* e há atividade do MIF, prejudicando a formação da genitália interna.^{2,3,4} A vagina é curta terminando em fundo cego, não há útero e trompas. Um estudo "brasileiro propõe uma média de 2,5 a 3,0cm de comprimento vaginal". Essa síndrome é responsável por 10% dos casos de amenorreia.^{2,3,4} O diagnóstico requer cariótipo e exame de imagem, a ressonância magnética é o padrão ouro." O perfil hormonal é típico: LH alto, testosterona normal ou discretamente elevada, estradiol alto (para homens) e FSH normal para elevado. A forma completa indica que não há qualquer resposta androgênica, o sexo externo é feminino e essas crianças devem receber tratamento de mulheres. Os testículos podem estar presentes no canal inguinal.^{2,3} Os tumores gonadais são relativamente raros e a gonadectomia deve ser realizada entre 16/18 anos, após as modificações corporais da puberdade, a partir desse momento deve-se instituir a reposição hormonal feminina, associado a cálcio e vitamina D, quando necessário bifosfonados devem ser acrescentados devido à densidade óssea diminuída e para desenvolvimento de caracteres sexuais secundários feminino.⁴

A reposição hormonal feminina, associado ao cálcio e vitamina D, quando necessário bifosfonados deve ser acrescentado devido densidade óssea

diminuída e para desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários femininos.^{2,3,4}

As outras formas de DDS 46 XY e diagnósticos diferenciais da insensibilidade androgênica completa englobam: Insensibilidade androgênica incompleta: a mesma está ligada a um traço recessivo relacionado ao cromossomo X, o quadro clínico varia desde casos de ausência completa de virilização a casos com fenótipo completamente masculinizados. Pode representar 40% dos casos de infertilidade.^{2,3,4} No entanto o defeito no receptor androgênico pode ser tão sutil que alguns dos homens afetados são férteis.² A determinação do sexo genético pode ser um problema nos casos em que há genitália ambígua relacionada com resposta parcial do receptor. A gonadectomia deve ser precoce caso determine o sexo feminino para evitar aparecimento de neoplasia.² O perfil endócrino é idêntico a forma completa.³ O uso de androgênios exógenos mostra-se ineficaz.³ Deficiência de 5 alfa redutase: essa enzima é responsável pela conversão de testosterona em di-hidrotestosterona, hormônio que promove efetivamente a masculinização periférica; é uma forma familiar e se deve a um traço autossômico recessivo, caracteriza-se por hipospádias perineais graves e hipodesenvolvimento da vagina.³ A diferença da forma incompleta é que ocorre masculinização na puberdade dependendo do grau de deficiência da enzima, a função testicular é normal e há resposta a administração de andrógenos exógenos.^{3,4} Esses pacientes têm sido tratados como mulheres com clitóris hipertrofiado, no curso natural da doença. O diagnóstico pode ser feito pela relação elevada da testosterona pela dihidrotestosterona plasmática.⁴ O cariótipo é XY. Preconiza-se por um diagnóstico precoce a fim de criar esses indivíduos como do sexo masculino, pois sempre haverá algum grau de virilização. Na ausência de diagnóstico precoce a gonadectomia é indicada antes da puberdade para evitar transformação maligna e a masculinização.^{3,4}

Outras condições que podem levar a um desenvolvimento masculino alterado são: falhas na função testicular secretória. Como: Agenesia ou diferenciação anormal das células de *Leydig* levando a resposta diminuída a LH/HCG são considerados testículos resistentes a gonadotrofinas.⁴ Síndrome da hérnia uterina que pode ser causada pela falta de secreção do MIF pelas células de *Sertoli*, nessa condição estruturas mullerianas geralmente incluindo

trompa, útero estão presentes em um saco hernitário inguinal. ⁴

Séculos passados conceituava-se as DDS como "monstruosidades", revestida por mistérios e com forte teor mitológicos, associava a questões religiosas e filosóficas; progressivamente no século XIX esses indivíduos passaram a ser abordados como doentes, objetos de estudos científicos e suas patologias começaram a ser descritas e classificadas. ^{5,8} No início do século XX, com o advento da anestesia, as cirurgias que eram realizadas em casos de absoluta inevitabilidade, tornaram-se um ato médico convencional. ^{5,8} O momento para a cirurgia é a questão mais controversa sabendo que com base nos arts. 1º e 2º do Código de Ética Médica, o médico fica autorizado a praticar cirurgias corretivas com vistas a melhor definir o sexo do paciente. ^{5,8} A cirurgia precoce proposta no passado, com a visão de trazer tudo "voltar à normalidade" em um estágio inicial de desenvolvimento físico e emocional; atualmente é questionada a ponto de causar comprometimento na qualidade de vida do indivíduo se a mesma for empregada em momento inoportuno. ⁸ A gravidade do defeito vaginal tem dirigido a escolha do procedimento. ⁸

O objetivo da cirurgia é abrir a vagina inferior e o procedimento escolhido depende se a confluência entre uretra e vagina é alta ou baixa. Avaliação pré-operatória é essencial para determinar o tipo de vaginoplastia mais adequada para o paciente. Porém a cirurgia precoce não é a única opção, especialmente em pacientes com alta confluência do complexo vaginal. ⁸ Em pacientes não operados na puberdade, pode ser observado um aumento do tamanho da vagina com descida da confluência do seio urogenital da vagina para o períneo. ⁸

O alargamento natural da vagina presumivelmente ocorre no ambiente hormonal apropriado na puberdade. ⁸ Os métodos de dilatação progressivas não operatórios incluem o qual propõe a criação de uma neovagina pela aplicação de pressão progressiva no períneo ou vagina em pacientes com agenesia vaginal, por 30 minutos á 2 horas por dia. Tem demonstrado ser uma técnica eficaz, embora o tratamento de dilatação possa levar vários meses para atingir o resultado final. ⁸

Trata-se de moldes de inserção vaginal aumentando gradualmente de comprimento e largura para a ondulação vaginal, aplicando pressão local, e aumentando o espaço entre o recesso vesico-retal. ⁸ Não exibindo riscos cirúrgicos e anestésicos. No entanto, geralmente é um exercício consumidor de

tempo, tendo vários meses para atingir um comprimento e amplitude vaginal adequado.⁸ O sucesso está diretamente relacionado com a compreensão do paciente, e apoio psicológico apropriado é essencial.^{2,5,8} Modificaram essa técnica a partir dos motivos que levavam ao insucesso do método anterior, incluindo a falta de motivação do paciente, imaturidade emocional, necessidade de se agachar, uso da sua própria mão e dedo, e a incapacidade de realizar outras atividades produtivas durante as horas de pressão exigida.⁸ Os pacientes foram instruídos a se sentar em um assento de bicicleta com dilataadores especialmente concebidos para permitir a dilatação progressiva pelo peso do tronco do paciente.⁸

Embora muitas vezes oferecido como terapia de primeira linha, parece que o candidato ideal para o método de dilatação deve ser altamente motivado, apresente mais de 18 anos, seja emocionalmente maduro e deseje evitar a cirurgia. Talvez encontrassem aqui a resposta para nossa falha terapêutica, sabendo que muitas vezes o paciente envolvido não se adaptava ao método dilatador até o momento.⁸

A criação de neovagina no espaço retovesical com revestimento com diferentes tipos de tecidos é descrita por outras variáveis técnicas como a vaginoplastia de *McIndoe-Reed*, o procedimento *Davidov* inicialmente descrito como aberto, mas cada vez mais realizado por laparoscopia; a vulvovaginoplastia inicialmente em 1976, essa técnica caiu em desuso geral até serem modificadas em 2001; pela vaginoplastia intestinal, esse método por via laparoscópica está começando a ganhar popularidade, mas tem sido mais frequentemente feito através de uma laparotomia.⁷

O corpo além de sua dimensão biológica, é um corpo simbólico, no sentido de que a imagem que cada um tem de si é construída na relação com os adultos que ocupam a função de pais.^{2,5} Compete deste modo, ao adulto reconhecer a forma de comunicação da criança, sua demanda de amor e, não interpretar a sexualidade infantil com significados adultos.^{2,7,5,9}

A sexualidade infantil é reconhecida por Freud como estruturante, as teorias sexuais permitem que criança interprete o enigma da sua existência, construindo através de suas fantasias um lugar subjetivo que lhe permite participar do convívio parental.^{2,5,9,10} Assim sendo, o conhecimento que cada um tem de si é construída na relação com os adultos que ocupam a função de pais.

3,10 Compete deste modo, ao adulto reconhecer a forma de comunicação da criança, sua demanda interpretar a sexualidade infantil com significados adultos.
9,10

A sexualidade infantil é reconhecida por Freud como estruturante, as teorias sexuais permitem que criança interprete o enigma da sua existência, construindo através de suas fantasias um lugar subjetivo que lhe permite participar do convívio parental.^{9,10} Assim sendo, o conhecimento da sexualidade infantil ampliada e extragenital permite o estabelecimento da relação com seus fundamentais, excluindo que a sexualidade é uma condição humana biológica, instintiva e natural.^{9,10} Segundo Freud, o desenvolvimento libidinal, oral, anal e fálica deve ser encarado não apenas como zonas erógenas do corpo, mas como introdução ao psiquismo, a partir da relação com os pais. É preciso que a mãe faça a criança se reconhecer além de seu corpo biológico, orgânico como um indivíduo dotado de importância para o outro.^{10,11}

Na tentativa do melhor desenvolvimento da sexualidade e com objetivo de auxiliar o manejo clínico dos pacientes com DDS foram criadas duas teorias, que embora contrapostas estejam focalizadas na decisão de quando intervir para a mudança de sexo, sem que haja prejuízo na qualidade de vida.^{2,3,7,11}

Na Teoria da Neutralidade Psicosexual ao Nascimento, defende que uma criança criada sem ambiguidade em relação ao sexo designado, desenvolve sua identidade de gênero de forma relevante.^{7,8,11} Tal abordagem sugere que a designação sexual seja efetuada o mais rápido possível, preferencialmente antes dos 24 meses de idade, período no qual a identidade de gênero ainda seria inconstante e passível de alteração. Após esse período qualquer modificação poderia acarretar o surgimento de Desordem de Identidade de Gênero.^{11,12}

A Teoria da Tendência Interacionista após o nascimento, proposta por *Milton Diamond* julga uma predisposição ou tendência inata que favorece o desenvolvimento da sexualidade do indivíduo em sua interação com o mundo na formação da identidade. Supõe-se que os indivíduos não são psicosexualmente neutros ao nascimento.¹¹ Seus adeptos criticam a abordagem nos primeiros dois anos de vida e se preocupam com as repercussões clínicas da adoção de condutas baseadas na proposta de *Money*.^{11,12} Destaca-se a necessidade de adequar a informação ao momento do desenvolvimento da criança, defendem

após a puberdade, visando a sua participação na tomada de decisão quanto ao tratamento. A redesignação sexual não deve estar apoiada apenas no prognóstico anatômico ou em adequado funcionamento sexual, mas sim, no desenvolvimento psicológico do indivíduo. ^{11,12}

Contudo as DDS devem ser assistidas no aspecto psicológico desde o diagnóstico e ao longo do ciclo vital, abordando questões de acordo com a demanda e o desenvolvimento cronológico da criança. Esclarecendo indagações sobre possibilidade menstrual, fertilidade, de contraceptivos, orientação sexual e vida conjugal. Na puberdade deve-se ainda serem apresentadas técnicas cirúrgicas caso haja insatisfação com a apresentação fenotípica. ¹¹ Se a mudança de gênero for considerada Diamond sugere que o paciente simule viver por um tempo de acordo com o sexo almejado, na tentativa de possibilitar uma adaptação e construção progressiva de uma nova identidade de gênero e um novo papel social. ^{11, 12,13}

Outras partes interessadas no manejo de crianças com genitália ambígua, incluindo a Sociedade Norte-Americana de Ginecologistas Pediátricos e Adolescentes (NASPAG), as Sociedades de Urologia Pediátrica e a Sociedade Pediátrica Endócrina (PES) afirmam que quando a cirurgia pode ser atrasada com segurança, é ideal permitir que a criança afirme sua identidade sexual e participe ativamente do processo de consentimento para qualquer intervenção irreversível. ¹³ Além disso, foi feito um esforço para preservar a fertilidade, quando possível é ideal permitir que a criança afirme sua identidade sexual e participe ativamente do processo de consentimento para qualquer procedimento irreversível. ^{12,1}

O apoio psicológico deve ser extensivo a toda a família, inclusive na aceitação e enfrentamento da criança frente à sua condição, em relação aos pais, o apoio psicológico auxilia-os a solidificar o gênero designado de seus filhos, evitando que tenham uma percepção ambígua. ^{5,14} É importante que os pais sejam consistentes com o sexo no qual a criança está sendo criada - menino ou menina - além de serem congruentes com a escolha de brinquedos, jogos, amizades e aspirações futuras. ^{5,14} Nesse sentido se faz necessário que as informações lhes sejam transmitidas de maneira detalhada e adaptada a cada momento particular do ciclo de desenvolvimento individual e familiar. ^{5,12}

Fatores psicológicos, biológicos, sociológicos e éticos são fundamentais

diante da complexidade envolvida e apontam a necessidade de enfoques multidisciplinares, na tentativa de evitar posicionamentos rígidos que acabem por comprometer a qualidade de vida do indivíduo com a condição de DSD.^{2,3,5,7,8,11,12} No momento atual, radicalizar se torna um erro.^{5,13} O que se espera é a junção dos conhecimentos anteriores já amadurecidos, à adequação dos conhecimentos atualizados, de maneira contextualizada, personalizada, propiciando a estes pacientes, melhor qualidade de vida, ao invés de encaixá-los a um modo de vida conveniente, técnico e ideológico.^{5,14}

Por fim outro importante estudo revisado, foi em relação ao exame de imagem ultrassonográfico.^{5,14} O advento da triagem de rotina de cfDNA fornece informações do genótipo sexual fetal que podem ser comparadas com o ultrassom da genitália externa, geralmente na varredura morfológica no segundo trimestre.¹⁵ A discordância sexual pode ser devida a várias causas, algumas das quais são facilmente diagnosticadas, enquanto outras são incapazes de serem diagnosticadas antes do nascimento.¹⁵ A inclusão de geneticistas e uma equipe de DDS ajudará no diagnóstico e no gerenciamento contínuo.^{5,15}

O diagnóstico pré-natal de discordância sexual é um fenômeno relativamente novo.¹⁵ Antes do teste de DNA sem células, o diagnóstico de um distúrbio de diferenciação sexual era acidental, seja através da identificação de genitais ambíguos no ultrassom de morfologia no meio do trimestre ou da descoberta de discordância genótipo-fenótipo.¹⁵ A detecção precoce da discordância sexual fenótipo-genótipo é importante, pois pode indicar uma condição genética, cromossômica ou bioquímica subjacente e também permite tratamento pós-natal com tempo crítico.¹⁵

CONCLUSÃO

Apesar dos Distúrbios da Diferenciação Sexual ser considerado, de uma maneira geral, incomum entre os quadros patológicos diversos, as informações podem ser agregadas a um corpo mais abrangente de conhecimento. Lembrando, até mesmo que se trata de uma questão muito além do espírito cirúrgico, abrangendo o mais primordial da vida do ser humano que se trata do seu reflexo como indivíduo e não da padronização social, que às vezes nesse estudo acarretou no indivíduo uma mutilação do seu sexo original e social. Logo, vejo o grande perigo do egocentrismo paternal e profissional quando transforma

o protagonista da situação sua decisão e não do indivíduo indefeso que pode ter seu futuro todo contorcido devido a uma decisão nunca próxima da sua. Nesse sentido, o presente trabalho não se prendeu a indicar conclusões, e sim contribuir com reflexões no campo tanto teórico, como prático e do lado psicossocial de tal patologia.

REFERÊNCIAS

Perez MN, Delozier AM, Aston CE, et al. Predictors of Psychosocial Distress in Parents of Young Children with Disorders of Sex Development. *J Urol*. 2019 Nov; 202(5): 1046-51.

Bajszczak K, Szarras-Czapnik M, Walczak-Jędrzejowska R, Marchlewska K, Slowikowska-Hilczer J. The risk of mental disorders in patients with disorders/differences of sex differentiation/development (DSD) and Y chromosome. *Endokrynol Pol*. 2020; 71(2): 168-75.

Stambough K, Magistrado L, Perez-Milicua G. Evaluation of ambiguous genitalia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019; 31(5): 303-8.

Acimi S. What Term to Choose: Ambiguous Genitalia or Disorders of Sex Development (DSD)? *Front Pediatr*. 2019 Jul 30; 7: 316.

Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development e With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2019; 33: 1-15.

BBC News - Brasil [homepage na internet]. Crianças intersexuais precisam ser operadas ainda bebês? A polêmica discussão nos EUA. 1 fev 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-51274707>. (Acesso em: 15/05/2020).

De Clercq E, Streuli J. Special Parents for "Special" Children? The Narratives of Health Care Providers and Parents of Intersex Children. *Narrat Inq Bioeth*. 2019; 9(2): 133-47.

Wisniewski AB, Tishelman AC. Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31(4): 570-4.

Chawla R, Weidler EM, Hernandez J, Grimbsy G, van Leeuwen K. Utilization of a shared decision-making tool in a female infant with congenital adrenal hyperplasia and genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019; 32(6): 643-6.

Project Muse [homepage na internet]. Special parents for "special" children? 2019. Disponível em: <https://muse.jhu.edu/article/731467>. (Acesso em: 28/05/2020).

Giudice MG, Del Vento F, Wyns C. Male fertility preservation in DSD, XXY, pre-gonadotoxic treatments - Update, methods, ethical issues, current outcomes, future directions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33(3): 101261.

Jokić-Begić N, Lauri Korajlija A, Jurin T. Psychosocial adjustment to sex

reassignment surgery: a qualitative examination and personal experiences of six transsexual persons in croatia. *ScientificWorldJournal*. 2014 Mar 25; 2014: 960745.

Carpinteiro M. Intersex Variações, Direitos Humanos e Classificação Internacional de Doenças. *Direitos de saúde*. 2018 Dez; 20 (2): 205-14.

Tamar-Mattis S, Gamarel KE, Kantor A, Baratz A, Tamar-Mattis A, Operario D. Identifying and Counting Individuals with Differences of Sex Development Conditions in Population Health Research. *LGBT Health*. 2018; 5(5): 320-4.

Smet ME, Scott FP, McLennan AC. Discordant Fetal Sex On Nipt And Ultrasound. *Journals Prenatal Diagnosis*. 2020 July; 40(8):01-8

FENÔMENOS TROMBOLÍTICOS NO CICLO GRAVÍDICO PUERPERAL

THROMBOLYTIC PHENOMENA DURING THE PUERPERAL PREGNANCY CYCLE

Igor C. Scarabeli¹; Ana Paula V. dos S. Esteves².

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Tromboembolismo, Anticoagulantes, Gravidez, Período Pós-Parto; **Keywords:** *Thromboembolism, Anticoagulants, Pregnancy, Postpartum Period*

RESUMO:

Introdução: Os fenômenos trombóticos associados ao ciclo gravídico-puerperal apresentam uma incidência relativamente baixa e afetam 1-2 em 1.000 gestações. Sua morbimortalidade torna-se alarmante, em virtude de representar 10% das mortes maternas. Não obstante todo o conhecimento já conquistado acerca de sua fisiopatologia, assim como os métodos de prevenção, ainda hoje, a trombose é a entidade clínica responsável pela maioria das mortes, em ambientes hospitalares, passível de prevenção. **Objetivos:** Identificar e comparar as estratégias atuais para as terapias profiláticas de tromboembolismo venoso (TEV) associado ao ciclo gravídico-puerperal. **Objetivos secundários:** Conhecer as abordagens antitrombóticas profiláticas; Apresentar os riscos associados; e descrever a abordagem para classificação e elegibilidade da anticoagulação. **Métodos:** Artigo de revisão bibliográfica realizado através das bases de dados PubMed e BVS. Foram selecionados 15 artigos e compiladas algumas recomendações do Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) e American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) dos últimos cinco anos. **Resultados:** A maioria dos *Guidelines* para o TEV obstétrico recomendam o uso de Heparina de Baixo Peso Molecular devido (HBPM) sua segurança favorável e facilidade para administrar a medicação, sendo cada instituição a responsável pela escolha dos protocolos de avaliação de risco e elegibilidade à anticoagulação. **Considerações finais:** A prevenção é a melhor

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos igor.scarabeli@outlook.com.

² Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. anapaulaesteves@me.ufrj.br.

forma de se evitar complicações relacionadas à ocorrência de Tromboembolismo Venoso associado ao ciclo gravídico-puerperal, no entanto, as evidências que direcionam a trombopprofilaxia com HBPM no contexto da gravidez são de baixa qualidade para a eficácia. A doença tromboembólica impõe riscos à mãe e ao feto, e suas peculiaridades intrínsecas ao período pós-parto tornam a trombopprofilaxia um desafio.

ABSTRACT:

Background: *Thrombotic phenomena is associated with the pregnancy-puerperal cycle although with a relatively low incidence. It affects one to two out of 1,000 pregnancies. Their morbidity and mortality become alarming as long as they represent 10% of maternal deaths. Despite all the knowledge about its pathophysiology, as well as prevention methods, even today, thrombosis is responsible for the most preventable deaths of inpatients. Aims:* To identify and to compare to current strategies for venous thromboembolism prophylactic therapies linked with pregnancy-puerperal cycle. The secondary objectives are basically prophylactic antithrombotic approaches, presenting risks and to describe the best approach for using anticoagulation. **Methods:** *Bibliographic review article carried out by using the PubMed and BVS databases. 15 articles were selected and some recommendations from the Royal College of Obstetricians and Gynecologists and American College of Obstetrics and Gynecology from the last five years were completed. Results:* Most of the Guidelines for obstetric VTE recommend the use of Low Molecular Weight Heparin (LMWH) due to its safety and ease administration. Every institution is responsible for choosing the risk assessment protocols and eligibility for anticoagulation. **Conclusions:** *Prevention is the best way to avoid complications related to the occurrence of Venous Thromboembolism associated with the pregnancy-puerperal cycle, however, there is a weak evidence about its efficacy. Thromboembolic disease have risks to mother and fetus, and the occurrence at postpartum period make thromboprophylaxis a challenge.*

INTRODUÇÃO

A Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Embolia Pulmonar (EP) são apresentações clínicas do Tromboembolismo Venoso (TEV).¹ Os fenômenos

tromboembólicos associados ao ciclo gravídico puerperal, embora raros, representam grande relevância por aumentar significativamente as taxas de morbimortalidade materna.²⁻⁴ Mesmo com baixa incidência, cerca de 1 - 2 por 1.000 gestações, o TEV, quando manifestado, implica em alto potencial letal.²

A gravidez é um fator de risco conhecidamente associado ao TEV e eleva o risco para TEV em cerca de quatro a cinco vezes em relação às mulheres fora do ciclo gravídico puerperal.^{2,3} Em países como os Estados Unidos, a Trombose das Veias Poplíteas e Ilíacas estão relacionadas a 75% a 80% dos fenômenos tromboembólicos, já a Embolia Pulmonar é responsável por cerca de 9% das mortes maternas.¹ Metade desses eventos ocorre durante a gravidez e a outra metade no pós-parto.^{1, 4}

Durante a gestação, o risco para doenças tromboembólicas só se torna significativamente maior no terceiro trimestre.^{3, 5} Embora a maioria dos estudos tenha revelado que as mulheres apresentam um risco maior de TEV durante o período pós-parto do que na gravidez, uma metanálise revelou que não há diferença na taxa de incidência de TEV entre esses dois períodos.³

Toda a etiopatogenia da TEV associada ao ciclo gravídico puerperal é fruto do estado pró-trombótico, que é manifestado durante o período gravídico, e ocorrem devido às alterações fisiológicas e anatômicas dos três elementos principais da *Tríade de Virchow*.^{1,4} Em meio ao século XIX, Rudolph Virchow propôs que a trombose é resultado da presença dos três fatores que determinam um estado trombogênico.^{1,2} As modificações fisiológicas e anatômicas que acompanham a gravidez conduzem o organismo gravídico a um estado pró-trombótico devido a alterações dos componentes desta tríade.¹ A estase ocorre pela compressão dos vasos pélvicos e da veia cava inferior pelo útero da gestante, comumente relacionado aos períodos finais da gestação.^{1,4} O aumento fisiológico de moléculas de coagulação como fibrinogênio, Fator de Von Willebrand, Inibidor 1 e 2 do ativador de plasminogênio, assim como Fatores VII, VIII E X e a síntese reduzida da proteína natural anticoagulante S induzem a um estado de hipercoagulabilidade.^{1,2,4} Essas alterações presumivelmente representam uma resposta evolutiva, com a finalidade de reduzir as complicações hemorrágicas, sobretudo no período pré-parto e puerpério.^{1,2} A lesão endotelial é uma consequência de dano vascular durante o trabalho de parto e parto (vaginal ou cesariana).¹

O surpreendente em meio à abordagem das trombopprofilaxias dentro do ciclo gravídico puerperal é saber que não obstante todo o conhecimento já conquistado acerca de sua fisiopatologia, assim como os métodos de prevenção primária e secundária, ainda hoje, a trombose é a entidade clínica responsável pela maioria das mortes, em ambientes hospitalares, que são passíveis de prevenção. Sendo assim, se faz relevante investigar uma das maiores causas de mortalidade durante do período gravídico puerperal, que são os fenômenos associados ao TEV e que são pasíveis de prevenção. Temos também toda uma problemática que cerca o assunto e o torna mais ainda interessante: os riscos implicados no manejo dessa afecção clínica.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Comparar os principais agentes utilizados nas trombopprofilaxias dentro do ciclo gravídico-puerperal.

Objetivos secundários:

Conhecer as terapias antitrombóticas profiláticas;

Apresentar o risco associado em detrimento de seu benefício;

Descrever a melhor abordagem possível com estratificação de risco para classificação e elegibilidade da anticoagulação.

MÉTODOS

O presente estudo com abordagem quantitativa, desenho de revisão bibliográfica, foi realizado a partir de pesquisa nas plataformas PUBMED e BVS, entre os meses de Maio de 2020 e Junho de 2020. Utilizando diferentes descritores e termos obtidos em uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “Thromboembolism” AND “anticoagulants” AND “pregnancy” AND “postpartum period”.

Logo após, foi realizada uma consulta ao MeSH para gerar os resultados mais relevantes. Após a definição dos descritores foi realizada pesquisa na plataforma do PUBMED encontrando 67 artigos, logo, foi selecionado o filtro dos últimos cinco anos, mostrando que nenhum dos artigos eram mais recentes. A segunda busca feita na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

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) artigos publicados nos últimos cinco anos. Os artigos foram selecionados a partir dos critérios de inclusão: meta-análise, estudo controlado randomizado, revisões sistemáticas e Guidelines, os idiomas foram Inglês, Português e Espanhol, além de textos completos com publicação nos últimos cinco anos. Além de revisão dos aspectos fisiopatológicos da TEV no ciclo gravídico-puerperal e compilação de dados de algumas das principais recomendações e diretrizes do Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) e American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG).

Depois de estabelecidos os filtros foram encontrados 34 artigos e selecionados 16 artigos. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase realizou-se uma leitura exploratória (título mais resumo e introdução); na segunda fase realizou-se uma leitura eletiva escolhendo o material que atendia aos objetivos propostos pela pesquisa; e na terceira fase realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados.

RESULTADOS:

Dos artigos selecionados no banco de dados e incluídos manualmente, 34 artigos preencheram os critérios de inclusão. Dos estudos avaliados, 19 foram excluídos por não abordarem estratégias de prevenção, assim como alguma alternativa para estratificação e elegibilidade de uma terapia antitrombótica especificamente dentro do ciclo gravídico puerperal em prevenção à ocorrência de TEV ou alguma de suas complicações.

Fatores de risco para tromboembolismo no ciclo gravídico-puerperal

A história pessoal de um evento trombótico é o principal fator de risco para tromboembolismo venoso no ciclo gravídico puerperal.^{1,2,6} Cerca de 20 a 25% dos eventos tromboembólicos em gestantes são recorrentes.^{1,2,7} A recorrência de TEV durante a gravidez aumenta de três a quatro vezes (RR: 3,5; IC95%, 1,6 - 7,8).^{1,7} Um estudo retrospectivo calculou uma razão de chances de 24,8 (IC95% 17,1-36) para TEV anterior.⁷ O diagnóstico de trombofilia é outro

fator de risco que assume grande importância nesse contexto, uma vez que está presente em 20-50% das gestantes que apresentaram tromboembolismo associado ao ciclo gravídico puerperal.¹

Outros fatores que de mesma importância somam risco para o desenvolvimento de TEV associado à gravidez são as alterações fisiológicas que acompanham a gravidez e o parto.⁷ O parto cesáreo, principalmente quando complicado por hemorragia ou infecção pós-parto, bem como fatores médicos ou complicações na gravidez, como obesidade, hipertensão, doença autoimune, doença cardíaca, doença falciforme, gestação múltipla e pré-eclâmpsia também aumentam o risco de TEV.¹

A cesárea é um fator de risco independente para TEV, com incidência estimada de aproximadamente 3 casos por 1.000, eleva o risco a quatro vezes mais em comparação ao parto vaginal.^{2,5} Uma revisão sistemática que incluiu 60 estudos observacionais encontrou uma incidência combinada de TEV após cesariana de 2,6 por 1000 (IC 95%, 1,7-3,5), que foi 3,7 vezes (IC 95%, 3,0-4,6) maior do que após o parto vaginal.⁹ Prevenir a hemorragia pós-parto (HPP) em mulheres com indicação de anticoagulação é muito importante visto que o uso de anticoagulante resulta em maior risco de sangramento e a HPP por si só é apontada como um fator de risco para TEV.^{7,9}

A idade materna avançada contribui substancialmente para o aumento na incidência de TEV associado ao período gravídico-puerperal.^{2,5,6} Embora os dados relacionados à idade materna sejam conflitantes, o RCOG estima como corte a idade de 35 anos.⁶ A obesidade associada a um risco mais alto de Embolia Pulmonar (OR ajustado [aOR] 14,9, IC 95% 3,0-74,8) do que de TVP (aOR 4,4, IC 95% 1,6-11,9).⁶ A prevalência desses fatores é aparentemente aumentada em vários países desenvolvidos, implicando em riscos adicionais para agregar mais risco ao desenvolvimento de TEV dentro deste período da vida das mulheres.^{2,5}

Os estudos avaliados trazem como fatores de risco dados compilados de diretrizes de sociedades mundiais e colégios mundialmente conhecidos. Além de elencar e estratificar os fatores de risco para o surgimento de TEV associado ao ciclo gravídico puerperal, o RCOG apresenta no apêndice II do Green-top Guideline nº 37^a, de Abril de 2015 o Odds Ratio para cada um desses fatores de risco.⁶ Outros autores tentaram também estratificar os fatores de risco

relacionados ao TEV na gravidez.⁹ Somente um estudo contemplado por esta revisão foi capaz de propor uma nova estratificação de risco a partir da reunião de várias diretrizes.²

Um único estudo foi capaz de propor a elaboração de uma ferramenta, baseada em evidências, para a avaliação de risco de TEV na gravidez, incluindo o momento e a dosagem do tratamento para pacientes apropriadas.² Foi capaz de descrever todos os fatores de risco sugeridos que indicariam qualquer necessidade de profilaxia e os dividindo em recomendações pré-parto e pós-parto.² Separados com base na duração da profilaxia recomendada para os períodos pré-parto e pós-parto obtendo a divisão em: alto, intermediário e baixo risco.

O risco absoluto e a razão de chances são os pontos em comum entre as categorias. “Valores de risco absoluto inferiores a 1% foram colocados nas categorias de baixo risco, superiores a 1% e inferiores a 5% foram colocados em risco intermediário. Mais de 5% de risco absoluto foi classificado como de alto risco”.² O risco relativo de Tromboembolismo Venoso aumenta de quatro a seis vezes durante a gravidez.⁵ É maior no terceiro trimestre quando comparado ao primeiro e segundo, porém este risco está aumentado desde o início da gestação, até mesmo antes que ocorram muitas das modificações no organismo gravídico.¹ Durante o período pós-parto o risco de TEV é maior ainda, sobretudo na primeira semana.¹ Eubanks et al, visa definir terapia bem especificada, de maneira didática e resumida, para cada grupo, com doses e duração, se indicada.²

Estratégias de trombopprofilaxia durante a gravidez

O manejo da terapia anticoagulante durante o ciclo gravídico-puerperal merece consideração especial em virtude da mulher e seu feto.¹⁰ Os riscos e benefícios do tratamento devem ser elucidados antes de iniciar a terapia anticoagulante, a fim que a escolha do tratamento esteja em acordo com as preferências e valores da mulher. As mulheres que necessitam de terapia anticoagulante antes da gravidez normalmente também precisam continuar essa terapia durante a gestação e no pós-parto.^{8,10}

Os agentes anticoagulantes comumente empregados incluem Heparina de baixo peso molecular (HBPM), Heparina não fracionada (HNF) e a Warfarina. Embora isso, em geral, a preferência é pelas Heparinas.^{1,4,6,8} A grande maioria

dos *Guidlines* para o TEV obstétrico recomenda o uso de Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) devido sua segurança favorável e facilidade para administrar a medicação.^{7,8}

A ACOG acrescenta ainda, em suas recomendações de assistência ao parto cesáreo, colocação de dispositivos de compressão pneumática antes do parto cesáreo para todas as mulheres e recomenda a mobilização precoce após o parto cesárea.¹

Cada instituição é responsável pela escolha dos protocolos de avaliação de risco disponíveis e adotar e programar um deles de maneira sistemática visando reduzir a incidência de TEV na gravidez no ciclo gravídico puerperal.^{1,4,7} Para pacientes submetidos à cesariana com riscos adicionais para tromboembolismo, uma avaliação de risco individual pode apoiar a trombopprofilaxia com dispositivos de compressão pneumática e heparina de baixo peso molecular.⁷ Nas pessoas com contraindicações aos anticoagulantes, recomenda-se a profilaxia mecânica pós-parto sem profilaxia.¹

Um estudo de revisão sistemática publicado em 2016 incluiu 13 diretrizes, várias ditas como “fortemente recomendadas para uso na prática”, no intuito de avaliar criticamente e comparar as recomendações no TEV associado à gestação.³ Ao final do estudo estas obtiveram baixas notas em critérios como “rigor do desenvolvimento” e “independência editorial”, desqualificando muitas das diretrizes estudadas.³ Além disso, as recomendações quanto à escolha do agente anticoagulante para prevenção em gestantes e prevenção após cesariana foram conflitantes.^{2,3} Rodger, M. A. et al após evidenciar uma baixa taxa média mensal de recrutamento chegaram à conclusão de que o recrutamento de participantes para ensaios clínicos randomizados duplo-cegos e abertos de HBPM injetáveis para prevenção de TEV para uma ameaça corriqueira e importante para a conclusão dos ensaios clínicos randomizados.⁸

A doença tromboembólica impõe riscos à mãe e ao feto, e suas peculiaridades intrínsecas ao período pós-parto tornam a trombopprofilaxia um desafio neste contexto.¹⁰ Deve se levar sempre em consideração os riscos associados à realização de estudos com o uso da trombopprofilaxia, em virtude de seu rigor ético e moral.^{10,11} E também a dificuldade de realizar ensaios randomizados que tenham adequado poder estatístico devido à baixa taxa de trombose nas mulheres identificadas como tendo alto risco para TEV.¹⁻⁴ A

maioria dos *Guidelines* aperfeiçoa a prática clínica, obtendo melhores resultados. Porém falta-lhes, até onde foi estudado, um número expressivo de avaliações qualitativas.^{3,8,10} As diretrizes mais amplamente conhecidas e atribuídas como confiáveis e seguras apresentam notas baixas em alguns critérios de avaliação da qualidade do estudo.⁸ Embora existam muitas diretrizes para o manejo clínico de TEV associados à gestação que tentam reunir evidências existentes para oferecer recomendações sobre a conduta clínica, faltam estudos com alta qualidade científica e epidemiológica para traçar uma conduta única e assegurada em virtude dos fatos que essas diretrizes, muitas vezes, em estudos observacionais, não em ensaios clínicos randomizados.^{3,8}

Os Agentes Anticoagulantes

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) continua sendo a medicação de escolha para profilaxia antenatal.^{1,4} Este medicamento é associado a menor frequência de eventos hemorrágicos, menor chance de trombocitopenia (<0,01%) e menor perda na densidade óssea. Não atravessa a barreira placentária e não possui descrição de teratogenicidade ou aumento de risco de sangramento fetal.^{1,2,4,6}

A HBPM é segura e fácil de usar no pós-parto e tem a vantagem de não exigir monitoramento.¹ Ducloy et. al, aborda uma revisão realizada no Cochrane que não encontrara evidências a favor da profilaxia sistemática da HBPM para reduzir o risco de TEV sintomático após cesariana eletiva em pacientes de baixo risco (RR = 1,30, IC 95% [0,39 - 4,27]; quatro estudos, 840 mulheres).⁴ Esse resultado foi consistente ao considerar embolia pulmonar (RR 1,10; IC 95% [0,25 a 4,87]; quatro ensaios, 840 mulheres) ou trombose venosa profunda (RR 1,74; IC 95% [0,23 a 13,31]; quatro ensaios; 840 mulheres).⁴ A ausência de evidência resulta em variações nas diretrizes sobre estratégias profiláticas.⁴

Além do custo relativamente elevado, o uso da HBPM pode dificultar a programação de um parto imediato, devido ao risco de sangramento periparto e de requerer melhor planejamento e considerações da anestesia em razão hematoma no local do bloqueio neuroaxial.²

A ACOG define o regime de anticoagulação com base no peso e administrada a cada 12 horas quando a finalidade é terapêutica.¹ Além disso, sugere que a dosagem níveis séricos de fator Xa seja feita apenas em pacientes em que a adesão é uma preocupação, grandes variações de peso durante a

gravidez ou a paciente está em dosagem terapêutica.⁶ Isso deve ser feito com uma meta de 1,0 a 1,2 U / mL e testado 4 horas após a administração da dose.^{1,2} Outros autores recomendam um esquema de dosagem de HBPM duas vezes ao dia para compensar o aumento da depuração renal desse medicamento que ocorre durante o segundo trimestre.^{12,13} No entanto, as evidências disponíveis sobre esse assunto também são conflitantes; nenhum benefício do ajuste da dose, bem como diferença no risco de recorrência com um regime de uma vez ao dia em comparação com esquemas duas vezes ao dia, foi demonstrado por outros estudos.^{8,13} Com isso a escolha do profissional em conjunto com a mulher pela melhor abordagem antitrombótica, em geral é baseada na experiência clínica com regime de aplicação em uma ou duas vezes ao dia.¹⁴

Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF) caracteriza-se pela meia-vida mais curta e pela possibilidade da completa reversão de sua atividade após administração do sulfato de protamina.^{1,8} Por isso é preferida próxima ao termo, conferindo segurança quando há indicação de interrupção da gestação em situações de emergência.⁶

Em mulheres com risco muito alto de trombose a HNF pode ser usada periparto em preferência à HBPM, onde há um risco aumentado de hemorragia ou onde técnicas anestésicas regionais podem ser necessárias. (nível D)⁶ São descritas maior frequência de equimose e outras reações cutâneas mais graves no local de administração dessa medicação, bem como descrição de reações alérgicas graves.¹

Caso a HNF seja usada após cesariana (ou outra cirurgia), preconiza-se a monitorização contagem de plaquetas a cada 2-3 dias, desde os dias 4-14 ou até a interrupção da heparina, devido ao risco elevado de trombocitopenia induzida pelo medicamento.⁶

É importante lembrar que qualquer exposição à HNF está associada a um risco aumentado de Hemorragia Intra- Craniana (HIT).⁶ O intervalo necessário entre uma dose profilática de HNF e analgesia ou anestesia regional é menor (4 horas) do que com HBPM (12 horas) e há menos preocupação com os hematomas neuroaxiais com HNF.⁶

Antagonistas da Vitamina K (AVK)

Antagonistas da vitamina K, como a Warfarina, atravessam a placenta.^{6,8}

Além da teratogenicidade, esta classe de medicamentos está relacionada a abortamentos, prematuridade, baixo peso ao nascimento, problemas no desenvolvimento neurológico e sangramentos fetais, que ocorrem mais frequentemente durante o parto.⁸ Com isso, recomenda-se que as mulheres que fazem uso de anticoagulação prolongada com esses medicamentos, ao descobrirem a gestação, devem realizar sua substituição imediata.⁸

Mulheres que se beneficiam do uso prolongado de profilaxia para TEV no pós-parto (6 semanas) com Warfarina podem ser convertidas de HBPM em Warfarina pós-parto quando o risco de hemorragia é reduzido, geralmente 5 a 7 dias após o parto, quando risco de hemorragia puerperal é reduzido. (NÍVEL B)^{6,9}

Os efeitos adversos variam por trimestre em que são usados e são dependentes da dose. Durante a 6^o a 12^o semana de gestação, o embrião é mais vulnerável.⁸ Antagonistas da vitamina K inibem a formação de proteínas dependentes da vitamina K, que são vitais para a formação de cartilagens e ossos.¹⁰ A incapacidade de sintetizar proteínas dependentes da vitamina K pode resultar em embriopatia típica relacionada ao uso de Warfarin, resultando em hipoplasia nasal, displasia epífises ósseo e problemas respiratórios.¹⁰ As estimativas da incidência de embriopatia por varfarina variam de 5% a 6% em séries de casos de mulheres com válvulas cardíacas mecânicas que usaram AVK durante a gravidez.¹⁰ O uso desses medicamentos no primeiro trimestre também está associado à perda fetal. Doses diárias de Warfarina > 5 mg, em comparação com doses \leq 5 mg, foram associadas a um maior risco de embriopatia por Warfarina e perda da gravidez.^{8,10} Mais tardiamente, especialmente durante o parto vaginal, há um risco aumentado de hemorragia cerebral fetal.⁸ Durante a amamentação, o uso dos antagonistas da vitamina K não é contraindicado, apenas frações mínimas são excretadas no leite materno.⁹ Embora exijam monitoramento e visitas rigorosas a uma clínica anticoagulante e acarrete um risco aumentado de hemorragia pós-parto e hematoma perineal em comparação com HBPM, a Warfarina pode ser usada com segurança após o parto e em mães que amamentam. (nível B).⁶

Medicação Antiplaquetária

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um dos medicamentos mais comumente prescritos no mundo. Porém, não é recomendada para trombopprofilaxia em

pacientes obstétricos. (nível D) ⁶ Não há evidências científicas que assegurem o uso de aspirina como anticoagulante profilático durante o ciclo gravídico-puerperal, qualquer benefício em razão de prevenir a ocorrência de TEV parece incerto e significativamente menor que o da HBPM.⁶

Embora o AAS ultrapasse a barreira placentária, com base nos resultados de ensaios clínicos randomizados e meta-análises envolvendo mulheres grávidas, o uso de AAS em doses baixas (por exemplo, até 100 mg uma vez ao dia) é seguro.⁹ Em geral, o uso de AAS durante a gravidez não está associado a um risco aumentado de anomalias fetais, risco materno ou fetal de sangramento ou descolamento de placenta.⁹ Em uma meta-análise incluindo 5 estudos, foram relatados que o risco de gastrosquise aumentou com o uso de ASS materno durante o primeiro trimestre, agrupado em OR 2,37 (IC 95% 1,44-3,88). Deve-se mencionar que os estudos incluídos foram pequenos e alguns dos estudos incluídos apresentaram importantes limitações metodológicas.⁹

Outros anticoagulantes

O danaparoide é um inibidor indireto do fator Xa, tradicionalmente usado em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (TIH). Como o danaparoide não atravessa a placenta e não é encontrado no leite materno, atualmente é a primeira escolha em mulheres grávidas com TIH.^{6,7}

Os dados sobre o uso de fondaparinux na gravidez são escassos e, embora em pequenas quantidades, como se observa que atravessam a placenta em humanos, seu perfil de segurança na gravidez é incerto. Os relatos de casos sobre seu uso durante a gravidez não evidenciam reações na pele, sangramento ou eventos adversos em mulheres ou neonatos.⁷

Argatroban é um inibidor direto da trombina, assim como formas as recombinantes de hirudina, bivalirudina e lepirudina.^{8,13} A evidência disponível para seu uso em mulheres grávidas é limitada a um pequeno número de relatos de casos, e os maiores sucessos foram obtidos com animais.⁸ Com base no conhecimento atual, não ocupam lugar na primeira escolha de tratamento em pacientes grávidas.^{8,13} Já hirudinos não parecem passar para o leite materno humano.⁸

Avaliação e manejo pré-natal:

Em 2015, o Royal College of Obstetricians and Gynecologists recomendou tromboprofilaxia pós-parto na presença de um ou mais dos

seguintes fatores de risco menores ^{4,7}: idade ≥ 35 anos; obesidade (IMC >30 kg/m²); paridade ≥ 3 ; fumante; cesariana eletiva; história familiar de TEV; trombofilia de baixo risco; varizes brutas; infecção sistêmica atual; imobilidade (por exemplo, paraplegia, longa distância de viagem); pré-eclâmpsia atual; gravidez múltipla; parto pré-termo nesta gravidez ($<37^a$ semanas); natimorto nesta gravidez; entrega rotatória ou operatória de cavidade média; trabalho de parto prolongado (> 24 h); hemorragia pós-parto > 1 L ou transfusão de sangue.⁶

Após cirurgia, durante a gravidez ou no período pós-parto, quando implicam, como consequência, repouso no leito, até a recuperação da mobilidade total (Grau 1C); tromboprofilaxia para casos de infecção perioperatória durante a gravidez ou no período pós-parto (Grau 2C).⁴

Ainda nessa publicação, em específico para a cirurgia cesariana, a Sociedade Europeia de Anestesiologia recomenda: Tromboprofilaxia após cesariana em todos os casos, exceto a cesárea eletiva em pacientes de baixo risco (Grau 1C), mas não há consenso claro sobre a definição dessa população; a duração da tromboprofilaxia após a cesariana deve ser de pelo menos seis semanas para pacientes de alto risco e de pelo menos sete dias para os outros pacientes que necessitam de anticoagulação (Grau 1C).⁴

Anticoagulação no parto:

Toda gestante em trabalho de parto ou que será submetida à cesariana, em vigência do uso de anticoagulantes, deve possuir dosagem de plaquetas recente.⁷ Sugere-se a troca da heparina de baixo peso molecular para a heparina não fracionada quando a gestante alcançar o termo (37 semanas). Esta recomendação baseia-se no fato da HNF necessitar de menor intervalo de segurança para realização de bloqueios neuroaxiais.^{4,7} Outra conduta também acertada seria a interrupção da administração do anticoagulante logo no início do trabalho de parto ou no dia anterior ao programado para indução do trabalho de parto ou cirurgia cesariana.^{4,8}

Mulheres anticoaguladas, na presença de outros fatores de risco para hematomas espinhais, como por exemplo: uso de antiinflamatórios, uso de ácido acetilsalicílico, trombocitopenia, múltiplas tentativas de bloqueio axial ou punção traumática, devem ser acompanhadas pelo serviço de anestesiologia durante o puerpério imediato.^{8,15}

O hematoma espinhal é uma rara complicação dos bloqueios neuroaxiais, além ser emergência clínica.⁴ Pode ocorrer no momento do bloqueio ou no instante de retirada do cateter.⁴ São sintomas típicos: dor na raiz espinhal, lombalgia, paraparesia, disfunção do esfíncter e dor de cabeça que não atende aos critérios de cefaleia pós-dural (CPPD).^{1,4} O diagnóstico precoce é crucial para a plena recuperação do hematoma espinhal.^{4,8} Quando suspeito de acordo com a história de bloqueio neuroaxial e quadro clínico, uma RNM de emergência deve ser feita, uma vez que a TC não demonstra resultados conclusivos. Somente a RNM é o exame de escolha para o diagnóstico de hematoma.^{4,15} As pacientes submetidas a parto normal, sem analgesia, e com indicação para retorno da anticoagulação, podem recomeçar a medicação 4 – 6 horas após o procedimento.^{1,4,15}

Avaliação e manejo pós-natal:

A avaliação de risco deve ser realizada em cada mulher pelo menos uma vez após o parto e antes da alta e as providências tomadas para a prescrição e administração de HBPM (geralmente pela própria mulher) na comunidade, quando necessário.⁶

A trombotoprofilaxia deve ser continuada por 6 semanas em mulheres de alto risco e por 10 dias em mulheres de risco intermediário (nível C).⁶ Seis semanas de profilaxia pós-parto foram escolhidas, pois é o consenso para o período após a gravidez onde os três fatores da Tríade de Virchow ainda estão elevados em comparação com a população normal.²

Em mulheres que possuem fatores de risco adicionais persistentes (com duração de mais de 10 dias após o parto), como admissão prolongada, infecção de ferida ou cirurgia no puerpério, a trombotoprofilaxia deve ser prolongada por até 6 semanas ou até que o risco adicional não esteja mais presente (nível D).⁶

As mulheres que se beneficiam da profilaxia por seis semanas no pós-parto, podem migrar para o uso de warfarin ou outro anticoagulante oral que não seja excretado através do leite materno.^{1,4,6,7} Para isso, a puérpera deverá manter o uso da heparina junto com o warfarin até que o INR atinja o nível terapêutico (2 – 3) e o mantenha por 2 dias consecutivos.^{1,4,6} O anticoagulante oral poderá ser introduzido após 5 – 7 dias do parto, quando as chances de sangramentos estão reduzidas.^{2,6,7}

A dose inicial do warfarin é 5mg ao dia, por 2 dias, com as doses

subsequentes determinadas através da monitorização do INR.^{1,3,4} Geralmente o alvo é alcançado após 1 – 2 semanas de tratamento, algumas pacientes recusam o uso do warfarin e preferem manter a heparina durante todo o período preconizado.^{1,7}

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A prevenção é a melhor forma de se evitar complicações relacionadas à ocorrência de TEV associada ao ciclo gravídico puerperal. As diretrizes internacionais concordam que mulheres grávidas em risco devem ser consideradas para tromboprofilaxia, mas há falta de padronização entre elas em relação a quais fatores de risco devem ser incluídos e como eles devem ser usados na avaliação.

O julgamento clínico é sempre importante para um paciente que pode não ser completamente abrangido pelos critérios de eleição à anticoagulação. Na ausência de recomendações internacionais com um nível de evidência de alta qualidade em relação à profilaxia de gestantes com risco de trombose, recomenda-se o uso de escores para avaliar o risco de cada paciente para individualizar a necessidade de tromboprofilaxia. Os benefícios da tromboprofilaxia na população não gestante estão bem estabelecidos; no entanto, existem evidências de baixa qualidade para a eficácia da tromboprofilaxia com HBPM no contexto da gravidez. Extrapolando do sucesso da tromboprofilaxia fora da gravidez, é razoável supor que mulheres com alto risco de TEV se beneficiem disso.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 2018 Oct; 132(4): 1068]. *Obstet Gynecol.* 2018; 132(1): e1-e17.

Eubanks AA, Deering SH, Thiel LM. Risk Assessment and Treatment Guide for Obstetric Thromboprophylaxis: Comprehensive Review of Current Guidelines. *Am J Perinatol.* 2019; 36(2): 130-135

Bleker SM, Buchmüller A, Chauleur C, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design

of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res.* 2016; 144: 62-68

Ducloy-Bouthors AS, Baldini A, Abdul-Kadir R, Nizard J; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35(2): 130-133

Lok WY, Kong CW, To WWK. A local risk score model for venous thromboembolism prophylaxis for caesarean section in Chinese women and comparison with international guidelines. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Jul; 58(4): 520-525

RCOG 2015 Green-top Guideline No 37a — Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. London, Royal College of Obstetricians & Gynaecologist. 2015

RCOG 2015 Green-top Guideline No 37b — Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. London, Royal College of Obstetricians & Gynaecologist. 2015

Rodger MA; Phillips P; Kahn SR; Andra JH; Konkle BA. - Low-molecular-weight heparin to prevent postpartum venous thromboembolism. A pilot randomised placebo-controlled trial. - *Thromb Haemost*;113(1): 212-6, 2015 Jan

Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev.* 2019; 33: 82-97

Kotaska A. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. *BJOG.* 2018; 125(9): 1109-1116

Naidoo P, Mothilal R, Snyman LC. Assessment and management of venous thrombo-embolism risk during pregnancy and the puerperium (SAVE): The South African cohort. *S Afr Med J.* 2019 Feb 26; 109(3): 186-192

Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR, Ali MS. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Marc 28; 15: 72

Grupo Desarrollador de la Guía. Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (ASBOG). Comité de Mortalidad Materna. Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio. Clinical practice guideline for the prevention of venous thromboembolic events during pregnancy, childbirth or postpartum period. *Rev colomb obstet ginecol.* 2017; 68(4): 285-304

Grille S, Vitureira G, Morán R, et al. Compliance with the 2009 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines for venous thromboembolic disease prophylaxis in pregnancy and postpartum period in Uruguay. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018 Apr; 29(3): 252-256

Villani M, Ageno W, Grandone E, Dentali F. The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017; 15(5): 397-402

TAXA DE MORTALIDADE DA COVID-19 E OUTRAS IMPORTANTES DOENÇAS NO BRASIL

COVID-19 MORTALITY AND OTHER IMPORTANT DISEASES IN BRAZIL

Gabriela Garcia¹; Jorge A.M. Bravo²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Infecções por Coronavírus, Betacoronavírus, Quarentena; **Keywords:** Coronavirus Infections; Betacoronavirus; Quarantine

RESUMO:

Introdução: O novo coronavírus, nomeado COVID-19, que deu origem à pandemia de 2020 constitui um grave problema de saúde no Brasil, que possui altas taxas de transmissão a despeito de tentativas de controle implementadas pelos gestores de saúde nas diferentes esferas de governo. **Objetivos:** Comparar o número de óbitos por COVID-19 no Brasil no ano de 2020 com o número de óbitos ocasionados pelas principais causas de mortalidade no país nos últimos anos. Avaliar o perfil socioeconômico das vítimas do COVID-19 no Brasil. Avaliar o efeito das medidas de distanciamento social sobre as principais causas de mortalidade nos primeiros meses de 2020 no Estado do Rio de Janeiro. **Métodos:** Análise de dados colhidos da plataforma DATASUS, dados do Tabnet da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro e do Instituto de Segurança Pública do Estado do Rio de Janeiro. Os dados relacionados a análise socioeconômica foram extraídos do banco de dados da Síndrome Respiratória Aguda Grave do Ministério da Saúde. **Resultados:** A COVID-19 atingiu 96,4% da média de óbitos semanais no Brasil de janeiro a maio de 2020. O impacto maior do COVID-19 se deu nas faixas menos favorecidas da população. As medidas de distanciamento social contribuíram para queda nas taxas de mortalidade por causas externas de mortalidade no Rio de Janeiro. **Conclusões:** O COVID-19 se tornou uma das principais causas de mortalidade no país em 2020, afetando com maior impacto as parcelas menos favorecidas da população.

¹ Acadêmica do curso de Medicina do UNIFESO- Centro universitário Serra dos Órgãos – gabi.garccia@hotmail.com;

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

ABSTRACT

Background: *The new coronavirus, named COVID-19, which gave rise to the 2020 pandemic, constitutes a serious health problem in Brazil, which has high rates of transmission despite control attempts implemented by health managers in different spheres of government. Objectives:* *To compare the number of deaths due to COVID-19 in Brazil in 2020 with the number of deaths caused by the main source of mortality in the country in recent years. Assess the socio-economic profile of the victims of COVID-19 in Brazil. Evaluate the effect of social distancing measures on the main causes of mortality in the first months of 2020 in the state of Rio de Janeiro. Methods:* *Analysis of data collected from the DATASUS databank, data from the mortality registry of the State of Rio de Janeiro, and data from the Institute of Public Security of the state of Rio de Janeiro. Data related to socioeconomic analysis were extracted from the Ministry of Health's Severe Acute Respiratory Syndrome database. Results:* *COVID-19 reached 96.4% of the average weekly deaths in Brazil from January to May 2020. The greatest impact of COVID-19 occurred in the disadvantaged parts of the population. Measures of social distancing contributed to decreasing mortality rates due to external causes of mortality in Rio de Janeiro. Conclusions:* *COVID-19 has become one of the main causes of mortality in the country in 2020, affecting the disadvantaged with the greatest impact.*

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, mais precisamente no dia 31 de dezembro, a cidade de Wuhan, na China, comunicou à Organização Mundial da Saúde (OMS), o surgimento de novos casos de pneumonia, cujo agente etiológico ainda era desconhecido. ¹ A ligação epidemiológica de tais pacientes era o mercado de alimentos localizado em Wuhan, onde são comercializados frutos do mar, animais silvestres e outros alimentos comuns aos costumes locais.² No entanto, o número de pessoas contaminadas foi crescente, mesmo naquelas que não tinham ligação ao mercado, indicando transmissão entres seres humanos. ³

Ainda em Wuhan, hospitais locais identificaram o novo agente etiológico, o SARS-Cov-2. Logo, no dia 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou o novo vírus como uma emergência de saúde pública de importância internacional. ² Em fevereiro, a OMS nomeou a doença causada pelo vírus

SARS-Cov-2 como COVID-19. ⁴

Os coronavírus são conhecidos desde os anos sessenta. ⁵ Essa grande família de vírus é capaz de infectar humanos e animais causando infecções no trato respiratório, no trato gastrointestinal e no sistema neurológico. ⁶ Os sintomas da doença são variáveis, podendo ser assintomáticas, apresentar quadros leves ou levar à Síndrome da Angústia Respiratória e morte. ²

Já em março de 2020, a OMS declarou a doença como uma pandemia.

Já no Brasil, o primeiro caso de Covid-19 foi confirmado no dia 19 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo.⁷ Nesse caso, o paciente tinha histórico de viagem internacional. Já no dia 17 de março de 2020, foi confirmado o primeiro óbito por COVID-19. Logo, em 20 de março a transmissão local foi declarada em todo o território brasileiro. ⁷

A preocupação levantada com o surgimento do novo coronavírus era a capacidade do sistema de saúde em lidar com os números altos de novos casos e principalmente com os pacientes que manifestariam sintomas graves com necessidade de Terapia Intensiva.⁸ Problemas como a distribuição desigual de recursos e profissionais da saúde em todo o Território Nacional expuseram pontos fracos do nosso sistema de saúde.

No Brasil, em 2009, os casos de Síndrome Respiratória Aguda (SRAG) passaram a ser de notificação obrigatória, em decorrência da pandemia de H1N1. Logo, em 2020, a COVID-19 foi incluída no Vigilância de Síndrome respiratória aguda. ⁹ Tão logo a notificação da COVID-19 tornou-se obrigatória, foi possível notar o aumento de 59% nas taxas de internação por SRAG quando comparadas ao mesmo período nos anos anteriores, onde não havia a presença do novo vírus. ⁹

Já o número de óbitos, que em 17 de março de 2020 era de apenas um paciente no estado de São Paulo, no dia primeiro de junho de 2020 já era de 30.058 pacientes. Apenas nesse dia somaram-se 691 novos óbitos notificados.

10

A transmissão do vírus por gotículas respiratórias e por superfícies contaminadas, torna de difícil controle a sua propagação. A alta taxa de transmissão da SAR-Cov-2 fez com que o número total de óbitos fosse maior que as epidemias de SARS-Cov e MERS-Cov.¹¹ O número crescente de casos em proporções geométricas, associado à falta de vacinas e medidas

terapêuticas fez com que países do mundo todo buscassem medidas comportamentais de controle.

As medidas iniciais incluíram as restrições às viagens e circulação de pessoas. O uso de máscaras faciais e o isolamento social também foram adotados como forma de contenção do avanço da pandemia.¹²

As enormes diferenças socioeconômicas entre os países, faz com que a implementação de medidas de contenção seja heterogênea entre as diversas entidades nacionais. Países como Alemanha e Coreia do Sul, optaram inicialmente pelo controle epidemiológico, com aplicação de testes em massa em suas populações, com a estratégia de isolar apenas os casos confirmados da doença.¹¹

Na China, o uso de testes em massa e o isolamento dos infectados, a redução de novos casos em três meses se mostrou promissora¹³. Porém, a realidade de alguns países, tornou impossível o controle epidemiológico, até mesmo pela falta de disponibilidade de testes no mercado.

Já no Brasil, a implementação de medidas de distanciamento social se iniciou em Brasília, no dia 11 de março de 2020, quando foram suspensos aulas e eventos. Ainda em março, São Paulo declarou quarentena para todo o estado por 15 dias.¹² No Brasil, implementar as medidas de isolamento social é uma situação desafiadora. A marcante desigualdade social, com grande número de trabalhadores informais colocam em risco a sustentabilidade de tais medidas de controle.¹⁴

Ainda no Brasil, os estados com maiores números de óbitos por COVID-19 até o dia 13 de junho de 2020 eram São Paulo, Rio de Janeiro e Ceará.¹⁵ O impacto da pandemia no estado do Rio de Janeiro, fez com que a violência protagonista das mídias perdesse o seu espaço.

O impacto das medidas de distanciamento social como tentativa de controle da COVID-19 é questionado. Não se sabe o impacto dessas medidas a longo prazo nas taxas de mortalidade por COVID-19, mesmo porque a dinâmica socioeconômica e a carga de doença de cada sociedade são distintas. Tais medidas de distanciamento social podem apresentar efeitos benéficos inesperados, como uma queda na taxa de mortalidade por outros agravos à saúde, como algumas causas externas.

A COVID-19 deixa à prova os sistemas de saúde de todo o mundo,

causando grande desorganização social, política e econômica. No Brasil, o número de óbitos pela COVID-19 cresce exponencialmente. É sabido que determinados agravos possuem uma maior carga de doença em populações menos favorecidas.¹⁶ Suspeita-se que a mesma dinâmica esteja presente no desenvolvimento da pandemia de COVID-19 no Brasil.

Dessa forma, esse trabalho se propõe a analisar o desenvolvimento da pandemia de COVID-19 no Brasil e no estado do Rio de Janeiro, tomando como estratégia a comparação com a mortalidade por algumas das principais causas de morbimortalidade do país nos últimos anos, bem como a análise do perfil socioeconômico dos pacientes hospitalizados por COVID-19 no Brasil até maio de 2020.

OBJETIVOS:

Analisar a mortalidade da COVID-19 no Brasil no período de janeiro a junho de 2020, tomando como parâmetro de comparação a mortalidade pelas principais causas de óbito nos últimos anos.

Avaliar o perfil dos casos confirmados de COVID-19 que evoluíram para hospitalização no Brasil.

Avaliar a evolução da mortalidade pelas principais causas de óbito no Estado do Rio de Janeiro de janeiro a maio de 2020 e compará-la à evolução da pandemia de COVID-19 no estado do Rio de Janeiro.

MÉTODOS

Foram analisadas as bases do DATASUS¹⁷, da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro¹⁸ e do Instituto de Segurança Pública do Estado do Rio de Janeiro¹⁹, com vistas a analisar a mortalidade pelas principais causas de óbito no Brasil e estado do Rio de Janeiro nos anos de 2015 a 2020. A análise do ano de 2020 só é possível para o Estado do Rio de Janeiro, visto que essas informações estão disponíveis para análise através da base de dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Estado do Rio de Janeiro. A base de dados do SIM nacional apresenta informações disponíveis somente até o ano de 2018.

Para a análise do perfil das hospitalizações por COVID-19 foram analisadas as notificações realizadas pelas unidades de saúde públicas e

privadas e disponibilizadas pelo Ministério da Saúde através da base OpenDataSus SRAG 2020 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (disponível em https://shiny.hmg.saude.gov.br/sr_Latn/dataset/bd-srag-2020, acesso em 29/05/2020).²⁰

A base de dados socioeconômica foi extraída no dia 29/05/2020, contendo dados atualizados até o dia 18/05/2020. A extração dos dados conferiu 157.268 notificações de SRAG no ano de 2020, dos quais 43.906 são casos confirmados da COVID-19. Destes registros, considerou-se apenas casos em que houve hospitalização e foram encerrados, ou seja, que já tiveram desfecho: óbito ou recuperação (alta), resultando na amostra final de 27.157 casos.

RESULTADOS

Até o dia 22 de junho de 2020 o Brasil possuía 51.417 mil óbitos por COVID-19, com uma média semanal de 2141 óbitos por semana pela doença.²¹

Comparando a mortalidade semanal por COVID-19 no Brasil com algumas das principais causas de óbito no Brasil no período de janeiro a junho do ano de 2018 (tabela 1), podemos observar a dimensão do impacto dessa doença no Brasil (figura 1).

O impacto do COVID-19 se revela ainda maior quando comparamos a proporção entre o número de óbitos por COVID-19 até 22 de junho de 2020 com o número absoluto de todos os óbitos registrados no Brasil nos primeiros seis meses de 2018 (figura 2).

O Estado do Rio de Janeiro, com 8933 óbitos registrados por coronavírus até 22 de junho de 2020 é o segundo colocado da federação em número absoluto de mortes por COVID-19, ficando atrás apenas do Estado de São Paulo. É possível observar que a média de mortes por coronavírus em 2020 perde apenas para a média semanal dos registros de óbitos por todas as neoplasias no Estado no ano de 2020 (figura 3), configurando como a segunda principal causa de mortalidade no Estado, no período analisado. Ainda, quando comparamos o ano de 2018 com o de 2020 podemos observar importantes reduções nas principais causas de mortalidade no Estado. Chama a atenção a redução expressiva do número de óbitos por acidentes de transporte (tabelas 2 e 3; figura 4).

Tabela 3. Principais causas de Óbito no Brasil de janeiro a junho de 2018

Casa - CID-BR-10	Janeir	Fevereir	Març			Junh	Média	Média
	o	o	o	Abril	Maio	o	Mensal	Semanal
				1865	1978			
Neoplasias	18819	17270	19391	2	1	19151	18844	4711
Doenças cerebrovasculares	8013	7241	8394	8091	8698	8844	8214	2053
Infarto agudo do miocárdio	7302	6681	7555	7464	8338	8486	7638	1909
Diabetes mellitus	5337	4549	5125	5172	5776	5981	5323	1331
Agressões	5470	4766	5017	4962	4675	4706	4933	1233
Acidentes de transporte	2671	2431	2760	2795	2635	2897	2698	675

Fonte: DATASUS

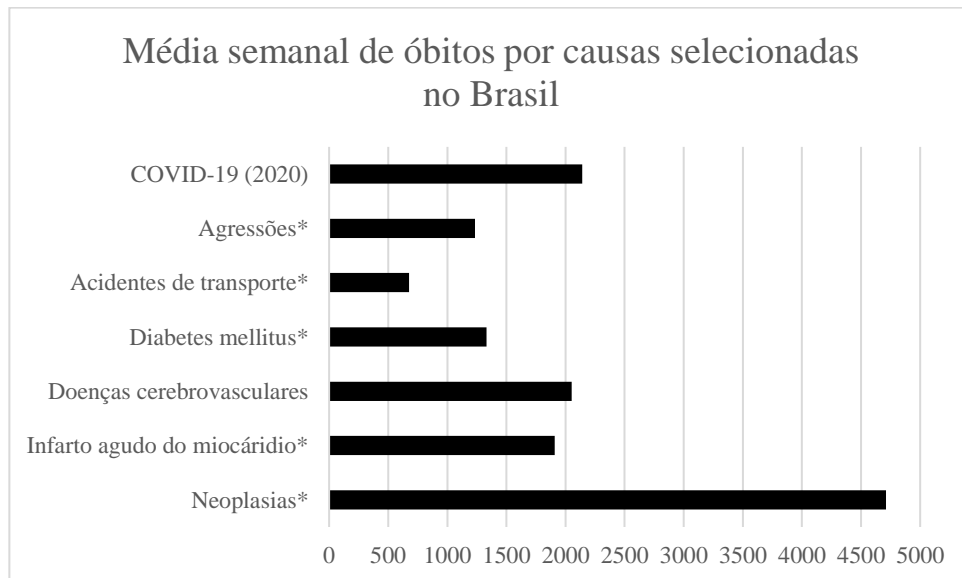


Figura 1. Comparação da média semanal dos óbitos pelas das principais causas de óbito no Brasil de janeiro a junho de 2018 com a média semanal de óbitos no mesmo período por COVID-19 em 2020.

*Fonte: DATASUS (dados referentes a 2018)

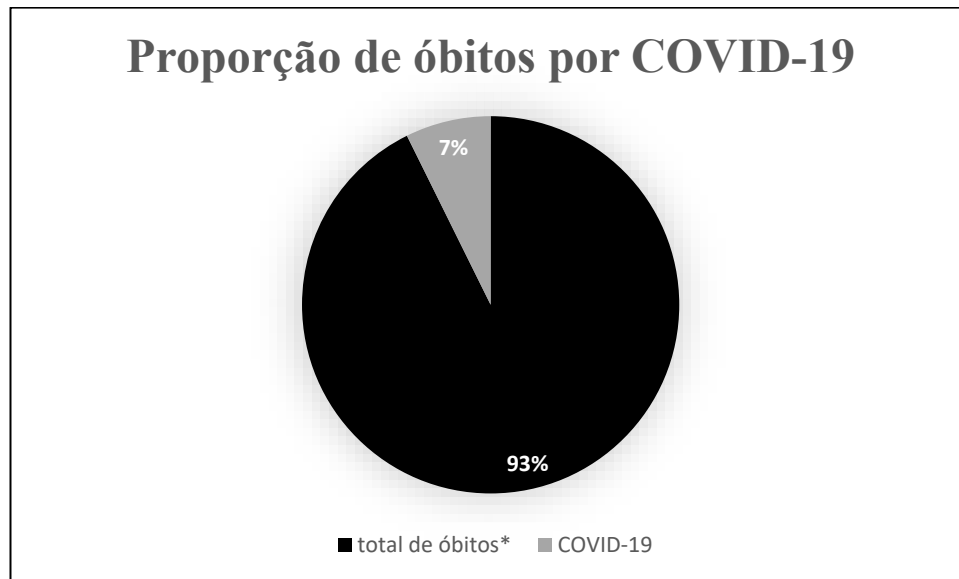


Figura 2. Proporção entre óbitos por COVID-19 até 22 de junho de 2020 e todos os óbitos registrados no Brasil até junho de 2018.
 Fonte: DATASUS (*dados referentes a 2018)

Tabela 2. Principais causas de Óbito no estado do Rio de Janeiro nos meses de janeiro a junho de 2018

Causa CI10 BR	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Média Mensal	Média semanal
Neoplasias	1.927	1.731	1.971	1.830	1.974	1.823	1.876	469
Infarto agudo do miocárdio	808	798	969	859	1.017	952	901	225
Doenças cerebrovasculares	734	696	806	723	809	833	767	192
Diabetes mellitus	609	497	535	546	649	611	575	144
Agressões	553	504	568	520	491	445	514	128
Acidentes de transporte	158	146	196	161	176	206	174	43

Fonte: Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro

Tabela 3. Principais causas de Óbito no estado do Rio de Janeiro nos meses de janeiro a junho de 2020

Causa CI10 BR						Média		Média semanal
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Mensal	
Neoplasias	1.950	1.850	1.961	1.669	1.362	277	1.512	378
Infarto agudo do miocárdio	947	845	889	787	739	160	728	182
Doenças cerebrovasculares	749	672	742	666	616	145	598	150
Diabetes mellitus	554	475	576	610	546	105	478	119
Agressões	225	195	203	127	77	10	140	35
Acidentes de transporte	56	59	54	33	25	1	38	10

Fonte: Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro

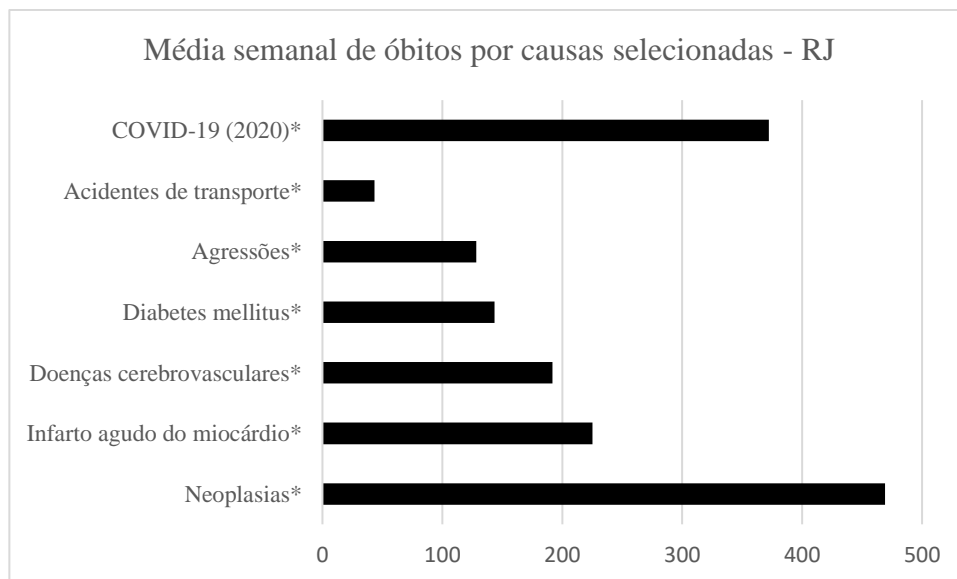


Figura 3. Comparação da média semanal dos óbitos pelas das principais causas de óbito no Estado do Rio de Janeiro de janeiro a junho de 2018 com a média semanal de óbitos no mesmo período por COVID-19 em 2020.

*Fonte: SES - RJ (dados referentes a 2018)

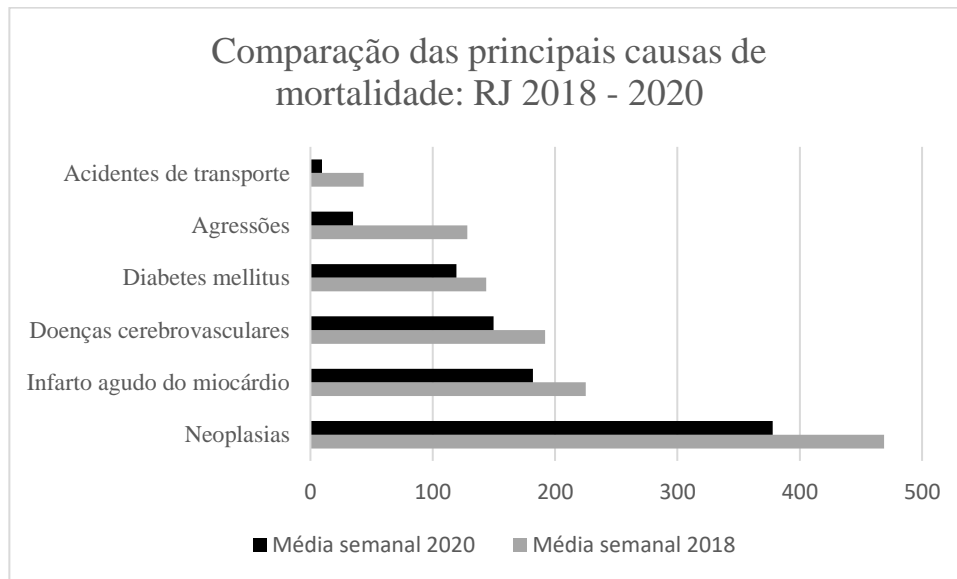


Figura 4. Comparação da média semanal dos óbitos pelas das principais causas de óbito no Estado do Rio de Janeiro de janeiro a junho de 2018 com a média semanal de óbitos no mesmo período em 2020.

*Fonte: SES - RJ

Tabela 4. Número de registros de ocorrência de lesão corporal culposa de trânsito no estado do Rio de Janeiro nos anos de 2016 a 2020 no período de janeiro a maio

Registros de Ocorrência de Lesão corporal culposa de trânsito					
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio
2016	2827	2865	2929	3056	2869
2017	1759	848	1396	2379	2755
2018	2093	1793	2038	2410	2354
2019	2334	2045	2157	2182	2304
2020	1936	1890	1248	590	686

Fonte: Instituto de Segurança Pública do Estado do Rio de Janeiro

Observando-se a base de dados do Instituto de Segurança Pública do Estado do Rio de Janeiro, podemos observar uma importante tendência de queda nas lesões corporais culposas de trânsito nos meses posteriores à implementação de medidas de distanciamento social para a diminuição das taxas de contágio por COVID-19 (tabela 6). O número de lesões corporais caiu quase 65% no período analisado. Quando comparadas as médias dos anos

anteriores essa tendência se mostra ainda mais expressiva (figura 5).

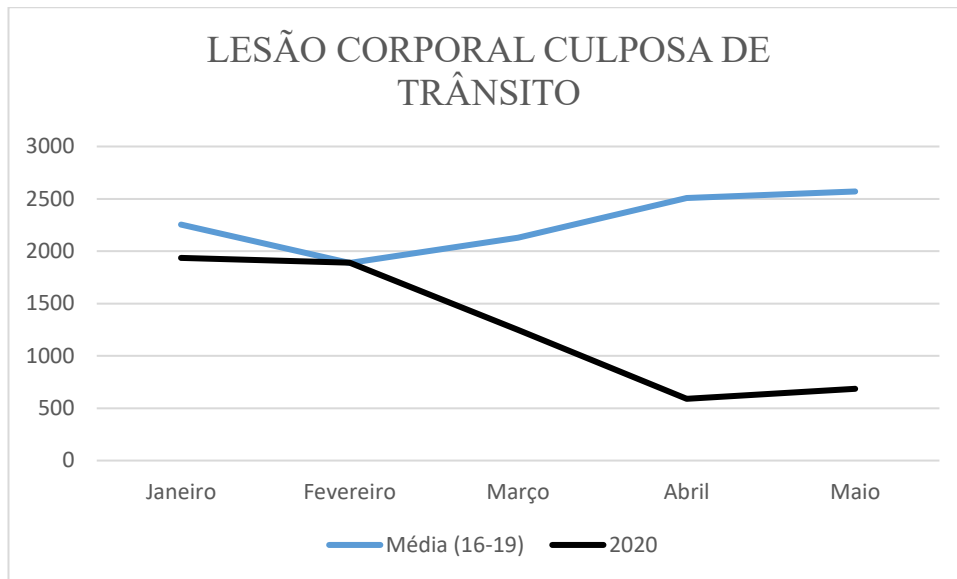


Figura 5. Comparação da média mensal de registro de ocorrências de lesões corporais de trânsito no Estado do Rio de Janeiro de janeiro a maio de 2016 a 2019 com a média mensal de registros no mesmo período em 2020.

*Fonte: Instituto de Segurança Pública do Estado do Rio de Janeiro

A análise do banco de dados nacional de notificações realizadas pelas unidades de saúde públicas e privadas e disponibilizadas pelo Ministério da Saúde demonstra que quanto maior a faixa etária, mais desfechos letais são apresentados, chegando a 83% em maiores de 90 anos, contra 16% em adultos de até 29 anos.

Tabela 5. Número de casos e óbitos por COVID-19 por faixa etária em 2020

Faixa etária	Total de casos	Cura	Óbitos	Percentual de óbitos
>90	862	714	714	83%
80-89	3061	2305	2305	75%
70-79	4393	2912	2912	66%
60-69	5213	2749	2749	53%
50-59	5162	1812	1812	35%
40-49	4171	988	988	24%
30-49	2891	512	512	18%
0-29	1364	224	224	16%

Fonte: Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19.

A tabela 6 demonstra o percentual de óbitos hospitalares desagregados por etnia. Observa-se sempre a tendência para um maior número de óbitos em pretos e pardos quando comparados a brancos, independente da faixa etária. Observamos especial aumento na proporção de óbitos em pacientes pretos/pardos nas faixas etárias mais jovens.

A mesma análise foi feita também dividindo por sexo o número de internações e seus desfechos. Pouca diferença de óbito foi notada entre o sexo masculino e feminino (tabela 7).

Mas, na tabela 8, ao desagregar óbitos por sexo e também por etnia, notamos diferenças um pouco mais acentuadas. O número de óbitos em homens e mulheres pretos chega a ser 19% maior que o número de óbitos em mulheres e homens brancos.

Na tabela 9 o número de internações e evolução para cura ou óbito foram analisadas em diferentes níveis de escolaridade. Podemos observar uma maior mortalidade em pessoas com menor grau de instrução.

Observa-se que independente da escolaridade, a taxa de óbitos é maior em pacientes pretos/pardos (tabelas 10 e 11). A discrepância no percentual de óbitos em indivíduos pretos e pardos, com escolaridade de nível médio é ainda

maior. Notamos que a mortalidade para brancos é de 29%, contra 43% em pretos/pardos.

Tabela 6. Mortalidade hospitalar segundo etnia e faixa etária

cor	Total de registros (n)	Cura (n)	Óbito (n)	Faixa etária/% de óbitos
				>90
branca	300	58	242	80,7
preto/pardo	151	22	129	85,4
cor	Total de registros (n)	Cura (n)	Óbito (n)	80-89
branca	1056	300	756	71,6
preto/pardo	962	150	812	84,4
cor	Total de registros (n)	Cura (n)	Óbito (n)	70-79
branca	1464	583	881	60,2
preto/pardo	1321	314	1007	76,2
cor	Total de registros (n)	Cura (n)	Óbito (n)	60-69
branca	1731	985	746	43,1
preto/pardo	1614	553	1061	65,7
cor	Total de registros (n)	Cura (n)	Óbito (n)	50-69
branca	1762	1295	467	26,5
preto/pardo	1487	771	716	48,2
cor	Total de registros (n)	Cura (n)	Óbito (n)	40-49

branca	1385	1150	235	17,0
preto/pardo	1272	854	418	32,9

cor	Total de registros (n)	Cura (n)	Óbito (n)	30-39
branca	981	879	102	10,4
preto/pardo	860	619	241	28,0

cor	Total de registros (n)	Cura (n)	Óbito (n)	0-29
branca	484	428	56	11,6
preto/pardo	433	343	90	20,8

Fonte: OpenDataSus SRAG 2020 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (disponível em https://shiny.hmg.saude.gov.br/sr_Latn/dataset/bd-srag-2020, acesso em 29/05/2020).

Tabela 7. Número de casos e óbitos por sexo

Sexo	Número total de casos	Cura	Óbitos	Percentual de Óbitos
Masculino	15752	8499	7253	46%
Feminino	11405	6434	4971	44%

Fonte: OpenDataSus SRAG 2020 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (disponível em https://shiny.hmg.saude.gov.br/sr_Latn/dataset/bd-srag-2020, acesso em 29/05/2020).

Tabela 8. Número de casos e óbitos por sexo/etnia

	Número total de casos	Cura	Óbitos	Percentual de óbitos
Mulher preta	3214	1522	6307	53%
Homem preto	4745	2109	1939	56%
Homem branco	5299	3245	1874	39%
Mulher branca	3878	2446	2494	37%

Fonte: OpenDataSus SRAG 2020 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (disponível em https://shiny.hmg.saude.gov.br/sr_Latn/dataset/bd-srag-2020, acesso em 29/05/2020).

Tabela 9. Óbitos segundo escolaridade

Escolaridade	Número de casos	Óbitos	Percentual de óbitos
Nível superior	1858	453	24%
Nível médio	3002	1079	36%
Nível fundamental	3964	2172	55%
NI	18333	8520	46%

Fonte: OpenDataSus SRAG 2020 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (disponível em https://shiny.hmg.saude.gov.br/sr_Latn/dataset/bd-srag-2020, acesso em 29/05/2020)

Tabela 10. Óbitos segundo raça/escolaridade – Nível superior.

Nível Superior	Número de casos	Óbitos	Percentual de óbitos
Branco	1121	65	21%
Preto/pardo	436	149	34%
Outros	301	65	22%

Fonte: OpenDataSus SRAG 2020 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (disponível em https://shiny.hmg.saude.gov.br/sr_Latn/dataset/bd-srag-2020, acesso em 29/05/2020)

Tabela 11. Número de casos e óbitos por COVID-19 por escolaridade (Nível médio) e etnia

Nível médio	Número de casos	Óbitos	Percentual de óbitos
Branco	1428	416	29%
Preto/pardo	1278	553	43%
Outros	296	111	38%

Fonte: OpenDataSus SRAG 2020 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (disponível em https://shiny.hmg.saude.gov.br/sr_Latn/dataset/bd-srag-2020, acesso em 29/05/2020)

DISCUSSÃO

A análise dos dados coletados demonstra que a COVID-19 atingiu números expressivos de óbitos no país desde o início da pandemia. No mês de janeiro e fevereiro não havia registros de óbitos pela doença no Brasil. Todavia, já em 22 de junho, esse número no país é de 51.417 óbitos e continua a crescer exponencialmente. Nosso estudo pode observar a importância e o desafio que a pandemia traz aos gestores de nosso sistema de saúde na medida que o COVID-19 se torna uma das principais causas de mortalidade no ano de 2020.

Tal cenário, observado nas demais nações – em maior ou menor grau de intensidade – fez com que a maior parte delas iniciassem medidas de isolamento social, sob diversas formas e intensidades, a saber: quarentenas, distanciamento social e até mesmo o isolamento social extremo batizado pelo anglicismo de “lockdown” na tentativa de reduzir o avanço do vírus.

O Brasil, em decorrência de sua vastidão territorial e da grande desigualdade encontrada entre os diferentes estratos sociais, apresenta severas dificuldades no manejo da pandemia, sobretudo no que diz respeito às medidas de distanciamento social. Essa estratégia de mitigação de transmissão do novo coronavírus foi aplicada por diferentes entes federativos, com graus variáveis de adesão da população e rigor impositivo das autoridades sanitárias.²²

Ainda não se pode medir os efeitos do distanciamento social, sobretudo porque envolvem variáveis socioeconômicas frequentemente esquecidas pelos propositores dessas estratégias. Estudos voltados para toda a complexidade

dessas implicações são necessários para demonstrar a eficácia de tal medida. Todavia, observamos em nosso estudo um inesperado efeito benéfico do distanciamento social: a diminuição da mortalidade por causas externas, observada como uma tendência clara no estado do Rio de Janeiro.

Tal fato é corroborado pela queda expressiva observada no número de registro de ocorrências por Lesões Corporais Culposas de Trânsito, fornecidos pelo ISP (Instituto de segurança pública). Observamos uma redução de 65% no número de ocorrências entre janeiro e maio de 2020. Isso pode explicado pela menor circulação de pessoas nas ruas.

A análise das notificações de internações por COVID-19 demonstra uma realidade antiga do país: a desigualdade persistente. Observamos que o êxito letal foi maior para nas faixas etárias mais avançadas da população, achado similar ao ocorrido em outras partes do mundo.²³ Todavia, é clara a maior magnitude de óbitos em pretos e pardos.

A mortalidade entre pretos e pardos chegou até o dobro da mortalidade em brancos em faixas etárias mais jovens. O número maior de óbitos de pretos e pardos em todas as faixas etárias evidencia essa antiga desigualdade, não parece ser facilmente explicada, especialmente quando se leva em consideração a maior mortalidade mesmo entre aqueles com maior escolaridade, que em nosso país está correlacionada à renda.²⁴

No Brasil, o acesso à educação se correlaciona também com o acesso à saúde e com o risco de óbito.²⁵ A presença de dois ou mais fatores de risco para evoluir ao óbito chega a ser três vezes maior naqueles indivíduos que só frequentaram o ensino fundamental.²⁶ Essa informação é corroborada por nossos resultados. O número de óbitos percentual é de 55% em pessoas que concluíram o nível fundamental, no entanto, em pessoas que concluíram o ensino superior, o desfecho para óbito foi de 24%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia ocasionada pelo novo coronavírus gerou grande impacto no Brasil, figurando entre as principais causas de mortalidade no país no ano de 2020. As medidas de distanciamento social, com vistas a diminuir o ritmo de contágio do vírus apresentaram um claro benefício na redução de mortalidade por causas externas no Estado do Rio de Janeiro. O coronavírus, no Brasil afeta

diferentes populações de modo desigual, com maior mortalidade em populações de cor e com menor escolaridade.

REFERÊNCIAS

1. Croda JHR, Garcia LP. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da COVID-19. *Epidemiol E Serviços Saúde* [Internet]. março de 2020 [citado 23 de junho de 2020];29(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000100100&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
2. Wu D, Wu T, Liu Q, et al. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Inf Dis*. 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV). COE No 01 | Jan. 2020.
4. Mcintosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavírus disease 2019 (COVID-19). UFPR, 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
5. Zhou D, Zhang P, Bao C, Zhang Y, Zhu N. Emerging Understanding of Etiology and Epidemiology of the Novel Coronavirus (COVID-19) infection in Wuhan, China. *Preprints*. 2020, 2020020283.
6. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020; 30(3): 313–324.
7. Oliveira WK, Duarte E, França GVA, Garcia LP. Como o Brasil pode deter a COVID-19. *Epidemiol Serv Saude*. 2020; 29(2): 1-8.
8. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 34: 101623.
9. Bastos LS, Niquini RP, Lana RM, et al. COVID-19 e hospitalizações por SRAG no Brasil: uma comparação até a 12ª semana epidemiológica de 2020. *Cad Saúde Pública*. 2020; 36(4):1-8.
10. Cota W. COVID-19 cases in Brazil at city level. Kaggle 2020. <https://www.kaggle.com/wlco ta/covid19-cases-in-brazil-at-city-level/ver sion/1..>
11. Aquino EML, Silveira IH, Pescarini JM, Aquino R, Souza-Filho JA de, Rocha A dos S, et al. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 5 de junho de 2020;25:2423–46.
12. 2020-04-06---BE7---Boletim-Especial-do-COE---Atualizacao-da-Avaliacao-de-Risco.pdf [Internet]. [citado 23 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/06/2020-04-06---BE7---Boletim-Especial-do-COE---Atualizacao-da-Avaliacao-de-Risco.pdf>
13. Corrêa Filho HR, Segall-Corrêa AM. Lockdown ou vigilância participativa em saúde? Lições da Covid-19. *Saúde Em Debate*. março de 2020;44(124):5–

10.

14. Sarti TD, Lazarini WS, Fontenelle LF, Almeida APSC. Qual o papel da Atenção Primária à Saúde diante da pandemia provocada pela COVID-19? *Epidemiol E Serviços Saúde* [Internet]. maio de 2020 [citado 23 de junho de 2020];29(0). Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000200903&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV). COE No 18 | Jun. 2020.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2018 uma análise de situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 424 p.: il.

17. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS [homepage na internet]. Mortalidade - Rio de Janeiro. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10rj.def>. (Acesso em: 25 junh 2020)

18. Governo do Estado do Rio de Janeiro. Secretaria de Saúde. Informações de Saúde. Óbitos no estado do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnet/deftohtm.exe?sim/obito.def>. (Acesso em: 18 junh 2020).

19. Governo do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Segurança Pública. ISP Dados Visualização. Disponível em: <http://www.ispvisualizacao.rj.gov.br/>. (Acesso em: 18 junh 2020)

20. Brasil. Ministério da Saúde. Bando de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave incluindo dados da COVID-19 [acesso em: 29 mai 2020]. Disponível em: https://shiny.hmg.saude.gov.br/sr_Latn/dataset/bd-srag-2020.

21. Cota W. Monitoring the number of COVID-19 cases and deaths in Brazil at municipal and federative units level [Internet]. 2020 maio [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/362/version/371>

22. Oliveira CA de. Does “Staying at Home” Save Lives? An Estimation of the Impacts of Social Isolation in the Registered Cases and Deaths by COVID-19 in Brazil. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 [citado 24 de junho de 2020]; Disponível em: <https://www.ssrn.com/abstract=3593947>

23. Associação Brasileira de Saúde Coletiva. Pandemia da Covid-19 e um Brasil de desigualdades: populações vulneráveis e o risco de um genocídio relacionado à idade [acesso em 24 junh 2020]. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/gtenvelhecimentoesaudecoletiva/2020/03/31/pandemia-do-covid-19-e-um-brasil-de-desigualdades-populacoes-vulneraveis-e-o>

risco-de-um-genocidio-relacionado-a-idade/.

24. Salvato MA, Ferreira PCG, Duarte AJM. O impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda. *Estud Econômicos São Paulo*. dezembro de 2010;40(4):753–91.

25. Matos DL, Giatti L, Lima-Costa MF. Fatores sócio-demográficos associados ao uso de serviços odontológicos entre idosos brasileiros: um estudo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. *Cad Saúde Pública*. outubro de 2004;20:1290–7.

26. Carvalho L, Pires LN, Xavier LDL. COVID-19 e Desigualdade no Brasil. 2020 [citado 25 de junho de 2020]; Disponível em: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.27014.73282>

FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA E TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

REDUCED EJECTION FRACTION AND HEART RESINCHRONIZATION THERAPY

Adriana H. Pereira¹; Daniel P. Hernandez²; Octávio D. Guina³

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Terapia de ressincronização cardíaca; Insuficiência Cardíaca; Indicação;
Descriptors: Cardiac resynchronization therapy; Cardiac insufficiency; Recommendation

RESUMO:

Introdução: a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é uma modalidade terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) refratária ao tratamento farmacológico otimizado. **Objetivo:** este estudo teve como objetivo analisar as principais indicações do uso de TRC na ICFe disponíveis na literatura. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura nas seguintes bases de dados: New England Journal of Medicine, American Heart Association, SCIENCE, JACC. Foram selecionados artigos em inglês durante o período de 2002 -2013. Também foi consultada a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Discussão:** a TRC tem se firmado como importante terapia no tratamento da IC principalmente em pacientes com classe funcional NYHA III e IV. Sua eficácia tem sido amplamente documentada em diversos ensaios clínicos, que mostraram benefícios clínicos relacionados à melhora de sintomas, redução de admissões hospitalares e melhora da sobrevida. **Conclusão:** a partir da análise dos estudos apresentados nesta revisão de literatura é possível concluir que a TRC, quando bem indicada, é capaz de reduzir a mortalidade e a morbidade, além de mostrar impactos favoráveis na melhora da qualidade de vida e, conseqüentemente, da classe funcional.

ABSTRACT

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a therapeutic modality for patients with heart failure (HF) refractory to optimized pharmacological

¹ Estudante do Curso de Graduação em Medicina do Unifeso. adrianaherculano79@gmail.com.

² Professor Titular do Curso de Graduação em Medicina do Unifeso.

³ Médico especialista em Cardiologia (Instituto Nacional de Cardiologia)

*treatment. **Objectives:** This study aimed to analyze the main indications for the use of CRT in ICFER available in the literature. **Methods:** This is a literature review in the following databases: New England Journal of Medicine, American Heart Association, SCIENCE, JACC. English articles were selected during the period 2002-2013. The Brazilian Guideline for Chronic and Acute Heart Failure was also consulted. **Discussion:** CRT has established itself as an important therapy in the treatment of HF, especially in patients with NYHA functional class III and IV. Its effectiveness has been widely documented in several clinical trials, which have shown clinical benefits related to improving symptoms, reducing hospital admissions, and improving survival. **Conclusions:** from the analysis of the studies presented in this literature review, it is possible to conclude that CRT, when properly indicated, is capable of reducing mortality and morbidity, in addition to showing favorable impacts on improving quality of life and, consequently, functional class.*

INTRODUÇÃO:

Insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada como uma síndrome de difícil controle, na qual o coração perde gradativamente sua capacidade de bombear sangue para o restante do corpo, seja por déficit de contração e ou de relaxamento, levando implicações em todo o organismo. As variadas etiologias, têm como substrato fisiopatológico, alterações estruturais ou funcionais cardíacas, e por sinais e sintomas peculiares, que promovem a redução no débito cardíaco ou provocam altas pressões de enchimento no repouso ou no esforço.¹

Tradicionalmente, a classificação mais importante para definir a Insuficiência Cardíaca consiste na Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), que divide os pacientes em duas categorias: aqueles pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$), denominada Insuficiência com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp), e aqueles com FEVE reduzida ($< 40\%$), identificada como Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr).¹

Apesar de todos os progressos nas terapêuticas disponíveis para o tratamento da IC, esta ainda permanece no século 21, como um grave problema de saúde pública contabilizando mais de 23 milhões de pessoas em todo âmbito global. Em média, após cinco anos do diagnóstico, a sobrevida diminui 35%.

Além disso, conforme a idade do indivíduo, a prevalência aumenta, chegando a 1% em pacientes na faixa etária entre 55 e 64 anos, até 17,4% em doentes com idade igual ou superior a 85 anos. ¹

A Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) surgiu então, como modalidade terapêutica para os pacientes com IC descompensados e que não respondem mais ao tratamento medicamentoso. As primeiras evidências científicas acerca do tema começaram a surgir ainda nos anos 90, mas foi somente nos anos 2000 que começaram a ter ensaios clínicos maiores e consistentes que comprovaram a eficácia e segurança da TRC. ²

Trata-se de um procedimento terapêutico invasivo, que tem o objetivo de corrigir disfunções eletromecânicas por meio de estimulação cardíaca artificial, em pacientes com IC sintomáticos e refratários. Nos últimos anos, vários estudos buscaram estabelecer seus benefícios e determinar suas indicações, de acordo com a classe funcional e sintomatologia, além de outras variáveis, como a duração do complexo QRS no eletrocardiograma. A maior parte desses estudos tem apresentado promissores resultados em pacientes com IC avançada (classe funcional III-IV). A TRC tem sido capaz de operar melhorias consistentes na qualidade de vida, na classe funcional e na capacidade de realizar exercícios, além de reduzir as hospitalizações e a taxa de mortalidade.²

Devido ao sucesso dessa modalidade terapêutica, mais estudos foram desenvolvidos para avaliar a expansão da TRC para pacientes com classe funcional I e II. Nesse contexto, a TRC desponta como uma opção terapêutica promissora e segura. Apesar de ainda ser um tema controverso nesses pacientes.²

Todavia, embora a TRC seja uma intervenção promissora para IC descompensada, ainda há um pequeno grupo que não se beneficia dessa terapia. No entanto, deverá existir no consenso, investigação com maior número de pacientes e estudos que definem melhor os parâmetros clínicos, para uma identificação dos não respondedores a TRC, afim de se evitar gastos desnecessários, em razão do seu custo elevado.²

O interesse pelo tema foi motivado através da experiência adquirida no acompanhamento por aproximadamente 3 meses de uma paciente de 48 anos, que permaneceu hospitalizada por 68 dias em um hospital terciário em Teresópolis, em dezembro de 2019. A paciente era portadora de IC (idiopática),

que se apresentava sintomática a despeito de toda otimização terapêutica. Devido ao tempo prolongado de internação, os fatores psicossociais realçados, geraram agravamento do quadro, porém culminou em uma maior e melhor relação médico-paciente. Ela foi submetida ao implante de TRC e encontra-se em acompanhamento cardiológico.

OBJETIVOS:

Este estudo teve como objetivo analisar as principais indicações do uso de TRC na ICFeR disponíveis na literatura, onde abordar-se aspectos inerentes a essa modalidade terapêutica.

MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão de literatura, que visa agregar conteúdo sobre o tema A Fração de Ejeção Reduzida e a Terapia de Ressincronização Cardíaca. Foram consultadas as seguintes bases de dados: New England Journal of Medicine, American Heart Association, SCIENCE, JACC, sendo pesquisados artigos em inglês e também a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda.

Durante a pré-seleção dos artigos foram encontrados 335, através dos seguintes descritores: Terapia de Ressincronização Cardíaca, Insuficiência Cardíaca e Indicação. Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos realizados em humanos, limitados a ensaios clínicos de maior relevância no período determinado (2002 a 2013), além de possuírem métodos bem descritos com follow-up bem determinado e que respondessem à pergunta: quando indicar a TRC? Foram excluídos os artigos que não estavam em consonância com o tema dessa revisão e outras patologias que também se beneficiam do uso de TRC ou que não respondia a pergunta. Assim, 15 artigos foram selecionados, tendo em vista a relevância estatística e a plena inserção nos critérios de inclusão.

DISCUSSÃO:

O papel da TRC tem sido extensivamente documentado em diversos ensaios clínicos. Ao longo dos anos, foram evidenciados benefícios clínicos indiscutíveis associados à melhoria de sintomas e da qualidade de vida, com diminuição do retorno ao hospital, e melhora na questão da morbidade e da

mortalidade. De modo geral, os participantes desses estudos apresentavam-se com IC e sintomas moderados à grave, em uso dos medicamentos específicos e alteração sistólica FEVE < 35%, além dos distúrbios de condução intraventricular com duração do complexo QRS > 120 ms. Com o progressivo incremento do uso da TRC, surge estudos com foco em determinar variáveis clínicas vinculadas a excelentes feedbacks de resposta a TRC, como sexo feminino, causa não isquêmica, padrão típico de Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE) com duração do complexo QRS > 150 ms.¹

Como já mencionado, a TRC tem respaldo e benefício comprovado em pacientes como ICFEr. O primeiro ensaio clínico randomizado acerca do tema foi publicado em junho de 2002 pela revista do Journal of the American College of Cardiology, cujo título foi Terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca e atraso na condução ventricular (PATH-CHF). Tal estudo teve grande impacto naquele ano, e seu principal objetivo foi comparar os efeitos clínicos de curto e longo prazo, da estimulação univentricular com a biventricular em pacientes com IC e o atraso da condução ventricular. O estudo adotou como metodologia um ensaio do tipo crossover, randomizado, multicêntrico controlado. Foram recrutados um total de 36 pacientes e os mesmos foram acompanhados por um período de 12 meses. Para inserção desse estudo, os pacientes deveriam estar classificados como NYHA III ou IV por pelo menos 6 meses, e apresentar ritmo cardíaco sinusal com frequência cardíaca superior a 55 bpm, complexo QRS > 120 ms em pelo menos duas derivações e intervalo PR > 150 ms. Os desfechos analisados foram o pico de consumo de O₂ no exercício, o limiar anaeróbio de consumo de O₂ e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. O estudo PATH-CHF foi desenvolvido para avaliar os desfechos a longo prazo, da estimulação univentricular e biventricular em pacientes com classe funcional III ou IV. O resultado mostrou que a TRC produz uma melhora nos sintomas clínicos, na qualidade de vida, na classe funcional, além de melhora no teste da caminhada e diminuição no número de dias internados por descompensação da insuficiência cardíaca a longo prazo, em pacientes com IC com atraso na condução ventricular. Entre a aplicação da terapia biventricular e univentricular não houve diferença significativa.³

Também em junho de 2002, a The New England Journal of Medicine

publicou um dos estudos pioneiros na avaliação da TRC por meio da estimulação biventricular atriossincronizada. Trata-se do MIRACLE, tal estudo teve como objetivo avaliar se a terapia de ressincronização cardíaca biventricular produzia benefícios clínicos em pacientes portadores de IC com atraso na condução intraventricular. Foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e com todas as análises guiadas por intenção de tratamento. Durante os anos 1988 até 2000, 453 pacientes foram acompanhados por um período de seis meses. Os mesmos deviam apresentar IC na classe funcional de NYHA III ou IV, fração de ejeção < 35%, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo > 55mm, complexo QRS > 130ms, teste de caminhada de seis minutos < 450metros. Foram excluídos do estudo os pacientes em uso de marca-passo ou cardio-desfibrilador implantável, histórico de evento cardíaco ou cerebral nos últimos 3 meses, arritmia atrial no último mês, pressão arterial sistólica >170mmHg ou <80mmHg, frequência cardíaca superior a 140 bpm, creatinina sérica > 3,0mg/dl, enzimas hepáticas acima do limite superior da normalidade. Durante o seguimento do estudo foi considerado como desfecho primário a mudança no teste de caminhada de seis minutos, mudança na qualidade de vida, menores internações hospitalares, mudança na classe funcional de NYHA. Já os desfechos secundários foram: mudança no pico de consumo de O₂, mudança na duração do complexo QRS e melhora na fração de ejeção. Tendo em vista os desfechos primários e secundários o estudo concluiu que a RC é capaz de proporcionar melhora clínica significativa em pacientes com IC moderada a grave e com atraso na condução intraventricular. O estudo foi patrocinado pela Medtronic.⁴

No ano seguinte, foi publicado o estudo PATH-CHF2 e MIRACLE ICD, dando continuidade à formação sobre a aplicação da TRC e que proporcionou uma melhor confiabilidade para o manejo de pacientes com IC nos quais se opta pela terapia em questão. O estudo PATH-CHF2 avaliou a eficácia clínica da TRC com marca-passo de ventrículo esquerdo, e analisou o impacto da gravidade no atraso de condução basal em relação à magnitude do benefício. Esse estudo ganha importância por alterar um tema que ainda hoje é questão de debate, que é a seleção do candidato mais adequado para o uso de terapia de ressincronização ventricular. O PATH-CHF2 foi um estudo com número de pacientes recrutados relativamente pequeno, apenas 86 e incluindo aqueles com fração de ejeção <30% e complexo QRS alargado em pelo menos duas

derivações. O estudo comprovou a efetividade da terapia de ressincronização ventricular principalmente em pacientes com substancial prolongamento do QRS, tendo impacto na melhora da tolerância a exercício físico e da qualidade de vida.⁵

O MIRACLE IDC teve, como veículo de publicação, a revista JAMA. O foco do estudo foi avaliar a eficácia e segurança da terapia combinada de cardiodesfibrilador implantável (CDI) e terapia de ressincronização biventricular (TRV) em pacientes com classe funcional III ou IV e em tratamento clínico apropriado com uso de Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) ou Bloqueadores de Receptores de Angiotensina (BRA) e betabloqueador. O estudo MIRACLE IDC apresentou um desenho muito semelhante ao estudo MIRACLE. Para ser incluso no estudo, o paciente tinha que ter idade igual ou superior a 18 anos, insuficiência cardíaca classe III ou IV histórico de parada cardiorrespiratória devido a fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular, fração de ejeção <35%, complexo QRS superior a 130ms, e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior ou igual a 55mm.⁶

Tal estudo evidenciou a melhoria de classe funcional da IC, o restabelecimento da qualidade de vida e o avanço no teste de caminhada de seis minutos. Secundariamente, foi analisado a duração do teste de esforço, fração de ejeção ventricular esquerda, volumes diastólico e sistólico finais do Ventrículo Esquerdo (VE), gravidade da insuficiência mitral, duração do complexo QRS e concentrações neuro-hormonais constatando-se que a magnitude do benefício ficou bem próxima ao do estudo anterior, sugerindo que, paciente com insuficiência cardíaca que apresentava-se indicação de CDI, se beneficiou tanto da terapia de ressincronização cardíaca quanto aquele sem indicação de CDI. A eficácia da estimulação biventricular anti-taquicardia foi expressivamente maior do que a observada na configuração univentricular (apenas ventrículo direito). Tendo em vista os desfechos analisados, o estudo concluiu que a TRV tem potencial para o restabelecimento da qualidade de vida, da capacidade funcional e da tolerância á prática de exercícios físicos em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave, além de diminuir a incidência de arritmias com risco de vida.⁶ O MIRACLE IDC também foi patrocinado pela Medtronic^R e todos os aparelhos foram disponibilizado por esta empresa.⁶

Em maio de 2004, o uso da TRC avançou com um estudo publicado pela

The New England Journal of Medicine. Trata-se do estudo COMPANION, cujo objetivo foi avaliar se a TRC profilática na forma, de estimulação biventricular com marca-passo ou com CDI, na redução do risco de morte e hospitalização em pacientes com IC crônica avançada e com atraso na condução intraventricular. O COMPANION adotou, como metodologia, um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado, e todas as análises foram por intenção de tratamento. Foram selecionados 1520 pacientes, que foram acompanhados por um período de 12 meses. Tais pacientes foram divididos em três grupos, 308 deles foram submetidos a tratamento clínico, 617 foram submetidos a TRC + marca-passo e 595 submetidos a TRC + CDI. Os selecionados para este estudo deveriam apresentar IC classe funcional de NYHA III ou IV, fração ejeção <35%, complexo QRS>120ms, intervalo PR>150ms, ritmo sinusal e nenhuma indicação para uso de marca-passo ou CDI. Foram excluídos do estudo pacientes com síncope inexplicada, angina instável, taquiarritmias atriais crônicas refratárias, valvopatias primárias não corrigida, amiloidose cardíaca, gestantes, baixa expectativa de vida (inferior a 6 meses), pressão arterial sistólica > 160mmHg ou < 85mmHg ou pressão arterial diastólica > 90mmHg.⁷

O estudo também levou em consideração, na análise primária dos resultados, a morte por qualquer causa e a hospitalização por qualquer causa e, secundariamente, morte por qualquer causa, morte por causa diretamente relacionada a função cardíaca e hospitalizações decorrentes de causas cardíacas. Por fim, o COMPANION concluiu que, em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e QRS alargado, a TRC reduz o risco de morte por qualquer causa ou hospitalização e, quando combinado com CDI, reduz significativamente a mortalidade. Vale ressaltar que o estudo foi patrocinado pela Guidant.⁷

No ano de 2005, foi publicado o CARE-HF, no The New England Journal of Medicine, sendo considerado, até hoje, um dos estudos com dados mais consistentes destinados a avaliar, especificamente, a terapia de ressincronização miocárdica mostrando benefícios tanto em relação à morbidade como à mortalidade, colocando, assim, a ressincronização como uma terapia segura em pacientes com indicações. O principal objetivo desse estudo foi avaliar os impactos da ressincronização miocárdica na morbidade e mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca. O CARE-FH foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, prospectivo, controlado, e todas as análises

foram realizadas por intenção de tratamento. Foram selecionados 813 pacientes, e divididos em dois grupos: o de tratamento clínico (404 pacientes) e de TRC (409 pacientes). Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam ter idade maior que 18 anos e diagnóstico de IC há pelo menos seis meses, com classe funcional de NYHA III ou IV, fração de ejeção <35%, complexo QRS >120ms e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo >30mm. Foi excluído do estudo, o paciente com indicação de marca-passo ou CDI, IC com necessidade de medicação intravenosa contínua e paciente com evento cardiovascular nas últimas seis semanas. A possibilidade de melhorar a classe funcional e aumentar a sobrevida de pacientes com IC em estágio terminal com a ressincronização cardíaca já havia sido aventada no estudo COMPANION, mas vale ressaltar que nesse estudo havia a associação com cardio-desfibrilador implantável. Desse modo fica evidente que o CARE-HF teve um desenho de estudo singular e com isso os seus resultados representam um ganho importante para prática médica baseada em evidências.⁸

Tendo em vista os avanços do uso da TRC, em novembro de 2004, foi publicado na *Circulation* o estudo MIRACLE ICD II, caracterizado como primeiro ensaio clínico randomizado que se propôs a avaliar se a TRC é capaz de limitar a progressão da insuficiência cardíaca e proporcionar melhora na qualidade de vida em pacientes com IC classe NYHA II. O estudo recrutou 186 pacientes e os acompanhou por um período de seis meses. Foram estabelecidos, como critérios de inclusão: idade maior ou igual a 18 anos, IC NYHA II, fração de ejeção <35%, complexo QRS >130ms, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior 55 mm e indicação formal para implante de CDI.⁹

Após quatro anos, o *Journal of the American College of Cardiology* publicou, em dezembro de 2008, o estudo RC em pacientes com IC assintomáticos ou levemente sintomáticos (REVERSE), abordando uma perspectiva diferenciada. Assim como o MIRACLE ICD II, os alvos do estudo foram pacientes com insuficiência cardíaca com menor sintomatologia (NYHA I ou II). A amostra tinha 610 pacientes, os quais foram divididos: 419 com terapia de dessincronização ativa e 191 com terapia de dessincronização inativa. Foi um ensaio clínico randomizado, prospectivo, multicêntrico e todas as análises por intenção de tratamento. Foram instituídos como critérios de inclusão: IC NYHA I ou II por pelo menos 03 meses, ritmo sinusal, complexo QRS >120ms, fração de

ejeção <40% e todos os pacientes deveriam estar recebendo tratamento clínico otimizado com IECA ou BRA e betabloqueadores por pelo menos três meses. Os pacientes foram acompanhados durante um ano e pôde-se observar que em pacientes com insuficiência cardíaca levemente sintomática o uso da TRC não reduz a proporção de pacientes que pioram, mas foi notado que atrasou o tempo até a primeira internação por insuficiência cardíaca. Também se observou uma remodelação reversa significativa do ventrículo esquerdo. No entanto, de modo geral, o estudo não mostrou diferença nas taxas de mortalidade. Apesar de evidenciar alguns benefícios, o papel da TRC em pacientes com insuficiência cardíaca levemente sintomática ainda permanece incerto.¹⁰

Na mesma linha de pesquisa dos estudos MIRACLE IDC II e do REVERSE, em que o foco foi avaliar se os pacientes classe funcional I ou II se beneficiariam do uso da terapia de ressincronização cardíaca, foi publicado o estudo MADIT CRT, em setembro de 2009, pela The New England Journal of Medicine, contando com 1820 pacientes divididos em dois grupos: o primeiro, com 1089 pacientes que fizeram uso de TRC+CDI, e o segundo com 731 outros, que utilizaram apenas CDI. Tais pacientes foram acompanhados por um período de 2,4 anos. O MADIT CRT avaliou o benefício da TRC+CDI em relação ao CDI, apenas em pacientes com IC grave (fração de ejeção<30%), oligossintomáticos e com prolongamento do complexo QRS. A partir da análise dos desfechos primários e secundários, o estudo mostrou que o grupo que fez uso de TRC + CDI teve taxas mais baixas de mortalidade por todas as causas de IC, com um Number Need to Treat (NNT) de 12. Dessa forma, o estudo conseguiu elucidar os questionamentos deixados pelo CARE-HF e expandiu a indicação da TRC para pacientes com classe funcional I e II.¹¹

No ano seguinte, ao MADIT-CRT a The New England Journal of Medicine publicou o estudo Ressincronização cardíaca para pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada-RAFT que avaliou se a adição da TRC ao CDI e ao tratamento clínico otimizado reduz morte e hospitalização por IC, quando comparado ao CDI e ao tratamento clínico otimizado apenas em pacientes com IC NYHA II e III, disfunção ventricular esquerda e complexo QRS alargado. O RAFT foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado e com todas as análises por intenção de tratamento. Os incluídos no estudo deveriam apresentar IC NYHA II ou III, estar em tratamento clínico otimizado,

FEVE<30%, QRS>120ms, e estar em planejamento de implante de CDI para prevenção primária ou secundária. Recrutaram-se 1798 pacientes, que foram acompanhados por 40 meses. Os resultados do estudo RAFT direcionam aos implantes de TRC para pacientes com menor classe funcional, logo com doença menos avançada, no entanto, irreversível. Nesse contexto, o estudo concluiu que, em pacientes com IC NYHA III ou IV, complexo QRS alargado e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, a TRC associado ao CDI reduziu significativamente as taxas de morte e hospitalização por insuficiência cardíaca. No entanto, vale ressaltar um maior número de efeitos adversos.¹²

Com intuito de ampliar as indicações do uso da TRC, alguns estudos passaram a analisar o uso da TRC em pacientes com critérios diferentes dos estudos anteriores. Em 2007, foi publicado pelo The New England Journal of Medicine o estudo RethinQ, cujo objetivo principal foi avaliar a resposta à TRC em pacientes com IC com QRS estreito. Foi um ensaio clínico randomizado, prospectivo, multicêntrico, controlado, com as análises realizadas por intenção de tratamento. 172 pacientes foram acompanhados por um período de seis meses, e deveriam preencher os seguintes critérios: insuficiência cardíaca (isquêmica ou não isquêmica), fração de ejeção ventricular<35%, classe funcional de NYHA III em uso de terapia medicamentosa otimizada, complexo QRS<130ms e dissincronia eletromecânica avaliada através de ecocardiograma.¹³

A duração do complexo QRS vem sendo usada como marcador de dissincronia eletromecânica, mas até então não foi possível demonstrar sua capacidade de prever resposta clínica. Os desfechos analisados foram: aumento de ao menos 1ml/kg/min no pico de consumo de oxigênio no teste ergoespirométrico após seis meses e mudanças nos questionários de qualidade de vida, de classe funcional de NYHA e da fração de ejeção. O estudo concluiu que não houve benefício no uso da TRC em pacientes com complexo QRS<130ms.¹³

Tendo em vista todas as evidências científicas acerca da eficácia da TRC quando bem indicada, foram desenvolvidos estudos que analisaram quais variáveis são fatores preditores de boa resposta a TRC de modo geral, agrupando pacientes com perfil clínico mais amplo e com um número maior de variáveis analisadas, desse modo permitindo a uma seleção mais individualizada

dos candidatos a TRC. Nesse contexto, em maio de 2008, foi publicado, na revista *Circulation* o estudo *Preditores de Resposta à Terapia de Ressincronização Cardíaca (PROSPECT)*, que tinha, por objetivo, avaliar parâmetros pré-definidos de avaliação ecocardiográfica à TRC. Foi um estudo multicêntrico, observacional, não randomizado que avaliou 12 variáveis entre medidas de Ecocardiograma em duas dimensões, modo M e doppler tecidual nos pacientes submetidos a TRC.¹⁴

A análise ecocardiográfica foi comparada com a resposta clínica e de redução de volume sistólico final do ventrículo esquerdo. O estudo não detalha como foi realizado o cálculo da amostra. Foram selecionados 462 pacientes e acompanhados durante seis meses. Deveriam apresentar fração de ejeção ventricular <35%, IC classe funcional de NYHA III ou IV, terapia com inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA) e betabloqueador otimizada, complexo QRS>130ms. O estudo analisou, como desfechos favoráveis, a resposta da TRC, a melhora funcional da fração de ejeção e a redução superior a 15% no volume sistólico final do ventrículo esquerdo. Dos 426 pacientes, 69% apresentaram melhora da classe funcional, 15% não evidenciaram mudanças e o restante dos pacientes, não responderam ao tratamento. Este foi o primeiro estudo multicêntrico que mostrou sensibilidade e especificidade suficiente para possibilitar uma decisão clínica baseada no ecocardiograma. A avaliação de dissincronia através dos critérios eletrocardiográficos ainda não apresenta valor preditivo suficiente para antecipar a resposta ao tratamento com ressincronização cardíaca. No entanto, tais dados podem ser utilizados como critérios de seleção para implante de ressincronizador.¹⁴

Outro estudo com essa perspectiva, de avaliar a resposta terapêutica a TRC e fatores prognósticos, foi o *Efficacy of low-dose Dobutamine stress-echo cardiography to predict cardiac resynchronization therapy response (LODO-CRT)*, sendo um estudo multicêntrico, prospectivo e observacional, desenhado para determinar se a Reserva Contrátil Ventricular Esquerda (RCVE) é capaz de prever a resposta clínica e ecocardiográfica à TRC. A reservada contrátil esquerda foi definida como aumento da FEVE >5% em um teste de estresse com dobutamina. A resposta clínica foi definida como ausência de eventos cardiovasculares maiores e a resposta eco -cardiográfica, como redução no

volume sistólico final do VE >10%. Um total de 221 pacientes com IC classe III-IV, QRS \geq 120ms, dilatação ventricular esquerda e FEVE \leq 35% foram seguidos por 15 ± 5 meses. Os pacientes foram randomizados de acordo com a presença (n=177) e ausência (n=44) de RCVE. O estudo demonstrou que a porcentagem de respondedores clínicos foi de 88% e 75% nos grupos com e sem RCVE, respectivamente. A análise dos desfechos primários e secundários mostrou melhora significativa da sobrevida cardíaca e redução das taxas de hospitalização no grupo RCVE. A proporção de respondedores ecocardiográficos foi de 87% e 42% nos grupos com e sem RCVE respectivamente. A presença concomitante de resposta clínica e ecocardiográfica mostrou sensibilidade de 83% e especificidade de 99%. Desse modo, o LODO-CRT concluiu que a presença de RCVE pode ser considerada uma variável na previsão da resposta clínica e ecocardiográfica à TRC.¹⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Como foi dito no início, a TRC é um procedimento terapêutico invasivo que objetiva a correção de disfunções eletromecânicas por meio de estimulação cardíaca artificial, em pacientes com IC. Essa modalidade terapêutica representa um avanço no arsenal no tratamento da IC e surge como uma variante terapêutica, salvadora de vidas para os pacientes que são refratários ao tratamento clínico otimizado.

Com a consolidação da TRC, surge questionamentos sobre o benefício desta, em pacientes com classe funcional I e II. Desse modo, diversos estudos foram desenvolvidos e, a partir dos resultados obtidos, o uso da TRC foi se ampliou gradativamente. Deve-se ressaltar, que tal expansão se deve, em parte, a um período em que as terapias farmacológicas praticamente estagnaram. No contexto atual, além do crescimento de novas tecnologias que aprimoram cada vez mais a TRC, também é notável o surgimento de novas drogas com potencial de redução na mortalidade e morbidade, como mostrou o estudo PARADIGM-HF com uso do sacubitril-valsartana. Desse modo, as perspectivas são de que ambas terapêuticas avancem nos próximos anos e que cada vez mais o tratamento se torne individualizado.

A partir da análise dos estudos apresentados nessa revisão de literatura, é possível concluir que a eficácia da TRC é comprovada pela

constatação de benefícios clínicos mostrados em diversas pesquisas relacionadas à melhora de sintomas e da qualidade de vida, redução das internações hospitalares e aumento da sobrevida. Na maior parte do estudo que foi discutido, obteve-se resultado favorável, os pacientes selecionados apresentavam-se com IC sintomático, apesar da terapia medicamentosa otimizada, e com disfunção sistólica grave (FEVE < 30% ou < 35%) e QRS alargado. A princípio, o benefício foi comprovado apenas para pacientes com classe funcional III e IV, e, posteriormente, também foram constatados alguns benefícios em pacientes NYHA I e II. No entanto, vale ressaltar que, em pacientes com complexo QRS estreito não foi evidenciado desfecho favorável com o uso da TRC. Atualmente, tem sido desenvolvido estudos com intuito de avaliar a ampliação das indicações no uso da TRC e definir melhor quais variáveis clínicas estão mais correlacionadas com melhores desfechos. A perspectiva é de que cada vez mais as terapias de ressincronização se tornem mais acessíveis e com indicações cada vez mais individualizadas.

Tendo em vista a experiência vivenciada com a paciente mencionada na Introdução, que despertou interesse em compreender mais sobre o tema, esta revisão, através dos resultados, impactos, repercussões e perspectivas desse tratamento revolucionário, confirma toda expectativa, e o que permite dizer que a aplicação da TRC, nos casos indicados, proporciona bem-estar e qualidade de vida, potencializando nos pacientes, a autoestima, conforto e a esperança de melhores condições de vida.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018/v11103/pdf/11103021.pdf>
2. Artigo de Revisão Relampa 2013;26(3):151-61151 Evidências atuais para indicação da terapia de ressincronização cardíaca Current evidences for indication of cardiac resynchronization therapy. Celso Salgado de Melo, Luiz Maurício da Silva Júnior, Bruna Perez Vazquez, Júlio César de Oliveira, Hebert Donizeti Salerno, José Silveira Lage <https://www.jca.org.br/jca/article/view/2467/2469>
3. Auricchio A et al. Long-Term Clinical Effect of Hemodynamically Optimized

Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Ventricular Conduction Delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2026-33
<http://www.onlinejacc.org/content/39/12/2026>

4. Abraham WT et al. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-53. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa013168>

5. Auricchio A et al. Clinical Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy Using Left Ventricular Pacing in Heart Failure Patients Stratified by severity of Ventricular Conduction Delay. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2109-16
<https://scihub.tw/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.04.003>

6. Young JB et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289(20):2685-94.
<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1108361>

7. Bristow MR et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure *N Engl J Med* 2004; 350:2140-50

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa032423>

8. Cleland JGF et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49

<https://sci-hub.tw/10.1056/NEJMoa050496>

9. Abraham WT et al. Effects of Cardiac Resynchronization on Disease Progression in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction, an Indication for and Implantable Cardioverter-Defibrillator, and Mildly Symptomatic Chronic Heart Failure. *Circulation* 2004; 110:2864-2868. <https://sci-hub.tw/10.1161/01.CIR.0000146336.92331.D1>

10. Linde C et al. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1834-43.

<https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027>

11. Moss AJ et al. Cardiac-resynchronization Therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361(14):1329-38
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0906431>

12. Tang ASL et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med* 2010; 363:2385-95

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1009540>

13. Bashai JF et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461-71

<https://sci-hub.tw/10.1056/NEJMoa0706695>

14. Chung ES et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-2616. <https://sci-hub.tw/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120>

15. Eficácia da baixa dose de estresse com ecocardiografia com Dobutamina

para prever a resposta da terapia de ressincronização cardíaca (LODO-CRT) -
Estudo prospectivo multicêntrico: projeto e justificativa Carmine Muto 1 1,
Maurizio Gasparini , Saverio Iacopino , Carlo Peraldo , Antonio Curnis , Biagio
Sassone , Paolo Diotallevi , Mario Davinelli , Sergio Valsecchi , Bernardino
Tuccillo. <https://sci-hub.tw/10.1016/j.ahj.2008.06.011>

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA NO ENSINO SUPERIOR

THE RESEARCH ETHICS COMMITTEE IN AN UNIVERSITY

Izabela R. Fonseca¹; Alba B. S. Fernandes²; Simone Rodrigues³

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Ética em Pesquisa; Bioética; Pesquisa; **Keywords:** *Research Ethics; Bioethics; Research.*

RESUMO

Introdução: A ética é definida como estudo da conduta de acordo com os valores da sociedade e a pesquisa como atividade que leva ao conhecimento. Dessa forma, a ética em pesquisa é regida pelos preceitos da sociedade, entre eles os da bioética. A ética em pesquisa possui dois grandes vieses, o voltado para seres humanos e o para animais. Focado na pesquisa em humanos, objeto de estudo desse trabalho, foi criado o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), que tem por objetivo garantir os direitos dos participantes da pesquisa. O presente trabalho se torna relevante, uma vez que as pesquisas estão se intensificando.

Objetivo: Realizar busca histórica sobre o surgimento dos Comitês de Ética em Pesquisa com seres humanos, enfatizando a sua importância para a comunidade acadêmica. **Métodos:** Revisão de literatura e uso de manuais e guias da Plataforma Brasil, Ministério da Saúde, resoluções do Conselho Nacional de Saúde e regimento do CEP/UNIFESO. **Resultados e discussão:** O início da discussão de ética em pesquisa foi no século XVI, com os filósofos Galileu Galilei e Francis Bacon, seguido, ao longo dos séculos seguintes, por outros pensadores e, no Brasil, essa discussão começa na década de 80 até a criação do CEP e da Plataforma Brasil. Dessa forma, a maior visibilidade dos fluxos dos processos dentro da Instituição de Ensino Superior (IES) contribuiu para que os pesquisadores consigam conduzir as suas pesquisas dentro das normas. **Conclusão:** O CEP tem como função garantir o bem-estar dos

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

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

³ Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

participantes das pesquisas, bem como verificar o seguimento das normas éticas vigentes.

ABSTRACT

Background: *Ethic is defined as a study of de conduct according to society values and research as an activity that leads to knowledge. Therefore, research ethics is ruled by society precepts, including those of bioethics. Research ethics have two major biases, the one for human beings and the one for animals. Focus on the research in humans, the object of study in this paper, it was created the Research Ethics Committee (REC), that has the purpose of guaranteeing the rights of the research subjects. The present paper becomes relevant, since the number of researchers is increasing.* **Objectives:** *Conduct a historical search on the emergence of Research Ethics Committees with human beings, emphasizing their importance for the academic community.* **Methods:** *Literature review and use of manuals and guidelines from Plataforma Brasil, Ministério da Saúde, resolutions of the Comitê Nacional de Saúde and REC/UNIFESO regulations.* **Results and discussion:** *The beginning of the discussion about research ethics was in the 16th century, with the philosophers Galileo Galilei and Francis Bacon, followed along the centuries by other intellectuals, and in Brazil this discussion began in the 80's, up to the creation of REC and Plataforma Brasil. In this way, the greater visibility of the process flows within a Higher Education Institution (HEI), contributes for researchers to be able to conduct their research within the norms.* **Conclusions:** *The REC function is to guarantee the wellbeing of research participants, as well as checking the compliance with current ethical norms.*

INTRODUÇÃO

A palavra ética é definida de acordo com o Dicionário Aurélio como "o estudo dos juízos de apreciação que se referem à conduta humana susceptível de qualificação do ponto de vista do bem e do mal, seja relativamente à determinada sociedade, seja de modo absoluto".¹

O conceito de pesquisa é um conjunto de atividades que tem como intuito discernir e fornecer subsídios para o conhecimento generalizável. Sendo este baseado em princípios, teorias e informações que podem ser testadas por métodos científicos. A pesquisa sempre foi vista como um meio para a busca do

conhecimento, contudo, atrelado a ela estão a desconfiança e a preocupação com quais efeitos podem ter no futuro.²

Por esse motivo, começou-se a discutir ética em pesquisa para que todas as experimentações envolvendo seres humanos pudessem ser socialmente e cientificamente aceitas. Desse modo, protegendo os direitos dos participantes da pesquisa acima dos interesses da ciência e da sociedade.³ A ética em pesquisa, quando aplicada em seres humanos, deve sempre ser regida pelos princípios bioéticos de beneficência, não maleficência, autonomia e justiça.⁴

Portanto, a ética em pesquisa se baseia na ética profissional, em que o pesquisador deve discernir entre a prática correta e a incorreta, baseado em um código explícito. Esse tem como fundamentos principais não manipular o resultado, não adulterar as etapas da pesquisa e não cometer plágio.³

Ainda no âmbito da ética, existem duas grandes vertentes da pesquisa, a envolvendo seres humanos e a envolvendo animais. Ambas devem ter como preceito o benefício para a sociedade e o participante, não devendo nunca transgredir os direitos ou afetar seu bem-estar.⁵ Focando na pesquisa em humanos, objeto de estudo deste trabalho, foram criados os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) para assegurar o cumprimento desses direitos, além de verificar se os projetos de pesquisa seguem as normas éticas vigentes no Brasil. Atualmente, existem mais de 800 CEPs atuantes no Brasil, coordenados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).⁶

Uma vez que as pesquisas estão se intensificando cada vez mais, o presente trabalho se torna relevante para que a sociedade acadêmica conheça a importância e a evolução da ética em pesquisa.

OBJETIVO

Realizar busca histórica sobre o surgimento do Comitê de Ética em Pesquisa no mundo, no Brasil e no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), enfatizando a sua importância para a comunidade acadêmica.

Objetivo secundário

Elaborar cartilha explicativa sobre os principais trâmites para elaboração de um trabalho de pesquisa que envolva seres humanos para que possa ser utilizada pelos alunos do UNIFESO.

MÉTODOS

Este estudo consistirá em uma revisão bibliográfica de caráter analítico a respeito do surgimento dos Comitês de Ética em Pesquisa com seres humanos, enfatizando a sua importância para a comunidade. Para tal, será realizada uma busca sistemática na literatura nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *National Library of Medicine* (PUBMED). Serão incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, relacionados ao tema proposto. Serão excluídos artigos não relacionados a pesquisas com seres humanos. Os descritivos utilizados serão: ética em pesquisa, humanos e pesquisa biomédica. Os materiais serão selecionados, analisados e discutidos com base nas resoluções de ética em pesquisa brasileiras da CONEP.

Além disso, foram usados manuais e guias da Plataforma Brasil, cartilhas, notas técnicas e normas do Ministério da Saúde, resoluções do Conselho Nacional de Saúde e regimento do CEP/UNIFESO.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

História da Ética em Pesquisa no cenário internacional

Os primórdios da ética em pesquisa datam do final do século XVI e início do XVII, com os experimentos dos filósofos Galileu Galilei e Francis Bacon, que recorriam às ciências para explicar os fenômenos que observavam, pautados na ideia de que apenas aqueles realizados em uma prática correta deveriam ser levados em conta.³

Já no início do século XIX, Max Weber defendia que o pesquisador deveria estar afastado de qualquer influência para que produzisse um material moralmente neutro. Mas foi apenas a partir do século XX que a discussão ganhou uma proporção maior, em que se começou a pensar na relação Risco x Benefício, época em que se iniciaram as críticas à autoexperimentação praticada no século anterior, juntamente com a participação de pacientes nas decisões clínicas (1914), considerando ilícito e passível de punição qualquer intervenção cirúrgica sem o consentimento do mesmo.³

Contudo, apenas em 1957 que a prática ganhou aprovação legal por meio da criação do termo “consentimento informado”, cujo objetivo era respaldar os pesquisadores nas pesquisas clínicas. A partir desse momento, as pesquisas

envolvendo humanos aumentaram significativamente, porém, sem que houvesse grande envolvimento ético.³

Pode-se dizer que um dos marcos para o início da discussão da ética em pesquisas envolvendo seres humanos foi o final da Segunda Guerra Mundial, quando foram realizados os Julgamentos de Nuremberg (1945-1946)³, momento do qual surgiu o Código de Nuremberg (1947), que tem como preceito nortear as condutas dos pesquisadores. Este foi, então, o primeiro código de ética em pesquisa conhecido, usado em quase todo o mundo e centros de pesquisa.^{3,6}

Quando o psicólogo Stanley Milgram, em 1961, realizou um experimento para estudar a obediência, já no início do estudo começaram a surgir críticas acerca do recrutamento de voluntários e do uso de um consentimento informado inadequado para o que se propunha a pesquisa, ou seja, o consentimento não continha a devida explicação da pesquisa. Desse modo, na época da publicação, vários questionamentos sobre a condução da pesquisa foram feitos.^{3,7}

Entre 1966 e 1967, foram publicados um artigo de Henry Beecher e um livro de Pappworth, que evidenciavam o aumento significativo dos estudos clínicos com seres humanos. O primeiro autor escreveu sobre 22 casos com ética questionável e propunha melhorias no consentimento livre esclarecido e rejeição dos estudos em que houvesse transgressão. Essas publicações abriram espaço para discussões sobre a legitimidade de dados científicos obtidos a partir de estudos com deficiência ética.³

Seguindo este pensamento, a já criada, pela Assembleia Médica Mundial, Declaração de Helsinque (1964), teve, em 1975, sua primeira revisão em que se sugeriu que pesquisas com violação ética não fossem publicadas e instituiu a necessidade da criação de comitês de ética em pesquisa.^{3,6}

No início da década de 80, a Organização Mundial da Saúde, juntamente com Conselhos Científicos, lançou as Diretrizes Internacionais, as quais norteavam a ética dos trabalhos científicos, não mais somente na área médica, mas na biomédica em geral.⁶

Entre 1995 e 1996, os Estados Unidos publicam o Relatório Belmonte, que introduziu os princípios éticos ao dizer que uma pesquisa deveria respeitar seus participantes, ser benéfica para a sociedade e balancear os riscos e benefícios. A partir daí, houve grande debate no campo da bioética, com estabelecimento de linhas gerais, servindo de modelo para a criação de comitês

de ética em pesquisa em diversos países.³

História da Ética em Pesquisa no Brasil

No Brasil, a discussão sobre ética se acentuou na década de 80, tendo como resultado a criação, em 1986, do “Código de Direitos de Saúde das Comunidades”, que, em seu Art. 9, previa a criação de comitês e códigos de ética em pesquisa.^{8,9}

“Art. 9 - Todo o conhecimento derivado da investigação deve ser encaminhado às autoridades de saúde competentes, desta forma os resultados serão utilizados por todos. Para que os direitos de saúde das comunidades sejam observados: 1 - Eles devem ser incorporados no Código de Ética Médica do Brasil. No futuro este Código poderá ser capaz de legislar as práticas médicas relativas às comunidades; 2 - Comitês de Ética deverão ser criados nas escolas médicas, hospitais e institutos de pesquisas governamentais e privados; 3 - Comitês de Ética deverão ser criados nas agências brasileiras de fomento e financiamento à pesquisa, tais como o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), etc.”¹⁰

Em 1988, o já consolidado Conselho Nacional de Saúde (CNS) criou a Resolução nº 01/88, com estabelecimento das Normas de Pesquisa em Saúde, prevendo a fundação de Comitês de Ética em todas as instituições com pesquisa na área da saúde, bem como o uso do consentimento informado.^{6,8,9,11}

Como tal resolução não obteve o resultado esperado, o CNS convocou membros de instituições de pesquisa governamentais e não governamentais para discussão e elaboração de uma nova resolução, que teve como um dos principais pontos a ampliação da atuação do Comitê para todas as pesquisas envolvendo seres humanos, não somente as da área da saúde.^{6,8} Assim, foi publicada a Resolução nº 196/96, que instaurou o CEP, o consentimento informado, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), bem com a introdução dos termos básicos da bioética, sendo eles a autonomia, não maleficência, beneficência e justiça.^{6,8,9,11} Essa resolução estabeleceu, ainda, que, a partir de então, toda pesquisa que envolvesse seres humanos deveria ser submetida à apreciação ética do CEP.^{6,11}

Ainda em 1996, houve a criação do Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (SISNEP), sob o preceito de melhorar a transparência e a qualidade das pesquisas. Desse modo, objetivava proporcionar um banco de dados nacional integrando as informações dos CEPs e da CONEP, auxiliar no registro das pesquisas e proporcionar, ao pesquisador, o acompanhamento da situação de seus projetos. Além disso, como era baseado na transparência, podia ser acessado pelos pesquisadores, CEP, CONEP e população em geral.¹²

No início de 2007, a pedido da CONEP, o CNS iniciou a revisão do SISNEP com o intuito de criar um sistema que pudesse agregar todas as informações das pesquisas envolvendo seres humanos em um só lugar. Para isso, foram feitas parcerias com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e o Departamento de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos (DECIT), que, ao final de 2009, lançaram a Plataforma Brasil que tinha como preceitos:¹³

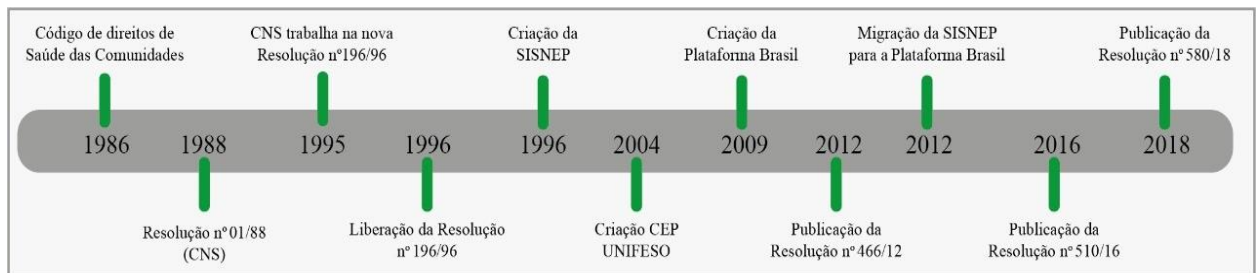
“A Plataforma Brasil é uma base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/CONEP que articula diferentes fontes primárias de informações sobre pesquisas com seres humanos no Brasil. Entre suas principais finalidades, será uma ferramenta de controle social eficaz, dotada de mecanismos de buscas que facilita a análise da situação histórica e corrente das pesquisas no País, e fornece ao controle social informações suficientes para o acompanhamento da execução das pesquisas e da “Agenda Nacional de Prioridades em Pesquisa em Saúde do Brasil”. Além disso, a Plataforma Brasil permitirá a divulgação de informações sobre as pesquisas em seus diferentes estágios (fase de projeto, fase de campo e relatórios de pesquisas já concluídas).”¹³

Em 2012, o CNS lançou nova resolução, a 466/12, que, além de ratificar a anterior (nº196/96), liberou protocolos de pesquisa, articulação, atribuições e competências do sistema CEP/CONEP e orientações acerca do consentimento livre e esclarecido.^{8,14} Também, no mesmo ano, foi estabelecida a migração do SISNEP para a Plataforma Brasil.⁸

Um grande avanço observado foi a publicação, pela CONEP, em 2016, da Resolução 510, que trata das normas aplicáveis a pesquisas que utilizam metodologias típicas da área de Ciências Humanas e Sociais.¹⁵ Em seguida, foi publicada a Resolução nº 580, de 22 de março de 2018, que estabelece as especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o Sistema Único de Saúde.¹⁶

Seguindo a Resolução nº 196/96 e aprovado pela CONEP, o UNIFESO cria, em 21/12/2004, seu próprio CEP, sendo este um colegiado independente, multiprofissional e transdisciplinar com o objetivo de garantir que sejam assegurados os direitos e deveres dos participantes e condutores das pesquisas científicas, seguindo o Regimento Geral e obedecendo, assim, a legislação e normas aprovadas pelos Conselhos Superiores.¹⁷ A figura 1 mostra, cronologicamente, a evolução da ética em pesquisa no Brasil e no UNIFESO.

Figura 01: Evolução da Ética em Pesquisa no Brasil e no UNIFESO.



Fonte: Autor.

Atuação dos Comitês de Ética em Pesquisa nas IES

O CEP é um órgão institucional, que tem como principal função garantir que as pesquisas envolvendo seres humanos não entrem em conflito com os direitos e a dignidade dos participantes, garantindo, assim, os direitos dos participantes da pesquisa^{6,11,18}. Para isso, segue uma avaliação criteriosa de todos os aspectos da pesquisa e, ao recebê-la através da Plataforma Brasil, deve emitir um parecer acerca do projeto.^{6,17,18} Além disso, tem sua abrangência definida de acordo com os Regimentos Internos de cada Instituição, mas deve respeitar as normas e protocolos para todas as pesquisas nela conduzidas.^{6,18,19}

O CEP também pode ser convocado, de acordo com sua capacidade e disponibilidade, pela CONEP ou CNS, em duas situações distintas: analisar pesquisas de instituições que não possuem CEP próprio ou para analisar

projetos cujo pesquisador esteja vinculado a um programa de pós-graduação em uma Instituição e realiza o projeto em outra, nesse caso, ambos os CEP deverão emitir parecer.^{6,17}

É importante ressaltar que estudos multicêntricos necessitam receber a autorização do CEP de cada uma das Instituições participantes da pesquisa.⁶

Além disso, cabe ao CEP a realização de capacitações periódicas, tanto para os membros do seu Comitê quanto para a comunidade acadêmica da Instituição, com o objetivo de educação sobre ética em pesquisas envolvendo seres humanos.^{6,17}

Também é dever do CEP manter uma relação transparente com os pesquisadores, sempre agindo de forma acolhedora e objetiva, esclarecendo quais protocolos serão de apreciação interna e quais deverão ser encaminhados para a CONEP, divulgando os fluxos e os prazos, bem como as resoluções do CNS, ou mesmo ajudando o pesquisador no desenho do estudo. Em contrapartida, é dever do pesquisador, após aprovação do projeto, enviar relatórios parciais da pesquisa até o seu término.⁶

Constituição de um CEP dentro de uma IES

O CEP deve ser criado pela direção das Instituições que fazem pesquisas envolvendo seres humanos, tendo como base a Norma Operacional nº001/2013 e registrando a documentação na CONEP, para apreciação e aprovação. Essa documentação deve incluir o ato de criação do Comitê pela diretoria da Instituição, breve descrição da missão e atividades gerais da Instituição, documento de entidade da sociedade civil organizada apresentando o representante de usuários e formulário com a relação dos membros e dados da Instituição e do coordenador.^{6, 19}

Os membros devem ser voluntários e de diferentes categorias profissionais e sexos, não devendo ter menos que sete pessoas, somando Titulares e Suplentes, e não possuir mais da metade com a mesma área de formação.^{6,17,18,19}

No UNIFESO, o colegiado é indicado pela reitoria, devendo pelo menos metade de seus membros ter experiência comprovada em pesquisa, além de assegurar a participação de um membro de cada Centro de Ensino, Pesquisa e Extensão, Corpo Técnico Administrativo, do hospital de ensino, um membro com experiência curricular em bioética ou ética em pesquisa e um membro

representando os usuários da pesquisa, devendo este último não ser funcionário da instituição.¹⁷ Hoje constituído por 21 membros, o CEP/UNIFESO tem um coordenador, um vice coordenador, um secretário, 12 membros titulares e cinco suplentes.²⁰

O colegiado será nomeado a cada três anos, podendo manter sua composição por períodos sucessivos. Para se manter como membro, o profissional não pode deixar de comparecer a quatro reuniões consecutivas ou seis durante um ano, reuniões essas que são mensais, podendo haver convocações em caráter extraordinário.^{6,17}

Projetos de pesquisa que necessitam de aprovação ética

É considerada pesquisa com seres humanos projetos de qualquer área de formação, que direta ou indiretamente envolva o indivíduo ou a coletividade, de forma total ou parcial, incluindo obtenção de materiais e informações. Estão inseridos nessa categoria trabalhos de entrevistas, aplicação de questionários com possível identificação do participante, utilização de bancos de dados, revisão de prontuário e relato de caso.^{6,18}

Não se enquadram, nessa categoria, pesquisas de opinião pública com participantes não identificados, utilização de informações de acesso ou domínio público, pesquisa censitária, utilização de banco de dados sem a identificação do indivíduo, revisão de literatura e atividades com o objetivo apenas da educação, sem o intuito de publicação.¹⁵

Para ser enviado ao CEP, o projeto deve, primeiramente, ser incluído, pelo pesquisador responsável, na Plataforma Brasil. O sistema gerará a folha de rosto com título e informações do pesquisador responsável que deverá ser datada e assinada pelo pesquisador responsável e preenchida e assinada pelo responsável da Instituição.^{6,17,19}

Com a folha de rosto devidamente preenchida, o pesquisador deverá retornar à Plataforma Brasil para anexá-la, além dos outros documentos obrigatórios. Tais documentos correspondem ao projeto de pesquisa, orçamento financeiro detalhado, TCLE, termo de compromisso do pesquisador responsável, termo de anuência do local onde a pesquisa será realizada, termo de utilização de dados e termo de uso de imagem.^{6,19}


O relato de caso é um trabalho baseado na observação da prática clínica e não possui experimentos com o participante da pesquisa. A Carta Circular

166/2018 do Ministério da Saúde, descreve a tramitação para aprovação no CEP. Esse modo de pesquisa não está isento de riscos e não deve identificar o participante seja pelo nome, apelido, iniciais ou fotos. O relato de caso pode ser inserido na Plataforma na forma de projeto de relato de caso ou já finalizado, na forma como será publicado. Depois de inserido na Plataforma e aprovado pelo CEP, não poderá sofrer alterações.²¹

Cabe, ao coordenador do CEP, a validação documental e, no caso de falta ou erro de preenchimento, a devolução do projeto ao pesquisador para correção das pendências. Após validação documental, o projeto de pesquisa segue para avaliação ética por um membro do CEP, indicado pelo seu coordenador. Os projetos analisados e seus respectivos pareceres são lidos na reunião ordinária do CEP para apreciação e aprovação em colegiado.^{22,23}

O resultado do parecer emitido pode ser: aprovado, pendente ou não aprovado. As pendências apresentadas devem ser solucionadas em um prazo de 30 dias após a liberação do parecer. Em caso de não aprovado, o pesquisador poderá rerepresentar o projeto desde que algum fato novo seja inserido.^{18,19,24} As figuras 2 e 3 representam o Manual do Pesquisador, criado pelos autores.

Figura 02: Manual do Pesquisador.

	<p>O que é? Órgão institucional que garante os direitos dos participantes da pesquisa.</p>
	<p>Qual a composição e como funciona? Colegiado composto por representantes de cada Centro de Ensino, Pesquisa e Extensão, Corpo Técnico Administrativo, do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano, um membro com experiência curricular em bioética ou ética em pesquisa e um membro representando os usuários da pesquisa, devendo este último não ser funcionário da Instituição.</p>
	<p>Quais projetos precisam ser submetidos ao CEP? Pesquisas envolvendo seres humanos de forma direta ou indireta, incluindo entrevistas, aplicação de questionários com identificação do participante, utilização de bancos de dados, revisão de prontuário, relato de caso e TCCs com estudos em seres humanos.</p>
	<p>Quais projetos não precisam ser submetidos ao CEP? Pesquisas de opinião pública com participantes não identificados, utilização de informações de acesso ou domínio público, pesquisa censitária, utilização de banco de dados sem a identificação do indivíduo, revisão de literatura e atividade com o objetivo apenas da educação, sem o intuito de publicação.</p>
	<p>Quais os documentos necessários? Carta de anuência do local de coleta de dados, folha de rosto assinada pela coordenação do curso ao qual os pesquisadores estejam vinculados, projeto de pesquisa, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e currículos dos pesquisadores.</p>
	<p>Quem pode submeter a Plataforma Brasil? E como? Deve ser feito pelo pesquisador responsável, através do cadastro na Plataforma Brasil, http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf</p>
	<p>Quando começar a coleta de dados? Após parecer substanciado favorável e sem pendências</p>
	<p>Onde nos encontrar? Diretoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão (DPPE) do UNIFESO. Campus Antônio Paulo Capanema de Souza, Prédio Renascimento, localizado na Avenida Alberto Torres, nº 111, bairro Alto, Teresópolis- RJ, CEP: 25.964-004. O horário de funcionamento e de atendimento aos pesquisadores e público geral é entre 9h e 19h, de segunda a sexta-feira, ou através do endereço eletrônico cep@unifeso.edu.br e telefone (21) 2641-7088.</p>

Fonte: Autor.

Figura 03: Manual do Pesquisador.



Fonte: Autor.

CONCLUSÃO

A ética em pesquisa avançou muito ao longo dos anos, porém, assim como a sociedade, precisa estar em contínua evolução para acompanhar as mudanças no campo da pesquisa.

Dessa forma, o CEP desempenha importante função, assegurando que as pesquisas não sejam danosas aos participantes, garantindo seus direitos e o cumprimento das normas éticas vigentes no país.

A estruturação e divulgação do papel do CEP nas IES contribui para evitar que os erros éticos do passado, não sejam repetidos.

REFERÊNCIAS

- Ferreira, ABH. Dicionário Aurélio da língua portuguesa. 5ª ed. Curitiba; 2014.
- Araújo LZS de. Aspectos éticos da pesquisa científica. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17(Supl 1):57-63.
- Kottow M. História da ética em pesquisa com seres humanos. *Rev Eletr Com Inf*

Inov Saúde. 2008; 2 (Sup 1): 7-18.

Hossne WS, Freitas CBD. O Sistema Nacional de Informação. Cad. ética pesqui. Jan 2002; ano V – número 9: 3.

Schnaider, TB. Ética e pesquisa. Acta Cir. Bras., São Paulo, v. 23, n. 1, p. 107-111, Fev. 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Manual operacional para comitês de ética em pesquisa. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

Herrera CD. Ethics, deception, and 'Those Milgram Experiments'. J Appl Philosop. 2001; 18(3): 245-256.

Schuch P, Victoria C. Pesquisas envolvendo seres humanos: reflexões a partir da Antropologia Social. Physis Rev Saúde Col. 2015; 25(3): 779-796.

Batista KT, Andrade RR, Bezerra NL. O papel dos comitês de ética em pesquisa. Rev Bras Cir Plást. 2012; 27(1): 150-5.

Code of Community Health Rigths. Rev. Inst. Med. trop. 28: 278,1986.

Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS/MS). Manual de orientação: pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica. Versão 1.0. 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. SISNEP. Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. 04 p.

Braçil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP. Nota Técnica: Plataforma Brasil. 02 p.

Conselho Nacional de Saúde. Resolução n 466, de 12 de dezembro de 2012.

Conselho Nacional de Saúde. Resolução n 510, de 07 de abril de 2016.

Conselho Nacional de Saúde. Resolução n 580, de 22 de março de 2018.

Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Centro Universitário Serra dos Órgãos. Pró-Reitoria Acadêmica. Diretoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão. Comitê de Ética em Pesquisa. Regimento do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos. 2018.

Conselho Nacional de Saúde. Resolução n 196 de 10 de outubro de 1996.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Norma operacional n 001/2013.

Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Centro Universitário Serra dos Órgãos. Reitoria. Portaria Nomeação Comitê de Ética em Pesquisa. 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Carta Circular n 166/2018 - CONEP/SSECNS/MS. Esclarecimentos acerca da tramitação dos estudos do tipo "relato de caso" no Sistema CEP/Conep para a área biomédica. Brasília, 12 de junho de 2018.

Brasil. Ministério da Saúde. Plataforma Brasil. Guia de perfis da Plataforma Brasil. 02 p.

Plataforma Brasil. Manual de usuário - CEP (Comitês de Ética em Pesquisa). Plataforma Brasil - Versão 3.2. 88 p.

Plataforma Brasil. Manual de usuário - Pesquisador. Plataforma Brasil - Versão 3.2. 98 p.

FUNDOSCOPIA NA CRISE HIPERTENSIVA

FUNDOSCOPY IN THE HYPERTENSIVE CRISIS

Julia S. de Azevedo¹, João Maria Ferreira², Vinicius A. de Azevedo³

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: retinopatia hipertensiva, hipertensão, oftalmoscopia; **Keywords:** hypertensive retinopathy, hypertension, ophthalmoscopy.

RESUMO:

Introdução: A fundoscopia é um exame realizado por um aparelho denominado oftalmoscópio. Ela é capaz de observar o leito vascular do fundo de olho, o qual compartilha de propriedades anatômicas e fisiológicas semelhantes à microcirculação cerebral e coronariana. **Objetivo:** Estabelecer a importância da fundoscopia para o diagnóstico de emergência hipertensiva. **Metodologia:** O estudo consiste em uma revisão bibliográfica de literatura a qual foram utilizadas as palavras-chave: retinopatia hipertensiva, complicações da hipertensão e oftalmoscopia. Foi realizada assim, uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Scielo, BVS e Google Scholar. **Resultado e discussão:** As alterações no fundo de olho de um paciente hipertenso, geralmente, estão relacionadas à elasticidade e resistência dos vasos retinianos, o que está associado à faixa etária e à gravidade da hipertensão. Os sinais de retinopatia hipertensiva podem ser classificados como agudos ou crônicos, sendo os agudos de maior relevância no caso da crise hipertensiva, podendo ocorrer constrição arteriolar, manchas algodinosas, hemorragias retinianas e exsudatos duros. **Conclusão:** As alterações do fundo de olho referentes à retinopatia hipertensiva são elencadas como um dos achados mais sensíveis para identificação das lesões de órgãos-alvo no indivíduo com elevação da pressão arterial. Por conseguinte, é um método de suma importância de se realizar em pacientes com elevação abrupta da pressão arterial em busca de lesão de órgãos-alvo para que deste modo, seja possível classificar a crise hipertensiva, planejar o melhor plano terapêutico e estabelecer o prognóstico a partir da classificação de Keith-Wagener-Barker.

¹ Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) juliazzevedo96@gmail.com

² Médico especialista em oftalmologia pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia;

³ Médico especialista em oftalmologia pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia.

ABSTRACT:

Background: Fundoscopy is an eye exam performed by an ophthalmoscope. It allows the observation of vascularization at the eye fundus that shares anatomical and physiological properties similar to cerebral and coronary microcirculation.

Aim: To establish the importance of fundoscopy for the diagnosis of hypertensive emergency. **Methods:** The study consists of a literature review using the following keywords: hypertensive retinopathy, hypertension, and ophthalmoscopy. It was made through a search performed in the databases PubMed, Scielo, BVS, and Google Scholar. **Discussion:** The findings in the eye fundus of a hypertensive patient are usually related to the elasticity and resistance of the retinal vessels that in turn are associated with the age range and severity of hypertension. The signs of hypertensive retinopathy can be classified as acute or chronic, with acute being the most relevant in the case of hypertensive crisis, which may lead to arteriolar constriction, cotton-wool spots, retinal hemorrhages, and hard exudates. **Conclusion:** Eye fundus variations related to hypertensive retinopathy are listed as one of the most sensitive findings to identify target organ lesions in individuals with increased blood pressure. Therefore, it is an important method to perform in patients with an abrupt increase in blood pressure in search of target organs damage so that it is possible to classify a hypertensive crisis, define the best therapeutic plan, and to estimate the prognosis through the classification of Keith-Wagener-Barker.

INTRODUÇÃO:

As doenças cardiovasculares constituem as principais causas de morte no Brasil e o aumento do nível tensional de forma aguda ou crônica é responsável por grande parte dessas mortes. No Brasil, a hipertensão arterial atinge cerca de 12,4 a 20,2% de sua população adulta e cerca de 60% dos idosos. Estima-se que, aproximadamente, 1 bilhão de indivíduos são portadores de hipertensão arterial, e que, cerca de 1% destes, apresentarão, em algum momento da vida, uma elevação acentuada dos níveis tensionais, chamado de crise hipertensiva. A crise hipertensiva, corresponde por cerca de 0,45 a 0,59% dos atendimentos de emergência hospitalar, sendo a emergência hipertensiva, responsável por 25% desses atendimentos. A sobrevivência um ano após uma crise hipertensiva, é cerca de 75-85%, após cinco anos é de aproximadamente 60-

70% e após 10 anos é cerca de 45-50%, entretanto, a sobrevida de até 5 anos nos pacientes com urgência hipertensiva é significativamente maior que os classificados com emergência hipertensiva^{1,2,3}.

A crise hipertensiva é caracterizada por elevação abrupta e severa dos níveis tensionais. É definida por valores de pressão diastólica acima de 120 mmHg e pode ser classificada como urgência hipertensiva ou emergência hipertensiva. A urgência hipertensiva é definida por ausência de lesão aguda e progressiva de órgãos-alvo, enquanto que, na emergência hipertensiva, há risco de morte, caracterizado por lesão aguda e progressiva de órgãos-alvo. Somado a isto, há o conceito de pseudocrise hipertensiva, que deve ser diferenciada desta entidade por se caracterizar pela elevação transitória da pressão arterial diante de eventos dolorosos ou emocionais. A pseudocrise hipertensiva deve ser tratada de forma diferenciada, por meio de uso de medicações sintomáticas, como analgésicos diante de eventos dolorosos ou benzodiazepínicos em distúrbios de origem psíquica.^{4,2}

O olho é o único órgão do corpo humano que permite a observação direta da sua microvascularização. A fundoscopia é um exame realizado por um aparelho denominado oftalmoscópio e, através dela, é possível observar o leito vascular do fundo de olho. A vascularização retiniana é constituída por vasos de pequeno calibre e compartilham de propriedades anatômicas e fisiológicas semelhantes à microcirculação cerebral e coronariana. Estes vasos, sofrem com o aumento da resistência vascular periférica observada na hipertensão arterial sistêmica, produzindo alterações na vascularização da coróide, da retina e da papila óptica. Estas alterações, estão relacionadas à rapidez da instalação da doença, duração da hipertensão e idade do paciente. A fundoscopia, por possibilitar a identificação de alterações nos vasos da retina, auxilia na elaboração do diagnóstico, avaliação terapêutica e prognóstico do paciente com elevação abrupta dos níveis tensionais. É bem documentado que a retinopatia hipertensiva está diretamente associada à morbimortalidade cardiovascular.^{5,6,7,8}

Para uma completa investigação de pacientes com elevação abrupta do nível tensional, dois exames devem ser realizados rotineiramente, estes são: a fundoscopia e o eletrocardiograma. A fundoscopia serve para avaliar achados precoces característicos de emergência hipertensiva, como: papiledema,

hemorragia, exsudatos, espasmos vasculares, cruzamentos arteriovenosos patológicos, espessamento da parede arterial e aspecto em fio de prata ou cobre. Estes achados caracterizam lesão de órgãos-alvo, justificando o quadro de emergência hipertensiva. Existem evidências que constataam que alteração no fundo de olho é mais sensível do que hipertrofia ventricular esquerda no reconhecimento de lesão de órgãos-alvo.^{2,3,5}

Devido à elevada prevalência da crise hipertensiva nos serviços médicos e pelo impacto negativo desta enfermidade, é importante a conscientização dos profissionais de saúde e serviços de saúde sobre a importância de se realizar a fundoscopia nas emergências, pois na prática não é comum a realização. Este é um método de exame não invasivo e de fácil execução que permite diferenciar os tipos de crise hipertensiva e evitar desfechos desfavoráveis no paciente com elevação abrupta da pressão arterial sistêmica.

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Estabelecer a importância da fundoscopia para o diagnóstico de emergência hipertensiva.

Objetivos secundários:

Correlacionar achados do fundo de olho nos pacientes com emergência hipertensiva;

Ilustrar a prevalência das alterações do fundo de olho nos casos de crise hipertensiva;

Apresentar o prognóstico do paciente com identificação de emergência hipertensiva precocemente pelo acesso ao fundo de olho.

METODOLOGIA:

O estudo consiste em uma revisão bibliográfica de literatura a qual foi utilizado palavras-chaves como retinopatia hipertensiva, complicações da hipertensão e oftalmoscopia. Foi realizado uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Scielo, BVS e Google Scholar e foram selecionados artigos que respondesse os objetivos do trabalho, disponibilizados em texto completo e publicados entre os anos 1997 a 2020. Foram excluídos artigos que não estivessem disponíveis em inglês ou português.

RESULTADO E DISCUSSÃO:

A crise hipertensiva pode ser classificada como urgência hipertensiva ou emergência hipertensiva. Sendo a primeira, caracterizada por um aumento súbito da pressão arterial sistêmica, associada a sintomas como cefaleia, tontura e mal-estar. Entretanto, neste caso, não há risco iminente de morte, nem lesão aguda em órgãos-alvo, portanto, deve-se reduzir a pressão sanguínea de maneira mais gradual, com drogas orais como captopril e dentro de um prazo de 24 horas. A emergência hipertensiva, por sua vez, é caracterizada por um aumento da pressão arterial sistêmica com risco iminente de morte e representada pelas lesões em órgãos-alvo, sendo neste caso, necessária a intervenção imediata por meio de drogas parenterais, como nitroprussiato de sódio para reduzir a pressão arterial sistêmica mais rapidamente, com a intuito de se prevenir ou limitar lesão de órgãos-alvo.^{1,9,10}

Em indivíduos não hipertensos, a regulação do fluxo cerebral se mantém constante, mesmo durante flutuações de pressão arterial média entre 60 mmHg a 150 mmHg. Entretanto, nos hipertensos, esses mecanismos reguladores possuem resposta mais lentas às variações de PA, o que torna esta população mais vulnerável à lesão cerebral. A fundoscopia é utilizada como forma de observar os vasos da retina e estes estão correlacionados com a vasculatura cerebral e cardiovascular. A partir disso, o estudo de Risco de Aterosclerose nas comunidades (ARIC) demonstrou que a presença de qualquer retinopatia, aumenta o risco de acidente vascular encefálico.¹¹ Somado a isto, a presença de retinopatia hipertensiva dobrou o risco de eventos definitivos de doença cardíaca coronária.^{1,11}

Estudos com 350 nigerianos hipertensos mostram prevalência de achados do fundo de olho por meio da oftalmoscopia direta maior que 70%. A retinopatia hipertensiva foi mais prevalente em hipertensos submetidos a tratamento medicamentoso com microalbuminúria persistente.⁵

Um estudo conduzido em Malawi, mostrou alta prevalência de retinopatia hipertensiva em cerca de 75% dos pacientes categorizados como hipertensos. Houve predomínio de retinopatia hipertensiva leve nos pacientes com hipertensão arterial não controlada. Este estudo não acompanhou pacientes hipertensos com danos nos órgãos terminais. Ademais, este estudo mostrou relação de retinopatia hipertensiva com história de acidente vascular cerebral em

pacientes com hipertensão não controlada.⁷

No manejo de um indivíduo com elevação abrupta da pressão arterial, deve-se identificar fatores de risco para crise hipertensiva, como controle inadequado da PA, hipertensão secundária, falta de acesso ao sistema de saúde, alcoolismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas e fatores genéticos ligados à etnia negra. Evidências mostram que há associação da leptina (relacionada à obesidade central) com a severidade da retinopatia hipertensiva. Somado a isto, deve-se investigar sinais de alerta para emergência hipertensiva, como rebaixamento do nível da consciência, cefaleia súbita e intensa, presença de sinais meníngeos, alterações agudas de fundo de olho, alterações visuais, como borramento e turvação visual, dor torácica do tipo isquêmica, dispneia, congestão pulmonar, presença de terceira bulha (B3), edema recente e diminuição do volume urinário. Ademais, é válido enfatizar no exame físico o sistema cardiovascular e neurológico. Pode-se completar o exame físico com exames complementares, como eletrocardiograma, que pode revelar isquemia miocárdica e radiografia de tórax, que pode mostrar congestão pulmonar, ambos podem estar relacionados à lesão de órgãos-alvo.^{1,5}

As alterações no fundo de olho de um paciente hipertenso, geralmente, estão relacionadas à elasticidade e resistência dos vasos, o que está associado à faixa etária e à gravidade da hipertensão, a qual independe do tempo de ocorrência e a duração da hipertensão, visto que os danos são proporcionais ao tempo de hipertensão. Com o avançar da idade, os vasos sofrem modificações ateroscleróticas que se assemelham às alterações da hipertensão arterial, sendo este um fator que dificulta o diagnóstico da retinopatia hipertensiva. Como as alterações do fundo de olho que configuram maior gravidade da retinopatia hipertensiva (como hemorragia, exsudatos e papiledema) são raramente vistos, deve-se dar maior ênfase às alterações vasculares mais precoces do envolvimento retiniano. Vale ressaltar que a retinopatia hipertensiva pode ser usada na avaliação do risco cardiovascular e ainda pode ser determinante na indicação da terapia anti-hipertensiva nos pacientes com pré-hipertensão ou hipertensão em estágio um.^{5,6,7}

A retinopatia hipertensiva foi documentada como sendo um preditor independente de doença cardiovascular e cerebrovascular, independentemente de outros danos aos órgãos-alvo do paciente com hipertensão arterial.¹²

Existem diversas classificações que permitem agrupar achados de retinopatia hipertensiva, uma dessas é a classificação de Keith-Wagener-Barker (**tabela 1**), a qual é possível observar o grau de dano vascular e sua progressão, além de traduzir a condição vascular de outros órgãos-alvo e associar aos grupos da classificação a severidade da hipertensão e a sobrevida do paciente. Entretanto, é limitada quanto à diferenciação entre as alterações hipertensivas e escleróticas vasculares.^{5,6}

Tabela 01 – Classificação de Keith-Wagner-Barker

Grupo I	Estreitamento arteriolar e alteração do reflexo arteriolar leves
Grupo II	Estreitamento arteriolar e alteração do reflexo arteriolar mais acentuado e cruzamento arteríolo-venular
Grupo III	Alterações do Grupo II, hemorragia retiniana e exsudatos. Paciente sintomático.
Grupo IV	Alterações do Grupo III e papiledema. Prognóstico sombrio.

Fonte: Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci.* 1974¹³

A patogênese da retinopatia hipertensiva ainda não é bem elucidada, porém, acredita-se que há participação da disfunção endotelial. A disfunção endotelial é caracterizada por um desequilíbrio entre fatores relaxantes e contráteis, entre substâncias pró-coagulantes e anticoagulantes e também pela participação de mediadores pró-inflamatórios que desempenham um papel importante na patogênese da aterosclerose. Estudos mostram que estresse oxidativo, inflamação de baixo grau e aumento da ativação plaquetária podem estar envolvidos na patogênese desta enfermidade.¹⁴

À luz da fisiopatologia, a retinopatia hipertensiva é dividida em 4 fases, sendo estas: fase vasoconstrictiva, fase exsudativa, fase de esclerose e fase de complicações na esclera. O aumento da pressão sanguínea causa elevação do tônus vascular retiniano, o que reduz o calibre arteriolar e promove oclusões parciais ou totais. Com a evolução, ocorre dano endotelial com infiltração

plasmática da parede vascular e desestruturação subsequente das células musculares e pericitos, o que promove perda do tônus vascular das arteríolas pré-capilares e gera pressão elevada na rede capilar. Com o dano da parede vascular ocorre saída de plasma e elementos figurados do sangue para retina o que diminui a perfusão local e desenvolve exsudatos duros, algodonosos e hemorragias.¹⁵

No contexto das fases que constituem a retinopatia hipertensiva, a fase de vasoconstrição é caracterizada por espasmos arteriulares focais ou generalizados em resposta à sustentada elevação da pressão arterial, ocorrendo aumento do tônus com redução do lúmen vascular. A fase exsudativa é representada por edema, exsudatos duros e hemorragia. Quando ocorre o extravasamento de sangue entremeado às fibras nervosas, denomina-se aspecto de hemorragias em chama de vela. A fase de esclerose é marcada por aumento do reflexo arteriolar (arteríolas em “fio de cobre” ou “fio de prata”) e cruzamento arteriolo-venular patológico com pinçamento e embainhamento vascular. E, por fim, a fase de complicações da esclera é representada pelo espessamento da íntima, hialinização das células da camada muscular, macro e microaneurismas, formação de membrana epirretiniana e oclusão da artéria e veia centrais da retina.^{5,6}

À visão da fisiopatologia, essas 4 fases são sumarizadas em elevada vasoconstrição, degeneração da musculatura lisa, com perda do suporte do endotélio, rotura da barreira endotelial com passagem do plasma para dentro da parede do vaso e necrose desta com obliteração da luz do vaso (necrose fibrinoide). Os achados referentes a esses processos são as manchas algodonosas, exsudato duro, hemorragia retiniana e papiledema.⁵

Os vasos retinianos dos pacientes hipertensos podem ser modificados por dois processos distintos e simultâneos, que podem ser classificados em arterioscleróticos e hipertensivos. Na alteração arteriosclerótica, o sinal mais precoce é a alteração no reflexo dorsal da arteríola, tornando-o mais difuso e menos brilhoso devido à alteração na parede do vaso. Caso ocorra a progressão deste processo, ocorre a modificação da cor da arteríola para próximo ao dourado, denominando a alteração de arteríola em fio de cobre. Em caso de arteriosclerose grave, ocorrem acentuados espessamentos, hialinização e redução do lúmen arteriolar tornando o vaso esbranquiçado, sendo esta

alteração conhecida como arteríola em fio de prata. Outras alterações arterioscleróticas são os cruzamentos arteriolovenulares, onde ocorre precocemente o ocultamento vascular, ou seja, a não visualização do segmento da vênula sob a arteríola. Entretanto, a formação de uma estria esbranquiçada ao longo de cada lado da arteríola indica arteriosclerose avançada e os exsudatos duros indicam hipertensão grave. As alterações hipertensivas são os espasmos ou estreitamentos arteriulares e, para facilitar sua identificação, é importante considerar a relação do calibre arteriolovenular $2/3$, ou seja, a arteríola corresponde a $2/3$ do calibre venular, sendo que no espasmo generalizado essa relação pode cair para $1/3$ ou menos. Uma alteração importante para diagnóstico e prognóstico são as manchas brancas algodinosas, pois traduzem área de edema focal e surgem por isquemia ao nível da microcirculação. Somado a isto, vale ressaltar que nas formas mais severas de hipertensão arterial, é característico o aparecimento de edema de papila.⁶

Os sinais de retinopatia hipertensiva podem ser agrupados como agudos ou crônicos. Sendo os agudos caracterizados por constrição arteriolar, manchas algodinosas, hemorragias retinianas, exsudatos duros, coroidopatia hipertensiva, descolamento seroso da retina e edema de disco óptico. Os achados crônicos são: estreitamento arteriolar generalizado, aumento do reflexo dorsal arteriolar, maior tortuosidade vascular, manchas algodinosas e hemorragia retiniana.¹⁶

Figura 01 - Corte arteriovenoso indicativo de retinopatia leve



Fonte: Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Retinopatia hipertensiva revisitada: algumas respostas, mais perguntas. *Ir. J Ophthalmol.* 2005⁸

Figura 02 - Mancha de lã de algodão e hemorragias retinianas



Fonte: Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Retinopatia hipertensiva revisitada: algumas respostas, mais perguntas. *Ir. J Ophthalmol.* 2005⁸

Figura 03 - Edema do disco óptico



Fonte: Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Retinopatia hipertensiva revisitada: algumas respostas, mais perguntas. *Ir. J Ophthalmol.* 2005⁸

Alguns autores acrescentam aos achados de retinopatia hipertensiva, a neuropatia óptica isquêmica. Neste caso, deve-se reduzir a pressão arterial gradualmente devido à possibilidade do surgimento de uma cegueira permanente. A hemorragia e microaneurismas retinianos são lesões relativamente frequentes em idosos e significativamente relacionados à presença e severidade da hipertensão arterial sistêmica.⁵

Diversas bases teóricas relevantes classificam uma elevação grave da pressão arterial (pressão diastólica acima de 130 mmHg) associada a lesões vasculares e rápida deterioração de órgãos-alvo, manifestadas por hemorragias retinianas, exsudatos, papiledema ao fundo de olho e presença de insuficiência cardíaca e insuficiência renal na maioria dos pacientes como uma hipertensão acelerada-maligna. Esta, tem um prognóstico reservado, sendo quase sempre

fatal se não reconhecida ou não tratada adequadamente. Apresenta mortalidade de cerca de 80% em 2 anos.¹⁷

Estudo transversal realizado em Bangalore na Índia mostrou que há associação entre retinopatia graus 3 e 4 com padrão de deformação do ventrículo esquerdo e aumento do átrio esquerdo no eletrocardiograma, além de hipertrofia ventricular esquerda no ecocardiograma e maior incidência de insuficiência cardíaca congestiva com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida. O estudo também evidenciou pressão diastólica significativamente maior nos pacientes que apresentavam retinopatia graus 3 e 4, contudo, não mostrou relação com tempo de hipertensão. É importante salientar que sinais de doença cardíaca hipertensiva e outros danos aos órgãos-alvo praticamente não estavam presentes em pacientes sem retinopatia hipertensiva e foi incomum nos que apresentavam alterações de retinopatia graus 1 e 2.¹²

Estudos realizados mostraram que os pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) apresentaram anormalidades retinianas mais severas e maior envolvimento renal do que aqueles sem HVE. Entretanto, não foi relatado associação entre níveis sanguíneos de sódio, potássio, cloreto e creatinina com as lesões do fundo de olho em modelos de animais com elevação abrupta da pressão arterial.⁵

Um estudo realizado no Serviço de Emergência cardiológica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz entre junho de 1994 e junho de 1996 constatou que cerca de 20,7% dos pacientes apresentaram emergências hipertensivas, por vezes só reconhecidas através do exame de fundo de olho, já que a presença isolada de hemorragias e exudatos retinianos, desde que secundários a crise hipertensiva, podem sugerir lesão de órgãos-alvo. A retinopatia estava presente em 82% dos pacientes. Neste trabalho foi possível sugerir uma associação positiva entre o tipo de crise hipertensiva (gravidade) e o estadiamento oftalmoscópico, a qual observou que os pacientes com retinopatia mais severa apresentaram mais frequentemente emergências hipertensivas.⁹

Um estudo de coorte constatou que o exame vascular da retina tem implicações importantes como preditor de eventos cardiovasculares, o que apoiou a ideia do uso do exame para estratificação de risco cardiovascular. Isto foi explicado através da observação do espessamento da artéria retiniana estar associada à degeneração fibrinoide, aos nódulos fibrosos, à divisão dos vasos

cerebrais e, somado a isto, a relação arteriolar-venular mais baixa na retina mostrou vínculo com aumento da espessura íntima-media da carótida.¹¹

CONCLUSÃO:

As alterações do fundo de olho referentes à retinopatia hipertensiva são elencadas como um dos achados mais sensíveis para identificação das lesões de órgãos-alvo no indivíduo com elevação da pressão arterial. Sendo este de fácil execução e um exame não invasivo, o qual pode ser realizado em serviços médicos de baixa complexidade. Por conseguinte, é um método de suma importância a ser realizado nos pacientes com elevação abrupta da pressão arterial em busca de lesão de órgãos-alvo para classificar a crise hipertensiva, planejar a terapêutica e estabelecer prognóstico a partir da classificação de Keith-Wagener-Barker.

REFERÊNCIAS:

Alvarenga, SB; Cirino, VCMG; Fonseca, SR; Fonseca, S; Gomes, PFPP; Orlando, VR; Rezende, VV; Whyte, PPM; Serufo, JC. Emergências hipertensivas. Revista Médica de Minas Gerais 2008; 18(3 Supl 4): S29-S32

Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 7ª diretriz brasileira de hipertensão arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 107, Nº 3, Supl. 3, Setembro 2016

Sousa MG; Júnior OW. Emergências hipertensivas: epidemiologia, definição e classificação. Rev Bras Hipertens vol. 21(3):134-139, 2014

Pierin AMG; Flório CF; Santos J. Crise hipertensiva: características clínicas de pacientes com urgência, emergência e pseudocrise hipertensivas em um serviço público de emergência. Einstein (São Paulo). 2019;17(4):1-8

Silva APB; Silva AVB; Herkenhoff FL. Retinopatia hipertensiva: revisão. Arq Bras Oftalmol 2002;65:487-93

Jacomini CZ; Hannouche RZ. Retinopatia hipertensiva. Rev Bras Hipertens 8: 321-27, 2001

Kayange PC, Schwering MS, Manda CS, Singini I, Moyo VVP, Kumwenda J. Prevalência e espectro clínico da retinopatia hipertensiva entre pacientes clínicos de hipertensão no Hospital Elizabeth Queen Central no Malawi. Malawi Med J . 2018; 30 (3): 180-183. doi: 10.4314 / mmj.v30i3.9

Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Retinopatia hipertensiva revisitada: algumas respostas, mais perguntas. Ir. J Ophthalmol . 2005; 89 (12): 1646-1654. doi: 10.1136 / bjo.2005.072546

Lira RPC; Selva AAP; Lira PC, Barbosa FA. Utilidade da oftalmoscopia na hipertensão arterial sistêmica aguda. ARQ. BRAS. OFTAL. 60(3), JUNHO/1 997

Tavares A, Junior OK. Tratamento da crise hipertensiva. HiperAtivo, Vol 5, No 2,

Abril/Junho de 1998

Suri MF, Qureshi AI. Retinopatia hipertensiva e risco de doenças cardiovasculares em uma coorte nacional. *J Vasc Interv Neurol* . 2008; 1 (3): 75-78.

Varghese M, Adhyapak SM, Thomas T, Sunder M, Varghese K. A associação da gravidade das alterações vasculares da retina e remodelação cardíaca na hipertensão arterial sistêmica. *Ther Adv Cardiovasc Dis* . 2016; 10 (4): 224-230. doi: 10.1177 / 1753944716630869

Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1974;268(6):336-345. doi:10.1097/00000441-197412000-00004

Karaca M, Coban E, Ozdem S, Unal M, Salim O, Yucel O. A associação entre disfunção endotelial e retinopatia hipertensiva na hipertensão essencial. *Med Sci Monit* . 2014; 20: 78-82. Publicado em 19 de janeiro de 2014. Doi: 10.12659 / MSM.889659

Nunes GLS. Influencia da idade sobre anormalidades fundoscópicas em pacientes hipertensos. Programa de pós-graduação em ciências medicas. Faculdade de Medicina- UFRGS, Porto Alegre, 2000.

Martinez AAG, Ferraz CA, Freitas, DM, Aggio FB, Jiun HS, Kanecadan LAA, Johanson MZ, Ramos MHMC, Allemann N, Mitne S, Watanabe SES, Castanheira VRC. Manifestações oftalmológicas da hipertensão arterial sistêmica. *Revista Médica Ed*. 4, 2012.

Bortolotto LA. Hipertensao acelerada-maligna. *Rev Bras Hipertens* vol. 21(4):203-208, 2014.

DEFICIÊNCIA RELATIVA DE ENERGIA NO ESPORTE (RED-S)

RELATIVE ENERGY DISABILITY IN SPORT (RED-S)

Bianca R. Costa¹; Denise L. M. Monteiro²

Para ver o vídeo desta apresentação, clique aqui: 

Descritores: Tríade da Mulher Atleta; Diagnóstico; Complicações; **Keywords:** *Female Athlete Triad Syndrome; Diagnosis; Complications*

RESUMO

Introdução: Inicialmente conhecida como tríade da mulher atleta, a síndrome da deficiência de energia relativa no esporte (RED-S) trata-se de uma complexa síndrome, na qual aspectos da função fisiológica, saúde e desempenho são afetados. Ela atinge atletas de ambos os sexos e seu mecanismo fisiológico se baseia na quantidade insuficiente de energia decorrente de atividade física excessiva e/ou ingestão inadequada de alimentos, levando a diversos prejuízos para a saúde dos atletas. **Objetivos:** Conhecer o impacto da atividade física intensa no organismo feminino. **Métodos:** Revisão sistematizada a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), LILACS e SciELO, usando como estratégia de busca: ("Female Athlete Triad Syndrome/complications" [Mesh] OR "Female Athlete Triad Syndrome/diagnosis"[Mesh], a partir de 2010. Foram incluídos 6 coortes prospectivos, 6 estudos transversais e 1 ensaio clínico. **Resultados:** Os resultados mostraram que as atletas acometidas pela síndrome apresentaram prejuízos como baixa disponibilidade de energia, baixa taxa metabólica basal, distúrbios menstruais e alterações ósseas, incluindo lesões por estresse ósseo, além de alterações hematológicas como dislipidemia e hipoglicemia. **Conclusões:** Este estudo valoriza a complexidade da RED-S e aponta que as complicações relacionadas a essa síndrome envolvem fatores endocrinometabólicos, físicos, bioquímicos e psicológicos. Entre as principais podemos citar alterações no ciclo do sono, diminuição da pressão arterial sistólica, dislipidemia, diminuição da temperatura corporal, distúrbios menstruais, problemas na saúde óssea, aumento do risco de

¹ Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

² Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)

desenvolver lesões por estresse ósseo, distúrbios alimentares e deficiências nutricionais.

ABSTRACT

Background: *Initially known as the female athlete triad, the relative energy deficiency syndrome in sport (RED-S) is a complex syndrome, in which aspects of physiological function, health and performance are affected. It affects athletes of both sexes and its physiological mechanism is based on the insufficient amount of energy resulting from excessive physical activity and/or inadequate food intake, leading to several damages to the athletes' health.* **Objectives:** *To know the main health damages resulting from RED-S.* **Methods:** *Systematic review based on research in the electronic databases: MEDLINE (PubMed), LILACS and SciELO, using as search strategy: ("Female Athlete Triad Syndrome /complications" [Mesh] OR "Female Athlete Triad Syndrome/diagnosis" [Mesh], as of 2010). 6 prospective cohorts, 6 cross-sectional studies and 1 clinical trial were included.* **Results:** *The results showed that the athletes affected by the syndrome had impairments such as low energy availability, low basal metabolic rate, menstrual disorders and bone changes, including bone stress injuries, as well as hematological changes such as dyslipidemia and hypoglycemia* **Conclusions:** *This study values the complexity of RED-S and points out that the complications related to this syndrome involve endocrine, metabolic, physical, biochemical and psychological factors. Among the main complications we can mention changes in the sleep cycle, decrease in systolic blood pressure, dyslipidemia, decreased body temperature, menstrual disorders, bone health problems, increased risk of developing bone stress injuries, eating disorders and nutritional deficiencies.*

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o número de jovens mulheres que participam de atletismo aumentou significativamente¹. A tríade da mulher atleta foi descrita pela primeira vez em 1992². A princípio era definida como um distúrbio neuroendócrino caracterizado pela presença de amenorreia, osteoporose e anorexia². Mais recentemente, a definição se tornou mais abrangente e incluiu-se: qualquer comportamento alimentar inadequado, oligomenorreia ou

amenorreia, osteopenia ou osteoporose, porém nem todos os componentes precisam estar presentes para o diagnóstico². No entanto, o Comitê Olímpico Internacional (COI) publicou recentemente uma nova Declaração de Consenso, substituindo a declaração anterior sobre a tríade e introduzindo um novo conceito, a Deficiência Relativa de Energia no Esporte (RED-S^{3,4}).

Enquanto a Tríade se concentra na inter-relação entre baixa disponibilidade de energia (EA) função reprodutiva e saúde óssea nas mulheres, o RED-S amplia o conceito e reconhece que a deficiência de energia afeta homens e mulheres ^{3,5}. Além disso, o RED-S compreende a complexidade envolvida e descreve que mais aspectos da função fisiológica, saúde e desempenho são afetados causando prejuízos como: diminuição da taxa metabólica basal, problemas na homeostase da glicose, dislipidemia e lesões gastrointestinais³.

A amenorreia é definida como a ausência de menstruação durante 3 ciclos ou por período de 6 meses em mulheres que já tiveram menstruação regular. A oligomenorreia se caracteriza por ciclos menstruais com intervalo superior a 35 dias⁵. Quando há baixa disponibilidade de energia no organismo desenvolve-se o quadro conhecido como amenorreia hipotalâmica funcional. Nesta ocorre alteração no eixo hipotalâmico caracterizado pela liberação anormal do hormônio GnRH que afeta a natureza pulsátil do hormônio luteinizante (LH) e, conseqüentemente, a liberação de estrogênio, levando à irregularidade menstrual⁵.

No contexto da tríade da mulher atleta, a baixa disponibilidade de energia acontece pelo intenso gasto energético decorrente da prática esportiva associada à alimentação inadequada ou insuficiente muito comum entre as atletas, principalmente por consequência de cobranças pessoais ou de terceiros para melhor desempenho atlético ou mesmo para fins estéticos. Além disso, a saúde musculoesquelética também é diretamente afetada por tal desregulação hipotalâmica, já que o metabolismo da massa óssea depende de níveis satisfatórios de estrogênio para manter sua homeostase⁵.

Diante deste cenário de alterações endocrinometabólicas, torna-se necessária a investigação de possíveis prejuízos ao organismo feminino que surgiriam a longo prazo em atletas que apresentem manifestações da síndrome. Desta forma, a presente revisão tem como objetivo apresentar as principais

complicações decorrentes da RED-S descritas na literatura científica.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Conhecer o impacto da atividade física intensa no organismo feminino.

Objetivos secundários:

Descrever as características da síndrome da Deficiência Relativa de Energia no Esporte (RED-S) e seus componentes;

Apresentar as principais complicações relacionadas à Deficiência Relativa de Energia no Esporte (RED-S).

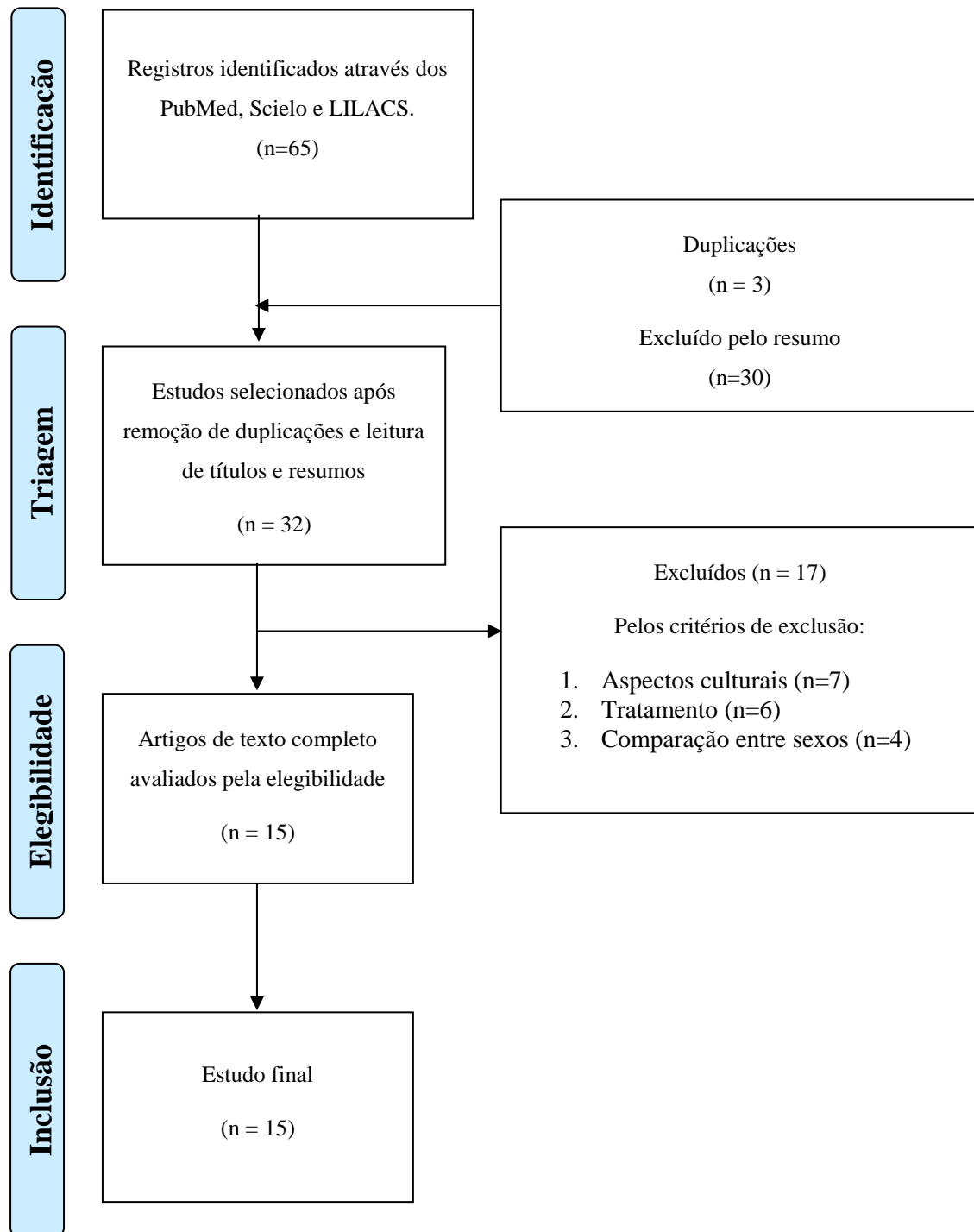
MÉTODO

Para realizar esta revisão sistematizada foi realizada pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), LILACS e SciELO, sendo usada a seguinte estratégia de busca: ("Female Athlete Triad Syndrome/complications" [Mesh] OR "Female Athlete Triad Syndrome/diagnosis"[Mesh]). A pesquisa foi finalizada em abril de 2020 e incluiu artigos publicados a partir de 2010. Foram incluídos artigos que abordassem as complicações decorrentes da RED-S. Foram excluídos artigos que abordassem o tratamento, aspectos culturais e comparação entre sexos das manifestações da RED-S.

No Pubmed foram encontrados 56 artigos e nas outras bases de dados mais 9 artigos, totalizando 65 artigos. Após remoção de três duplicações e a leitura de títulos e resumos, restaram 32 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, excluindo mais 17 artigos de acordo com os critérios informados. A pesquisa finalizou com 15 fontes bibliográficas (Figura 1).

A síntese dos artigos originais foi descrita em uma tabela, sendo identificadas possíveis complicações relacionadas à RED-S. O nível de evidência dos artigos selecionados foi avaliado utilizando-se a classificação de Oxford.

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



RESULTADO

Dos artigos selecionados, 13 estudos (1 ensaio clínico, 5 coortes e 7 estudos transversais) foram incluídos na análise dos resultados dessa revisão sistematizada (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição do desenho do estudo, amostra, objetivos, resultados encontrados e nível de evidência segundo a classificação de Oxford

Autor / ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultados	Nível de evidência
Nose-Ogura <i>et al</i> (2019) Japão	Coorte prospectivo	390 ♀	Avaliar se a RED-S aumenta o risco de fraturas por estresse em atletas de elite femininas	Em atletas do sexo feminino adolescentes, amenorreia secundária, baixa DMO e baixa proporção de peso corporal real em relação ao peso ideal ↑ risco de fraturas por estresse em: 12,9; 4,5 e 1,1 vezes, respectivamente.	2A
Tenforde <i>et al</i> (2018) Califórnia (EUA)	Coorte prospectivo	239 ♀	Entender a influência da participação esportiva e da tríade na densidade mineral óssea (DMO)	Atletas com < escore z da DMO média incluíram natação sincronizada (LS=-0,34; TB= 0,21) natação (LS= 0,34; TB= -0,06), remo (LS= 0,27; TB= 0,62) e cross-country (LS= 0,29; TB= 0,91). Os valores mais altos foram: ginástica (LS= 1,96; TB= 1,37), vôlei (LS= 1,90; TB= 1,74), basquete (LS= 1,73; TB= 1,99) e softball (LS= 1,68; TB= 1,78).	2A
Silva <i>et al</i> (2018) Portugal	Estudo transversal	61 ♀ e 21 ♂	Avaliar o sono, a composição corporal, a ingestão alimentar e o comportamento alimentar de ginastas acrobatas	Média de idade= 12,8 ± 3,1 anos, 91,5% dos ginastas dormiam < 8 horas/noite. Massa corporal média dos adolescentes < normal e irregularidade menstrual em 60%. Ingestão de carboidratos e proteínas diários foi maior do que o recomendado no sexo masculino e menor do que o recomendado no sexo feminino	2C
Tenforde <i>et al</i> (2017) Califórnia (EUA)	Coorte retrospectivo	323 ♀	Classificar risco em atletas colegiais de 16 esportes utilizando o escore de avaliação de risco da tríade da mulher atleta e o risco de desenvolver lesões por BSI	29% das atletas foram classificadas como de risco moderado (25,5%) ou alto (3,8%). Menarca tardia em 22,9%, oligomenorreia em 1/4, ↓DMO em 5,9%, 15,8% fraturas por estresse. Oligo/amenorreia (p= 0,007) e escore de fratura anterior por estresse (p=0,031) são preditores independentes para BSI subsequentes. A maioria dos BSI foi em corredoras de cross-country.	2A
Silva <i>et al</i> (2015) Portugal	Estudo transversal	67 ♀	Avaliar a composição corporal, sono, ansiedade e ingestão alimentar de ginastas de elite antes de uma competição internacional.	67,2% das ginastas apresentavam sonolência diurna leve, 77,6% apresentavam má qualidade do sono e 19,4% apresentavam altos níveis de ansiedade pré-competitiva. A maioria relatou baixa EA e baixa ingestão de vitaminas incluindo folato, vitaminas D, E e K; e minerais, incluindo cálcio, ferro, boro e magnésio (p < 0,05).	2C
Sokoloff <i>et al</i> (2015) Massachusetts	Estudo transversal	184 ♀	Comparar a relação entre distúrbios alimentares e problemas ósseos em atletas EU, OAA e não atletas	Atletas OAA apresentaram escores da DMO < EU. RCE e DT > na OAA que na EU (p < 0,05); A RCE foi maior na OAA em relação a não atletas.	2B
Melin <i>et al</i> (2014) Dinamarca	Ensaio clínico	40 ♀	Examinar associação entre EA, disfunção menstrual (DM) e metabolismo energético e a prevalência de condições associadas à tríade em atletas de alto impacto	Atletas com EA baixo/reduzido apresentaram < RMR, assim como atletas com DM em comparação com eumenorreicas. As condições encontradas foram: 63% EA baixo /reduzido, 25% ED, 60% DM, 45% prejuízo para a saúde óssea e 23% tiveram todas as 3 condições da tríade. 53% apresentaram baixa RMR. 25% hipercolesterolemia e 38% hipocitocemia.	1A
Parmigiano <i>et al</i> (2014) Brasil	Estudo transversal	148 ♀	Propor a inclusão de investigação ginecológica durante a avaliação de atletas antes das competições.	50% dos participantes relataram intervalos menstruais irregulares, 18,2% perda urinária, 15% apresentaram risco aumentado de distúrbios alimentares, 89,9% não conheciam a ocorrência de incontinência urinária em atletas e não sabiam que eram suscetíveis à tríade da mulher atleta.	2C
Barrack <i>et al</i> (2014) Califórnia	Coorte prospectivo	259 ♀	Relacionar o risco de desenvolver BSI com a presença de fatores de risco descritos pela tríade da mulher atleta	10,8% sofreram BSI. Ocorreu BSI em 46% das que praticam >12 h/semana de exercício intencional, escore Z de DMO <-1,0 e exibiram 3 a 4 dos seguintes itens: IMC <21,0 kg/m ² , oligo ou amenorreia, restrição alimentar elevada e/ou participação em atividade esportiva que requer magreza. O risco de BSI ↑ de 15% a 20% para FR único e para 30% a 50% para combinados.	2B
Silva <i>et al</i> (2014) Portugal	Estudo transversal	67 ♀	Avaliar a ingestão alimentar e a composição corporal de atletas de elite antes de um evento de competição	Ginastas apresentaram baixa disponibilidade de energia (EA; 31,5 ± 11,9 kcal/kg de massa livre de gordura/dia) e ↓gordura corporal. Foram relatadas baixa ingestão de ácido pantotênico, folato, vitaminas D, E e K e de minerais, incluindo cálcio, ferro e magnésio. Ingestão de tiamina, riboflavina, niacina, vitaminas A, B6, B12, C, manganês e zinco acima do adequado (p < 0,05).	2C
Gibbs <i>et al</i> (2014) Califórnia (EUA)	Estudo transversal	437 ♀	Determinar o risco de baixa DMO em ♀ praticantes de exercício físico com múltiplos fatores de risco da tríade	Idade= 18±3,5 anos. Oligo/amenorreia=42,8%; menarca tardia=13,3%; ↓peso= 13,7%; ↓DMO=11,4%. Menarca tardia e IMC foram associados à % de ↓DMO (escore z <-1), 55% e 54%, respectivamente. Com ↓DMO (z > -2), 14% e 16%. Número cumulativo de FR da tríade associou-se a > risco de ↓DMO, sugerindo associação dose-resposta entre o número de FR e DMO	2C
Singhal <i>et al</i> (2014) Massachusetts (EUA)	Estudo transversal	90 ♀	Avaliar a composição corporal, parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos de jovens atletas (43 OAA e 24 EU) e 23 não atletas	Idade: 14-21 anos. O IMC da OAA < EU. Pressão sistólica, temperatura e pulso < nas OAA. O AST foi > nos 2 grupos de atletas, enquanto a ALT foi > nas OAA do que nas EU e não atletas. A gordura total e regional < nas OAA. A atividade atlética está associada a AST mais alto, enquanto a disfunção menstrual é associada à < gordura e > ALT. Transaminases mais altas associadas < gordura.	2C
Field <i>et al</i> (2011) EUA	Coorte prospectivo	6831 ♀	Identificar preditores de fratura de estresse entre meninas adolescentes durante período de 7 anos	Idade=9-15 anos; 3,9% (267) ♀ desenvolveram fratura de estresse. Independentemente da idade, a idade da menarca, histórico familiar de fratura e hrs/sem. de atividade de baixo e moderado impacto, corrida, basquete e ginástica foram preditores significativos de desenvolvimento de uma fratura por estresse.	2A

RED-S=Deficiência relativa de energia no esporte; DMO= densidade mineral óssea; LS= coluna lombar; TB= corpo todo; BSI= lesão por estresse ósseo; RG= ginástica rítmica de elite; OA= oligomenorreica com peso normal; EA= disponibilidade de energia; RCE= restrição alimentar cognitiva; DT= unidade de magreza; OAA= atleta oligomenorreica; EU= atleta eumenorreica; FR= fator de risco; AST= aspartato aminotransferase; ALT= alanina aminotransferase

Os resultados dos estudos selecionados apontaram que as complicações da RED-S mais importantes são aquelas relacionadas às alterações menstruais, à alimentação e composição corporal e à redução da

densidade mineral óssea com consequente aumento do risco de fraturas.

Em relação às alterações menstruais, Melin *et al.* desenvolveram um ensaio clínico na Dinamarca, com a participação de 40 mulheres atletas. Verificaram que até 59% das atletas apresentaram baixo metabolismo basal (RMR)³. O grupo com disponibilidade de energia (EA) ideal apresentou RMR 7% maior que os grupos com EA reduzida ou baixa. Além disso, 23% demonstraram as três manifestações da tríade, e condições como distúrbios alimentares, prejuízos na saúde óssea, hipercolesterolemia e hipoglicemia³.

Dentre as principais complicações relacionadas à RED-S, Silva *et al.* por meio de três estudos transversais realizados com atletas de elite avaliaram a composição corporal e questões comportamentais como sono, ansiedade e ingestão/comportamento alimentar em períodos pré-competitivos⁶⁻⁸. No estudo mais atual, Silva *et al.* estudaram 61 meninas e 21 meninos acrobatas com média de idade entre $12,8 \pm 3,1$ anos. Em ambos os sexos houve diminuição na duração do sono das atletas de 35 a 55 minutos em comparação a não atletas, mesmo nos finais de semana. Além disso, como os dados foram coletados durante o período competitivo, 8,5% dos participantes estavam acima do peso e 2,4% eram obesos, o que traz uma nova visão para treinadores, juízes, médicos e nutricionistas, por parecer contraditório considerando o caráter estético da ginástica⁶.

No estudo de 2016, Silva *et al.* com 67 atletas de alta performance na faixa de $18,7 \pm 2,9$ anos de idade, também constataram duração do sono reduzida (< 8 horas) em 56,7% das atletas com uma variação de 30 minutos a menos, mesmo nos finais de semana. O desempenho das ginastas foi positivamente correlacionado com a duração do sono⁷. Ginastas com piores pontuações sofriam claramente de sonolência diurna leve, pois a duração do sono era significativamente menor do que as ginastas com as melhores pontuações, o que mostra os possíveis efeitos deletérios da sonolência sobre o desempenho. No entanto, o desempenho das ginastas correlacionou-se negativamente com a EA, uma vez que observaram baixa EA em ginastas com as melhores pontuações, devido ao maior gasto energético durante as sessões de treinamento e às demandas da competição⁷. A ingestão de micronutrientes maior nas ginastas com as melhores pontuações. No entanto, ambas as faixas etárias apresentaram ingestão significativamente inadequada de micronutrientes

essenciais, água e fibras, com exceção da ingestão de magnésio e ferro⁷.

Silva *et al.* (2015), também identificaram baixo percentual de gordura, baixo metabolismo basal e baixa disponibilidade de energia (EA) entre as atletas, sendo que o grupo mais velho mostrou EA preocupante (ligeiramente inferior a 30 kcal/kg de massa livre de gordura/dia) e apenas 9,7% deles relataram EA superior a 45 kcal/kg de massa livre de gordura/dia, porém o baixo metabolismo basal reduziu principalmente o grupo mais jovem de atletas⁸.

Skoloff *et al.* observaram em estudo transversal com 184 atletas femininas de 14-25 anos, maior restrição alimentar cognitiva entre as atletas oligomenorreicas (OAA) em comparação a não atletas (NA), associada à baixa densidade mineral óssea da coluna inferior, mesmo após o controle da idade, IMC, duração da amenorreia e status do cortisol (skoloff 2015). Da mesma forma, o coorte prospectivo de Nose-Ogura (2019) realizado no Japão com 390 atletas femininas, divididas em grupos de adolescentes e um grupo de 20 anos, identificou que atletas com deficiência nutricional, independentemente da condição menstrual, apresentaram metabolismo mineral ósseo desequilibrado, causando maior catabolismo ósseo e menor formação óssea⁴. Além disso, cada componente da tríade da mulher atleta foi identificado como fator de risco para fratura por estresse ósseo apenas entre atletas adolescentes. Outros fatores de risco encontrados foram idade da menarca, tempo de treinamento, histórico de fraturas por estresse e o escore cumulativo de risco de fratura por estresse⁴.

Singhal *et al.* (2015) examinaram os parâmetros hemodinâmicos, hematológicos e enzimas hepáticas em atletas com peso normal e não atletas entre 14 e 21 anos. Atletas eumenorreicas (EU) apresentaram menor percentual de gordura corporal e maior massa magra do que os não atletas, consistente com os efeitos conhecidos do treinamento de resistência na composição corporal¹. No entanto, 35% das atletas oligomenorreicas (OAA) com peso normal apresentaram distúrbios alimentares, IMC, porcentagem de peso ideal (PI) e gordura total e regional menores em relação às eumenorreicas¹. Em relação à bioquímica das participantes, AST foi elevado em ambos os grupos de atletas em comparação aos não atletas, e ALT (mais preditivo de lesão de hepatócitos) foi maior na OAA do que na EU e não atletas. 18,6% dos OAA tinham níveis de ALT acima do normal. Ambas as transaminases foram inversamente associadas à gordura corporal em indivíduos com peso normal¹.

Com a proposta de incluir uma investigação ginecológica prévia à participação esportiva de atletas femininas, Parmigiano *et al.* estudaram 148 atletas e identificaram irregularidade menstrual, distúrbios alimentares, além de incontinência urinária subdiagnosticados nas atletas⁹.

DISCUSSÃO

Analisando os resultados, se observa em todos os estudos, grupos de atletas com prejuízos à saúde relacionados à RED-S.

O primeiro ponto a se destacar está relacionado à disponibilidade de energia (EA). Para atletas de elite, manter disponibilidade energética adequada é muito importante para manter altos níveis de desempenho e saúde a longo prazo⁸. No entanto, muitas atletas do sexo feminino, especialmente praticantes de esportes que requerem um corpo magro e atletas de resistência, apresentaram barreiras importantes para atender aos requisitos desejáveis à saúde, muitas vezes levando a medidas desesperadas e extremamente prejudiciais^{3,8}. Os estudos de Melin *et al* (2014), Silva *et al* (2014,2015) e Sokoloff *et al* (2015) identificaram grupos de atletas com baixa EA, sendo que muitas apresentavam transtornos alimentares. O mais comum foi o transtorno alimentar não especificado (EDNOS)³. Além disso, um em cada 10 atletas com EDNOS costumava vomitar para regular seu peso, enquanto nenhuma outra técnica patológica, como diuréticos ou laxantes, foi utilizada³.

Nos estudos de Silva *et al.*⁶⁻⁸, adolescentes apresentaram baixo metabolismo energético em repouso devida a baixa disponibilidade de energia associada à alta demanda de energia dos treinamentos, assim como o estudo de Melin *et al.* (2014) que identificou grupos com disponibilidade de energia (EA) ideal apresentando RMR 7% maior que os grupos com EA reduzida ou baixa^{3,6}. Presume-se atualmente que o exercício físico leve à regulação homeostática fisiológica favorável do sono, seja responsável pela intensidade de ondas do sono, ajude a estabilizar o ritmo circadiano e reduzir a sonolência diurna⁶. De forma concordante, observamos nos três estudos de Silva *et al.*, grupos de atletas adolescentes apresentando distúrbios do sono e sonolência diurna associados a deficiências nutricionais e baixa disponibilidade de energia⁶⁻⁸.

A ingestão de micronutrientes foi maior nas ginastas com as melhores pontuações, demonstrando a importância do estado nutricional adequado em

relação a melhores desempenhos⁸. Carboidratos e proteínas encontradas foram inferiores às taxas adequadas para adolescentes do sexo feminino, ao contrário das fontes de gordura, que foram acima do normal no mesmo grupo. No entanto, o grupo do sexo masculino apresentou ingestão de carboidratos e proteínas acima do recomendado⁶. Todos os grupos de ginastas apresentaram ingestão inadequada de micronutrientes essenciais, com exceção do fósforo em crianças do sexo feminino, tiamina em adolescentes do sexo feminino, vitamina B-12 em crianças do sexo masculino e ferro em adolescentes do sexo masculino. Cálcio, boro e ácido pantotênico foram os micronutrientes mais significativamente comprometidos. Foram relatados, alto consumo de bolos e biscoitos antes, durante e após o treinamento e falta de ingestão de frutas durante o treinamento⁶. Além disso, a amenorreia se fez presente em 60% das adolescentes do sexo feminino⁶.

Não há consenso sobre os valores ideais de EA em atletas do sexo feminino, no entanto, no estudo de Melin *et al.* (2014) o nível crítico de EA baixo foi definido como <30kcal/kg de massa muscular por dia, e foi demonstrado que existem diferenças individuais no impacto de baixos EA na função endócrina³. Um método mais fácil e menos demorado para estimar o nível de status de energia, em vez do EA, poderia ser o uso de biomarcadores validados. Os biomarcadores sugeridos para serem ligados à tríade incluem níveis baixos de leptina e T3, altos níveis de cortisol e baixa taxa de RMR bem como padrões diurnos alterados de vários hormônios³.

Sabe-se que o estrogênio afeta o metabolismo lipídico, diminuindo o LDL e aumentando o HDL³. Pensando na bioquímica das participantes, Melin *et al.* (2014) identificou entre as atletas perfis inadequados de colesterol sérico, sendo que 38 por cento dos atletas apresentaram colesterol total elevado, achado comum também em pacientes com anorexia nervosa³.

A restrição alimentar cognitiva (RCE) pode ser um estressor crônico, causando elevações de cortisol e inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com efeitos prejudiciais sobre o osso. Embora alguns estudos relatem associações inversas de RCE com densidade mineral óssea (DMO), outros são conflitantes¹⁰. Tal achado foi encontrado nos estudos de Melin *et al.* (2014) e de Sokoloff *et al.* (2015).

Em um modelo de regressão realizado por Singhal *et al.* (2014), os

autores detectaram os níveis da enzima AST associada com o nível de atividade física e ALT com duração da amenorreia, gerando a especulação de que as elevações da ALT estão relacionadas ao estado nutricional e hormonal (estoques com pouca gordura e duração da amenorreia), enquanto as elevações da AST são decorrentes da carga de trabalho muscular (atividade atlética). Isso indica que as elevações da ALT são mais preocupantes em atletas do que as elevações da AST e sugerem nutrição mais pobre e risco de hipogonadismo¹.

Praticantes regulares de exercícios físicos têm frequência cardíaca, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) mais baixas do que os não praticantes de exercício físico, com melhora do tônus parassimpático¹. Alterações semelhantes são observadas com severa privação de energia, como sinais de adaptação metabólica, sendo a hipotensão uma manifestação típica da anorexia nervosa^{1,3}. Todos os processos celulares, incluindo crescimento, termorregulação e reprodução, requerem energia. Assim, nos estados de déficit de energia a energia disponível é direcionada para funções cruciais de manutenção da vida, como temperatura e homeostase da glicose¹. Concordantemente, indivíduos com EA baixa/reduzida, assim como aqueles com distúrbios menstruais (DM), mostraram menor taxa metabólica basal (RMR), PA supina mais baixa e menor frequência cardíaca, sendo a última inversamente relacionada ao nível de atividade física e diretamente proporcional à gordura corporal^{3,10}. Além disso, Singhal *et al.* (2014) encontraram temperaturas mais baixas entre as atletas oligomenorreicas e associação inversa entre a PAS e a duração da amenorreia, consistente com as associações relatadas de hipoestrogenismo com menor pressão arterial e frequência cardíaca em praticantes de exercício. Assim, baixa pressão arterial sistólica em atletas oligomenorreicas pode ser mediada por disfunção menstrual e hipoestrogenismo, e não por exercício ou déficit nutricional¹.

Os distúrbios menstruais são comuns entre atletas do sexo feminino e variam de anovulação e defeitos na fase lútea, para oligomenorreia/amenorreia hipotalâmica funcional^{3,6}. No ensaio clínico de Melin *et al.* (2014) observaram baixos níveis de leptina entre atletas com DM sendo sugeridos como importante modulador da função ovulatória³. Além disso, indivíduos com EA reduzida apresentaram níveis mais baixos de LH em comparação com aqueles com EA atual ideal, e a RMR foi 6% maior nos indivíduos eumenorreicos em comparação

com os indivíduos com alterações menstruais. Além disso, estudos afirmam que a atividade do neurônio GnRH e a pulsatilidade do LH são reguladas pela disponibilidade de glicose no cérebro, da mesma forma, no presente estudo os indivíduos com transtornos menstruais apresentaram menor glicemia em comparação aos indivíduos eumenorreicos³.

Uma revisão da literatura que avaliou a influência da participação esportiva na saúde óssea em atletas durante a segunda e terceira décadas de vida sugeriu que esportes de alto impacto e multidirecionais, como ginástica, vôlei e esportes de bola, incluindo basquete, geram ganhos em densidade mineral óssea (DMO) e geometria, em comparação com esportes de baixo impacto, como corrida à distância ou esportes sem impacto de ciclismo ou natação¹¹. Da mesma forma os atletas de resistência no estudo de Melin *et al* (2014), principalmente corredores, triatletas, atletas de baixo impacto (como corrida de média e longa distância) e esportes sem impacto (como natação), não apresentaram mesmo efeito positivo na DMO que o treinamento de alto impacto (por exemplo, ginástica) ou o treinamento de impacto ímpar (por exemplo, futebol)^{3,11}.

Estudos anteriores mostram que atletas com deficiência nutricional, independentemente da condição menstrual, mostram metabolismo mineral ósseo desequilibrado, resultando em mais absorção óssea do que em formação óssea⁴. Além disso, como o estradiol (E2) suprime a absorção óssea por osteoclastos, atletas com baixos níveis de E2 causados por amenorreia ou menarca tardia mostram aumento da absorção óssea. Portanto, como os ossos ainda estão se formando em atletas adolescentes, a renovação óssea pode ser afetada acentuadamente por baixa EA e baixos níveis de E2⁴.

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento de uma lesão por estresse ósseo envolvem componentes genéticos, hormonais, biomecânicos, musculoesqueléticos, metabólicos, de treinamento e de nutrição. Irregularidades estruturais e biomecânicas podem levar à distribuição desequilibrada dos impactos ao osso e aumentar o risco de fratura em vários locais ósseos¹². Concordando com esta, o estudo de Skoloff *et al.* (2015) observou baixa DMO em atletas oligomenorreicos comparado a não atletas. Além disso, Barrak *et al.* (2014) e Noose-Ogura *et al* (2019) identificaram elevação na porcentagem de mulheres ativas que sofreram lesão por estresse ósseo a medida que

apresentavam mais fatores de risco relacionados à tríade da mulher atleta, sendo que, o segundo identificou risco apenas entre as adolescentes^{4,12}.

Este estudo apresenta algumas limitações, como a pequena amostra de participantes envolvidos em alguns estudos e a ampla faixa etária utilizada, que incluiu crianças, adolescentes e mulheres adultas. Em relação a isso, é importante ressaltar a existência de variações fisiológicas entre essas diferentes fases da vida da mulher que foram levadas em consideração. Além disso, como se trata de uma síndrome complexa e multifatorial, foi necessária a avaliação de muitos aspectos endocrinometabólicos o que dificultou o maior aprofundamento em cada um deles.

CONCLUSÃO

Este estudo valoriza a complexidade da RED-S e aponta que as complicações relacionadas à essa síndrome envolvem fatores endocrinometabólicos, físicos, bioquímicos e psicológicos. Entre as principais podemos citar alterações no ciclo do sono, diminuição da pressão arterial sistólica, dislipidemia, diminuição da temperatura corporal, distúrbios menstruais, problemas na saúde óssea, aumento do risco de desenvolver lesões por estresse ósseo, distúrbios alimentares e deficiências nutricionais. Além disso, conclui-se também que a principal faixa etária afetada são as atletas mais jovens, já que ainda não atingiram o pico de maturidade óssea e também por muitas se exercitarem de forma semelhante às mulheres já adultas, desconsiderando as limitações relacionadas à idade.

Por fim, é preciso ressaltar a importância de diagnosticar precocemente esta síndrome em mulheres para que sejam abordadas de forma multimodal, para evitar tais prejuízos à saúde das atletas e aperfeiçoar seu desempenho.

REFERÊNCIAS

- Singhal V, Eguiguren ML, Eisenbach L, Clarck H, Slattery M, Eddy K, *et al.* Body composition, hemodynamic, and biochemical parameters of young female normal-weight oligo-amenorrheic and eumenorrheic athletes and nonathletes. *Ann Nutr Metab.* 2014; 65(4): 264-271.
- Matzkin E, Curry EJ, Whitlock K. Female Athlete Triad: past, present, and future. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23(7): 424-32.
- Melin A, Tornberg ÅB, Skouby S, Moller SS, Sundgot-Borgen J, Faber J, *et al.* Energy availability and the female athlete triad in elite endurance athletes. *Scand*

J Med Sci Sports. 2015; 25(5): 610-22.

Nose-Ogura S, Yoshino O, Dohi M, Kigawa M, Harada M, Hiraike O, *et al.* Risk factors of stress fractures due to the female athlete triad: Differences in teens and twenties. *Scand J Med Sci Sports.* 2019; 29(10): 1501-10.

Brown KA, Dewoolkar AV, Baker N, Dodich C. The female athlete triad: special considerations for adolescent female athletes. *Transl Pediatr.* 2017; 6(3): 144-9.

Silva MG, Silva HH, Paiva T. Sleep duration, body composition, dietary profile and eating behaviours among children and adolescents: a comparison between Portuguese acrobatic gymnasts. *Eur J Pediatr.* 2018; 177(6): 815-25.

Silva MR, Paiva T. Poor precompetitive sleep habits, nutrients' deficiencies, inappropriate body composition and athletic performance in elite gymnasts. *Eur J Sport Sci.* 2016; 16(6): 726-35.

Silva MR, Paiva T. Low energy availability and low body fat of female gymnasts before an international competition. *Eur J Sport Sci.* 2015; 15(7): 591-9.

Parmigiano TR, Zucchi EVM, Araújo MP, Guindalini CSC, Castro RA, Bella ZIKJ *et al.* Avaliação ginecológica pré-participação da mulher atleta: uma nova proposta. *einstein.* 2014; 12(4): 459-66.

Cano Sokoloff N, Eguiguren ML, Wargo K, Ackerman KEA, Baskaran C, Singhal V, *et al.* Bone parameters in relation to attitudes and feelings associated with disordered eating in oligo-amenorrheic athletes, eumenorrheic athletes, and nonathletes. *Int J Eat Disord.* 2015; 48(5): 522-6.

Tenforde AS, Carlson JL, Sainani KL, Chang AO, Kim JH, Golden NH, *et al.* Sport and Triad Risk Factors Influence Bone Mineral Density in Collegiate Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2018; 50(12): 2536-43.

Barrack MT, Gibbs JC, De Souza MJ, Williams NI, Nichols JF, Rauh MJ, *et al.* Higher incidence of bone stress injuries with increasing female athlete triad-related risk factors: a prospective multisite study of exercising girls and women. *Am J Sports Med.* 2014; 42(4): 949-58.

Field AE, Gordon CM, Pierce LM, Ramappa A, Kocher MS. Prospective study of physical activity and risk of developing a stress fracture among preadolescent and adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165(8): 723-8.

Gibbs JC, Nattiv A, Barrack MT, Williams NI, Rauh MJ, Nichols JF, *et al.* Low bone density risk is higher in exercising women with multiple triad risk factors. *Med Sci Sports Exerc.* 2014; 46(1): 167-76.

Tenforde AS, Carlson JL, Chang A, Sainani KL, Shultz R, Kim JH, *et al.* Association of the Female Athlete Triad Risk Assessment Stratification to the Development of Bone Stress Injuries in Collegiate Athletes. *Am J Sports Med.* 2017; 45(2): 302-10.